

46. Neue Zugänge zu einigen aromatischen Retinoiden

von Milan Soukup*, Emil Broger und Erich Widmer

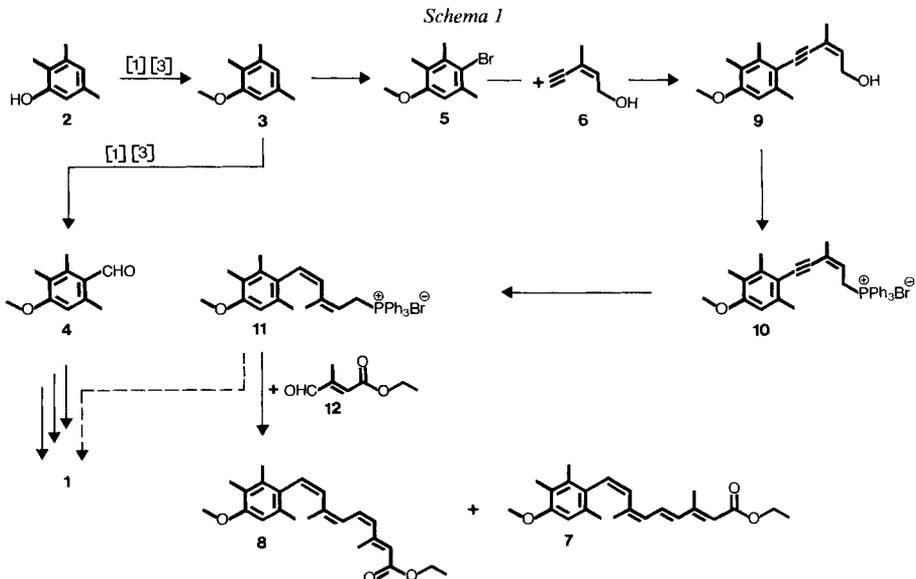
Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(26. I. 89)

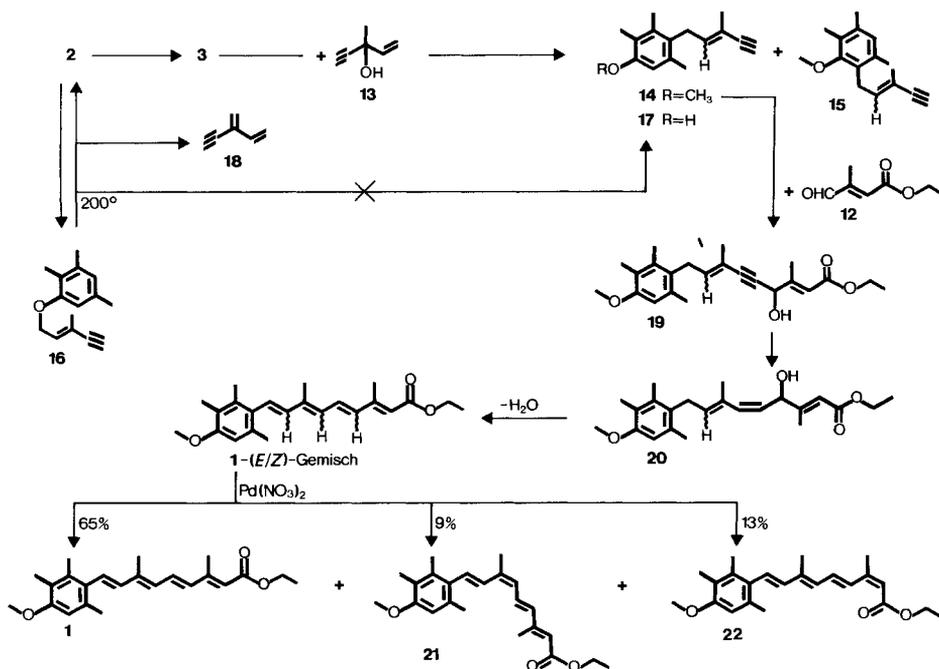
New Approaches to Some Aromatic Retinoids

Starting from 2,3,5-trimethylphenol (**2**), two pathways to ethyl (all-*E*)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenoate (**1**) and to some of its (*Z*)-isomers have been developed. The first one is based on a Pd(O)-catalyzed arylation of (*Z*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (**6**) with 4-bromo-2,3,5-trimethylanisol (**5**). The acetylenic C₁₅-alcohol **9** was transformed into the corresponding acetylenic phosphonium salt **10**, which was catalytically hydrogenated to the olefinic Wittig salt. Wittig olefination led, then, to the (6*Z*,8*Z*)- and (4*Z*,6*Z*,8*Z*)-isomers, **7** and **8**, respectively. In a second approach, *Friedel-Crafts* reaction of 3-methylpent-1-en-4-yn-3-ol with the 2,3,5-trimethylanisol gave a C₁₅-intermediate with a terminal C≡C bond in the side chain. After deprotonation and reaction with a C₅-aldehyd, the corresponding C₂₀-intermediate could be isolated in high yield. Finally, further conversion led predominantly to the (all-*E*)-retinoid, accompanied by its (9*Z*)- and (13*Z*)-isomers.

1. Einleitung. – Aromatische Retinoide, wie z. B. (all-*E*)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraensäure-ethylester (**1**), werden erfolgreich in der Therapie von Psoriasis eingesetzt [1] [2]. Mehrere synthetische Zugänge zu **1** sind bereits von Mayer *et al.* [1] beschrieben worden. Dabei wurde zunächst das Trimethylphenol **2** (Schema 1) mit Dimethylsulfat zum Anisol **3** methyliert und dieses anschliessend durch *Vilsmeier*-Formylierung (POCl₃/DMF) in den Aldehyd **4** übergeführt [1] [3]. Der



Schema 2



Aufbau der Polyen-Seitenkette erfolgte nach den Schemata C₁₀ + C₁₀, C₁₅ + C₅ bzw. C₁₃ + C₇ mit Hilfe von *Wittig*-Reaktionen. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir zwei neue Synthesen von **1** bzw. dessen (*E/Z*)-Isomeren nach dem Aufbauschema (C₉ + C₆) + C₅ → C₂₀. In der ersten Variante (*Schema 1*) wurde das von Mitsuru *et al.* [4] beschriebene Bromid **5** mit (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (**6**) [5] gekoppelt. Aus dem C₁₅-Zwischenprodukt konnten **1** sowie dessen (6*Z*,8*Z*)- und (4*Z*,6*Z*,8*Z*)-Isomere **7** bzw. **8** hergestellt werden. Sowohl **7** als auch **8** wurden kürzlich von Klaus [2] auf anderen Wegen aus **4** hergestellt. Verbindung **7** war im Gemisch mit anderen (*E/Z*)-Isomeren auch schon durch Photoisomerisierung von **1** erhalten worden [6]. In der zweiten Variante (*Schema 2*) konnte **3** durch *Friedel-Crafts*-Alkylierung in das C₁₅-Zwischenprodukt mit terminaler (C≡C)-Bindung übergeführt werden. Über dessen Lithiumacetylid gelang dann die Synthese von **1** ohne Anwendung der *Wittig*-Reaktion.

2. Ergebnisse. – Monosubstituierte Acetylene wie z. B. **6** [5] lassen sich nicht direkt arylieren. Neuere Arbeiten [7–11] berichten jedoch über Pd(O)-katalysierte Kopplungen von aromatischen Halogeniden (meistens Bromiden) mit verschiedenen Acetylen-Derivaten (*Schema 1*).

Zur Überprüfung der Anwendbarkeit dieser Methode auf die Synthese von **1** bromierten wir zunächst das Trimethylanisol **2** zum entsprechenden Bromid **5** [4] (95% Ausbeute). Bildung des 2-Bromo-Isomeren von **5** wurde dabei nicht beobachtet. Pd(O)-katalysierte Kopplungen von **5** mit Acetylen-Derivaten sind bisher nicht beschrieben worden. Ähnliche aromatische Bromide, die *o*- bzw. *p*-ständige, elektronenreiche Gruppen (z. B. CH₃O) besitzen, koppeln meist schlecht oder überhaupt nicht [8] [10]. Im Falle

von **5** ist zusätzlich mit einer sterischen Hinderung durch die beiden *o*-ständigen Me-Gruppen zu rechnen, über deren Einfluss auf Pd(O)-katalysierte Reaktionen nur wenig bekannt ist. Erste Versuche, bei welchen **5** und das leicht polymerisierbare, bifunktionelle Enin **6** in Gegenwart von 1 mol-% Pd(OAc)₂ in Et₃N unter Rückflusskochen erwärmt wurden, ergaben den C₁₅-Alkohol **9** in nur 30% Ausbeute. Verbindung **6** musste dabei in relativ grossem Überschuss eingesetzt werden, da es sich in Gegenwart von Pd schnell und relativ stark exotherm zersetzte. Verlängerung der Reaktionszeit führte nur zu vermehrter Reduktion des aromatischen Bromides **5** unter Bildung von **4**. Eine Steigerung der Ausbeute wurde in der Folge durch langsames Zutropfen (27 h) von **6** zur siedenden Lösung von **5** in Et₃N erzielt. Bei dieser Reaktionsführung reichten schon 1,5 mol-equiv. **6** zur vollständigen Umsetzung von **5**, und die Ausbeute an **9** erreichte 75%. Verkürzung der Reaktionszeit führte sofort zu einer ausgeprägten Verschlechterung der Ausbeute. Andere Pd(O)-Katalysatoren wie z. B. Pd(Ph₃P)₄, Pd(dba)₂ bzw. Pd²⁺-Salze wie PdCl₂, PdCl₂(CH₃CN)₂ usw. waren weniger wirksam. Andere Lösungsmittel wie z. B. DMF oder andere Basen wie z. B. EtONa anstelle von organischen N-Basen waren nicht geeignet. Überraschenderweise reagierten die mit **6** strukturell verwandten Verbindungen (*E*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol [5] und 3-Methylpent-1-en-4-in-3-ol [5] wesentlich schlechter (ca. 30% Ausbeute). Bei der Überführung des nun gut zugänglichen Alkohols **9** ins acetylenische Phosphonium-Salz **10** ergaben Standardbedingungen (1. 63% HBr, 2. Ph₃P bzw. Ph₃P·HBr) ein komplexes Gemisch, u. a. auch durch Anlagerung von HBr an die (C≡C)-Bindung. Demgegenüber führte die Umsetzung von **9** mit Br₃P in Gegenwart von K₂CO₃ zu einem einheitlichen Allyl-bromid, welches bei Behandlung mit Ph₃P in 83% Ausbeute **10** ergab. Durch Partialhydrierung von **10** an *Ra*-Ni wurde dann in 66% Ausbeute das olefinische (*Z,Z*)-Wittig-Salz **11** erhalten. Die Variante, Partialhydrierung der (C≡C)-Bindung im Alkohol **9** mit anschliessender Bildung von **11**, wurde nicht untersucht. Die Wittig-Reaktion von **11** mit dem C₅-Aldehyd **12** [12] im Zweiphasensystem CH₂Cl₂/H₂O in Gegenwart von KOH lieferte ein (1:1)-Gemisch der (6*Z*,8*Z*)- und (4*Z*,6*Z*,8*Z*)-Ester **7** bzw. **8** in fast quantitativer Ausbeute. Wiederholte Kristallisation ergab problemlos reines (6*Z*,8*Z*)-Isomeres **7**. Bei Kristallisation aus der Mutterlauge konnte das zweite Isomere **8** nur bis auf einen Gehalt von 77% angereichert werden. Weitere Reinigungsversuche wie auch Versuche zur Isomerisierung des Gemisches **7/8** zu **1** wurden nicht unternommen. Auch Pd²⁺-katalysierte oder thermische Isomerisierung des (*Z,Z*)-Wittig-Salzes **11** zu diesen (*E,E*)-Isomeren **11** – Zwischenprodukt in der von Mayer *et al.* [1] veröffentlichten Synthese von **1** – wurden nicht untersucht.

In einer *alternativen Synthese* von **1** wurde das Trimethylanisol **3** (*Schema 2*) durch eine zuvor unbekannte *Friedel-Crafts*-Reaktion in Gegenwart von BF₃·Et₂O mit 3-Methylpent-1-en-4-in-3-ol (**13**) [5] umgesetzt. Dabei wurde in 24% Ausbeute ein Gemisch der *p*- und *o*-Isomeren **14/15** (3:1) erhalten. Eine Steigerung der Ausbeute war nicht möglich, da **13** unter den Reaktionsbedingungen schnell zu (*E/Z*)-**6** isomerisiert wurde, wodurch die Umsetzung zum Stillstand kam¹⁾.

Als mögliche Alternative zur *Friedel-Crafts*-Reaktion untersuchten wir noch eine Variante der *Claisen*-Umlagerung. Aus dem Phenol **2** und 3-Methylpent-2-en-4-in-1-yl-

¹⁾ Nach Abschluss unserer Untersuchungen, die 1981 ausgeführt wurden, wurde über eine ähnliche *Friedel-Crafts*-Reaktion mit Anisol berichtet [13]. Dabei wurde **13** mittels Co₂(CO)₈ zunächst in einen Alkynyl-Co-Komplex übergeführt, worin das durch BF₃·Et₂O erzeugte Carbanion-Ion erheblich stabilisiert ist und mit Anisol in fast 80% Ausbeute ausschliesslich das zu **14** analoge *p*-Derivat ergab.

bromid [14] stellten wir unter PTC-Bedingungen den Allyl-ether **16** her (80% Ausbeute). Dieser wurde jedoch in *N,N*-Dimethylanilin (200°) nicht wie erwartet zu **17** umgelagert, sondern bildete unter Abspaltung von **2** unerwartet leicht das Dien **18**.

Das für den weiteren Verlauf der Synthese benötigte *p*-Isomere **14** konnte aus **14/15** durch Kristallisation aus Pentan (–78°) abgetrennt werden. Anschliessend wurde **14** nach Deprotonierung mit BuLi bei –30° in THF mit dem Aldehyd **12** umgesetzt. Durch einmalige Umkristallisation wurde in 77% Ausbeute reines **19** erhalten. Partialhydrierung der (C≡C)-Bindung nach Lindlar führte dann in fast quantitativer Ausbeute zum Trien **20** und die nachfolgende TsOH-katalysierte Dehydratisierung in Benzol oder CH₂Cl₂ zu einem (*E/Z*)-Isomerengemisch von **1**, welches nach Behandlung mit Pd(NO₃)₂ in siedendem CH₃CN folgende Zusammensetzung aufwies (HPLC-F%): 65% (all-*E*)-**1**, 9% (6*Z*)-**21** und 13% (2*Z*)-**22**. Auf eine Untersuchung der Isomerisierung sowie der Trennung von Isomeren wurde verzichtet.

3. Zusammenfassung. – Ausgehend vom Trimethylanisol **3** wurden zwei neue synthetische Zugänge zu **1** bzw. zu (*E/Z*)-Isomeren davon erschlossen: *a*) Pd(O)-katalysierte Kupplung des aus **3** hergestellten Bromides **5** mit dem acetylenischen Vitamin-A-Baustein **6** [5] führte in 75% Ausbeute zum C₁₅-Alkohol **9**. Dieser konnte in drei einfachen Stufen in die zu **1** isomeren **7** (6*Z*,8*Z*) und **8** (4*Z*,6*Z*,8*Z*) übergeführt werden. *b*) Friedel-Crafts-Alkylierung von **3** ergab das acetylenische C₁₅-Zwischenprodukt **14**, welches durch Addition an den C₅-Aldehyd **12** zur C₂₀-Verbindung **19** aufgebaut werden konnte. Partialhydrierung und Dehydratisierung führten zu einem (*E/Z*)-Isomerengemisch, welches sich durch Behandlung mit Pd(NO₃)₂ weitgehend zu **1** isomerisieren liess.

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, E. Glinz (HPLC) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

(Den Herren Erich Bruni und Marcel Joray möchten wir für ihre sorgfältige Mitarbeit herzlich danken.)

Allgemeines. S. [15].

1. Herstellung von Ethyl-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethylnona-2,4,6,8-tetraenoat (**1**, **7/8** und **21/22**). 1.1. Herstellung von **7** (6*Z*,8*Z*) und **8** (4*Z*,6*Z*,8*Z*) aus dem Wittig-Salz (*f*(2*Z*,4*Z*)-5-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)penta-2,4-dienyl]triphenylphosphonium-bromid; **11**). Ein Gemisch von 52,4 g (92 mmol, aus *Exper.* 5) **11**, 13,66 g (96 mmol) Aldehyd **12** [12], 85 ml CH₂Cl₂ und 115 ml H₂O wurde unter gutem Rühren (unter Ar) bei 0° innert ca. 30 min mit einer Lsg. von 8,36 g (149 mmol) KOH in 200 ml H₂O versetzt und das Gemisch dann bei 0° noch 3 h nachgerührt. Nach Zugabe von 1,1 ml AcOH wurde das Gemisch auf 1000 ml halbges. NaCl-Lsg. gegossen und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) extrahiert. Der Eindampf-Rückstand wurde dann in 600 ml MeOH gelöst, die Lsg. nach der Zugabe von 300 ml Toluol mit H₂O (3 × 150 ml) gut gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und zuletzt i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 45° eingedampft: 38,1 g **7/8**, Zusammensetzung gemäss HPLC: **7:8** 1:1.

Isolierung von **7**. Das Rohprodukt **7/8** wurde unter Erwärmen in 50 ml Hexan gelöst und die Lsg. über Nacht bei –20° stehen gelassen. Erstkristallisat **7/8** (24,2 g; **7/8** 65:35) wurde nochmals aus 60 ml Hexan umkristallisiert: 10,4 g **7** (32% d. Th.). Reinheit gemäss HPLC: 99,5% **7**, 0,5% **8**. Schmp. 97–98°. DC (Hexan/Et₂O 1:1): R_f(**12**) 0,47, R_f(**7/8**) 0,56. HPLC (LiChrosorb 816, 0,5 µm; Eluens: 7% (i-Pr)₂O in Hexan: t_R(**8**) 14,92 min, t_R(**7**) 19,96 min. IR: 2841w, 1699vs, 1597vs, 1566m, 1400m, 1364m, 1245vs, 1163s. ¹H-NMR: identisch mit denjenigen in [6]. MS: 354 (100, M⁺), 339 (28), 293 (30), 281 (90). Anal. ber. für C₂₃H₃₀O₃ (354,49): C 77,93, H 8,53; gef.: C 77,77, H 8,75.

Isolierung von **8**. Die Mutterlauge vom Erstkristallisat wurde i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 40° auf ca. 10 ml eingengt und bei –20° über Nacht stehen gelassen. Die Kristalle wurden abgenutscht und mit 5 ml Hexan

gewaschen; 2,3 g **8** (7% d. Th.); Zusammensetzung gemäss HPLC (s.o.): 77% **8** und 20% **7**. IR: 2838_w, 1708_s, 1598_s, 1548_m, 1396_m, 1355_m, 1228_s, 1151_s. ¹H-NMR von **8** (270 MHz, CDCl₃): 1,28 (*t*, *J* = 9, CH₃CCH₂); 1,44 (*s*, CH₃–C(7)); 2,12, 2,14, 2,17 (3*s*, 3 arom. CH₃); 2,29 (*s*, CH₃–C(3)); 3,79 (*s*, CH₃O); 4,16 (*q*, *J* = 9, CH₃CH₂); 5,77 (*s*, H–C(2)); 5,79 (*d*, *J* = 12, H–C(4)); 6,29 (*d* mit long-range Kopplung, *J* = 12, H–C(6)); 6,49 (*d*, *J* = 12, H–C(9)); 6,52 (*dd*, *J* = 12, 12, H–C(5)); 6,54 (*s*, 1 arom. H); 6,71 (*d*, *J* = 12, H–C(8)). MS: 354 (70, M⁺), 333 (20), 281 (70), 163 (72), 150 (100). Anal. ber. für C₂₃H₃₀O₃ (354,49): C 77,93, H 8,53; gef.: C 78,01, H 8,67.

1.2. *Herstellung von 1 aus dem C₁₅-Alkohol 20 (Schema 2)*. Alkohol **20** (2 g, 5,38 mmol) wurde in 1 l CH₂Cl₂ gelöst, die Lsg. mit 2 g TsOH·H₂O versetzt und bei RT. 2 h gerührt. Anschliessend wurde die Lsg. 2mal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. RV. am Wasserstrahlvakuum eingengt: 2 g Rohprodukt, Zusammensetzung gemäss HPLC: 65% (all-*E*)-**1**, 9% (7*Z*)-**21** und 13% (2*Z*)-**22**.

2. *Herstellung von 1-Bromo-4-methoxy-2,5,6-trimethylbenzol (5) aus 3*. Verbindung **3** (193 g, 1,28 mol) und 2,6 g (326 mmol) Pyridin wurden in 1300 ml CH₂Cl₂ gelöst, die Lsg. bei 0° innert ca. 95 min mit 205,8 g (1,29 mmol) Br₂ gelöst in 200 ml CH₂Cl₂, versetzt und anschliessend noch 15 min nachgerührt. Dann wurde das Gemisch auf 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 300 ml) nachextrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 30° eingedampft: 288,2 g **5**, Gehalt gemäss GC: 94,8%. Ausbeute: 93%. Schmp. 48–49° [4]. Übrige anal. Daten identisch mit denjenigen in [4]. GC (10% QF-1, 130° (4 min), 25°/min auf 250° (7 min)): *t*_R(**3**) 1,6 min, *t*_R(**5**) 5,51 min.

3. *Herstellung von (2*Z*)-5-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpenta-2-en-4-in-1-ol (9) aus 5*. Bromid **5** (24,5 g, 100,5 mmol), Pd(OAc)₂ (230 mg, 1,03 mmol), Ph₃P (1 g, 38 mmol) wurden in 110 ml Et₃N gelöst und die Lsg. unter Rückfluss innert ca. 27 h (Dosierpumpe) mit 14,4 g (150 mmol) **6** [5] versetzt. Nachher wurde das Gemisch abgekühlt, der Niederschlag (Et₃N·HBr) abfiltriert, mit Et₂O (2 × 100 ml) gewaschen und das Filtrat i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei ca. 40° eingedampft. Der Rückstand wurde dann in ca. 100 ml Et₂O gelöst und die Lsg. bei 0° über Nacht stehen gelassen. Die Kristalle wurden abgenutscht, mit ca. 500 ml Hexan gewaschen und bei RT. i. HV. getrocknet: 15,9 g (65%) **9** als farblose Kristalle. Schmp. 117–118°. Die Mutterlauge wurde eingengt und über 1,1 kg Kieselgel chromatographiert (Et₂O/Hexan/1:1): 2,6 g **9** (10,6% d. Th.). Gesamtausbeute: 75,6%. GC (10% QF-1, 130° (4 min), 25°/min auf 230° (10 min)): *t*_R(**5**) 5,51 min, *t*_R(**9**) 10,08 min. IR: 2185_w, 1593_s, 1470_s, 1455_s, 1310_s, 1193_s, 1075_s, 858_s. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 0,55 (br. *d*, *J* = 4, OH); 2,00 (*d*, *J* = 1,5, CH₃–C(3)); 2,12, 2,42, 2,46 (3*s*, 3 arom. CH₃); 3,80 (*s*, CH₃O); 4,45 (br. *d*, *J* = 7, 2 H–C(1)); 5,88 (*td*, *J* = 7, 1,5, H–C(2)); 6,60 (*s*, 1 arom. H). MS: 244 (100, M⁺), 229 (40), 226 (60), 201 (85). Anal. ber. für C₁₆H₂₀O₂ (244,33): C 78,65, H 8,25; gef.: C 78,50, H 8,26.

4. *Herstellung von [(2*Z*)-5-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpenta-2-en-4-ynyl]triphenylphosphonium-bromid (10) aus 9*. Verbindung **9** (7,1 g, 29 mmol) wurde in 85 ml CH₂Cl₂ gelöst, die Lsg. zunächst mit 4,4 g (32 mmol) K₂CO₃ und dann bei –30° innert ca. 15 min mit 1 ml (10,6 mmol) Br₃P versetzt. Anschliessend wurde das Gemisch bei –30° noch 1 h nachgerührt, dann mit 1 ml H₂O versetzt und ca. 5 min weitergerührt. Nach Zugabe von 10 g Na₂SO₄ wurde die Suspension filtriert, der Rückstand mit CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) gewaschen und das Filtrat mit 7,5 g (28,6 mmol) Ph₃P versetzt und i. RV. am Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml eingengt. Die Lsg. wurde bei RT. über Nacht gerührt, dann mit ca. 100 ml AcOEt versetzt und bei RT. 2 Tage weiter gerührt. Die Kristalle wurden abgenutscht, mit 20 ml AcOEt gewaschen und über Nacht bei RT. i. HV. getrocknet: 12,5 g **10** (75,4% d. Th.). Schmp. 167–169°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 1,3 g **10** (7,8% d. Th.) erhalten werden. DC (Kieselgel, AcOBu/HCO₂H/H₂O 40:9:1): *R*_F(**10**) 0,45. DC (Kieselgel, Et₂O/Hexan 1:1): *R*_F(**9**) 0,20. IR: 2844_m, 2761_m, 2185_m, 1621_s, 1592_w, 1480_m, 1115_w, 742, 722, 691. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,95 (br. *d*, *J* = 6, CH₃–C(3)); 2,05, 2,15, 2,18 (3*s*, 3 arom. CH₃); 3,80 (*s*, CH₃O); 4,90 (*dd*, *J* = 15, 8, 2 H–C(1)); 5,65 (br. *t*, *J* = 8, H–C(2)); 6,55 (*s*, 1 arom. H); 7,50–8,0 (*m*, Ph₃P). Anal. ber. für C₃₄H₃₄BrOP (569,52) (inkl. 0,5 CH₂Cl₂ + 0,05 EtOAc): C 67,79, H 5,80, Br/Cl 25,99; gef.: C 67,35, H 5,79, Br/Cl 25,47.

5. *Herstellung von [(2*Z*,4*Z*)-5-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methylpenta-2,4-dienyl]triphenylphosphonium-bromid (11) aus 10*. Verbindung **10** (71,5 g, 126 mmol) wurde in 100 ml CH₃OH gelöst, die Lsg. mit 38 g *Ra*-Ni versetzt und bei 20–25° und 1,0 bar hydriert bis die H₂-Aufnahme (3050 ml; Theorie = 3100 ml) zum Stillstand kam (5 h). Anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert, mit 100 ml MeOH nachgewaschen und das Filtrat i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° eingedampft. Der Rückstand wurde dann in 280 ml CH₂Cl₂ gelöst, die Lsg. innert ca. 2 h mit 500 ml AcOEt versetzt, die Suspension über Nacht gerührt, die Kristalle abgenutscht, mit ca. 50 ml AcOEt nachgewaschen und zuletzt i. HV. bei RT. über Nacht getrocknet: 34 g **11** (47% d. Th.). Schmp. 212–213°, Reinheit gemäss HPLC: 100%. Die wiederholte Kristallisation der Mutterlauge lieferte noch 13,8 g **11** (19%). Schmp. 206–208°. Gesamtausbeute: 66%. DC (Kieselgel CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1): *R*_F(**11**) 0,42, *R*_F(**10**) 0,45. IR: 2695_s, 1587_w, 1380_s, 1345_s, 1226_s, 1190_s, 1160_s, 1080_s, 1029_s, 929_s. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃):

1,95, 2,05, 2,08, 2,09 (4s, 3 arom. CH₃, CH₃-C(3)); 3,78 (s, CH₃O); 4,40 (dd, *J* = 15, 7, 2 H-C(1)); 5,05 (t, *J* = 7, H-C(2)); 6,32 (AB, *J* = 12, H-C(4), H-C(5)); 6,50 (s, 1 arom. H); 7,50–8,0 (m, Ph₃P). Anal. ber. für C₃₄H₃₆BrOP·0,4 H₂O (571,52): C 71,54, H 6,35, Br 13,98; gef.: C 70,61, H 6,08, Br 14,46.

6. *Herstellung von 2,3,5-Trimethyl-4-(3-methylpent-2-en-4-ynyl)anisol (14) aus 3.* Verbindung **3** (200 g, 1,33 mol) wurde mit 10 g MgSO₄, sowie bei 0° mit 20 ml (160 mmol) BF₃·Et₂O versetzt. Zu dieser Suspension wurden anschliessend bei 0–5° innert ca. 4 h 40 g (416 mmol) **13** langsam zutropft. Das Gemisch wurde dann bei 5° noch 1 h nachgerührt, dann auf 500 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gegossen und die wässr. Phase mit Et₂O (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und Et₂O wurde i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei ca. 40° abgedampft. Das überschüssige **3** wurde anschliessend i. HV. abdestilliert (Sdp. ca. 70°/0,1 Torr) und der Rückstand über 200 g Kieselgel (Hexan) chromatographiert: 23,1 g **14** (GC-Gehalt: ca. 62% **14**). Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt aus Pentan (50 ml) bei –78° kristallisiert: 15,1 g **14** (16% d. Th.), GC-Gehalt: ca. 88%. Schmp. 51–53°. GC (10% QF-1, 130° (4 min), 25°/min auf 230° (10 min): *t*_R(**3**) 1,61 min, *t*_R(**14**) 7,39 min, *t*_R(**15**) 6,76, *t*_R(Isomeres von **14**) 7,94 min. IR: 3280s, 3000w, 2950m, 1600m, 1590w, 1475m, 1470s, 1455s, 1315s, 1120s. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,85 (*d*, *J* = 1,5, CH₃-C(3')); 2,12, 2,20, 2,32 (3s, 3 arom. CH₃); 3,20 (s, H-C(5')); 3,60 (br. *d*, *J* = 7, 2 H-C(1')); 3,80 (s, CH₃O); 5,65 (br. *t*, *J* = 7 H-C(2')); 6,60 (s, 1 arom. H). MS: 228 (55, *M*⁺), 213 (100), 198 (40), 197 (30), 183 (25), 57 (80). Anal. ber. für C₁₆H₂₀O (228,34): C 84,16, H 8,83; gef.: C 83,96, H 9,08.

7. *Herstellung von Ethyl-4-hydroxy-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-5,7-dimethylnona-2,7-dien-5-inoat (19) aus 14.* Verbindung **14** (26,8 g, 117 mmol) wurde in 150 ml abs. THF gelöst, die Lsg. auf –30° abgekühlt, innert ca. 15 min mit 88 ml 1,5*M* BuLi Lsg. in Hexan (132 mmol) versetzt, 10 min bei –30° weiter gerührt, dann mit 20,84 g (147 mmol) **12** [12] versetzt und noch 2 h bei RT. weitergerührt. Das Gemisch wurde auf eine Lsg. von 35 g NH₄Cl in 300 ml H₂O gegossen und das Gemisch mit Et₂O (3 × 200 ml) extrahiert. Die Et₂O-Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert, i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei 45° Badtemp. eingedampft, der Rückstand (48,6 g) erneut in 450 ml Et₂O gelöst, die Lsg. auf –30° abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Die Kristalle wurden abgenutscht und i. HV. bei RT. getrocknet: 25,3 g **19** (58,4% d. Th.). Schmp. 98–100°. Kristallisation der Mutterlauge lieferte weitere 8,0 g **19** (18,5% d. Th.). Schmp. 98–100°. Gesamtausbeute: 33,3 g (77% d. Th.). Für anal. Zwecke wurde das Erstkristallisat nochmals aus Et₂O umkristallisiert. Schmp. 100–102°. DC (Kieselgel, Hexan/Et₂O 1:1): *R*_f(**14**) 0,64, *R*_f(**12**) 0,50, *R*_f(**19**) 0,45. IR: 3230m (br.), 2990m, 2940m, 2920m, 2210w, 1720s, 1660s, 1590w, 1215s, 1150s, 1120s. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,28 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 1,85 (*d*, *J* = 1,5, CH₃-C(7)); 2,10, 2,18, 2,28 (3s, 3 arom. CH₃); 2,30 (s, CH₃-C(3)); 2,40 (br. *s*, OH); 3,55 (br. *d*, *J* = 7, 2 H-C(9)); 3,80 (s, CH₃O); 4,20 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 5,05 (br. *d*, *J* = 6, H-C(4)); 5,62 (br. *t*, *J* = 7, H-C(8)); 6,18 (*d*, *J* = 1,5, H-C(2)); 6,65 (s, 1 arom. H). MS: 370 (10, *M*⁺), 324 (15), 309 (12), 228 (55), 227 (60), 213 (100). Anal. ber. für C₂₃H₃₀O₄ (370,49): C 74,56, H 8,16; gef.: C 74,45, H 8,23.

8. *Herstellung von Ethyl-4-hydroxy-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethylnona-2,5,7-trienoat (20) aus 19.* Verbindung **19** (18,9 g, 51 mmol) wurde in 200 ml EtOH gelöst, die Lsg. mit 6 g Lindlar-Katalysator, sowie 60 mg 1,2-Bis[(2-hydroxyethyl)thio]ethan (Katalysatorgift) versetzt und anschliessend bei RT. und Normaldruck ca. 4 h hydriert (H₂-Verbrauch: 1260 ml, Theorie: 1360 ml). Anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert, mit 100 ml EtOH nachgewaschen, das Filtrat i. RV. am Wasserstrahlvakuum bei ca. 45° eingedampft und der Rückstand über Nacht bei RT. i. HV. getrocknet: 19,5 g **20** (97% d. Th.) als gelbes Öl; GC-Reinheit: 95 Fl.-%. GC (SE-30, 50°, 5°/min auf 330° (10 min): *t*_R(**19**) 23,5 min, *t*_R(**20**) 24,2 min). IR: 3450m (br.), 2920m, 1720s, 1700m, 1655m, 1600w, 1470m, 1220s, 1150s, 1120s. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,30 (*t*, *J* = 7, CH₃CH₂); 1,85 (br. *s*, CH₃-C(7)); 2,18, 2,19, 2,20 (3s, 3 arom. CH₃); 2,30 (*d*, *J* = 1, CH₃-C(3)); 2,40 (br. *s*, OH); 3,38 (br. *d*, *J* = 7, 2 H-C(9)); 3,82 (s, CH₃O); 4,22 (*q*, *J* = 7, CH₃CH₂); 4,95 (br. *d*, *J* = 9, H-C(4)); 5,30 (br. *t*, *J* = 8, H-C(8)); 5,55 (dd, *J* = 11, 9, H-C(5)); 6,12 (*d*, *J* = 1, H-C(2)); 6,32 (*d*, *J* = 11, H-C(6)); 6,65 (s, 1 arom. H). MS 372 (< 5, *M*⁺), 354 (8), 281 (10), 229 (30), 201 (28), 163 (100). Anal. ber. für C₂₃H₃₂O₄ (372,51): C 74,16, H 8,66; gef.: C 73,80, H 8,96.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Mayer, W. Bollag, R. Hänni, R. Rüegg, *Experientia* **1978**, *34*, 1105.
- [2] M. Klaus, XXèmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Châtenay-Malabry, 10. Juli 1984.
- [3] H. J. Bestmann, P. Ermann, *Annalen* **1984**, 1740.
- [4] T. Mitsuru, T. Hiroki, N. Sachiko, I. Shiseyasu, F. Hideo, *Oyo Yakuri* **1982**, *24*, 339 (*CA*: **1983**, *98*, 46357 y).
- [5] C. von Planta, U. Schwieter, L. Chopard-dit-Jean, R. Rüegg, M. Kofler, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 548.
- [6] G. Englert, S. Weber, M. Klaus, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2697.
- [7] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- [8] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
- [9] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.
- [10] W. B. Austin, N. Billow, W. J. Keleghan, K. S. Y. Lau, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2280.
- [11] D. E. Ames, D. Bulle, C. Takundwa, *Synthesis* **1981**, 364.
- [12] W. Stilz, H. Pommer, Ger. Pat. 1.109.671, 1962; G. Pattenden, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1984; H. Pommer, W. Arend, U.S. Pat. 2.83.884, 1958.
- [13] S. Padmanabhan, K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2555.
- [14] M. Montavon, H. Lindlar, R. Marbet, R. Rüegg, G. Ryser, G. Saucy, P. Zeller, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1250.
- [15] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer, E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2405.