

Polyacetylenverbindungen, 213¹⁾

Neuartige natürliche Schwefelacetylen-Verbindungen

Ferdinand Bohlmann* und Werner Skuballa

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 10. Oktober 1972

Die Konstitutionen und Konfigurationen von vier aus *Berkheya barbata* (L. f.) Hutch. isolierten Schwefel-Verbindungen werden durch Synthese der beiden möglichen Strukturtypen geklärt (**1** und **17**).

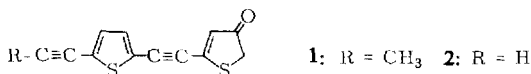
Polyacetylenic Compounds, 213¹⁾

Novel Natural Sulphur Acetylenic Compounds

The structures and configurations of four sulphur compounds isolated from *Berkheya barbata* (L. f.) Hutch. are established by synthesis of the two possible structure type (**1** and **17**).

Kürzlich berichteten wir über die Isolierung mehrerer neuer Schwefelacetylenverbindungen aus verschiedenen Vertretern der Tribus *Arctotideae*²⁾.

Ungewöhnlich waren die spektroskopischen Eigenschaften von zwei Ketonen, die zusammen mit den entsprechenden Carbinolen aus *Berkheya barbata* (L. f.) Hutch. isoliert wurden. Obwohl einige Daten Zweifel offenließen, hatten wir den Ketonen die Konstitutionsformeln **1** bzw. **2** zugeordnet. Eine Bestätigung durch Synthesen war daher unerlässlich.



Bei **1** handelt es sich um die Keto-Form eines β -Hydroxythiophens. Wie an einfachen Derivaten gezeigt wurde³⁾, liegen sie in der Tat je nach Substitution mehr oder weniger weitgehend in der Keto-Form vor. Jedoch handelt es sich stets um relativ instabile Verbindungen, so daß bei der Synthese von **1** geschützte Hydroxythiophen-Derivate zu benutzen waren.

Ein geeignetes Ausgangsmaterial erhält man ausgehend von dem durch Kondensation von Acetylendicarbonsäureester mit Thioglykolsäureester leicht zugänglichen Diester **3**⁴⁾. Nach Verseifung und partieller Decarboxylierung erhält man in guter Ausbeute das Hydroxythiophen **5**. Nach Acetylierung und Überführung in das Säurechlorid **7** führt die Umsetzung mit dem Ylen aus dem Phosphoniumsalz von Bromessig-

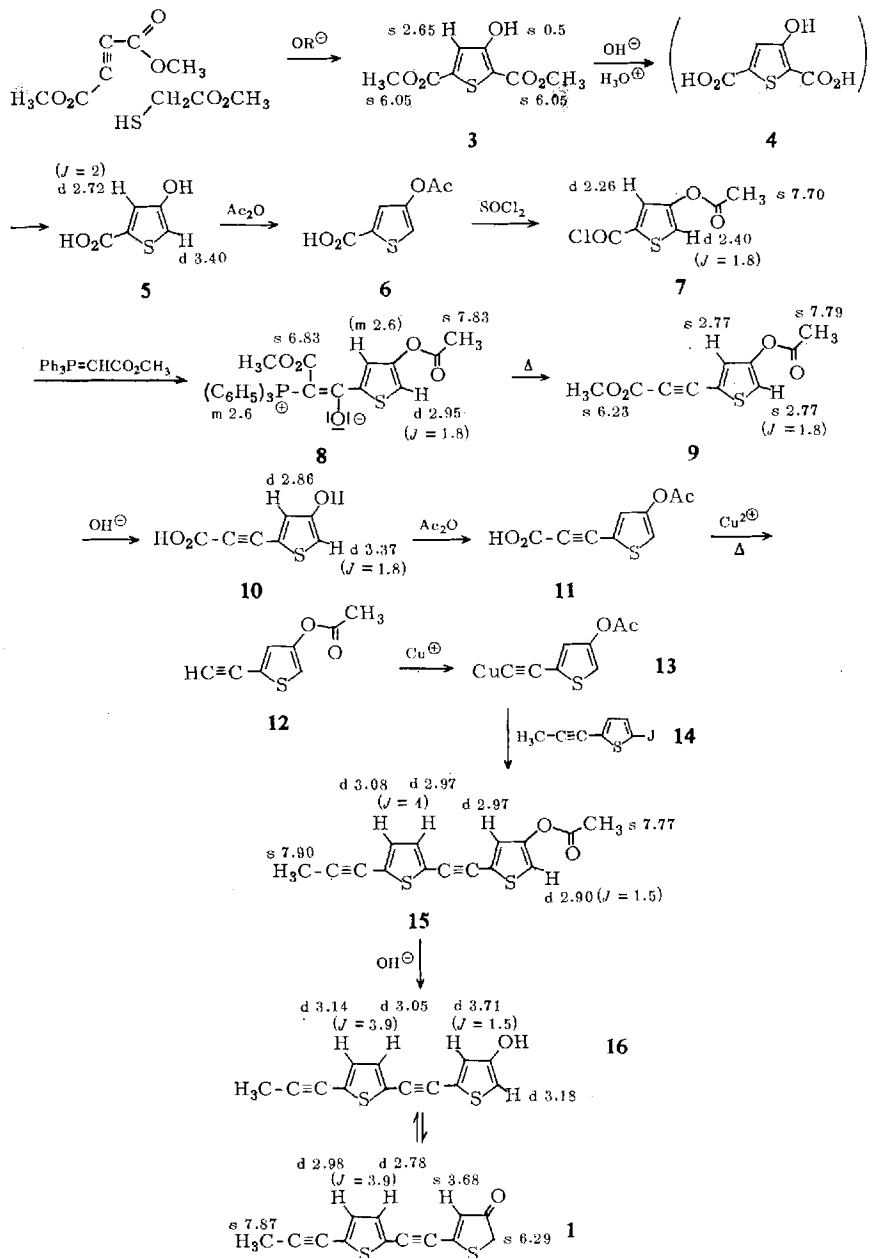
¹⁾ 212. Mitteil.: F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. **105**, 3587 (1972).

²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. **105**, 1245 (1972).

³⁾ A. Hörnfeldt, Acta chem. scand. **19**, 1249 (1954); R. Lantz und A. Hörnfeldt, Chem. Scr. **2**, 9 (1972).

⁴⁾ H. Fiesselman und P. Schipprak, Chem. Ber. **87**, 835 (1954).

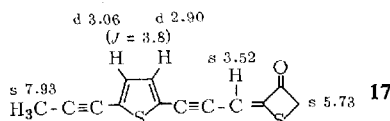
ester zu dem Betain **8**. Derartige Betaine lassen sich thermisch in Acetylen-carbonsäureester überführen⁵⁾. Man erhält so den Ester **9**, der nach Verseifung in das Acetat



⁵⁾ G. Märkl, Chem. Ber. **94**, 3005 (1961); S. T. D. Gough und S. Tripett, J. chem. Soc. [London] **1962**, 2333.

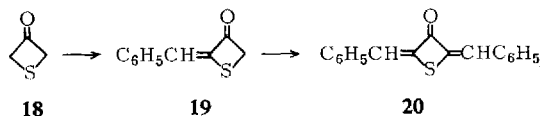
11 übergeführt wird. Durch Decarboxylierung erhält man die Äthynylverbindung **12**, die, als Kupfersalz nach der Methode von *Stephens* und *Castro*⁶⁾ mit dem Jodthiophen **14** umgesetzt, das Acetat **15** liefert. Dessen vorsichtige Verseifung ergibt schließlich das extrem instabile β -Hydroxythiophen **16**, das in der Tat etwa zu 50% in der Ketoform **1** vorliegt, wie man aus dem NMR- und IR-Spektrum entnehmen kann. Die Daten stimmen jedoch nicht mit denen des Naturstoffs überein.

Damit ist klar, daß dem Naturstoff nicht die Struktur **1** zukommt. Unter Berücksichtigung der spektroskopischen Daten kommt als einzige Alternative nur noch die Struktur des Thietanon-Derivats **17** in Betracht, dem man die beobachteten NMR-Signale ebenfalls zuordnen kann:



Um jedoch eine derartig ungewöhnliche Struktur für den Naturstoff annehmen zu können, war eine Bestätigung durch Synthese notwendig.

Thietanon-Derivate sind bisher als Naturstoffe nicht beschrieben, und auch rein synthetisch ist auf diesem Gebiete noch nicht viel bekannt. Das 3-Thietanon (**18**) ist jedoch relativ leicht darstellbar⁷⁾. Der Versuch, die bereits auf anderem Wege erhaltene Benzylidenverbindung **19**⁸⁾ durch Kondensation von **18** mit Benzaldehyd darzustellen, führte jedoch zur Dibenzyliden-Verbindung **20**⁸⁾:



Erwartungsgemäß läßt sich jedoch **19** durch vorsichtige Aldolkondensation in befriedigender Ausbeute erhalten, so daß der Syntheseweg für **17** vorgezeichnet war.

Ausgehend von **14** erhält man durch Umsetzung mit dem Kupfersalz des Propargylaldehydacetals das Thiophenderivat **21**, das nach Hydrolyse den benötigten Aldehyd **22** liefert. Vorsichtige Aldolkondensation mit **18** führt über das Aldol **23** hauptsächlich zu **17**, das in allen Eigenschaften mit denen des Naturstoffs übereinstimmt.

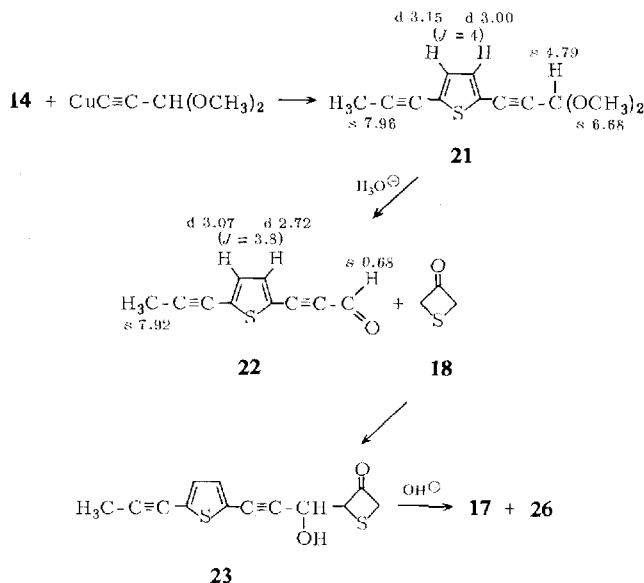
Bei der Kondensation bildet sich offenbar sofort **23**, das dann durch Zugabe von mehr Alkali in **17** und, wie unten ausgeführt, in das Isomere **26** übergeht. Bei höherer Anfangskonzentration an Alkali erfolgt weitgehende Verharzung.

Offen war zunächst die Frage der Konfiguration der Doppelbindung. Reduziert man das bei der Kondensation anfallende Gemisch sofort mit Natriumborarat, so erhält man zwei Carbinole, die durch Dünnschichtchromatographie trennbar sind. Die NMR-Spektren der beiden Alkohole unterscheiden sich charakteristisch und erlauben eine eindeutige Zuordnung. Das Hauptprodukt stimmt in allen Eigenschaften mit

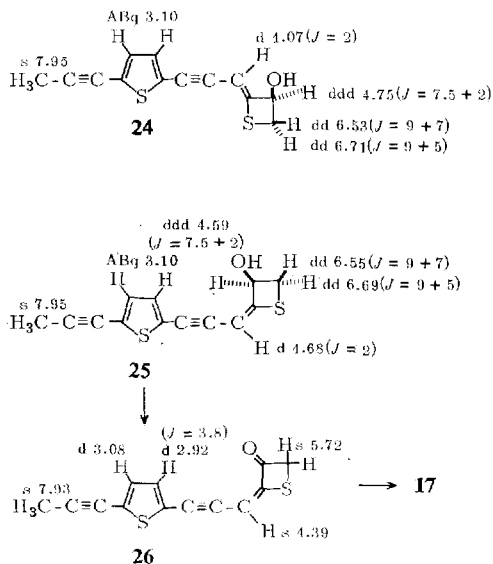
⁶⁾ R. *Stephens* und C. *Castro*, J. org. Chemistry **28**, 3313 (1963).

⁷⁾ R. *Mayer* und K. F. *Funk*, Angew. Chem. **73**, 578 (1961); H. *Prinzbach* und G. v. *Veh*, Z. Naturforsch. **16**, 763 (1961).

⁸⁾ A. J. *Krabsack*, T. *Higa* und W. E. *Slack*, J. Amer. chem. Soc. **92**, 5258 (1970).



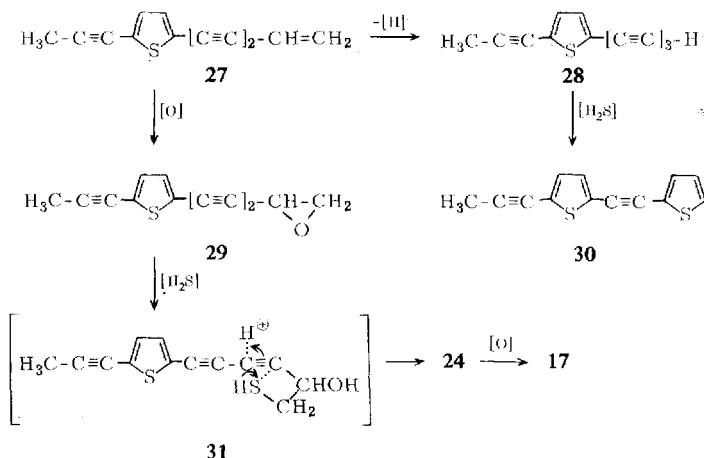
denen des natürlichen Carbinols überein. Bedingt durch den Deshielding-Effekt der Hydroxylgruppe wird hier das Signal des olefinischen Protons zu tieferen Feldern verschoben, so daß diesem Alkohol die Konfiguration **24** zukommen muß. Umgekehrt liegt im zweiten Isomeren, bedingt durch den Deshielding-Effekt der Dreifachbindung, das Signal des H-Atoms der Carbinolgruppierung bei tieferen Feldern, was nur mit der



Konfiguration **25** vereinbar ist. Mit Mangandioxid wird **24** in **17** übergeführt, während **25** ein Gemisch von **26** und **17** liefert. Bei Reinigungsversuchen kann man beobachten, daß **26** schnell weitgehend in **17** übergeht, das somit zweifellos das thermodynamisch stabilere Isomere darstellt.

Auch für **17** und **26** lassen sich die Konfigurationen eindeutig aus den NMR-Daten entnehmen. Durch den Deshielding-Effekt der CO-Gruppe liegt das Signal des olefinischen Protons in **17** deutlich tiefer als das in **26**, während erwartungsgemäß die übrigen Signale praktisch gleich liegen.

Demnach besitzen die Naturstoffe, die aus *Berkheya barbata* (L. f.) Hutch. und *Cuspidia cernua* Burtt. isoliert wurden²⁾, die Strukturen und Konfigurationen **17** und **24** bzw. die der entsprechenden Desmethylverbindungen. Wahrscheinlich entsteht **24** in der Pflanze auf folgendem Wege:



27, das bereits häufiger aus Compositen isoliert wurde⁹⁾, wäre somit die gemeinsame Vorstufe für **24** und **17** sowie für **30**, das den Hauptinhaltsstoff dieser Pflanzen darstellt.

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

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden im Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 im Beckman IR 9, die NMR-Spektren in CCl_4 bzw. CDCl_3 im Varian HA 100 oder XL 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) und die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI aufgenommen. Für die Chromatographie verwandte man SiO_2 (Akt.-St. II) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254 [Äther/Petroläther (Sdp. 50–60°) (= Ä/PÄ) als Laufmittel]. Die Analysen, die im Hewlett-Packard-C, H, N-Analyser ausgeführt wurden, verdanken wir unserer

⁹⁾ F. Bohlmann, C. Arndt, K. M. Kleine und H. Bornowski, Chem. Ber. **98**, 155 (1965).

mikroanalyt. Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass. Die Schmp. wurden mit dem Leitz-Heiztisch-Mikroskop bestimmt, sie sind unkorrigiert.

4-Acetoxy-2-(2-methoxycarbonyläthynyl)thiophen (9): 10 g 3-Hydroxy-2,5-bis(methoxycarbonyl)thiophen (3)⁴⁾ erwärmte man in 120 ml 2 N NaOH 2 h zum Sieden. Nach dem Erkalten säuerte man mit 30proz. Schwefelsäure an, wobei heftige CO₂-Entwicklung eintrat. Die mit NaCl₂ gesättigte Lösung extrahierte man mit Äther. Der Eindampfrückstand ergab 4.8 g **5** (72%), farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 210°. — MS: M⁺ *m/e* 144 (100%); — CO 126 (91); — CO₂ 100 (7).

4 g 5 rührte man 12 h mit 6 ml Acetanhydrid. Anschließend zersetzte man mit Wasser, nahm in Äther auf und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ä/PÄ, Schmp. 118°, Ausb. 74% **6**. — MS: M⁺ *m/e* 186 (18%); — CH₂=C=O 144 (71); — AcOH 126 (59); CH₃CO⁺ 43 (100).

3.5 g 6 erwärmte man mit 10 ml Thionylchlorid 2 h zum Sieden. Nach Abdampfen des überschüss. Thionylchlorids destillierte man i. Vak., Sdp. 120–140°/12 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemp.), Ausb. 80% **7**. — MS: M⁺ *m/e* 204 (69%); — Cl 169 (100); — CH₂=C=O 162 (90).

11.3 g Triphenylphosphin-methoxycarbonylmethylen in 100 ml absol. Benzol versetzte man mit 3.1 g **7** in 25 ml absol. Benzol. Nach 12 h Rühren wurde das ausgefallene Triphenylphosphin-hydrochlorid abfiltriert und das Betain **8**, in CHCl₃ gelöst, über SiO₂ filtriert. Den Eindampfrückstand kristallisierte man mehrfach aus Essigester, Schmp. 174°, Ausb. 60% **8**.

4.9 g 8¹⁰⁾ erwärmte man bei 12 Torr im Kugelrohr auf 200°. Der gebildete Ester **9** kristallisierte sofort im Destillat. Farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 62°, Ausb. 63% **9**. — IR: C=C 2018; CO₂R 1720; OAc 1778 cm⁻¹. — UV: λ_{max} = 290, 264, 254 nm (ε = 12200, 10000, 10500). — MS: M⁺ *m/e* 224 (7%); — H₂C=C=O 182 (33); 182 — OCH₃ 151 (23); CH=S⁺ 45 (90); CH₃CO⁺ 43 (100).

C₁₀H₈O₄S (224.3) Ber. C 53.56 H 3.59 Gef. C 53.76 H 3.57

2-(1-Propinyl)-5-(4-acetoxy-2-thienyläthynyl)thiophen (15): 3 g **9** in 10 ml CH₃OH versetzte man mit 3 ml 40proz. Natronlauge und rührte 16 h bei 24°. Nach Zugabe von Wasser und verd. Schwefelsäure nahm man in Äther auf und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ä/PÄ, Schmp. 174°, Ausb. 90% **10**. — UV: λ_{max} = 309, 260 nm (ε = 9600, 10600).

2 g 10 rührte man in 5 ml Acetanhydrid 12 h bei 24°. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf und erhielt in 90proz. Ausb. **11**. — MS: M⁺ *m/e* 210 (5%); — OH 193 (3); — CH₂=C=O 168 (20); — CO₂ 166 (8); CH₃CO⁺ 43 (100).

1 g 11 in 50 ml Aceton erhitzte man unter Rühren 20 min mit 1 g gepulvertem Kupfer-tetraminsulfat zum Sieden. Nach Abfiltrieren der Salze reinigte man durch Chromatographie. Mit Ä/PÄ (1 : 30) eluierte man in 52proz. Ausb. **12**, farbloses Öl. — UV: λ_{max} = 270, 253, 245 nm (ε = 4150, 4650, 4600). — IR: C≡CH 3305, 2120; OAc 1780 cm⁻¹.

Zu einer Lösung von 220 mg frisch gereinigtem Cu₂Cl₂ in 5 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung, die mit Natriumacetat auf pH 8 gepuffert wurde, tropfte man 332 mg **12** in 2.5 ml Äthanol. Das Acetylid fiel sofort aus. Nach Abfiltrieren wurde mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 59% **13**.

Zu 300 mg 2-Jod-5-(1-propinyl)thiophen (**14**)¹¹⁾ in 20 ml absol. Pyridin gab man unter N₂ 282 mg **13** und erwärmte 5 h zum Sieden. Anschließend nahm man in Äther auf, wusch neutral und reinigte den Eindampfrückstand durch Chromatographie. Mit Ä/PÄ (1 : 25) eluierte man **15**, farblose Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 96°, Ausb. 46%. — UV: λ_{max} = 359, 353.5,

¹⁰⁾ Für die Ausbeute von **9** ist sehr reines **8** entscheidend.

¹¹⁾ F. Bohlmann, P. Blaskiewicz und E. Bresinsky, Chem. Ber. **101**, 4163 (1968).

(344), 336, (331), 322, (316) nm ($\epsilon = 20800, 21100, 25700, 29200, 27800, 25800, 23600$). — IR: $C \equiv C$ 2220, 2118; OAc 1780 cm^{-1} . — MS: $M^+ m/e$ 286 (43); — $CH_2=C=O$ 244 (100); 244 — CHO 215 (8).

$C_{15}H_{10}O_2S_2$ (286.4) Ber. C 62.90 H 3.53 Gef. C 62.95 H 3.55

50 mg **15** in 2 ml CH_3OH versetzte man mit 0.2 ml 2 N NaOH. Nach 30 min verdünnte man mit Wasser und nahm in Äther auf. Der Eindampfrückstand war ein gelbliches Öl, das sich sehr schnell zersetzte (**16** und **1**). — IR: OH 3650; $C \equiv C$ 2220; CO 1715 cm^{-1} . — UV: (362), 350, (343), (319), (302) nm ($\epsilon = 11750, 13600, 14200, 11100, 9050$). — MS: $M^+ m/e$ 244.001 (100%) (ber. für $C_{13}H_8OS_2$ 244.0017); — CHO 215 (8); — CHS 170 (34).

2-Benzyliden-3-thietanon (**19**): 500 mg **18**⁷⁾ in 10 ml CH_3OH versetzte man mit 70 mg KOH in 2 ml CH_3OH und anschließend mit 0.3 g Benzaldehyd in 3 ccm CH_3OH . Nach 2 h Rühren unter N_2 verdünnte man mit Wasser, nahm in Äther auf und kristallisierte den Eindampfrückstand nach Filtration über SiO_2 aus Ä/PÄ, Schmp. 114° (40%) (Lit.⁸⁾: 113.1–113.9°.

2-(3-Oxo-1-propinyl)-5-(1-propinyl)thiophen (**22**): 530 mg **14** in 30 ml absol. Pyridin versetzte man unter N_2 mit 360 mg des Kupfersalzes von 3,3-Dimethoxypropin und erwärmte 5 h zum Sieden. Nach Zugabe von Äther wurde neutralgewaschen und eingedampft. Den Rückstand (**21**) löste man in 10 ml THF und rührte 2 h mit 3 ml 20proz. Schwefelsäure. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Äther auf und reinigte den Eindampfrückstand durch Chromatographie. Mit Ä/PÄ (1 : 20) eluierte man 2.55 mg **22** (68%), gelbliche Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 70°. — UV: $\lambda_{max} = 347, 334, (317), (287), (275)$ nm ($\epsilon = 23200, 22000, 15600, 6350, 6060$). — IR: CHO 2735, 1665; $C \equiv C$ 2180 cm^{-1} . — MS: $M^+ m/e$ 174 (100%); — CO 146 (55).

$C_{10}H_6OS$ (174.2) Ber. C 68.94 H 3.48 Gef. C 68.83 H 3.72

2-{3-[5-(1-Propinyl)-2-thienyl]-2-propinyliden}-3-thietanon (**17** und **26**): Zu 528 mg 3-Thietanon (**18**)⁷⁾ in 10 ml CH_3OH gab man 70 mg KOH in 2 ml CH_3OH . Unter N_2 tropfte man unter Rühren 348 mg **22** in 3 ml CH_3OH hinzu. Nach 15 min Rühren bei 24° versetzte man mit 200 mg gepulvertem KOH, nach 1 h mit Wasser und nahm in Äther auf. Den Eindampfrückstand befreite man von überschüss. **18** durch Erwärmen bei 0.5 Torr auf 50°. Man reinigte durch DC (Ä/PÄ 1 : 20) und erhielt aus Ä/PÄ gelbe Kristalle, Schmp. 104° (**17**), Ausb. 28%. In Lösung bleibt ein Gemisch von **17** und **26** (s. u.). Die polaren Anteile enthalten noch **23**, das mit KOH in **17** übergeführt werden kann. — **17**: UV: $\lambda_{max} = 418, 393, 306.5, 294$ nm ($\epsilon = 31400, 26100, 13400, 11400$). — IR: $C \equiv C$ 2180; CO 1760 cm^{-1} . Identisch nach UV-, IR- und NMR-Spektren mit natürlichem Material. — MS: $M^+ m/e$ 244 (100); — CH_2S 198 (18); 198 — CO 170 (15); — CHO 169 (17).

$C_{13}H_8OS_2$ (244.3) Ber. C 63.92 H 3.72 Gef. C 64.26 H 3.53

50 mg des nicht getrennten Gemisches von **17** und **26** reduzierte man in 3 ml Äthanol mit 20 mg Natriumborarat. Nach Zugabe von verd. Schwefelsäure nahm man in Äther auf und trennte den Eindampfrückstand durch DC (Ä/PÄ 1 : 4). Man erhielt 38 mg **24** und 6 mg **25**.

24: Farbloses, schnell dunkel werdendes Öl. — UV: $\lambda_{max} = 362, (346), 340.5, (321), 274$ nm ($\epsilon = 13950, 16200, 16750, 14000, 6000$). — IR: OH 3600; $C \equiv C$ 2190; $C=C-S$ 1630 cm^{-1} . — MS: $M^+ m/e$ 246.016 (200%) (ber. für $C_{13}H_{10}OS_2$ 246.017); — CO 218 (22); — S 214 (14); 214 — CHO 185 (24). — Die UV-, IR- und NMR-Spektren stimmen überein mit denen von natürlichem Material.

20 mg **24** in 5 ml Äther rührte man 10 min mit 200 mg MnO_2 . In 70proz. Ausb. erhielt man **17**, gelbe Kristalle aus Ä/PÄ, Schmp. 104°.

25: Farbloses, sehr instabiles Öl. — UV: λ_{\max} = 362, (346), 340, (321), 274 nm. — IR: OH 3600; C \equiv C 2190; C=C—S 1630 cm⁻¹.

12 mg **25** oxydierte man wie oben mit MnO₂ und erhielt nach DC (Ä/PÄ 1 : 20) 7 mg **26**, gelbgefärbtes, sehr instabiles Öl, das nach dem NMR-Spektrum bereits zum Teil wieder in **17** übergegangen war. — IR: C \equiv C 2180; CO 1760 cm⁻¹. — UV: λ_{\max} = 418, 393, 306.5, 294 nm.

[378/72]