

Ferdinand Bohlmann und Werner Skuballa

Polyacetylenverbindungen, 175¹⁾

Synthese und Biogenese von Anthemis-Thioäthern

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 3. Februar 1970)



Die Konfigurationen von vier natürlich vorkommenden Thioäthern werden durch Synthese und eine eingehende Analyse der NMR-Spektren sichergestellt. Durch Verfütterung von ³H-markierten **1–4** wird die Biogenese eines Phenylderivates weiter gesichert.

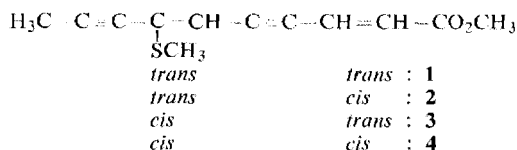
Polyacetylenic Compounds, 175¹⁾

Synthesis and Biogenesis of Anthemis-thioethers

The configurations of four isomeric naturally occurring thioethers are established by synthesis and a detailed analysis of the n. m. r. spectra. By feeding of ³H-labelled **1–4** the biogenesis of a phenylthioether is further confirmed.



Aus verschiedenen Anthemis-Arten haben wir die Thioäther **1**²⁾, **2**³⁾, **3**³⁾ und **4**²⁾ isoliert.



Obwohl die Strukturen weitgehend gesichert waren, schien eine Bestätigung durch Synthesen aller Isomeren wünschenswert. Ausgehend von Tetrolaldehyd (**5**)⁴⁾ und Propargylaluminium (**6**)⁵⁾ erhält man den Alkohol **7**. Anschließend wird **7** über **8** mit Natriummethylmercaptid unter milden Bedingungen in den Thioäther **9** überführt. Chlorierung und Eliminierung liefert den sehr instabilen Thioenoläther **11**.

Die sich nun anschließende Umsetzung der magnesiumorganischen Verbindung von **11** mit Formaldehyd liefert hauptsächlich den *trans*-Alkohol **12**. Um genügend Ausgangsmaterial für die *cis*-Isomeren der Thioenoläther **3** und **4** zu erhalten, haben wir den *trans*-Alkohol **12** durch UV-Bestrahlung zum *cis*-Alkohol **13** isomerisiert.

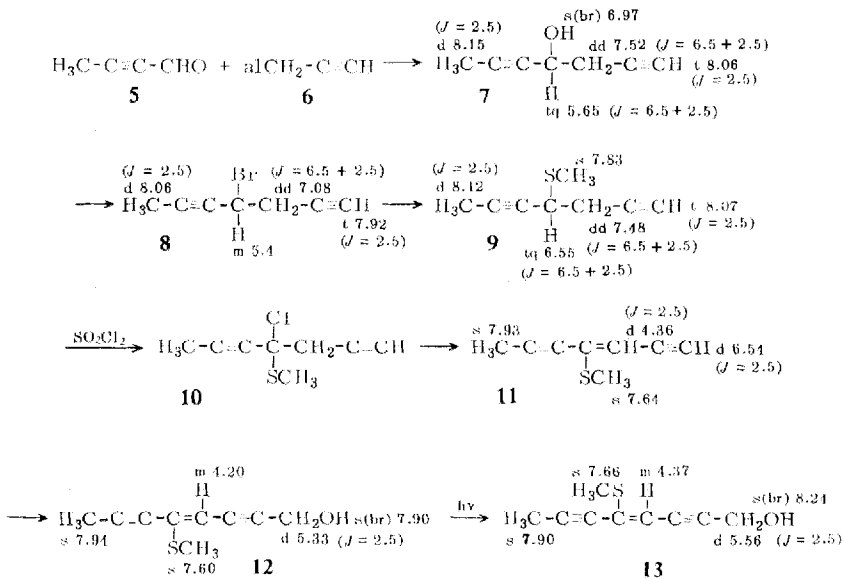
¹⁾ 174. Mittel.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 103, 1879 (1970), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann, K.-M. Kleine, C. Arndt und S. Köhn, Chem. Ber. 98, 1616 (1965).

³⁾ F. Bohlmann, C. Arndt, H. Bornowski und K.-M. Kleine, Chem. Ber. 96, 1485 (1963).

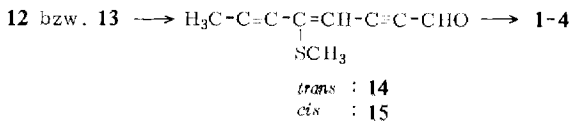
⁴⁾ W. Franke und K. H. Seemann, Dtsch. Bundes-Pat. Nr. 871006, C. 1954, 8444; J. W. Lunt und F. Sondheimer, J. chem. Soc. [London] 1950, 3361.

⁵⁾ M. Gaudemar, Ann. Chimic (XIII) 1, 202 (1956).



Die NMR-Spektren von **12** und **13** erlauben eine eindeutige Konfigurationszuordnung. Beim *trans*-Isomeren **12** liegt das Signal für das olefinische Proton, bedingt durch den Anisotropieeffekt der Dreifachbindung, bei tieferen Feldstärken als beim *cis*-Isomeren.

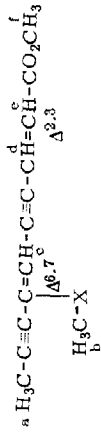
Durch Mangandioxid-Oxydation erhält man aus den Alkoholen **12** und **13** jeweils die entsprechenden Aldehyde, die sofort ohne weitere Reinigung mit Triphenylphosphin-methoxycarbonylmethylen in guten Ausbeuten umgesetzt werden.



Zur eindeutigen Interpretation der Gesetzmäßigkeit der NMR-Spektren haben wir von den vier isomeren Thioenoläthern **1**–**4** die Sulfone dargestellt. Sie sind identisch mit den aus natürlichem Material erhaltenen.

Die NMR-Signale der Thioenoläther und der zugehörigen Sulfone sind in der Tabelle zusammengestellt.

Die Konfiguration der $\Delta^{2,3}$ -Doppelbindung ergibt sich klar aus den Kopplungskonstanten. Die Konfiguration der $\Delta^{6,7}$ -Doppelbindung ist ebenfalls sowohl in den Thioäthern als auch in den Sulfonen klar zuzuordnen. In den Thioenoläthern liegt das Signal des zur SCH₃-Gruppe *cis*-ständigen Protons stets bei höheren Feldstärken als das des *trans*-ständigen Protons. In den Sulfonen wird, bedingt durch Wechselwirkung der SO₂-Gruppe mit einem *cis*-ständigen Proton, das entsprechende Signal sehr viel stärker zu niedrigeren Feldstärken verschoben als bei *trans*-ständigen Wasserstoffen.

NMR-Signale der isomeren Thioäther 1-4 und ihrer Sulfone (τ -Werte)

	$\Delta^{6,7}$	$\Delta^{2,3}$	a	b	c	d	e	f
a) X = S (in CCl_4) 1	<i>trans</i>	<i>trans</i>	s 7.93	s 7.58	d 4.125 ($J = 2.8$ Hz)	dd 3.04 ($J = 16; 2.8$ Hz)	d 3.79 ($J = 16$ Hz)	s 6.27
2	<i>trans</i>	<i>cis</i>	s 7.905	s 7.56	m 4.00	dd 3.62 ($J = 11.2; 3$ Hz)	dd 3.95 ($J = 11.2; 1$ Hz)	s 6.23
3	<i>cis</i>	<i>trans</i>	s 7.88	s 7.64	d 4.28 ($J = 2.5$ Hz)	dd 3.05 ($J = 16; 2.5$ Hz)	d 3.83 ($J = 16$ Hz)	s 6.26
4	<i>cis</i>	<i>cis</i>	s 7.85	s 7.65	d 4.235 ($J = 3$ Hz)	dd 3.775 ($J = 11; 3$ Hz)	d 4.06 ($J = 11$ Hz)	s 6.25
b) X = SO_2 (in CDCl_3) Sulfon von 1	<i>trans</i>	<i>trans</i>	s 7.865	s 6.88	d 3.47 ($J = 3$ Hz)	dd 3.05 ($J = 16; 3$ Hz)	d 3.66 ($J = 16$ Hz)	s 6.22
Sulfon von 2	<i>trans</i>	<i>cis</i>	s 7.87	s 6.81	d 3.35 ($J = 2.8$ Hz)	dd 3.615 ($J = 11.5; 2.8$ Hz)	d 3.825 ($J = 11.5$ Hz)	s 6.23
Sulfon von 3	<i>cis</i>	<i>trans</i>	s 7.80	s 6.95	dm 3.05 ($J = 2.5$ Hz)	dd 3.04 ($J = 16.2; 2.5$ Hz)	dd 3.66 ($J = 16.2; 1$ Hz)	s 6.21
Sulfon von 4	<i>cis</i>	<i>cis</i>	s 7.77	s 6.995	d 3.02 ($J = 2.5$ Hz)	dd 3.66 ($J = 11.5; 2.5$ Hz)	d 3.825 ($J = 11.5$ Hz)	s 6.23

1 g *Natrium* in 60 ccm absol. Äthanol versetzte man bei -50° mit 2 g *Methylmercaptan*. Diese Lösung tropfte man bei 0° zu einer Lösung von 7.15 g **8** in 20 ccm absol. Äthanol. Nach 3 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, ausgeäthert, neutralgewaschen, getrocknet und der Äther i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde mit Petroläther an SiO_2 chromatographiert, farbloses Öl, Ausb. 45% **9**.

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 3320; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2250, 2130/cm.

Zu einer Lösung von 2.06 g **9** in 50 ccm Petroläther ($30-40^{\circ}$) wurde bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 1.3 ccm *Sulfurylchlorid* in 15 ccm Petroläther getropft. Anschließend erhitzte man 1 Stde. zum Sieden und destillierte den Petroläther vorsichtig i. Vak. ab. Der leicht zersetzliche Rückstand (**10**) wurde sofort in 15 ccm absol. Äther gelöst und mit 6 ccm *Dimethylanilin* unter gelegentlichem Erwärmen 3 Stdn. gerührt. Nach Verdünnen mit Äther wurde neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man mit Petroläther an SiO_2 ; hellgelbes leicht zersetzliches Öl, Ausb. 41% **11**.

UV: λ_{max} = 300, 247, 238, 225 m μ .

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 3320; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230, 2100; $\text{CH}_3\text{S}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ 1550/cm.

324 mg **11** in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden bei 0° mit 1.7 ccm einer 1.4 *m* ätherischen *Äthylmagnesiumbromid*-Lösung versetzt. Anschließend erwärmte man 45 Min. zum Sieden. Dann wurden bei 0° unter Rühren *Formaldehyd* im Stickstoffstrom eingeleitet. Man rührte noch 1 Stde. bei Raumtemp., goß auf NH_4Cl /Eis und extrahierte mit Äther. Das Reaktionsprodukt wurde an SiO_2 mit Äther/Petroläther (1:3) chromatographiert. Neben 180 mg unumgesetztem **11** erhielt man 5 mg **13** und 83 mg **12** (21%). Gelbe Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 105° .

UV: λ_{max} = 307.5, 247.5, (239) m μ (ϵ = 14350, 10820, (9940)).

IR: $-\text{OH}$ 3630; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2240, 2200; $\text{CH}_3\text{S}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ 1550/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ (166.2) Ber. C 65.03 H 6.06 Gef. C 64.97 H 6.12

MS: M^+ 166.0445 (ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ 166.0453) (100%); $-\text{CH}_3$ 151 (12), $-\text{OH}$ 149 (9), $-\text{CHO}$ 137 (3), $-\text{SCH}_3$ 119 (11); $151 \rightarrow \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{S}^+$ 83 (21); $151 \rightarrow \text{CO}$ 123 (14); $119 \rightarrow \text{CO}$ 91 (17); $91 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_2$ 65 (17).

5-Methylmercapto-octadiin-(2.6)-en-(4c)-ol-(1) (**13**): 50 mg **12** in 6 ccm Äther bestrahlte man 1 Stde. mit UV-Licht. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand an SiO_2 chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1:3) eluierte man 21 mg **13** und 20 mg **12**.

UV: λ_{max} = 299, 246, (236.5) m μ (ϵ = 9900, 4300, (3500)).

IR: $-\text{OH}$ 3610; $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2225, 2200/cm.

MS: M^+ 166.0460 (ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ 166.0452).

7-Methylmercapto-decadien-(2t.6t)-diin-(4.8)-säure-(1)-methylester (**1**) und *7-Methylmercapto-decadien-(2c.6t)-diin-(4.8)-säure-(1)-methylester* (**2**): 60 mg **12** in 8 ccm Äther wurden unter Rühren portionsweise innerhalb von 3 Stdn. mit 600 mg MnO_2 versetzt. Anschließend wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, abfiltriert und eingedampft. Den Rückstand (**14**) setzte man sofort weiter um.

IR: $\text{OCH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2740, 1665, 2170/cm.

NMR: $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ τ = 7.85 (3); $\text{CH}_3\text{S}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHO}$ δ 7.53 (3), m 4.18 (1), d 0.64 ppm (1) (J = 1 Hz).

60 mg **14** in 10 ccm Benzol versetzte man mit 150 mg *Triphenylphosphin-methoxycarbonylmethylen* und rührte 5 Stdn. bei 60° . Anschließend wurde der Eindampfrückstand an SiO_2 chromatographiert. Mit Äther/Petroläther (1:10) eluierte man zunächst 46 mg **1** und anschließend 8 mg **2** (Gesamtausb. 60%).

1: Gelbe Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 84°.

UV: λ_{\max} = 361.5, 277, (263.5), 240.5 m μ (ϵ = 18600, 7650, (7400), 6900).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2235, 2180; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1735; $\text{RS}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ 1545; *trans*- $\text{CH}=\text{CH}-$ 1615, 965/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (220.3) Ber. C 65.42 H 5.49 S 14.56 Gef. C 65.18 H 5.40 S 14.31

2: Gelbes Öl.

UV: λ_{\max} = 360, 265, 238 m μ .

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2235, 2170; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740; *cis*- $\text{CH}=\text{CH}-$ 1620; $\text{CH}_3\text{S}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ 1550/cm.

MS: M^+ 220.056 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ 220.056).

7-Methylmercapto-decadien-(2t.6c)-diin-(4.8)-säure-(1)-methylester (3) und 7-Methylmercapto-decadien-(2c.6c)-diin-(4.8)-säure-(1)-methylester (4): 40 mg **13** oxydierte man wie oben mit MnO_2 und setzte das erhaltene Rohprodukt (**15**) wie **14** mit dem *Ylen* um. Nach Chromatographie erhielt man zunächst 22 mg **3** und anschließend 5.6 mg **4**, Gesamtausb. 50%.

3: Gelbe Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 48°.

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2235, 2180; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1725; *trans*- $\text{CH}=\text{CH}-$ 1620, 955; $\text{RS}-\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$ 1550/cm.

MS: M^+ 220.056 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ 220.056).

4: Gelbes Öl.

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230, 2180; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740; *cis*- $\text{CH}=\text{CH}-$ 1615; $\text{RSC}=\text{CH}-$ 1545/cm.

MS: M^+ 220.056 (ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ 220.056).

Darstellung der Sulfone von 1-4: Die Thioäther wurden jeweils in 5 ccm absol. Äther mit der $2\frac{1}{2}$ -fachen molaren Menge *Monoperphthalsäure* in Äther versetzt. Nach 30 Min. Erwärmen auf dem Wasserbad neutralisierte man und reinigte die erhaltenen *Sulfone* durch DC (Äther/Petroläther 1:1) und Kristallisation aus Äther/Petroläther.

Sulfon von 1: Farblose Kristalle, Schmp. 97°.

UV: λ_{\max} = 334, 317 m μ (ϵ = 28500, 30500).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2220; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1620; $-\text{SO}_2-$ 1330/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (252.3) Ber. C 57.12 H 4.79 Gef. C 57.41 H 4.82

Sulfon von 2: Farblose Nadeln, Schmp. 98°.

UV: λ_{\max} = 334.5, 317.5, (234) m μ (ϵ = 20300, 22950, (5300)).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2230; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1620; $-\text{SO}_2-$ 1330/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (252.3) Ber. C 57.12 H 4.79 Gef. C 57.16 H 4.76

Sulfon von 3: Farblose Kristalle, Schmp. 109°.

UV: λ_{\max} = 328, 315, (244) m μ (ϵ = 19000, 22000, (9700)).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2210; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1720; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1625; $-\text{SO}_2-$ 1320/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (252.3) Ber. C 57.12 H 4.79 Gef. C 56.97 H 4.86

Sulfon von 4: Farblose Nadeln, Schmp. 62°.

UV: λ_{\max} = (327), 314.5, (245.5), 232 m μ (ϵ = (14850), 17160, (8220), 9630).

IR: $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 2225; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1735; $-\text{CH}=\text{CH}-$ 1615; $-\text{SO}_2-$ 1335/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (252.3) Ber. C 57.12 H 4.79 Gef. C 58.00 H 4.80

Darstellung von [2-³H]-1-4: 30 mg eines Gemisches aus **14** und **15** wurden wie oben mit 75 mg **19** umgesetzt. Ausb. 26 mg [2-³H]-1-4. Auf eine Trennung wurde verzichtet. Spezif. Akt. $5.5 \cdot 10^7$ ipm/mMol.

Fütterung von Anthemis tinctoria L. mit [2-³H]-1-4: 26 mg [2-³H]-1-4 in 0.5 ccm Baumwollsaatöl emulgierte man in 1.2 l Wasser unter Zusatz eines gemischten Saccharosefett-säureesters. In diese Emulsion stellte man 48 Stdn. intakte, voll aufgeblühte Pflanzen. Anschließend wurden die gewaschenen Wurzeln zerkleinert und dreimal mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde an Al₂O₃ chromatographiert. Mit Petroläther/3% Äther eluierte man **18**, welches durch DC weiter gereinigt wurde. Aus Äther/Petroläther erhielt man nach mehrfachem Umkristallisieren 48 mg **18**, Schmp. 71°, spezif. Akt. $8.05 \cdot 10^5$ ipm/mMol. Zur weiteren Sicherung der Aktivität überführte man **18** in das Sulfon, das bis zu konstanten Aktivität aus Äther/Petroläther kristallisiert wurde. Schmp. 105°, spezif. Akt. $8.2 \cdot 10^5$ ipm/mMol.

[40/70]