

FERDINAND BOHLMANN, DIETER BOHM und CHRISTEL RYBAK

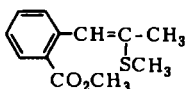
Polyacetylenverbindungen, LXXXVII¹⁾Über die Struktur und Biogenese eines aus *Anthemis*-Arten isolierten Thioäthers

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 11. März 1965)

Ein aus *Anthemis*-Arten isoliertes Benzolderivat wird in seiner Struktur durch Synthese aufgeklärt. Überraschenderweise wird dieser Thioäther in der Pflanze aus dem weitverbreiteten Dehydromatricariaester gebildet.

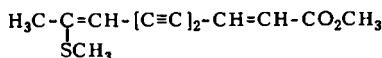
Vor einiger Zeit haben wir wenige Milligramme eines aromatischen Thioäthers aus den Wurzeln von *Anthemis tinctoria* L. isoliert²⁾. Erste orientierende Untersuchungen führten aufgrund der analytischen Zusammensetzung und der vermuteten biogenetischen Beziehung zu dem in der gleichen Pflanze aufgefundenen Thioäther 5 zur Struktur 1 bzw. 2.

1: *cis*

3: Sulfon

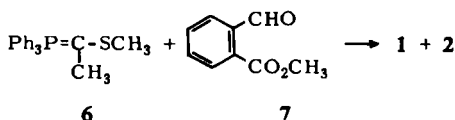
2: *trans*

4: Sulfon



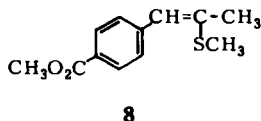
5

Da jedoch nicht genügend Material für einen eindeutigen Strukturbeweis zur Verfügung stand, haben wir 1 und 2 synthetisch aufgebaut. Durch Übertragung der Enoläthersynthese mit Hilfe der Wittig-Reaktion auf Thioenoläther³⁾ erhält man aus dem Aldehydester 7 und dem Ylen 6 die *cis,trans*-Isomeren 1 und 2, deren Konfiguration aus den NMR-Spektren der zugehörigen Sulfone (3 und 4) zu entnehmen ist. Die IR- und NMR-Spektren von 1 und 2 stimmen jedoch nicht mit denen des Naturstoffes überein. Der auf analoge Weise dargestellte *p*-substituierte Thioäther 8 ist ebenfalls nicht mit dem Naturstoff identisch.



6

7



8

Der Vergleich der NMR-Spektren der dargestellten Thioäther 1, 2 und 8 mit dem Spektrum des Naturstoffes läßt klar erkennen, daß eine andere Struktur vorliegen muß. Da seinerzeit nicht genügend Substanz für ein NMR-Spektrum des Sulfons aus dem Naturstoff verfügbar war, konnte erst jetzt das Spektrum im Varian HR 100 aufgenommen werden. Eine genaue Analyse zeigt, daß kein Thioenoläthersulfon vorliegen kann. Das olefinische Proton ist im Spektrum des Sulfons gegenüber dem des Thioäthers

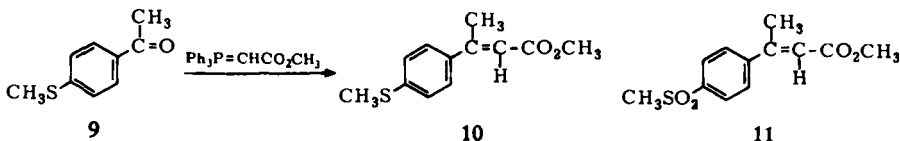
¹⁾ LXXXVI. Mittel.: F. Bohlmann und K.-M. Kleine, Chem. Ber. **98**, 3081 (1965), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann, C. Arndt, H. Bornowski und K.-M. Kleine, Chem. Ber. **96**, 1485 (1963).

³⁾ G. Wittig und M. Schlosser, Chem. Ber. **94**, 1373 (1961).

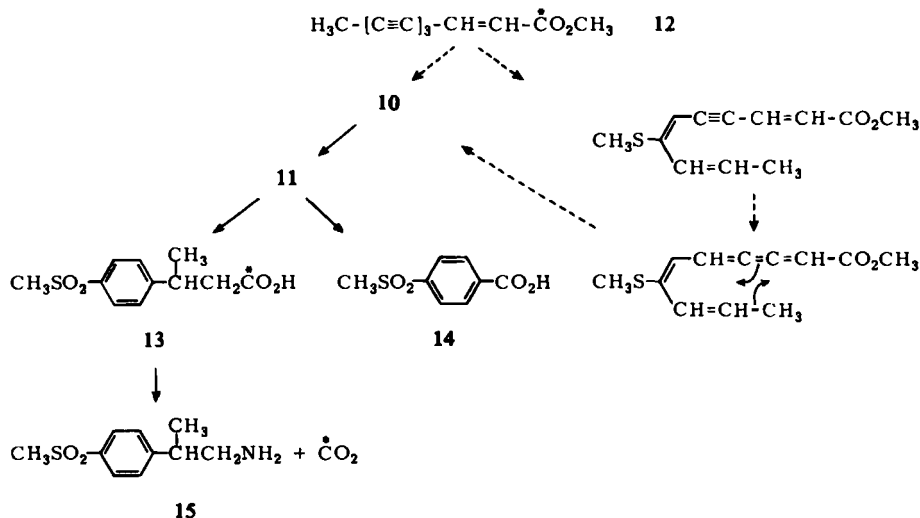
kaum verschoben. Die Lage dieses Protons und die beobachteten Kopplungen erfordern das Vorliegen der Gruppierung $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$. Die weitgehende Symmetrie der aromatischen Protonensignale läßt vermuten, daß ein *p*-substituiertes Derivat vorliegt, so daß die Struktur **10** am wahrscheinlichsten ist.

Ausgehend von *p*-Methylmercapto-acetophenon erhält man durch Wittig-Reaktion nur den Ester **10**, der identisch ist mit dem Naturstoff. Ebenso ist das Sulfon **11** nicht von dem des Naturstoffs zu unterscheiden.



Aufgrund der drastischen Synthesebedingungen dürfte die Konfiguration eines *trans*-Zimtsäurederivates vorliegen. Diese Annahme wird durch die Lage des Methylsignals bei 7.42 τ bestätigt. Nur in Konfiguration **10** ist eine derartige Verschiebung zu niederen Feldstärken verständlich (vgl. l. c.⁴⁾). Somit ist keine einfache biogenetische Beziehung zu dem Thioäther **5** erkennbar.

Inzwischen haben wir beobachtet, daß die Konzentration an **10** im Herbst, wenn die Pflanze fast verblüht ist, stark ansteigt. Eine Fütterung derartiger Pflanzen mit 1-¹⁴C-markiertem Dehydromatricariaester (**12**) ergibt neben dem aktiven Ester **5**⁵⁾ ebenfalls aktives **10**. Nach Überführung von **10** in das Sulfon erhält man nach Hydrierung und Verseifung die Säure **13**. Der Schmidt-Abbau zeigt, daß die gesamte Aktivität im Carbonyl-C-Atom vorliegt, während das erhaltene Amin inaktiv ist. Somit muß **10** biogenetisch aus **12** gebildet werden, was nur verständlich ist, wenn man neben einer Ringschlußreaktion eine Wanderung der endständigen Methylgruppe annimmt. Als mögliches Biogeneschema wäre das folgende denkbar:



⁴⁾ L. Jackmann und J. Lowe, J. chem. Soc. [London] 1962, 3776.

⁵⁾ F. Bohlmann, W. v. Kap-herr, C. Rybak und J. Repplinger, Chem. Ber. 98, 1736 (1965).

Damit wäre erstmalig gezeigt, daß offenkettige Polyine in der Pflanze in aromatische Verbindungen übergeführt werden können. Aufgrund zahlreicher Beispiele, die das Nebeneinandervorkommen von Benzolderivaten und entsprechender offenkettiger Verbindungen betreffen, ist schon lange eine derartige Beziehung vermutet worden⁶⁾.

Zur Überprüfung dieser unerwarteten Möglichkeit wollen wir 10-¹⁴C-markierten Dehydromatricariaester verfüttern, um festzustellen, ob tatsächlich die endständige Methylgruppe in die zur Carbonylgruppe β -ständige Position wandert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Äther mit dem Beckman DK 1 und die IR-Spektren in CCl₄ bzw. CHCl₃ mit dem Beckman IR 4 oder IR 9 gemessen. Die NMR-Spektren in CCl₄ bzw. CDCl₃ haben wir im Varian A 60 oder HR 100 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Für die Chromatographien verwandte man SiO₂ (Akt.-St. II) und eluierte mit Petroläther, dem steigende Mengen Äther zugesetzt wurden. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass. Die Aktivitätsbestimmungen, die im Gaszählrohr mit einem Gerät der Firma Prof. Berthold ausgeführt wurden⁷⁾, verdanken wir Herrn G. Biessalski.

[α -Methylmercapto-äthyl]-triphenyl-phosphoniumchlorid: 7.5 g Methyl-[α -chlor-äthyl]-sulfid⁸⁾ wurden mit 17.8 g Triphenylphosphin in absol. Äther im Bombenrohr auf 70° erhitzt. Das auskristallisierte Phosphoniumsalz wurde aus Chloroform/Essigester umkristallisiert und 20 Stdn. i. Vak. bei 110° getrocknet. Ausb. 55%, Schmp. 150°.

C₂₁H₂₂ClPS (372.9) Ber. C 67.63 H 5.95 Gef. C 67.63 H 5.92

cis- und trans-o-[2-Methylmercapto-propenyl]-benzoesäure-methylester (1 und 2): 7.0 g [α -Methylmercapto-äthyl]-triphenyl-phosphoniumchlorid, in 50 ccm absol. Äther aufgeschlämmt, wurden unter Rühren und Durchleiten von trockenem Stickstoff mit 23.5 ccm einer 0.8 n äther. Butyllithium-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung färbte sich gelb und wurde 1/2 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Danach wurden 3.08 g o-Methoxycarbonyl-benzaldehyd⁹⁾ (7) in 25 ccm absol. Äther zugetropft. Nach 2stdg. Rühren bei 20° und 3stdg. Kochen unter Rückfluß wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und die äther. Lösung nach Trocknen eingedampft. Der Rückstand wurde mehrfach chromatographiert. Bei der Rechromatographie erhielt man mit Petroläther/1% Äther die beiden Isomeren 1 und 2. Gesamtausb. 41.7%.

1: Sdp.-0.01 64–74° (Ausb. 1.13 g). IR-Spektrum: —CO₂R 1730; >C=C< 1620, 1605/cm. NMR-Spektrum: H₃C— $\dot{\text{C}}$ = d 8.07 τ (3) (*J* = 1 Hz); —SCH₃ s 7.63 τ (3); —CO₂CH₃ s 6.20 τ (3); H— $\dot{\text{C}}$ = q 3.35 τ (1) (*J* = 1); arom. H m 2.12 τ (1); m 2.77 τ (3).

C₁₂H₁₄O₂S (222.3) Ber. C 64.83 H 6.35 Gef. C 64.75 H 6.42

Sulfon 3: 100 mg 1 wurden in Äther mit dem Dreifachen der ber. Menge Monoperphthal-säure 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde chromatographiert.

⁶⁾ F. Bohlmann, H. Bornowski und C. Arndt, Fortschr. chem. Forsch. **4**, 138 (1962).

⁷⁾ Nach der Methode von H. Simon, H. Daniel und J. Klebe, Angew. Chem. **71**, 703 (1959).

⁸⁾ H. Böhme und W. Krause, Chem. Ber. **82**, 430 (1949); H. Böhme und H. J. Grau, Liebigs Ann. Chem. **577**, 68 (1952).

⁹⁾ M. Kerfanto, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **252**, 3457 (1961).

Mit Äther/Petroläther (1:1) eluierte man **3**, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 62°, Ausb. 71%. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 282, (236), 213 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2300, 11050, 24700$). IR-Spektrum: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1725; >SO_2 1320/cm. NMR-Spektrum: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{d } 7.91 \tau$ (3) ($J = 1.5 \text{ Hz}$); $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ s 6.98 τ (3); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 6.20 τ (3); $\text{H}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{und aromat. H m } 1.92 \tau$ (2); aromat. H m 2.6 τ (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (254.3) Ber. C 56.66 H 5.54 S 12.62 Gef. C 56.75 H 5.72 S 12.73

2: Sdp._{0.1} 81–84° (Ausb. 350 mg), IR-Spektrum: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $\text{>C}=\text{C}<$ 1620, 1605/cm. NMR-Spektrum: $-\text{SCH}_3$ s 7.87 τ (3); $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{d } 7.80 \tau$ (3) ($J = 1.3 \text{ Hz}$); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.20 τ (3); $\text{H}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{q } 3.08 \tau$ (1) ($J = 1.3$); aromat. H m 2.14 τ (1); m 2.71 τ (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (222.3) Ber. C 64.83 H 6.35 S 14.44 Gef. C 64.24 H 6.52 S 13.96

Sulfon 4: 55 mg **2** wurden wie oben in das **Sulfon** übergeführt. Aus Äther/Petroläther erhielt man farblose Kristalle vom Schmp. 77.5–78°. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 284, (237), 211 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1960, 9520, 18500$). IR-Spektrum: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $\text{>C}=\text{C}<$ 1605; >SO_2 1330/cm. NMR-Spektrum: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{d } 7.71 \tau$ (3) ($J = 1.4 \text{ Hz}$); $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ s 7.38 τ (3); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.11 τ (3); aromat. H m 1.99 τ (1); $\text{H}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{und aromat. H m } 2.48 \tau$ (4).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (254.3) Ber. C 56.66 H 5.54 Gef. C 57.21 H 5.83

p-[2-Methylmercapto-propenyl]-benzoesäure-methylester (**8**): 1.5 g [α -Methylmercapto-äthyl]-triphenyl-phosphoniumchlorid wurden wie oben in das **Ylen** übergeführt und mit 660 mg *p*-Methoxycarbonyl-benzaldehyd⁹⁾ umgesetzt. Bei der Chromatographie eluierte man mit Petroläther/1% Äther ein nicht einheitliches Isomeres, das aus Petroläther bei 54° schmolz und nach dem NMR-Spektrum noch etwa 20% des anderen Isomeren enthielt. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 310, 228 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21650, 12700$). IR-Spektrum: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $\text{>C}=\text{C}<$ 1615/cm. NMR-Spektrum: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{d } 7.88 \tau$ (3) ($J = 1.0 \text{ Hz}$); $-\text{SCH}_3$ s 7.67 τ (3); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.13 τ (3); $\text{H}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{q } 3.92 \tau$ (1) ($J = 1.0$); aromat. H d 2.04 τ (2) ($J = 8.5$); d 2.75 τ (2) ($J = 8.5$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (222.3) Ber. C 64.83 H 6.35 S 14.44 Gef. C 64.89 H 6.52 S 14.10

Sulfon von 8: 58 mg **8** wurden wie oben in das **Sulfon** übergeführt, farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 101°. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 24150$). IR-Spektrum: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1730; $\text{>C}=\text{C}<$ 1620; $-\text{SO}_2$ 1320/cm. NMR-Spektrum: $\text{H}_3\text{C}-\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}=\text{d } 7.68 \tau$ (3) ($J = 1.2 \text{ Hz}$); $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ s 7.02 τ (3); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.08 τ (3); $=\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}-\text{H q } 2.34 \tau$ (1) ($J = 1.2$); aromat. H d 1.92 τ (2); d 2.54 τ (2) ($J = 8.5$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (254.3) Ber. C 56.66 H 5.54 S 12.62 Gef. C 56.87 H 5.59 S 12.84

p-Methylmercapto-acetophenon (**9**): 7.0 g *p*-Methylmercapto-benzoesäure¹⁰⁾ wurden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt, das ohne weitere Reinigung mit Dimethylcadmium umgesetzt wurde. Nach Chromatographie erhielt man farblose Kristalle aus Äther/Petroläther vom Schmp. 82° (**9**), Ausb. 26%. IR-Spektrum: $\text{>C}=\text{O}$ 1690/cm. NMR-Spektrum: $-\text{SCH}_3$ und $-\text{COCH}_3$ s 7.52 τ (3) und s 7.54 τ (3); Phenylprotonen d 2.22 τ (2) ($J = 8.5 \text{ Hz}$) und d 2.75 τ (2) ($J = 8.5$).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ (166.3) Ber. C 65.00 H 6.07 S 19.30 Gef. C 64.93 H 6.18 S 19.03

p-Methylmercapto- β -methyl-zimtsäure-methylester (**10**): 1.0 g **9** wurde im Bombenrohr ohne Lösungsmittel mit 2.01 g Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran 10 Stdn. auf

¹⁰⁾ E. Campaigne und W. Meyer, J. org. Chemistry 27, 2835 (1962).

170° erhitzt. Nach Chromatographie des Reaktionsproduktes erhielt man farblose Kristalle aus Äther/Petroläther vom Schmp. 72° (Lit. 2): 72.5°), Ausb. 48%. UV-Spektrum: $\lambda_{\max} = 305, 229 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 19800, 11800$). IR- und NMR-Spektrum stimmen überein mit denen des Naturstoffes. Auch der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (222.3) Ber. C 64.83 H 6.35 S 14.44 Gef. C 65.01 H 6.41 S 14.34

Sulfon 11: 270 mg **10** wurden mit drei Moläquivv. *Monoperphthalsäure* 30 Min. in Äther zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt ergab nach Chromatographie farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 105° (Lit. 2): 105°), Ausb. 89%. NMR-Spektrum: $=\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_3$ d 7.4 τ (3) ($J = 1.2 \text{ Hz}$); $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ s 6.91 τ (3); $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ s 6.20 τ (3); $\text{H}-\overset{|}{\text{C}}=$ q 3.78 τ (1) ($J = 1.2$); aromat. H Dubletts mit weiterer Feinstruktur bei 1.99 τ (2) ($J = 8.5$) und 2.33 τ (2) ($J = 8.5$). Die Verbindung ist in allen Eigenschaften (UV, IR, NMR und Misch-Schmp.) identisch mit dem Sulfon aus dem Naturstoff.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ (254.3) Ber. C 56.66 H 5.54 S 12.62 Gef. C 56.63 H 5.69 S 12.50

Fütterung von *Anthemis tinctoria* mit [$1\text{-}^{14}\text{C}$]Dehydromatricariaester (12)⁵¹: 10.9 mg [$1\text{-}^{14}\text{C}$]-12 (Aktivität $5 \cdot 10^8 \text{ ipm/mMol}$) wurden in 2 l Wasser mit 1 g Nitto-Ester und 1 ccm Baumwollsaatöl emulgiert. In diese Emulsion wurden ca. 500 g intakte, bereits voll aufgeblühte Pflanzen eingestellt und 36 Stdn. darin gelassen. Die Wurzeln wurden gut mit Methanol und Wasser gespült, zerkleinert und dreimal mit Äther extrahiert. Die Chromatographie des Extraktes ergab mit Petroläther/3% Äther Fraktionen mit einem breiten Maximum bei 305 m μ (**10**), die mit *Monoperphthalsäure* in das Sulfon übergeführt wurden. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man farblose Kristalle aus Äther/Petroläther, Ausb. 6.8 mg **11**. Zum Abbau wurde das Sulfon definiert verdünnt.

Kaliumpermanganat-Abbau zu p-Methansulfonyl-benzoesäure (14): 21 mg **11** (Akt. $1.52 \cdot 10^4 \text{ ipm/mMol}$) wurden mit 150 mg KMnO_4 in 7 ccm Wasser und 3 ccm 20-proz. Natronlauge 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde nach dem Ansäuern mit Natriumhydrogensulfid geschüttelt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0.1} 210–220°, Ausb. 12 mg (71%) **14**, das keine Aktivität zeigte.

Hydrierung und Verseifung zu 13: 70 mg **11** (Akt. $1.52 \cdot 10^4 \text{ ipm/mMol}$) wurden mit 65 mg Platinoxid bis zur beendeten Wasserstoff-Aufnahme in Methanol hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Ester ohne weitere Isolierung durch 2 stdg. Kochen mit 10-proz. methanol. Kalilauge verseift. Nach Ansäuern und Extrahieren mit Chloroform trocknete man das Lösungsmittel und destillierte es i. Vak. ab. Den Rückstand destillierte man im Kugelrohr, Sdp._{0.05} 220–230°, Schmp. 146–146.5°, Ausb. 65 mg (98%) **13** (Akt. $1.52 \cdot 10^4 \text{ ipm/mMol}$).

Schmidt-Abbau von 13: Zu 65 mg **13** in 5 ccm Chloroform gab man 1 ccm konz. Schwefelsäure. Innerhalb von 10 Min. wurden 1.5 ccm einer 3-proz. Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform zugegeben und 2 1/2 Stdn. bei 50° gerührt. Das entwickelte CO_2 wurde in einer Vorlage mit NaOH aufgefangen und als BaCO_3 gefällt, Ausb. 41 mg (77.5%). Spezif. Akt. $1.37 \cdot 10^4 \text{ ipm/mMol}$ (91%). Das Amin **15** wurde als Hydrochlorid isoliert; es zeigte keine Aktivität.

[119/65]