

44. Synthese von (+)-Abscisinsäure

by Milan Soukup*, Teodor Lukáč, Bruno Lohri und Erich Widmer

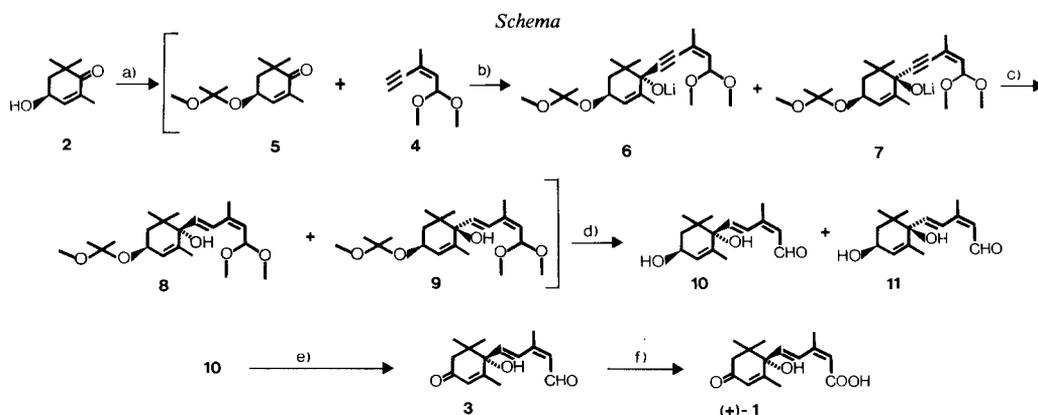
Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(26. I. 89)

Synthesis of (+)-Abscisic Acid

Starting from (4*S*)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (**2**), a short synthesis of the natural (+)-abscisic acid ((+)-**1**) has been accomplished.

1. Einleitung. – Die (+)-Abscisinsäure ((+)-**1**) ist ein in der Natur weitverbreiteter Pflanzenwuchsregulator [1], dessen absolute Konfiguration von mehreren Autoren untersucht [2] [3] und schliesslich von *Nakanishi et al.* [4] aufgeklärt wurde. Seit der Isolierung sind mehrere Synthesen von (±)- wie auch von (+)-Abscisinsäure (**1**) publiziert worden. Die erste Synthese von (±)-**1** wurde ausgehend von Dehydro-β-ionyliden-acetat von *Cornforth et al.* [5] beschrieben. Ihr folgten weitere Synthesen [6–8]. Natürliche (+)-Abscisinsäure ((+)-**1**) wurde zunächst durch Racematspaltung erhalten [9–11]. *Mayer et al.* [12] gelang die Synthese von (±)-**1** aus 6-Oxoisophoron¹⁾ bzw. aus dessen Monoacetal. In Anlehnung an diese Arbeiten ist später von *Kienzle et al.* [14] die Synthese von (+)-**1** beschrieben worden. Als Ausgangsmaterial diente das inzwischen leicht zugänglich gewordene (4*S*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enon (**2**) [15] [16] (*Schema*). Dessen Me₃Si-geschütztes Derivat wurde zunächst mit dem Mg-Salz von [(*Z*)-3-methylpent-2-en-4-ynyl]-trimethylsilyl-ether umgesetzt. Nach Hydrolyse der beiden Me₃Si-Schutzgruppen wurde die (C≡C)-Bindung mit Vitride reduziert und das Triol



a) Isopropenyl-methyl-ether/Pyridinium-(*p*-toluensulfonat); b) **4** in THF + BuLi, dann Lsg. von **5** in THF zugeben; c) Vitride, danach EtOH; d) THF/H₂O Pyridinium-(*p*-toluensulfonat); e) MnO₂; f) NaClO₂.

¹⁾ Die hier verwendete Numerierung entspricht der Carotinoid-Nomenklatur [13].

mit Braunstein zum optisch reinen, in racemischer Form bereits früher beschriebenen [12] Oxo-aldehyd **3** dehydriert.

Die in [12] beschriebene Oxidation von (\pm)-**3** mit AgO lieferte aus (+)-**3** die optisch reine Abscisinsäure (+)-**1** [14]. Damit war (+)-**1** in vier Reaktionsschritten aus dem (4*S*)-Hydroxyketon **2** in ca. 20% Gesamtausbeute zugänglich geworden. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir, in Weiterentwicklung der Arbeiten von Kienzle *et al.* [14], eine rationellere Überführung von **2** in (+)-**1**. Anstelle von [(*Z*)-3-methylpent-2-en-4-ynyl]-trimethylsilyl-ether [14] haben wir als C₆-Baustein das analoge Dimethyl-acetal **4** verwendet, das als (*E/Z*)-Gemisch erstmals von Heilbron *et al.* [17] aus dem 3-Methylpent-2-en-4-inal [18] [19] hergestellt worden war. Die Addition von **4** an das geschützte Hydroxy-keton **5** konnte zudem mit der Partialreduktion der (C \equiv C)-Bindung gekoppelt werden, woraus die Verkürzung der Synthese auf drei einfache Reaktionsschritte und eine Steigerung der Gesamtausbeute im Vergleich zu [14] resultierten.

2. Resultate. – Aufbauend auf den Arbeiten von Boehm *et al.* [18] liess sich zunächst der Zugang zum (*Z*)-Dimethyl-acetal **4** verbessern. Bei der Dehydrierung von (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (*ex* Vitamin-A-Synthese [20]) konnte durch Vergrösserung des MnO₂-Überschusses auf 20 mol-equiv. ein nahezu quantitativer Umsatz erzielt werden. Der erhaltene Aldehyd, (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-inal, zersetzte sich jedoch bei der Reinigung und wurde daher nach Abfiltrieren des Braunsteins in Lösung durch Zugabe von Orthoameisensäure-methylester und einer katalytischen Menge TsOH nach [19] direkt in das stabilere Dimethyl-acetal **4** übergeführt (81% Gesamtausbeute). Analog konnte auch das entsprechende Diethyl-acetal hergestellt werden, wobei die Ausbeute mit ca. 70% etwas niedriger ausfiel.

Als chirales Ausgangsmaterial für die Synthese von (+)-**1** wurde das (4*S*)-Hydroxyketon **2** verwendet, dessen OH-Gruppe zunächst als Isopropenyl-methyl-ether geschützt wurde. Die dabei erhaltene THF-Lösung von **5** konnte direkt für die Addition des Li-Salzes von **4** (hergestellt durch Deprotonierung von **4** mit BuLi) an das Keton **5** verwendet werden²⁾. Dabei entstand ein Gemisch der epimeren Propargylate **6/7** im Verhältnis von ~ 4:1. Das Gemisch **6/7** wurde *in situ* bei –45° mit Vitride versetzt. Dabei wurde die (C \equiv C)-Bindung stereoselektiv und nahezu quantitativ reduziert. Wässrige Aufarbeitung lieferte zunächst die Alkohole **8/9** und anschliessende PPTS-katalysierte Hydrolyse der Schutzgruppen in THF/H₂O das Gemisch der epimeren Dihydroxy-aldehyde **10/11** (4:1). Aus diesem Gemisch liess sich das für die Synthese von (+)-**1** benötigte Epimere **10** durch einfache Kristallisation abtrennen (ca. 50% Ausbeute bzgl. **2**). Dehydrierung mit Braunstein in CH₂Cl₂ ergab dann in nahezu quantitativer Ausbeute den optisch reinen Oxo-aldehyd **3**, welcher schon früher charakterisiert worden war [14]. Die präparativ unbefriedigende Oxidation von **3** mit AgO lieferte **1** in ca. 52% Ausbeute [12] [14]. Mit der von Pinnick und Mitarbeitern [22] beschriebenen Methode zur Oxidation ungesättigter Aldehyde mit NaClO₂ konnte **3** in *t*-BuOH/H₂O in Gegenwart von 2-Methylbut-2-en als Cl-Fänger wesentlich einfacher in (+)-Abscisinsäure übergeführt werden (57% Ausbeute). Diese Methode eignete sich jedoch nicht zur direkten Überführung des Dihydroxy-aldehydes **10** in (+)-Abscisinsäure ((+)-**1**).

²⁾ Die Addition des Mg-Salzes von **4** an **5** wurde nicht untersucht, da aus früheren Arbeiten [21] mit analogen Substraten angenommen werden musste, dass die Grignard-Variante zu wesentlich kleineren Ausbeuten führen würde.

3. Zusammenfassung. – Das (4*S*)-Hydroxy-keton **2** wurde nach dem Schutz der OH-Gruppe mit dem Li-Salz von **4** umgesetzt und die dabei gebildeten Li-Propargylate **6/7** *in situ* mit Vitride reduziert. Nach saurer Hydrolyse wurde in hoher Ausbeute das Gemisch **10/11** erhalten und daraus durch Kristallisation opt. reines **10** isoliert. Dehydrierung von **10** mit MnO₂ lieferte zunächst **3** und die anschliessende Oxidation mit NaClO₂ schliesslich optisch reine (+)-Abscisinsäure ((±)-**1**) in einer Gesamtausbeute von nahezu 30%.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Frau Dr. M. Grosjean (UV/VIS), Dr. L. Chopard (IR), Dr. M. Vecchi, G. Oesterheld, E. Glinz und W. Walther (GC, GC/MS und HPLC) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen). Dr. M. Karpf danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Experimenteller Teil

(R. Meier und E. Bruni danken wir für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit.)

Allgemeines. S. [21].

1. (+)-Abscisinsäure ((+)-5-(1-Hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylpenta-2,4-diensäure; (+)-**1**). Oxo-aldehyd **3** (22 g, 84 mmol) wurde in 390 ml *t*-BuOH und 44 ml 2-Methylbut-2-en gelöst. Die Lsg. wurde unter Rühren auf 15–20° abgekühlt, inert ca. 10 min mit einer Lsg. von 20 g (117 mmol) NaClO₂ (ca. 80%) und 20 g NaH₂PO₄ · 2H₂O in 210 ml H₂O versetzt und ca. 1 h bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde auf 800 ml halbges. NaCl-Lsg. gegossen und 3 mal mit je 350 ml AcOEt extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 45° eingedampft. Der Rückstand (29 g) wurde unter Erwärmen in 30 ml AcOEt gelöst, die Lsg. mit ca. 100 ml Hexan versetzt und bei 5° über Nacht stehen gelassen: Erstkristallisation: 8,4 g (+)-**1** (38% bzgl. **10**). Schmp. 156–158° ([14]: 161–163°). [α]_D²⁰ = +415,3° (c = 1, EtOH). Die anal. Daten entsprachen denjenigen von (±)-**1** [12]. Zweitkristallisation: 4,3 g (+)-**1** (19% bzgl. **10**). Schmp. 150–151°. DC (Et₂O): R_f(**3**) 0,27, R_f((+)-**1**) 0,30. Anal. ber. für C₁₅H₂₀O₄ (264,32): C 68,16, H 7,63; gef.: C 67,96, H 7,58.

2. Herstellung von (2*Z*,4*E*)-5-[(*S*)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxocyclohex-2-en-1-yl]-3-methylpenta-2,4-dienal (**3**) aus **10**. Dihydroxy-aldehyd **10** (21 g, 84 mmol) wurde in 670 ml CH₂Cl₂ gelöst und nach der Zugabe von 210 g MnO₂ bei RT. 2 h gerührt. Nach Filtration wurde die Lsg. i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 40° eingedampft. Das Rohprodukt **3** (21,9 g) wurde in der nächsten Stufe direkt weiterverwendet. Für anal. Zwecke wurde eine kleine Menge aus Et₂O/Hexan umkristallisiert. Schmp. 125–127° ([14]: 127–128°). [α]_D²⁰ = +460,8° (c = 1, EtOH). Die anal. Daten stimmen mit denjenigen in [12] [14] überein.

3. Herstellung von (2*Z*,4*E*)-5-[(1*S*,4*S*)-1,4-Dihydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohex-2-en-1-yl]-3-methylpenta-2,4-dienal (**10**) und dessen Epimerem **11** aus (4*S*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enone (**2**). 3.1. Herstellung von **5** aus **2**. Ein Gemisch von 38,5 g (250 mmol) **2** [15] [16], 300 mg Pyridinium-(*p*-toluensulfonat) und 250 ml THF wurden unter gutem Rühren bei RT. inert ca. 10 min mit 25 g (350 mmol) Isopropenyl-methyl-ether versetzt. Diese Lsg. wurde in der nächsten Stufe (**5**→**10/11**) direkt weiter verwendet (*Exper.* 3.2).

3.2. Herstellung von **10/11** aus **5**. Dimethyl-acetal **4** (42 g, 300 mmol; aus *Exper.* 4) wurde in 300 ml abs. THF gelöst, die Lsg. auf –15° abgekühlt und inert 15 min mit 200 ml einer 1,5*M* Lsg. von BuLi (300 mmol) in Hexan versetzt. Dazu wurde bei –15° inert ca. 15 min die Lsg. von **5** aus *Exper.* 3.1 zugetropft und ca. 2 h bei RT. gerührt. Nun wurde bei –45° eine Lsg. von 100 ml 3,5*M* (350 mmol) Natrium-dihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminat (70% in Toluol) in 200 ml abs. THF zugetropft, das Gemisch noch 1 h bei –45° gerührt, mit 200 ml MeOH versetzt (Vorsicht, starke H₂-Entwicklung) und schliesslich auf 0° erwärmt. Nach Versetzen mit 600 ml halbges. NH₄Cl-Lsg. und 1 h Rühren bei RT. wurde auf 300 ml H₂O gegossen und 3 mal mit je 400 ml AcOEt extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und i. RV. am Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das rohe Gemisch **8/9** (89 g) wurde in 260 ml THF gelöst, die Lsg. mit 14 ml H₂O und 450 mg Pyridinium-(*p*-toluensulfonat) versetzt, 2 h bei RT. gerührt auf 1 l ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen, 3 mal mit je 300 ml AcOEt extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (K₂SO₄), filtriert und i. RV. am Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das Rohprodukt **10/11** (69 g) wurde in 150 ml Et₂O gelöst und nach Zugabe von 50 ml Hexan 2 h bei 0° kristallisiert. Erstkristallisation: 20 g **10** (32% bzgl. **2**) als farblose Kristalle. Schmp. 133–135°. Zweitkristallisation: 11 g **10** (17,6% bzgl. **2**). Schmp. 128–131°. DC (Et₂O): R_f(**2**) 0,38, R_f(**5**) 0,60, R_f(**6/7**) 0,58, R_f(**8/9**) 0,56, R_f(**10**) 0,21, R_f(**11**) 0,15. [α]_D²⁰ = +410,57° (c = 1%, Dioxan). IR: 3377s, 1641s, 1626s 1581s, 1130s, 1060s, 1039m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 0,90, 1,05 (2s, 2 CH₃-C(6')); 1,65 (d,

$J = 2,2$, $\text{CH}_3\text{-C}(2')$; 1,35–2,10 (m , 2 $\text{H-C}(5')$ 2 OH); 2,08 (d , $J = 1$, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 4,1–4,4 (m , $\text{H-C}(4')$); 5,50–5,65 (m , $\text{H-C}(3')$); 5,85 (d , $J = 9$, $\text{H-C}(2)$); 6,12 (d , $J = 16$, $\text{H-C}(5)$); 7,30 (d , $J = 16$, $\text{H-C}(4)$); 9,65 (d , $J = 8$, CHO). MS: 250 (2,5, M^+), 232 (3,8, $M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 217 (3,8, 232 – CH_3), 147 (30), 123 (40), 97 (50), 95 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34): C 71,97, H 8,86; gef.: C 71,82, H 8,87.

4. *Herstellung von (Z)-3-Methylpent-2-en-4-inal-dimethyl-acetal (4)*. Ein Gemisch von 288,4 g (3 mol) (Z)-3-methylpent-2-en-4-in-1-ol [20], 5,22 kg (60 mol) MnO_2 und 5 l CH_2Cl_2 wurde bei RT. 3 h gerührt. Nach der Filtration wurde die CH_2Cl_2 -Lsg. i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 40° auf ein Volumen von ca. 1 l eingengt. Diese Lsg. wurde anschliessend bei RT. mit 361 ml (3,3 mol) Orthoameisensäure-methylester und 0,7 g (3,7 mmol) TsOH versetzt und ca. 1,5 h gerührt, anschliessend mit 6,5 ml Et_3N neutralisiert, das Gemisch auf 1 l ges. NaHCO_3 -Lsg. gegossen und die org. Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wurde 2mal mit je 500 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und i. RV. am Wasserstrahlvakuum eingedampft: 424,9 g rötlich gefärbtes, öliges Rohprodukt, welches über eine 20-cm-*Vigreux*-Kolonne am Wasserstrahlvakuum destilliert wurde (Sdp. $55^\circ/14$ Torr): 340 g (79%) **4** als farblose Flüssigkeit (Gehalt: 98% nach GC auf *Carbowax 20M*, $100\text{--}260^\circ$). DC ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan } 3:1$): R_f (**4**) 0,58. IR: 3289 m , 2830 m , 2089 w , 1639 m , 1378 m , 1130 s , 1074 s , 1054 s . $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 2,00 (d , $J = 1,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 3,20 (s , $\text{H-C}(5)$); 3,25 (s , 2 CH_3O); 5,12 (d , $J = 8$, $\text{H-C}(1)$); 5,75 (br. d , $J = 8$, $\text{H-C}(2)$). MS: 140 (10, M^+), 125 (15, $M^+ - \text{CH}_3$), 109 (100, $M^+ - \text{OCH}_3$), 94 (20). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140,18): C 68,55, H 8,63; gef.: C 68,46, H 8,69.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. S. Burden, H. F. Taylor, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 203, und dort zit. Lit.
- [2] S. Isol, S. Be Hyeon, S. Katsumura, T. Sakan, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2517.
- [3] T. Oritani, K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2521.
- [4] M. Koreeda, G. Weiss, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 239.
- [5] J. W. Cornforth, B. W. Milborrow, G. Ryback, *Nature (London)* **1965**, *206*, 715.
- [6] D. L. Roberts, R. A. Heckman, B. P. Hege, S. A. Bellin, *J. Org. Chem.* **1963**, *33*, 3568.
- [7] J. A. Findley, W. D. Mackay, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2369.
- [8] J. W. Cornforth, R. Mallaby, G. Ryback, *J. Chem. Soc.* **1968**, 1565.
- [9] J. W. Cornforth, W. Draber, B. V. Milborrow, G. Ryback, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 114.
- [10] E. Sondheimer, E. C. Galson, Y. P. Chang, D. C. Walton, *Science* **1971**, *174*, 829.
- [11] J. C. Bonnafons, J. C. Mani, J. L. Olive, M. Movsseron-Canet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 119.
- [12] H. J. Mayer, N. Rigassi, U. Schwieter, B. C. L. Weedon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1424.
- [13] 'Nomenclature of Carotenoids (Rules Approved 1974)', *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 407.
- [14] F. Kienzle, H. Mayer, R. E. Minder, H. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2616.
- [15] F. Kienzle, H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2609.
- [16] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer, E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2405.
- [17] S. I. Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1430.
- [18] E. R. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 937.
- [19] E. E. Boehm, V. Thaller, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2535.
- [20] C. von Planta, U. Schwieter, L. Chopard-dit-Jean, R. Rüegg, M. Kofler, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 548.
- [21] E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Cramerli, H. P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter, T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2436.
- [22] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.