

Preliminary communication

VITAMIN-SYNTHESEN MIT CARBEN-KOMPLEXEN

I. SYNTHESE DER VITAMINE K₃ UND K₁₍₂₀₎ VIA PENTACARBONYL- [METHOXY(PHENYL)CARBEN]CHROM

KARL HEINZ DÖTZ* und INGRID PRUSKIL

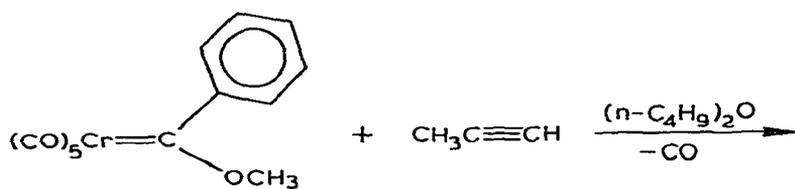
*Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München, Lichtenbergstrasse
4, D-8046 Garching (Deutschland)*

(Eingegangen den 19. Dezember 1980)

Aus Pentacarbonyl[methoxy(phenyl)carben]chrom (I) und alkyl- oder aryl-substituierten Alkinen lassen sich stereoselektiv Tricarbonyl(4-methoxy-1-naphthol)chrom-Komplexe aufbauen, deren Oxidation zu 1,4-Naphthochinon-Derivaten führt [1]. Wir versuchten nun, auf diesem Weg einen neuen Zugang zur Vitamin-K-Reihe zu erschliessen.

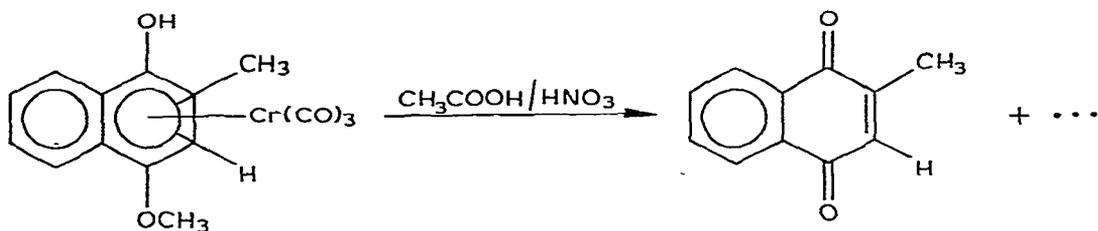
Der Carben-Komplex I reagiert mit Propin (II) bei leichtem Erwärmen in Di-n-butylether zu Tricarbonyl(4-methoxy-2-(bzw. 3)-methyl-1-naphthol)chrom (III). Bei der anschließenden Behandlung mit Salpetersäure in Eisessig erfolgt unter Spaltung der Aromat-Metall-Bindung Oxidation zu 2-Methyl-1,4-naphthochinon (IV) ("Menadion", Vitamin K₃), das sich anhand analytischer und spektroskopischer Daten als mit einer authentischen Probe [2] identisch erwies.

Während Alkene bei der Umsetzung mit dem Carben-Komplex I in Cyclopropan-Verbindungen übergeführt werden [3], reagieren 1,4-Enine regiospezifisch als Alkine [4]. Dementsprechend tritt auch mit 6,10,14,18-Tetramethylnonadec-5-en-2-in (V), das als *E/Z*-Isomerengemisch (*E/Z* 85/15) eingesetzt wurde, eine Cyclisierung von Alkin-, Carben- und Carbonyl-Komponente zum Naphthol-Gerüst ein. Als Reaktionsprodukt erhält man Tricarbonyl[4-methoxy-2,3-methyl-(3',7',11',15'-tetramethylhexadec-2-en-1-yl)-1-naphthol]chrom (VI), das sich mit Silber(I)-oxid in Ether unter Spaltung der Aromat-Metall-Bindung zu 3-Methyl-2-(3',7',11',15'-tetramethylhexadec-2-en-1-yl)-1,4-naphthochinon (VII) ("Phyllochinon", Vitamin K₁₍₂₀₎) oxidieren lässt. Das *E/Z*-Isomerenverhältnis bezüglich C(3') der C₂₀-Seitenkette bleibt gegenüber dem Enin unverändert. Damit ist sichergestellt, dass, im Gegensatz zu den herkömmlichen Verfahren, die auf einer Kondensation der Terpen-Seitenkette an das Ring-Gerüst beruhen, bei der Reaktionsfolge keine Konfigurationsänderung an der C=C-Doppelbindung erfolgt.



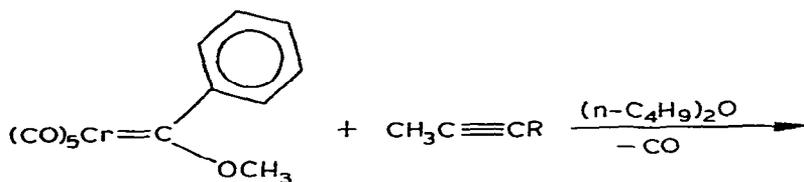
(I)

(II)



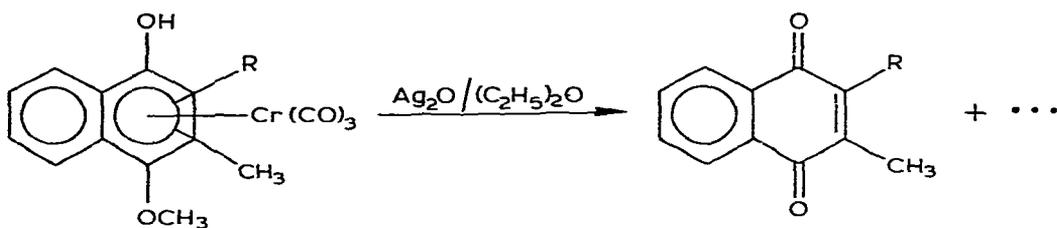
(III)

(IV)



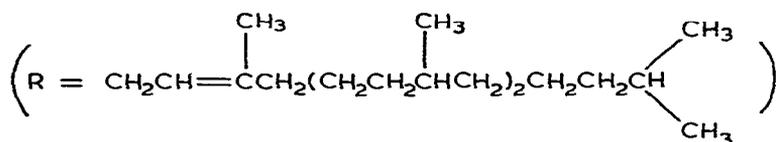
(I)

(V)



(VI)

(VII)



Präparative Vorschrift

Alle Arbeiten sind, soweit Metall-Komplexe vorliegen, unter N₂-Schutz mit getrockneten, N₂-gesättigten Lösungsmitteln sowie mit N₂-beladenen Adsorbentien auszuführen. Die *E/Z*-Isomerenverhältnisse wurden ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der Signale für die olefinischen Methylgruppen [5] bestimmt und waren dabei innerhalb eines Bereiches von ± 3% reproduzierbar.

2-Methyl-1,4-naphthochinon. 1.19 g (3.80 mmol) Pentacarbonyl[methoxy(phenyl)carben]chrom (I) werden in 15 ml Di-n-butylether, der bei Raumtemperatur mit Propin (II) gesättigt wurde, unter Rühren 2 h auf 55°C erwärmt. Um Propinverluste zu vermeiden bzw. auszugleichen, wird ein auf -30°C gehaltener Rückflusskühler verwendet und die Reaktionslösung nach jeweils 30 min erneut mit Propin gesättigt. Anschliessend filtriert man über Filterflocken und zieht das Lösungsmittel im Hochvakuum ab. Das Reaktionsprodukt III wird in 10 ml Eisessig gelöst und unter Rühren mit 4 ml konz. Salpetersäure versetzt, wobei unter Gasentwicklung ein Farbumschlag von rot nach dunkelgrün erfolgt. Nach 30 min wird mit 20 ml Wasser versetzt und mehrmals ausgeethert. Man trocknet die Etherextrakte über MgSO₄ und kristallisiert das Chinon IV aus Ether/Hexan (1/1) um. Hellgelbe Kristalle (Schmp. 101–103°C, Lit. [6]: 104–105°C). Ausb. 0.43 g (66% bez. auf (CO)₅CrC(OCH₃)C₆H₅). (Gef.: C, 76.41; H, 5.08; Mol.-Masse massenspektrometrisch 172. C₁₁H₈O₂ ber.: C, 76.72; H, 4.69%; Mol.-Masse 172.2).

3-Methyl-2-(3',7',11',15'-tetramethyl-hexadec-2-en-1-yl)-1,4-naphthochinon. Eine Lösung von 0.27 g (0.86 mmol) Pentacarbonyl[methoxy(phenyl)carben]chrom (I) und 0.34 g (1.08 mmol) 6,10,14,18-Tetramethyl-nonadec-5-en-2-in (V) [7] in 5 ml Di-n-butylether wird 1 h unter Rühren auf 60°C erwärmt, wobei nach 30 min. erneut 1.08 mmol Enin zugegeben werden. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Hochvakuum chromatographiert man bei -30°C an Kieselgel*. Mit Pentan werden zunächst Cr(CO)₆ und unumgesetzte Ausgangsprodukte eluiert. Schliesslich erhält man mit Ether den Tricarbonyl-Komplex VI. Man löst das orangefarbene Öl in 15 ml Ether, rührt 1 h mit einem Überschuss an Ag₂O und MgSO₄ und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird unter Lichtausschluss bei +10°C an Kieselgel mit Ether/Pentan (1/100) chromatographiert. Hellgelbes Öl. Ausb. 0.18 g (48% bez. auf (CO)₅CrC(OCH₃)C₆H₅). (Gef.: C, 82.29; H, 10.63; O, 7.00; Mol.-Masse massenspektrometrisch 450. C₃₁H₄₆O₂ ber.: C, 82.61; H, 10.29; O, 7.10%; Mol.-Masse 450.7).

Dank. Wir danken Herrn Prof. Dr. E.O. Fischer für die Förderung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 K.H. Dötz und R. Dietz, Chem. Ber., 110 (1977) 2517.
- 2 Fa. Merck, Darmstadt.
- 3 K.H. Dötz, Naturwissenschaften, 62 (1975) 365.
- 4 K.H. Dötz und I. Pruskil, Chem. Ber., 113 (1980) 2876.
- 5 L.M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. v. Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Koffler und O. Isler, Helv. Chim. Acta, 48 (1965) 1332.
- 6 S.J. Di Mari, J.H. Supple und H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc., 99 (1966) 1226.
- 7 Vgl. W. Winter und F. Gautschi, Helv. Chim. Acta, 45 (1962) 2567.

*Fa. Merck, Darmstadt.