

Ferdinand Bohlmann und Tilo Burkhardt

Polyacetylenverbindungen, 203¹⁾

Zur Biogenese des Matricariaesters

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

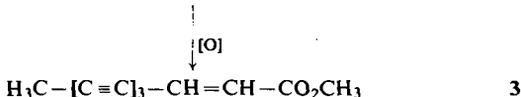
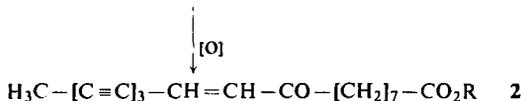
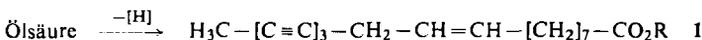
(Eingegangen am 8. Oktober 1971)

Durch Verfütterung von zehn radioaktiv markierten Verbindungen ist die Biogenese des Matricariaesters (6) weitgehend geklärt worden. Die Ergebnisse zeigen, daß 6 nicht analog zum Dehydromatricariaester (3) gebildet wird.

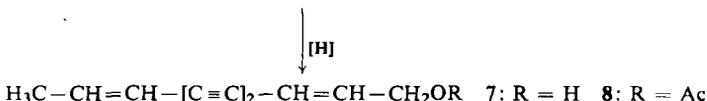
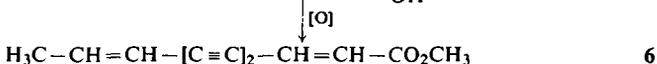
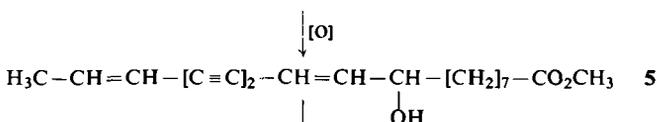
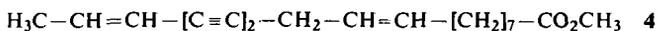
Polyacetylenic Compounds, 203¹⁾. On the Biogenesis of Matricaria Ester

By feeding ten radioactive labelled compounds the biogenesis of matricaria ester (6) has been elucidated widely. The results show that 6 is not formed analogous to dehydromatricaria ester (3).

Neben dem Dehydromatricariaester (3) ist der Matricariaester (6) bei den Compositen sehr verbreitet. Fütterungsversuche haben gezeigt, daß 3 ausgehend von Ölsäure über den Trinester 1²⁾ und das Keton 2²⁾ gebildet wird:

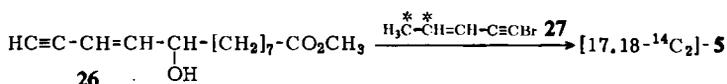
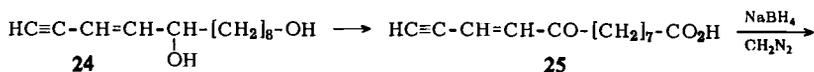


Es war daher naheliegend, daß der Matricariaester (6) analog aus 4 gebildet wird:

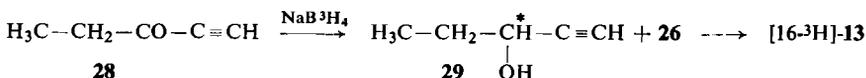


¹⁾ 202. Mittell.: F. Bohlmann und W. Karl, Chem. Ber. 105, 355 (1972).

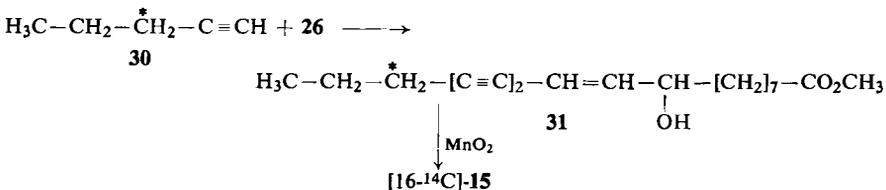
²⁾ F. Bohlmann, R. Jente, W. Lucas, J. Laser und H. Schulz, Chem. Ber. 100, 3183 (1967); H. C. Hummel, Dissertation Techn. Univ. Berlin 1970.



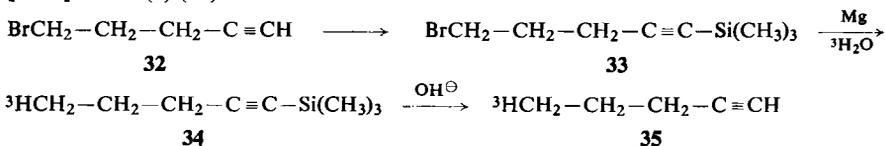
[16-³H]-13 erhält man ähnlich wie [16-³H]-12 auf folgendem Wege, ausgehend von [3-³H]-29 durch Glaser-Kupplung mit 26:



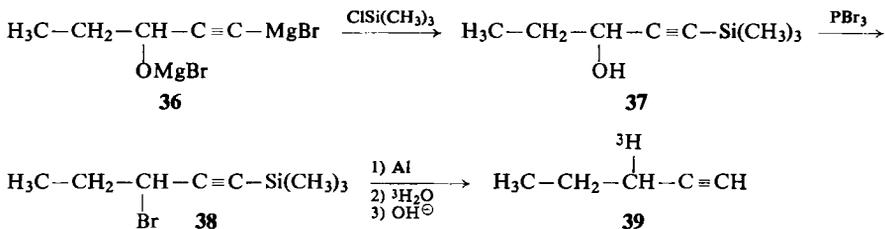
[16-¹⁴C]-15 haben wir durch Glaser-Kupplung von [3-¹⁴C]-30 mit 26 und anschließende Mangandioxid-Oxydation dargestellt:



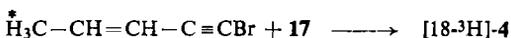
Für die Synthese von [18-³H]- und [16-³H]-14 mußte zunächst [5-³H]- bzw. [3-³H]-Pentin-(1) dargestellt werden. 5-Brom-pentin-(1) wird über die Grignard-Verbindung in die Trimethylsilyl-Verbindung übergeführt, diese erneut in die Grignard-Verbindung, die mit ³H₂O zersetzt wird. Anschließend erhält man durch alkalische Hydrolyse [5-³H]Pentin-(1) (35):



Ähnlich erhält man [3-³H]Pentin-(1), jedoch gelingt hier nicht die Darstellung des entsprechenden Bromsilyl-Derivats aus 3-Brom-pentin-(1). Dieses ist jedoch über die Hydroxy-Verbindung mit Phosphortribromid erhältlich:



Durch Glaser-Kupplung von 35 bzw. 39 mit 17 erhält man schließlich [18-³H]- bzw. [16-³H]-14. Durch Umsetzung von [3-¹⁴C]Pentin-(1) mit 17 erhält man analog [16-¹⁴C]-14. Durch Cadiot-Kupplung von [5-³H]-27 mit 17 erhält man [18-³H]-4:



mit Eis und verd. Schwefelsäure, löste den Ätherextrakt in 50 ccm Methanol und erwärmte 1 Stde. mit 5 ccm 50proz. Schwefelsäure auf 50°. Das erhaltene Diol wurde durch SC (Äther/Petroläther 2 : 1) gereinigt (4 g) und in 170 ccm absol. THF mit 2.93 g $LiAlH_4$ 40 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen und Ausäthern reinigte man den Ätherextrakt durch SC (Äther) und destillierte i. Vak. Sdp._{0,2} 130°. Ausb. 2.3 g **24**.

NMR⁵⁾: d τ 7.12 (1) ($J = 2$ Hz), ddd 4.36 (1) ($J = 16, 2, 2$ Hz), dd 3.75 (1) ($J = 16 + 6$ Hz), d (br) 5.87 (1) ($J = 6$ Hz), m 8.69 (14), t 6.40 (2) ($J = 6$ Hz), s (br) 7.80 (2) (2OH).

2.15 g **24** in 48 ccm Aceton und 12 ccm Wasser versetzte man bei 0° unter Rühren mit 2.82 g CrO_3 in 12 ccm Wasser und 12 ccm 12*n* H_2SO_4 . Nach 5 Min. nahm man in Äther auf. Die erhaltene Ketosäure **25** kristallisierte aus Petroläther, Schmp. 59°, Ausb. 29%.

IR: $HC \equiv C-$ 3310, 2100; CO_2H 1700; CO 1680/cm.

NMR: s τ 6.63 (1), s 3.42 (2), t 7.46 (2) ($J = 7$ Hz), m 8.68 (10), t 7.66 (2) ($J = 7$ Hz), s 0.77 (1).

700 mg **25** in 10 ccm Methanol reduzierte man mit $NaBH_4$ und veresterte das Rohprodukt mit Diazomethan. Den Hydroxyester **26** reinigte man durch SC (Äther/Petroläther 1 : 4), Ausb. 521 mg **26**.

IR: OH 3625, $HC \equiv C-$ 3315, 2120; CO_2CH_3 1750/cm.

NMR⁵⁾: d τ 7.13 (1) ($J = 2.5$ Hz), ddd 4.35 (1) ($J = 16, 2.5, 2$ Hz), dd 3.76 (1) ($J = 16, 6$ Hz), m 5.85 (1), s (br) 8.06 (1) (OH), m 8.70 (12), t 7.71 (2) ($J = 7$ Hz), s 6.36 (3).

Zu 2 mg Cu_2Cl_2 , 12.5 mg $NH_2OH \cdot HCl$ und 0.18 ccm 50proz. Äthylaminlösung in 0.8 ccm Methanol gab man 64 mg **26** in 0.9 ccm THF und tropfte bei 0° in 30 Min. 0.25 mMol [4.5-¹⁴C₂]-**27**⁶⁾ in 0.9 ccm Methanol und 0.5 ccm THF hinzu. Man rührte noch 30 Min. bei 0° und 70 Min. bei 20°, versetzte mit verd. Schwefelsäure und nahm in Äther auf. Den Extrakt reinigte man durch DC (Äther/Petroläther 1 : 1). Ausb. 11 mg [17.18-¹⁴C₂]-**5**; Akt. $4 \cdot 10^6$ tpm.

IR: OH 3640, $-C \equiv C-$ 2150; CO_2R 1750/cm.

NMR: dd τ 8.23 (3) ($J = 6.5 + 1.5$ Hz), dq 3.97 (1) ($J = 15 + 6.5$ Hz), m 4.6 (2), dd 3.68 (1) ($J = 16 + 4.5$ Hz), m 5.82 (1), s (br) 7.11 (1) (OH), m 8.6 (12), t 7.68 (2) ($J = 6$ Hz), s 6.33 (3).

[17.18-¹⁴C₂]-Octadecadien-(9c.16)-diin-(12.14)-säure-(1)-methylester ([17.18-¹⁴C₂]-**4**)⁷⁾: Analog [17.18-¹⁴C₂]-**5** erhielt man aus [4.5-¹⁴C₂]-**27**⁶⁾ und **17** nach DC (Äther/Petroläther 1 : 20) in 42proz. Ausb. [17.18-¹⁴C₂]-**4**, spezif. Akt. $8.9 \cdot 10^8$ tpm/mMol.

NMR⁵⁾: dd τ 8.16 (3) ($J = 6.5 + 1.5$ Hz), dq 3.80 (1) ($J = 15 + 6.5$ Hz), dm 4.48 (1) ($J = 15$ Hz), dm 7.00 (2), m 4.6 (2), m 8.6 (12), t 7.80 (2) ($J = 7$ Hz), s 6.40 (3).

[16-³H]-9.16-Dihydroxy-octadecen-(10t)-diin-(12.14)-säure-(1)-methylester ([16-³H]-**13**): 670 mg Pentin-(1)-on-(3) (**28**) in 3 ccm Methanol reduzierte man mit NaB^3H_4 , zersetzte mit verd. Schwefelsäure und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand destillierte man i. Vak., Sdp.₁₃ 40°, Akt. $3 \cdot 10^9$ tpm (**29**). 336 mg **29** und 119 mg **26** wurden wie bei **12** mit Cu_2Cl_2 umgesetzt. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch SC und DC (Äther/Petroläther 1 : 1), Ausb. 75 mg [16-³H]-**13**, Akt. $1.2 \cdot 10^8$ tpm.

NMR⁵⁾: t τ 8.99 (3) ($J = 7$ Hz), dq 8.28 (2) ($J = 7 + 7$ Hz), m 5.7 (1), dd 4.25 (1) ($J = 16 + 2.5$ Hz), dd 3.67 (1) ($J = 16 + 5.5$ Hz), m 5.7 (1), m 8.6 (12), t 7.68 (2) ($J = 7$ Hz), s 6.33 (3), s (br) 7.1 (2) (2OH).

[16-¹⁴C]-9-Oxo-octadecen-(10t)-diin-(12.14)-säure-(1)-methylester ([16-¹⁴C]-**15**): 17 mg [3-¹⁴C]-**30**⁶⁾ (Akt. $3 \cdot 10^8$ tpm) und 476 mg **26** wurden wie bei **12** mit Cu_2Cl_2 umgesetzt. Das

6) Dissertation C. Krause, Techn. Univ. Berlin 1971.

7) Dissertation W. Skuballa, Techn. Univ. Berlin 1971.

Reaktionsgemisch trennte man durch SC. Mit Äther/Petroläther (1 : 4) eluierte man **31**, das in Äther mit MnO_2 oxydiert wurde. Nach DC (Äther/Petroläther 1 : 4) erhielt man 50 mg $[16-^{14}C]-15$, Akt. $2 \cdot 10^8$ tpm.

NMR⁵⁾: t τ 8.97 (3) ($J = 7$ Hz), qt 8.47 (2) ($J = 7 + 7$ Hz), t 7.79 (2) ($J = 7$ Hz), s 3.49 (2), t 7.56 (2) ($J = 7$ Hz), m 8.7 (10), t 7.67 (2) ($J = 7$ Hz), s 6.41 3.

$[18-^3H]-Octadecen-(9c)-diin-(12.14)-säure-(1)-methylester$ ($[18-^3H]-14$): Zur Grignard-Lösung aus 7.35 g 5-Brom-pentin-(1) (**32**) in 50 ccm absol. THF tropfte man 5.42 g Trimethylchlorsilan in 30 ccm absol. Äther. Nach 2stdg. Erwärmen zum Sieden zersetzte man mit NH_4Cl -Lösung und destillierte den Ätherextrakt i. Vak., Sdp.₁₂ 85°, Ausb. 60% **33**.

NMR⁵⁾: t τ 6.58 (2) ($J = 6.5$ Hz), tt 8.01 (2) ($J = 6.5 + 6.5$ Hz), t 7.65 (2) ($J = 6.5$ Hz), s 9.87 (9).

4.38 g **33** wurden zu 0.486 g Magnesium in 20 ccm absol. THF getropft. Die Lösung versetzte man unter Kühlung mit 1 ccm 3H_2O und anschließend mit NH_4Cl -Lösung. Den Ätherextrakt destillierte man i. Vak., Sdp.₃₅ 52°, Ausb. 84% **34**.

NMR: t τ 9.02 (3) ($J = 7$ Hz), tq 8.49 (2) ($J = 7 + 7$ Hz), t 7.87 (2) ($J = 7$ Hz), s 9.89 (9).

2.35 g **34** erwärmte man in 15 ccm Methanol mit 1 g KOH 2 Stdn. zum Sieden und destillierte die Lösung von **35** in Methanol über, Ausb. 1.02 g, Akt. $6 \cdot 10^9$ tpm/mMol. 111 mg **17** und 3 mMol **35** wurden wie bei **12** mit Cu_2Cl_2 umgesetzt. Nach DC (Äther/Petroläther 1 : 20) erhielt man 85 mg $[18-^3H]-14$, Akt. $6.6 \cdot 10^9$ tpm/mMol.

NMR⁵⁾: t τ 9.02 (3) ($J = 7$ Hz), m 7.9–8.4 (4), d 7.08 (2) ($J = 5.5$ Hz), m 4.65 (2), m 7.99 (2), m 8.7 (10), t 7.80 (2) ($J = 7$ Hz), s 6.42 (3).

$[16-^3H]-Octadecen-(9c)-diin-(12.14)-säure-(1)-methylester$ ($[16-^3H]-14$): 25.2 g Pentin-(1)-ol-(3) in 100 ccm absol. THF überführte man mit 2 Äquivv. Äthylmagnesiumbromid in die Grignard-Verbindung und versetzte mit 32.7 g Trimethylchlorsilan und 50 mg Cu_2Cl_2 . Man erwärmte 15 Stdn. auf 60°, zersetzte mit NH_4Cl -Lösung und destillierte den Ätherextrakt i. Vak., Sdp.₁₃ 77°, Ausb. 37 g **37**.

NMR⁵⁾: t τ 9.04 (3) ($J = 6.5$ Hz), dq 8.41 (2) ($J = 6.5 + 6.5$ Hz), t 5.82 (1) ($J = 6.5$ Hz), s 9.88 (9), s (br) 8.2 (1) (OH).

Zu 21 g PBr_3 und 3 ccm absol. Pyridin in 100 ccm absol. Äther tropfte man bei -15° 34.3 g **37** und rührte noch 3 Stdn. bei 20° . Nach Zersetzen destillierte man den Ätherextrakt i. Vak., Sdp.₁₃ 74.5° (**38**), Ausb. 25.3 g.

NMR⁵⁾: t τ 8.91 (3) ($J = 6.5$ Hz), dq 8.02 (2) ($J = 6.5 + 6.5$ Hz), t 5.64 (1) ($J = 6.5$ Hz), s 9.82 (9).

1.3 g Aluminiumgriess in 5 ccm absol. THF versetzte man mit etwas Jod und Hg_2Cl_2 und tropfte 8.76 g **38** in 8 ccm absol. THF hinzu. Man erwärmte 1 Stde. auf 60° und versetzte mit 1 ccm 3H_2O und anschließend mit NH_4Cl -Lösung. Den Ätherextrakt destillierte man i. Vak., Sdp.₃₅ 53°, Ausb. 75%. Wie bei **34** wurde die Schutzgruppe mit methanol. KOH abgespalten und das Pentin/ CH_3OH -Gemisch destilliert. Ausb. 1.4 g **39**, Akt. $1.2 \cdot 10^{10}$ tpm/mMol. Analog $[18-^3H]-14$ erhielt man aus 3 mMol **39** und 111 mg **17** 129 mg $[16-^3H]-14$, Akt. $1.2 \cdot 10^{10}$ tpm/mMol. Analog wurde auch $[16-^{14}C]-14$ dargestellt.

$[2-^3H]Lachnophyllumester$ ($[2-^3H]-9$)⁸⁾: 56 mg $[Methoxycarbonyl-[^3H]methyl]-triphenylphosphoran$ (**42**)⁸⁾ und 30 mg Octadiin-(2.4)-al-(1) (**41**) wurden in 3 ccm Benzol 25 Min. bei 45° gerührt. Nach DC (Äther/Petroläther 1 : 10) erhielt man in 91 proz. Ausb. $[2-^3H]-9$, Akt. $7.8 \cdot 10^7$ tpm/mMol.

⁸⁾ Diplomarbeit R. Weber, Techn. Univ. Berlin 1968.

[8-¹⁴C]Lachnophyllumester ([8-¹⁴C]-9)⁸⁾: 10 mg Cu₂Cl₂, 95 mg NH₂OH·HCl und 2 ccm 50proz. Äthylaminlösung in 10 ccm Methanol versetzte man mit 180 mg Penten-(2)-in-(4)-säure-(1)-methylester und versetzte bei 0° mit 189 mg [3-¹⁴C]-5-Brom-pentin-(1)⁶⁾ in 3.5 ccm Methanol. Nach 1stdg. Rühren bei 0° rührte man noch 1 Stde. bei 35°. Nach SC (Äther/Petroläther 1 : 20) erhielt man in 52proz. Ausb. [8-¹⁴C]-9, Akt. 8.4 · 10⁷ tpm/mMol.

[8-³H]-8-Hydroxy-lachnophyllumester ([8-³H]-10): 100 mg 8-Hydroxy-lachnophyllumester⁹⁾ oxydierte man mit MnO₂ und reduzierte das durch SC (Äther/Petroläther 1 : 10) gereinigte Produkt mit NaB³H₄ in Methanol. Den Hydroxyester reinigte man durch DC (Äther/Petroläther 1 : 1) und erhielt in 60proz. Ausb. [8-³H]-10, spezif. Akt. 8.6 · 10⁹ tpm/mMol.

Fütterungen

Alle Fütterungen wurden mit den oberirdischen Teilen entweder von *Matricaria trichophylla* Boiss. oder *Grindelia robusta* Nutt. durchgeführt. Die markierten Substanzen emulgierte man unter Zusatz von Saccharosemonostearat in Wasser und beließ die Pflanzen für 48 Stdn. in dieser Emulsion. Die zerkleinerten Pflanzen extrahierte man mit Äther/Petroläther (1 : 1) und reinigte die Extrakte zunächst durch SC und die einzelnen Fraktionen weiter durch DC. *Matricariaester* (6) wurde schließlich nach Vak.-Destillation durch Kristallisation aus Petroläther gereinigt. *Matricarianolacetat* (8) wurde mit methanol. KOH verseift und der chromatographierte Alkohol 7 bis zur konstanten Aktivität aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Die Tabelle enthält die Ergebnisse.

Bei der Fütterung von [16.18-³H₂]-14 wurde das isolierte *Matricarianol* durch Kuhn-Roth-Oxydation abgebaut und die isolierte Essigsäure als *p*-Brom-phenacylester gereinigt.

Tab. Ergebnisse der Verfütterungen

Eingefütterte Substanz	Akt. (tpm)	Pflanze	Isol. Verb.	Akt. pro mMol	Einbau in %
[2- ³ H-8- ¹⁴ C]-9	1.5 · 10 ⁷ bzw. 2.8 · 10 ⁷	<i>Chrysanthemum oreades</i>	6	—	—
[8- ³ H]-10	2.7 · 10 ⁹	<i>Matricaria trichophylla</i>	6	—	—
[16- ³ H]-12	6.8 · 10 ⁸	<i>Matricaria trichophylla</i>	6	—	—
[17.18- ¹⁴ C ₂]-5	4 · 10 ⁶	<i>Grindelia robusta</i>	8	—	—
[16- ³ H]-13	2.7 · 10 ⁷	<i>Grindelia robusta</i>	8	—	—
[16- ³ H]-13	5.4 · 10 ⁷	<i>Matricaria trichophylla</i>	6	—	—
[16- ¹⁴ C]-15	6.6 · 10 ⁷	<i>Matricaria trichophylla</i>	6	1.2 · 10 ⁶	0.8%
[16.18- ³ H ₂]-14	8.2 · 10 ⁸	<i>Grindelia robusta</i>	8	4.9 · 10 ⁴	C-16 27% C-18 73%
[16- ¹⁴ C]-14					
[17.18- ¹⁴ C ₂]-4	4.6 · 10 ⁷	<i>Grindelia robusta</i>	8	—	—
[10- ¹⁴ C]-Ölsäure	3.9 · 10 ⁸	<i>Matricaria trichophylla</i>	6	2.4 · 10 ⁶	0.05%

⁹⁾ Diplomarbeit M. Lieske, Techn. Univ. Berlin 1970.