

Ferdinand Bohlmann und Heinz Mönch

Polyacetylenverbindungen, 169¹⁾

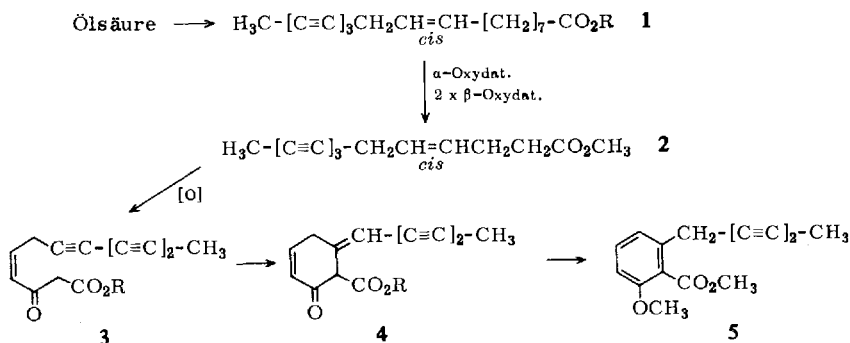
Synthese des Frutescins unter biogeneseähnlichen Bedingungen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 17. April 1969)

Der Hauptinhaltsstoff von *Chrysanthemum frutescens* L. wird nach dem Vorbild der biogenetischen Bildung synthetisch dargestellt. Struktur und Konfiguration der Zwischenprodukte sowie der Mechanismus der für die Aromatisierung entscheidenden Chlorierung werden diskutiert.

Vor einiger Zeit haben wir gezeigt, daß der Hauptinhaltsstoff von *Chrysanthemum frutescens* L. — das Frutescin (**5**) — biogenetisch auf folgendem Wege gebildet wird²⁾:



Der entscheidende Schritt hierbei ist die innermolekulare *Michael*-Addition (**3** → **4**).

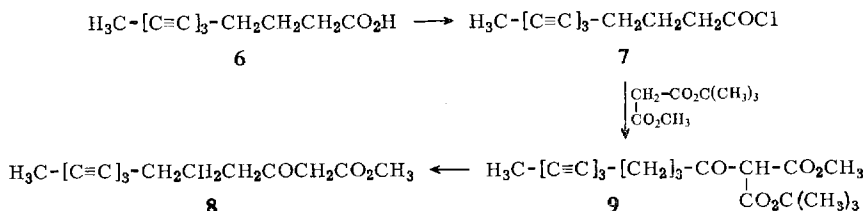
Obwohl das Frutescin bereits synthetisch dargestellt worden ist³⁾, war es interessant, die Frage zu untersuchen, ob diese Reaktion auch präparativ für die Synthese derartiger Verbindungen brauchbar ist. Die Darstellung von **3** mit *cis*-konfigurierter Doppelbindung ist wenig hoffnungsvoll, zumal damit zu rechnen ist, daß beim Versuch der Cyclisierung in Gegenwart eines Protonenacceptors sofort Isomerisierung zum *trans*-Isomeren auftreten wird. Wir haben daher zunächst die entsprechende Dihydroverbindung **8** aufgebaut.

¹⁾ 168. Mittell.: F. Bohlmann und P. Hänel, Chem. Ber. 102, 3293 (1969), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann, R. Jente, W. Lucas und H. Schulz, Chem. Ber. 100, 3183 (1967); F. Bohlmann, R. Jente und R. Reinecke, ebenda 102, 3283 (1969).

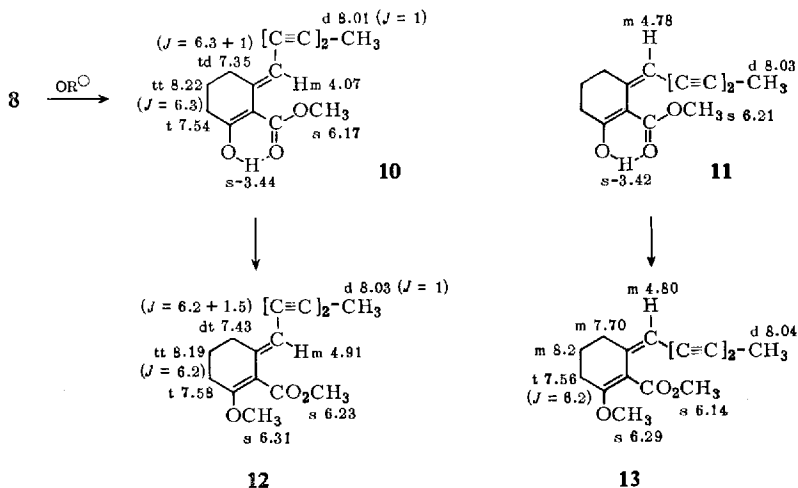
³⁾ F. Bohlmann, K.-D. Albrecht und G. Schmidt, Chem. Ber. 99, 2822 (1966).

Ausgehend von **6** erhält man über das Säurechlorid **7** durch Malonestersynthese den Ketoester **8**:



Die Reaktion mit dem Tetrahydropyranoxyester führt zu einem Produkt, das sehr viel schlechter zu reinigen ist.

Nach verschiedenen Vorversuchen zeigte sich, daß die Cyclisierung von **8** mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid gelingt. Man erhält ein Gemisch der beiden *cis-trans*-isomeren Ester **10** und **11**, die beide vollständig in der Enolform vorliegen. Die Methylierung mit Diazomethan liefert die beiden kristallisierten Äther **12** und **13**.



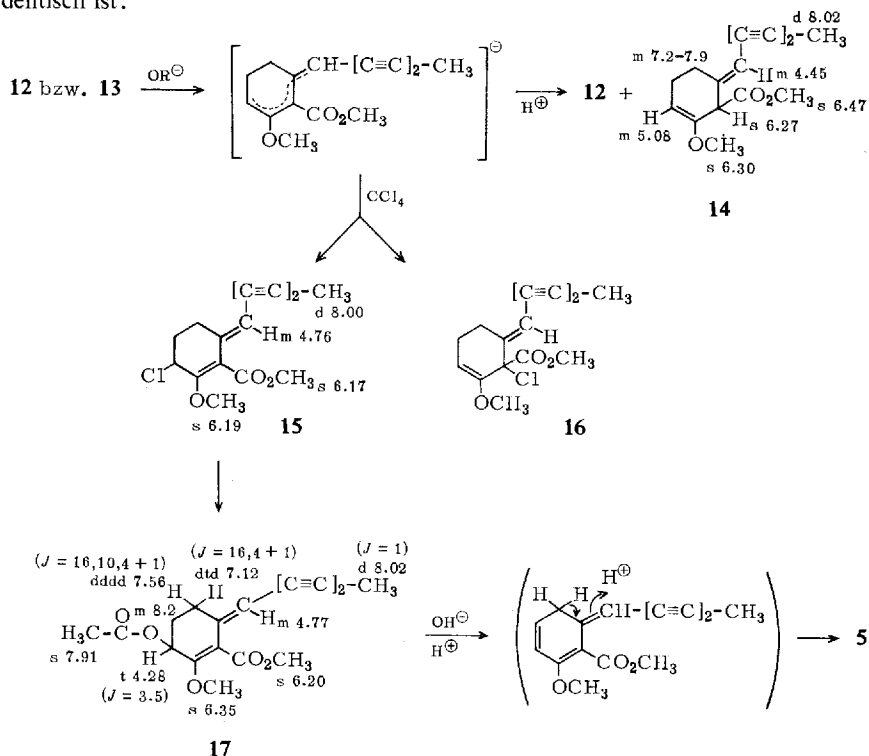
Die Konfigurationszuordnung bereitet gewisse Schwierigkeiten. Die höhere UV-Extinktion von **12** spricht für die *trans*-Konfiguration. Für die gleiche Zuordnung sprechen die Lagen der allylischen Ringprotonen- und der Estermethyl-Signale. Bei **12** gelangen die allylischen Ringprotonen und bei **13** die Estermethylprotonen in den „deshielding“-Bereich der Diin-Gruppierung. Dagegen liegt bei **13** auch das Signal für das vinyliche Proton tiefer, was nur verständlich ist, wenn für die Lage die *trans*-Stellung zur *O*-Methylgruppe entscheidend ist und das vinyliche Proton aus sterischen Gründen nicht klar im „deshielding“-Bereich der Carbonylgruppe liegt.

Bei **10** und **11** wird dagegen die Situation durch die Wasserstoffbrücke so weit verändert, daß jetzt das Signal des vinylichen Protons bei **10** deutlich bei tieferem Feld und somit offenbar im „deshielding“-Bereich der Estergruppe liegt.

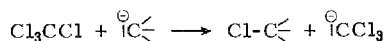
Zur Überführung von **12** bzw. **13** in Frutescin (**5**) haben wir zunächst verschiedene Dehydrierungsmittel eingesetzt (Palladium/Kohle, Chloranil, Dicyandichlorchinon).

In allen Fällen werden jedoch keine definierten Reaktionen beobachtet. Wir haben daher verschiedene Substitutionsreaktionen untersucht. Mit *N*-Brom-succinimid erhält man neben Ausgangsmaterial nur Dibromide. Selendioxid in Acetanhydrid liefert ebenfalls nur in schlechter Ausbeute ein Gemisch verschiedener *O*-Acetate. Diese Ergebnisse sind nicht überraschend, da anzunehmen ist, daß keine allylische Methylengruppe bevorzugt reagieren wird.

Wir haben daher untersucht, ob evtl. die Anionen von **12** bzw. **13** in die Halogenide überführbar sind. Setzt man **12** bzw. **13** in Dimethylsulfoxid mit Kalium-*tert*-butylat um und zersetzt anschließend mit Essigsäure, so erhält man neben **12** als weiteres Isomeres **14** im Verhältnis 1 : 2. Dieses Ergebnis zeigt, daß tatsächlich ein Anion gebildet wird. Gleichzeitig wird dadurch die Konfigurationszuordnung gestützt, da das nach Kalottenmodell-Betrachtungen offensichtlich instabilere **13** in **12** übergeführt wird. Wir haben zunächst versucht, das Anion von **12** mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff zu bromieren. Zu unserer Überraschung erhält man dabei jedoch nicht die Bromide sondern die Chloride. Demnach muß CCl_4 als Chlorierungsreagenz gedient haben. In der Tat läßt sich das Anion von **12** in ca. 60proz. Ausbeute mit CCl_4 in ein Gemisch der Chloride **15** und **16** überführen, die durch Dünnschichtchromatographie trennbar sind (Verhältnis 3 : 1). Durch Umsetzung mit Kaliumacetat in Dimethylformamid erhält man das Acetat **17** (aus **15**), während **16** nicht reagiert. Das Acetat liefert nach Verseifung und Wasserabspaltung Frutescin (**5**), das mit dem Naturstoff identisch ist:



Inzwischen haben wir an verschiedenen anderen Beispielen zeigen können, daß CCl_4 evtl. allgemein als Chlorierungsmittel für Anionen benutzt werden kann. Offenbar wird aus CCl_4 durch die Anionen ein Chlor-Kation abgespalten:



Definierte Folgereaktionen des gebildeten Trichlormethyl-Anions haben wir bisher nicht beobachtet.

Abschließend läßt sich feststellen, daß die gelungene Cyclisierung von Dihydro-3 (8) das angegebene Biogeneschema für 5 und ähnliche Verbindungen stützt. Die präparativ zweifellos schwierige Cyclisierung der *cis*-Verbindung 3 dürfte enzymatisch nicht so problematisch sein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Äther mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 bzw. CHCl_3 mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 mit TMS als innerem Standard mit dem Varian HA 100 und die Massenspektren mit dem MS 9 der Firma AEI aufgenommen. Für die Chromatographie benutzte man Al_2O_3 (Akt.-St. II, schwach sauer) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254. Die Analysen wurden mit dem C,H,N-Analyser der Firma Hewlett-Packard ausgeführt.

Undecatriin-(5.7.9)-säure-(1) (6): 30 mMol *Hexin-(5)-säure-(1)*⁴⁾, 150 mg Cu_2Cl_2 , 300 mg *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 15 ccm 50proz. *Äthylamin*-Lösung in 60 ccm Methanol versetzt man unter N_2 bei 0° unter Rühren innerhalb von 40 Min. mit 30 mMol *1-Brompentadiin-(1.3)* in 10 ccm THF. Anschließend versetzte man mit Wasser, ätherte aus, neutralisierte die wäbr. Phase mit verd. Schwefelsäure und nahm die Säuren in Äther auf. Aus Methanol/Wasser erhielt man blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 130°, Ausb. 40%.

IR: $-\text{CO}_2\text{H}$ 3460–2400, 1705; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2210/cm.

UV: λ_{max} 309, 306, 296, 286, 279, 268, 253, 240, 210 m μ . ($\epsilon = 164, 164, 248, 315, 215, 305, 214, 122, 147000$).

NMR: $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$ s τ 8.05 (3); $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ t 7.50 (2) ($J = 6$ Hz), tt 8.11 (2) ($J = 6$ und 6), t 7.61 (2) ($J = 6$), s 1.1 (1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (174.2) Ber. C 75.84 H 5.79 Gef. C 75.55 H 5.88

Durch Veresterung von weiterem Produkt in der Mutterlauge mit *Diazomethan* konnten noch 15% als *Methylester* isoliert werden. Farbloses Öl, Sdp._{0.01} 90° (Luftbadtemp.).

UV: λ_{max} 210 m μ ($\epsilon = 148000$).

IR: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1750; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230/cm.

NMR: s τ 8.03 (3), t 7.62 (4) ($J = 6$ Hz), m 8.10 (2), s 6.37 (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188.2) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.85 H 6.46

Durch Verseifung mit methanol. Kalilauge erhielt man 6, Ausb. 80%.

⁴⁾ K. Schulte und K. Reiss, Chem. Ber. 86, 777 (1953).

Tridecatriin-(7.9.11)-on-(3)-säure-(1)-methylester (8): 100 mMol **6** in 100 ccm Benzol und 0.2 ccm Pyridin versetzte man unter Rühren mit 120 mMol *Thionylchlorid*. Nach 10 Stdn. wurde eingedampft und der Rückstand (**7** als farbloses Öl) ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

IR: $-\text{COCl}$ 1805; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2235/cm.

NMR: s τ 8.03 (3), t 7.58 (2) ($J = 7$ Hz), m 8.1 (2), t 6.97 (2) ($J = 7$).

100 mMol rohes **7** tropfte man zu einer Lösung der *Magnesiumverbindung* aus 100 mMol *Malonsäure-methylester-tert.-butylester*⁵⁾ in 10 ccm Methanol und 40 ccm Äther. Nach 3 stdg. Rühren bei 30° wurde auf Eis/verd. Schwefelsäure gegossen, mit Äther extrahiert, nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft und in 100 ccm Benzol aufgenommen. Nach azeotroper Trocknung am Wasserabscheider wurden 0.5 g *p-Toluolsulfonsäure* hinzugegeben und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Den erhaltenen Ketoester reinigte man durch Chromatographie. Mit Äther/Petroläther (1:10) eluierte man **8**, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 51°, Ausb. 65%.

UV: λ_{max} 210 $m\mu$ ($\epsilon = 131000$).

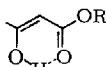
IR: $-\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 1760, 1730, 1665, 1635; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230/cm.

NMR: $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}$ s τ 8.03 (3); $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ t 7.64 (2) ($J = 7$ Hz), tt 8.19 (2) ($J = 7$ und 7), t 7.34 (2) ($J = 7$); $-\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.66 (2), s 6.30 (3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3) Ber. C 73.03 H 6.13 Gef. C 73.21 H 6.17

2-Methoxy-6-[hexadiin-(2.4)-yliden]-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (12 und 13): 10 mMol **8** in 200 ccm Dimethylsulfoxid versetzte man mit einer klaren Lösung von 10 mMol sublimiertem *Kalium-tert.-butylat* in 20 ccm Dimethylsulfoxid und rührte 30 Min. bei 25°. Anschließend versetzte man mit 20 mMol Eisessig und goß in Wasser. Die Reaktionsprodukte nahm man in Äther auf und filtrierte über die 3fache Menge Al_2O_3 mit Äther/Petroläther (1:1). Aus Äther/Petroläther kristallisierte **10**, farblose Kristalle, Schmp. 79°.

UV: λ_{max} 304, (293), (260), 235, 224 $m\mu$ ($\epsilon = 27600, 25000, 7800, 13700, 13700$).

IR:  3200-2600, 1650, 1595; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2240, 2140/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.3) Ber. C 73.03 H 6.13 Gef. C 72.89 H 6.27

Die Mutterlaugen enthalten ca. 15% **11**, das nicht rein isoliert wurde. **10** gab mit *Diazomethan* **12**.

Das Gemisch von **10** und **11** verätherte man in Methanol/Äther mit überschüss. *Diazomethan* 12 Stdn. bei 0°. Die Methyläther trennte man durch Chromatographie (Äther/Petroläther 1:1). Gesamtausb. 50%. **12** und **13** im Verhältnis von ca. 6:1.

12: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 124°.

UV: λ_{max} 314, 241 $m\mu$ ($\epsilon = 34400, 9900$).

IR: $\text{RO}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$ 1710, 1605, 1570; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2210, 2120/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.76 H 6.60 Gef. C 74.06 H 6.65

13: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 138.5°.

UV: λ_{max} 314, 248, (239) $m\mu$ ($\epsilon = 27100, 9500, 8900$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.76 H 6.60 Gef. C 73.87 H 6.74

⁵⁾ H. Lund, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 935 (1934).

Isomerisierung von 12 und 13: Je 70 mg **12** bzw. **13** löste man in 10 ccm Dimethylsulfoxid und rührte 30 Min. mit 50 mg *Kalium-tert.-butylat* bei 25°. Anschließend versetzte man mit Essigsäure und trennte das erhaltene Isomerenmisch durch DC (Äther/Petroläther 2 : 1). Man erhielt jeweils 15 mg **12** und 30 mg **14**.

14: Farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 89°.

UV: λ_{\max} 288.5, 272, 258, 245, 216.5, 210.5 m μ ($\epsilon = 19400, 22800, 11200, 7000, 28100, 35000$).

IR: $-\text{C}=\text{C}-$ 2250; $\text{RO}-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{CH}}$ 1680; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1750/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.76 H 6.60 Gef. C 73.70 H 6.99

Umsetzung von 12 und 13 mit Selendioxid: 524 mg **12** wurden in 15 ccm *Acetanhydrid* unter N_2 auf 80° erwärmt, dann setzte man 130 mg SeO_2 in 0.5 ccm Wasser zu und rührte 1 Stde. bei 80–90°. Das Reaktionsgemisch gab nach Chromatographic 110 mg eines Gemisches verschiedener *Acetate*, die nicht völlig trennbar waren. Man kochte das Gemisch 2 Stdn. in Methanol mit 10 mg *o-Toluolsulfonsäure*. Das Reaktionsprodukt wurde durch DC (Äther/Petroläther 2 : 1) aufgetrennt. Man erhielt 12 mg **5**.

2-Methoxy-3-acetoxy-6-[hexadiin-(2,4)-yliden]-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-methylester (17): 2 mMol **12** bzw. **13** in 25 ccm Dimethylsulfoxid versetzte man unter N_2 und Rühren mit 2.1 ccm *Kalium-tert.-butylat*-Lösung (2 mMol). Anschließend rührte man 1 Stde. mit 1.5 ccm CCl_4 bei 25°. Die neutralgewaschene Lösung wurde eingedampft und das Reaktionsprodukt durch DC (Äther/Petroläther 2 : 1) gereinigt. Man erhielt in 60proz. Ausbeute nicht völlig getrennt **15** und **16**. **15:** MS: M^+ 280 und 278. UV: λ_{\max} 321 m μ .

Man löste das Gemisch in 8 ccm Dimethylformamid und erwärmte 1 Stde. unter N_2 mit 1 g *Kaliumacetat* auf 100°. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf und trennte die Reaktionsprodukte durch DC (Äther/Petroläther 2 : 1). Die polaren Anteile ergaben in 40proz. Ausb. **17**, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 107.5–108.5°.

UV: λ_{\max} 315, 244 m μ ($\epsilon = 33900, 10500$).

IR: $-\text{C}=\text{C}-$ 2240, 2150; $-\text{OAc}$ 1750; $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 1735/cm.

MS: M^+ *m/e* 302 (100%); $\text{M} - \text{OCH}_3$ 271 (22%); $\text{M} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 242 (40%); $242 - \text{CH}_3\text{OH}$ 210 (23%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (302.3) Ber. C 67.54 H 6.00 Gef. C 67.77 H 6.04

Die weniger polaren Anteile enthielten nicht völlig rein erhaltenes **16**, Ausb. 10%.

UV: λ_{\max} 289, 272, 258, 245 m μ .

Frutescin (5): 50 mg **17** verseifte man mit 10 ccm *In methanol*. *Kalilauge* und erwärmte das erhaltene *Carbinol* (IR: $-\text{OH}$ 3610; $-\text{C}=\text{C}-$ 2230, 2150; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740; $\text{>C}=\text{C}<_{\text{OR}}$ 1620/cm) 1 Stde. mit 5 mg *p-Toluolsulfonsäure* in 10 ccm Benzol zum Sieden. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch DC (Äther/Petroläther 1 : 5) und erhielt nach Kristallisation aus Petroläther **5**, farblose Kristalle, Schmp. 69°, keine Depression nach Mischen mit authent. Material, Ausb. 13%. M^+ 242.0943 (ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 242.0944).

UV: λ_{\max} 281.5 m μ ($\epsilon = 3040$).

IR-, NMR- und MS-Spektren identisch mit denen von natürlichem Material.