

168. Synthese bicyclischer Retinoide aus Retinsäure

von Peter Loeliger und Hans Mayer

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung,
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

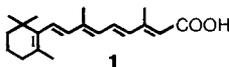
(18. VI. 80)

Synthesis of Bicyclic Retinoids

Summary

Thermally induced ring formation of **2** and of its 1-alkenyl silyl ether derivative leads selectively to new bicyclic derivatives. The new retinoid **8** was synthesized and found to have potent biological activity.

Ausgehend von Vitamin-A-säure (**1**; Retinsäure) ist in präparativ einfacher Weise der *all-trans*-9-(2-Acetyl-5,5-dimethyl-1-cyclopentenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraensäure-äthylester (**2**) zugänglich [1]. Dieser weist eine gegenüber der Retinsäure vergleichbare therapeutische Antipapillom-Wirkung in der Maus auf [2] und bot sich daher als Ausgangsmaterial für weitere strukturelle Variationen an, in der Absicht, biologisch wirksame Retinoide aufzufinden.

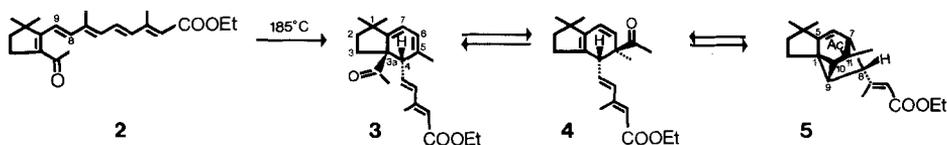


Wir verfolgten das Ziel, unter Beibehaltung des essentiellen Vitamin-A-Kohlenstoffgerüsts durch elektrocyclische Ringschlussreaktion zu bicyclischen Indanderivativen wie z. B. **8** zu gelangen und dabei die Polyenkette konformativ zu fixieren.

Direkte thermische Reaktion des Esters **2** bei 185° liefert eine Reihe von Produkten, **3–5**, die in einem Gleichgewichtsverhältnis von 1:1:2 stehen (vgl. *Schema 1*). Die Ausbeute dieser Produkte zusammen beträgt über 80%. Die elektrocyclische 6- π -Elektronen-Reaktion zu **3** setzt eine selektive *trans* \rightarrow *cis*-Isomerisierung¹⁾ der C(8),C(9)-Doppelbindung voraus. Für das bicyclische Produkt **3** wird unter Annahme eines disrotatorischen Ringschlusses [4] die *trans*-Ständigkeit der Acetyl- und der ungesättigten Ester-Seitenkette am Cyclohexadien-Ring postuliert. Die spektralen Daten (s. exper. Teil) stehen in guter Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur. Unter den Reaktionsbedingungen – und dies

¹⁾ Vgl. eine analoge *trans*-*cis*-Isomerisierung in [3].

Schema 1

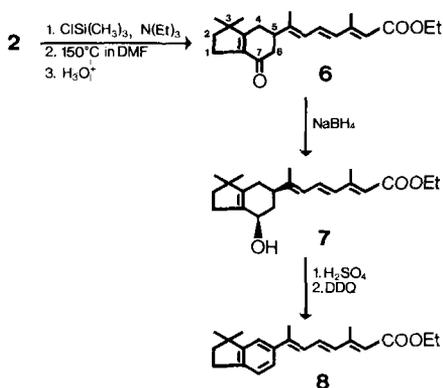


ist durch Äquilibrierungsversuche bestätigt – reagiert 3 durch eine reversible, sigmatropische [1,5]-Acyl-Verschiebung zur bicyclischen Verbindung 4, deren Konfiguration wiederum aus dem angenommenen suprafacialen Verlauf dieser Acyl-Wanderung folgt. Die Produkte einer [1,5]-H-Verschiebung von 3 oder 4 konnten nicht nachgewiesen werden, was die bereits früher [5] beobachtete Bevorzugung von [1,5]-Acyl-Verschiebungen bestätigt. Das als Hauptmenge kristallin isolierte Produkt 5 wird aus 4 durch eine intramolekulare, ebenfalls reversible [4+2]-Cycloaddition gebildet. Die tetracyclische Struktur von 5 lässt sich zwangslos mit den spektralen Daten belegen; intramolekulare Diels-Alder-Additionen von Vinylcyclohexadienen sind auch schon früher beobachtet worden [6]. Auch die Konfiguration von 5 folgt aus den Regeln der Erhaltung der Orbital-symmetrie [4].

Durch Entkopplungsexperimente im $^1\text{H-NMR}$. (400 MHz) von 5 sind die Lage und Kopplungen von H-C(6), H-C(7) und H-C(8) eindeutig bestimmbar. H-C(7) koppelt mit H-C(6) ($J=6$ Hz) und mit H-C(8) ($J=5$ Hz); zusätzliche weitreichende Kopplungen werden mit H-C(9) und H-C(10) festgestellt. Die Nachbarschaft der Acrylsäureester-Seitenkette bzw. der Acetylgruppe erklärt die etwas tiefere als normale chemische Verschiebung (1,45 ppm und ca. 1,68 ppm) dieser letzteren, direkt am Dreiring gebundenen H-Atome. Sie weisen eine normale vicinale Kopplung von 5 Hz auf und koppeln zusätzlich ungefähr je gleich stark mit H-C(8). Eine genaue Zuordnung der Signale bei 1,45 bzw. ca. 1,68 ppm zu H-C(9) und H-C(10) ist nicht möglich.

Durch Erhitzen von 2 werden also – angesichts der Vielzahl möglicher En-Reaktionen des Reaktanten und der Zwischenprodukte in nicht voraussehbarer Selektivität – die Produkte einer electrocyclischen Reaktion, einer anschliessenden sigmatropischen [1,5]-Acyl-Verschiebung und einer intramolekularen Cycloaddition beobachtet.

Schema 2



Die für die Synthese des Indanderivats **8** benötigte C,C-Verknüpfung zwischen dem CH₃-Kohlenstoffatom der Acetylgruppe und dem C(8) der Polyseitenkette gelingt, wenn der Ester **2** unter intermediärer Bildung des 1-Alkenylsilyläthers²⁾ zur thermischen Reaktion bei 150° gebracht wird (vgl. *Schema 2*). Dabei bildet sich in 72% Ausbeute der kristalline Ketoester **6**. Die elektrocyclische Reaktion erfolgt also leichter als im oben beschriebenen Falle, da keine *cis/trans*-Isomerisierung einer Doppelbindung mehr vorgelagert ist.

Mit Natriumborhydrid wird ein konfigurativ einheitlicher Hydroxyester **7** gebildet. Es gelang, mit Hilfe ¹H-NMR.-spektroskopischer Untersuchungen, die *cis*-Konfiguration der Hydroxygruppe und der Seitenkette am Cyclohexanring nachzuweisen.

Durch Einstrahlen bei 4,31 ppm (H-C(7)) kann das axiale H-C(6) bei 1,50 ppm als *d* × *d* × *d* mit *J* = 12, 12 und 9,5 Hz eindeutig zugeordnet werden, da bei der Entkoppelung eine der Dublett-aufspaltungen (*J*_{6,7} = 9,5 Hz) verschwindet. Aus der Existenz der 2 restlichen grossen Kopplungen folgt eindeutig, dass H-C(5) axial ist und somit zu H-C(7) *cis*-ständig steht.

Säurekatalysierte Wasserabspaltung liefert ein nicht einheitliches Cyclohexadiengemisch, das direkt mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) in Dioxan in guter Ausbeute zum gewünschten Retinoid **8** oxydiert wird.

Die biologische Aktivität von **8** erwies sich als sehr interessant, konnte doch schon in einer Dosis von 12,5 mg/kg eine 50proz. Papillom-Regression an Mäusen³⁾ beobachtet werden. Dies veranlasste eine weitere intensive chemische Untersuchung dieser Strukturklasse, über die anderswo berichtet wurde [9] und die zur Auffindung der hochaktiven Arotinoide führte.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir den Herren Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), W. Meister (MS.), Dr. L. Chopard (IR.) und Frau Dr. M. Grosjean (UV.), für die HPLC.-Auftrennungen Herrn Dr. R. Maurer, für die Elementaranalysen Herrn Dr. A. Dirscherl und für die biologischen Prüfungen Herrn Dr. W. Bollag. Vorzügliche experimentelle Mitarbeit leisteten die Herren H.-U. Schlup und J.-M. Santer. Stimulierende Diskussionen möchte der eine von uns (P.L.) Herrn Dr. G. Fräter verdanken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte nach Trocknen mit Natriumsulfat i.R.V. bei <40°/12 Torr. Schmelzpunkte wurden in einem Schmelzpunktapparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie dienten DC.-Fertigplatten Kieselgel F 254 (*Merck*); für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (*Merck*) verwendet. UV.: Angaben in nm (*ε*). Die *δ*-Werte der ¹H-NMR.-Daten sind in ppm, Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. IR.-Daten in cm⁻¹. Intensität der Absorption *s* = stark, *m* = mittel. Massenspektren (MS.): Nur signifikante Signale sind angegeben; Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal.

Herstellung von all-trans-5-((3aR, 4S*)-3a-Acetyl-1,1,5-trimethyl-3a,4-dihydro-4-indanyl)-3-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester (3), all-trans-5-((4R*, 5R*)-5-Acetyl-1,1,5-trimethyl-4,5-dihydro-4-indanyl)-3-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester (4) und 3-((8R*, 11R*)-11-Acetyl-4,4,11-trimethyltetracyclo-[5.2.2.0^{1,5}.0^{6,10}]undec-5-en-8-yl)-3-methylacrylsäure-äthylester (5).* Eine Lösung von 4,0 g (11,7 mmol) **2** in 40 ml Decalin wurde unter Ar im Dunkeln 5 Std. auf 185° erhitzt. Darnach zeigte das DC. nur noch wenig **2** an (*Rf* 0,38, s. unten). Das Decalin wurde i.HV. entfernt und das zurückblei-

²⁾ Herstellung nach [7].

³⁾ Für eine Beschreibung dieses Tests siehe [8].

bende dunkle Öl an 400 g Silicagel mit Äther/Hexan 1:9 chromatographiert; 1,53 g (38%) im DC. einheitliches Öl (Rf 0,48; Silicagel, Äther/Hexan 1:1), das gemäss $^1\text{H-NMR}$. ein ca. (1:1)-Gemisch der bicyclischen Verbindungen **3** und **4** enthält. Die Chromatographie lieferte noch 290 mg (7%) **2** sowie 1,57 g (39%) **5** als kristallisierendes Öl, Rf 0,34, das nach Umkristallisation aus Hexan farblose Kristalle vom Smp. 67–68° ergab. Mittels HPLC.⁴⁾ wurden **3** und **4** als praktisch farblose, reine Öle erhalten (**4** wurde zuerst eluiert).

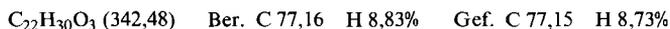
Daten von 3. - UV. (Äthanol): 263 (37000). - IR. (flüssig): 1712s, 1630s, 1612s. - $^1\text{H-NMR}$. (400 MHz): 1,04 (s, 3 H); 1,28 (s, 3 H); 1,28 (t, $J=7$, 3 H); 1,41–1,54 (m, H_2C); 1,68 (~d, $J=1,5$, 3 H); 1,68–1,80 (m, H_2C); 2,16 (s, 3 H); 2,21 (d, $J=1$, 3 H); 3,01 (d, $J=10$, 1 H); 4,16 (qa, $J=7$, 2 H); 5,68 ($d \times d$, $J=15$ und 10, 1 H); 5,75 (br. s, 1 H); 5,77 ($d \times qa$, $J=5$ und 1,5, 1 H); 5,68 (d, $J=5$, 1 H); 6,20 (d, $J=15$, 1 H). - MS.: 342 (M^+ , 27), 324 (10), 299 (12), 281 (11), 255 (31), 243 (32), 227 (99), 199 (49), 171 (100), 159 (56).

Daten von 4. - UV. (Äthanol): 264 (28500). - IR. (CHCl_3): 1715s, 1633s, 1616s. - $^1\text{H-NMR}$. (400 MHz): 0,98 (s, 3 H); 1,02 (s, 3 H); 1,09 (s, 3 H); 1,28 (t, $J=7$, 3 H); 1,67 (t, $J=7$, 2 H); 2,11 (s, 3 H); 2,28 (d, $J=1,5$, 3 H) überlagert von (~t, $J=7$, 2 H); 3,36 (d, $J=9,5$, 1 H); 4,16 (qa, $J=7$, 2 H); 5,59 ($d \times d$, $J=10$ und 1, 1 H); 5,71 (br. s, 1 H); 5,81 ($d \times d$, $J=15,5$ und 9,5, 1 H); 6,08 (d, $J=10$, 1 H); 6,14 (d, $J=15,5$, 1 H). - MS.: 342 (M^+ , 2), 299 (21), 253 (11), 243 (100), 225 (18), 211 (18), 197 (50), 169 (72).

Daten von 5. - UV. (Äthanol): 218 (15000). - IR. (KBr): 1720s, 1702s, 1646s. - $^1\text{H-NMR}$. (400 MHz): 0,98 (s, 3 H); 0,99 (s, 3 H); 1,22 (s, 3 H); 1,24 (t, $J=7$, 3 H); 1,45 ($d \times d \times d$, $J=5$, 1 und 1, H–C(9 oder 10)); 1,63 ($d \times d$, $J=5$ und 1, H–C(10 oder 9)); 1,64–1,73 (m, H_2C); 1,89–2,05 (m, H_2C); 2,02 (s, 3 H); 2,07 (~d, $J=1$, 3 H); 2,68 ($d \times d \times d \times d$, $J=6$, 5, 1 und 1, H–C(7)); 2,77–2,80 (m, H–C(8)); 4,08 und 4,15 (AB-Teil eines ABX_3 -Spektrums, $J_{AB}=11$, $J_{AX}=J_{BX}=7$, 2 H); 5,06 (d, $J=6$, H–C(6)); 5,43 (~qa, $J_{\text{Allyl}} \approx 1$, 1 H). - MS.: 342 (M^+ , 3), 327 (3), 299 (35), 253 (14), 243 (100), 225 (24), 197 (44), 169 (62), 155 (24).

Äquilibrierungsexperimente. Je 20 mg reines **3**, **4** und **5** wurden in Decalin gelöst und unter den oben aufgeführten Bedingungen auf 185° erhitzt. Die HPLC.-Analyse⁵⁾ ergab, dass nach 1 Std. bereits das Gleichgewichtsverhältnis von 1:1:2 erreicht war.

Herstellung von all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-5-indanyl)-3-methyl-2,4,6-octatriensäure-äthylester (6). In ein Gemisch von 1,31 g (12 mmol) Trimethylchlorosilan und 2,43 g (24 mmol) Triäthylamin in 10 ml Dimethylformamid wurden unter Inertgas 3,42 g (10 mmol) eingetragen. Die gelb-trübe Lösung wurde gerührt und 5 Std. unter Lichtausschluss auf 150° erwärmt. Dabei entstand eine klare Lösung. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt in Äther (100 ml) und Eis/Kochsalzlösung aufgenommen. Nach dem Waschen der Ätherphase mit 1N Salzsäure, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen und Eindampfen wurden 3,8 g gelbes Öl erhalten. Kristallisation aus Hexan ergab 2,065 g **6** vom Smp. 84–85°. Aus der Mutterlauge wurden nach Chromatographie an Silicagel mit Äther/Hexan 1:1 weitere 0,413 g **6** vom Smp. 84–85° gewonnen, total 2,48 g (72,5%). In einem 300 mmol Ansatz betrug die Ausbeute 62%. Zur Charakterisierung gelangte eine umkristallisierte Probe vom Smp. 86–88°. - UV. (Äthanol): 253 (16000), 309 (43000). - IR. (CHCl_3): 1704s, 1660s, 1635m, 1607s. - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 1,10 (s, 3 H); 1,12 (s, 3 H); 1,28 (t, $J=7$, 3 H); 1,77 (t, $J=7$, 2 H); 1,89 (d, $J=1,5$, 3 H); 2,32 (d, $J=1,5$, 3 H); 2,45 (s, 2 H); 2,2–2,6 (m, 4 H); 2,6–3,0 (m, 1 H); 4,17 (qa, $J=7$, 2 H); 5,76 (br. s, 1 H); 6,05 (d, $J=11$, 1 H); 6,23 (d, $J=15$, 1 H); 6,84 ($d \times d$, $J=15$ und 11, 1 H). - MS.: 342 (M^+ , 28), 297 (20), 296 (23), 281 (20), 189 (48), 179 (40), 159 (50), 133 (100), 107 (88).



Herstellung von all-trans-7-(cis-3,3-Dimethyl-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-5-indanyl)-3-methyl-2,4,6-octatriensäure-äthylester (7). Eine Lösung von 2,065 g (6,05 mmol) **6** in 40 ml Methanol wurde bei ca. 5° unter Rühren unter Inertgas und Lichtausschluss portionenweise mit total 0,55 g (14,5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde auf Eiswasser gegossen, das Methanol bei 40° i.RV. entfernt und mit Äther extrahiert. Wiederholtes Waschen mit NaCl-Lösung, Trock-

4) Durch wiederholtes Chromatographieren auf einem Waters Prep. LC 500, 2 Kieselgel-Patronen (Waters), mit Chloroform/Hexan 1:99, Durchfluss 200 ml/Min., UV.-Detektor bei 254 nm.

5) Eluens Dioxan/Hexan 1,5:98,5, Lichrosorb-Säule SI 60, UV.-Detektor bei 236 nm.

nen und Eindampfen ergaben 2,1 g gelblichen Schaum, der aus Hexan 1,92 g (92%) hellgelbes kristallines **7** vom Smp. 61–62° ergab. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Hexan lieferte eine Probe vom Smp. 66–69°. - UV. (Äthanol): 313 (39700). - IR. (KBr): 3414 m , 3268 m , 1704 s , 1605 s . - ¹H-NMR. (270 MHz): 0,98 (*s*, 3 H); 1,01 (*s*, 3 H); 1,29 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,50 (*d*×*d*×*d*, *J*=12, 12 und 9,5, 1 H); 1,6–1,8 (*m*, 3 H); 1,87 (*s*, 3 H); 1,9–2,6 (*m*, 6 H); 2,34 (*s*, 3 H); 4,17 (*qa*, *J*=7, 2 H); 4,31 (*br. s*, 1 H); 5,75 (*s*, 1 H); 6,04 (*d*, *J*=11, 1 H); 6,21 (*d*, *J*=15, 1 H); 6,87 (*d*×*d*, *J*=15 und 11, 1 H). - MS.: 344 (*M*⁺, 1), 326 (4), 311 (5), 255 (10), 191 (100), 147 (60), 133 (61), 91 (80).

C₂₂H₃₂O₃ (344,50) Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,50 H 9,69%

Herstellung von all-trans-7-(3,3-Dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-2,4,6-octatriensäure-äthylester (8). Eine Lösung von 6,89 g (20 mmol) **7** in 50 ml Dioxan wurde mit 1 ml 50proz. Schwefelsäure versetzt. Dann wurde 1 Std. unter Inertgas und Lichtausschluss bei 60° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf gesättigte NaCl-Lösung gegossen, mit Äther extrahiert, mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Das so erhaltene gelbe Öl (7,2 g) wurde an 500 g Silicagel mit Hexan/Äther 6:1 chromatographiert und ergab 5,11 g (78%) im DC. einheitliches Öl (R_f (7) 0,08, R_f (Produkt) 0,66; Silicagel, Hexan/Äther 3:2), das direkt weiterverwendet wurde. - Eine Lösung von 0,438 g (1,23 mmol) des obigen Zwischenprodukts in 10 ml Dioxan wurde mit 0,310 g (1,35 mmol) DDQ versetzt und bei RT. über Nacht unter Lichtausschluss und Inertgas gerührt. Hierauf wurde über *Dicalite* filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat je 2mal mit 70 ml 40proz. Natriumhydrogensulfid-, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Eindampfen blieben 0,560 g gelbes Öl zurück, das an 100 g Silicagel mit Hexan/Äther 9:1 gereinigt wurde: 0,258 g (59%) reines **8** als gelbes Öl, das bei 230°/0,08 Torr im Kugelrohrföfen destilliert und dann charakterisiert wurde. Beim Stehenlassen im Kühlschrank bildeten sich später hellgelbe Kristalle; Kristallisation aus Methanol lieferte ein Produkt vom Smp. 33–35° mit identischem ¹H-NMR. - UV. (Äthanol): 342 (31500). - IR. (flüssig): 1710 s , 1596 s , 1567 m . - ¹H-NMR. (80 MHz): 1,29 (*s*, 6 H); 1,29 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,94 (*t*, *J*=7, 2 H); 2,25 (*d*, *J*≈1, 3 H); 2,37 (*d*, *J*≈1, 3 H); 2,90 (*t*, *J*=7, 2 H); 4,19 (*qa*, *J*=7, 2 H); 5,83 (*br. s*, 1 H); 6,37 (*d*, *J*=15, 1 H); 6,56 (*d*, *J*=11, 1 H); 7,04 (*d*×*d*, *J*=15 und 11, 1 H); 7,08–7,14 (*m*, 3 H). - MS.: 324 (*M*⁺, 43), 309 (26), 251 (75), 195 (100).

C₂₂H₂₈O₂ (324,47) Ber. C 81,44 H 8,70% Gef. C 81,21 H 9,00%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Schwieter & N. Rigassi, Bel. Pat. No. 793108 (*Hoffmann-La Roche*).
- [2] H. Mayer, W. Bollag, R. Hänni & R. Rüegg, *Experientia* 34, 1105 (1978).
- [3] G. Fräter, *Helv.* 57, 2446 (1974).
- [4] R. B. Woodward & R. Hoffmann, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», Verlag Chemie GmbH, 1970.
- [5] a) P. Schiess & P. Fünfschilling, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5195; b) D. J. Field, D. W. Jones & G. Kneen, *Chem. Commun.* 1976, 873; *ibidem*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1978, 1050.
- [6] a) J. Zsindeley & H. Schmid, *Helv.* 51, 1510 (1968); b) T. Imagawa, M. Kawanisi & K. Sisido, *Chem. Commun.* 1971, 1292.
- [7] H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall & H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* 34, 2324 (1969).
- [8] W. Bollag, *Eur. J. Cancer* 10, 731 (1974).
- [9] P. Loeliger, W. Bollag & H. Mayer, *Eur. J. Med. Chem.* 15, 9 (1980).