

Über die Wirkungen von Aldehyden auf gesunde und maligne Zellen, 3. Mitt.:

Synthese von homologen 4-Hydroxy-2-alkenalen, II.

Von

H. Esterbauer und W. Weger

Aus der Lehrkanzel für Biochemie der Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 5. Mai 1967)

Eine einfache Synthese für 4-Hydroxy-2-alkenale wird beschrieben. Gesätt. Aldehyde werden bei tiefer Temp. mit Propargylaldehyd-diäthylacetal-magnesiumbromid zu den entsprechenden 4-Hydroxyalkynal-diäthylacetalen umgesetzt. Die Dreifachbindung wird mit LiAlH_4 zur *trans*-Doppelbindung hydriert. Die 4-Hydroxy-2-alkenaldiäthylacetale werden mit verd. Citronensäure zu den 4-Hydroxy-2-alkenalen verseift.

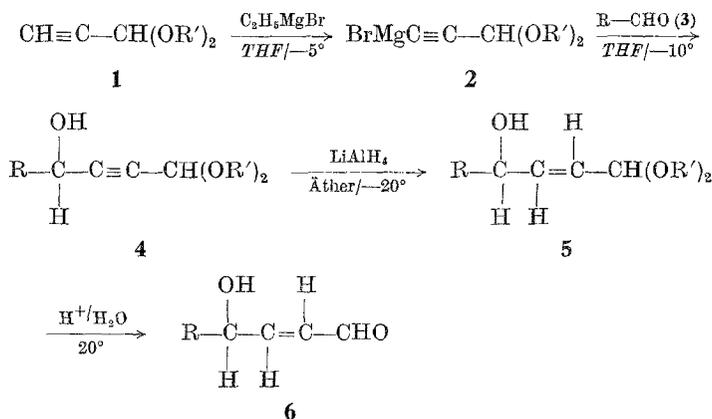
In der zweiten Mitteilung dieser Reihe¹ berichteten wir über ein Verfahren zur Herstellung homologer 4-Hydroxyalkenale. Die Methode ist umständlich und die Endprodukte können nur mit schlechter Ausbeute dargestellt werden. Einfacher und mit wesentlich besserer Ausbeute sind Hydroxyalkenale nach der hier beschriebenen Methode zugänglich.

Aus Äthylmagnesiumbromid und **1** stellt man in bekannter Weise **2** her². **2** wird bei tiefer Temperatur mit dem gesätt. Aldehyd **3** zu **4** umgesetzt. Behandelt man **4** bei tiefer Temperatur mit überschüssigem LiAlH_4 , so wird in guter Ausbeute die Dreifachbindung selektiv zur *trans*-Doppelbindung hydriert³. Es ist bemerkenswert, daß mit der berechneten Menge LiAlH_4 (0,75 Mole LiAlH_4 /Mol **4**) keine Hydrierung zu erreichen ist, erst bei Einsatz von 2 Molen LiAlH_4 /Mol **4** werden cca. 70% der vorhandenen

¹ H. Esterbauer und W. Weger, Mh. Chem. **98**, 1884 (1967).

² J. P. Ward und D. A. Von Dorp, Rec. Trav. Chim. Pays-bas **85**, 117 (1966).

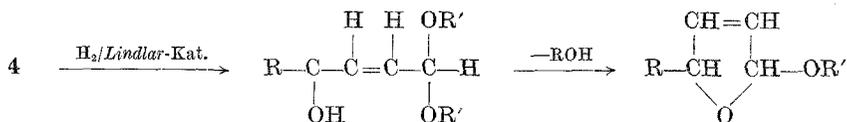
³ C. A. Grob und F. Gradient, Helv. Chim. Acta **40**, 1145 (1957); E. F. Jenny und J. Druery, Helv. Chim. Acta **42**, 401 (1959); W. Oroshnik und A. D. Mebane, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5719 (1954); C. S. Marvel und H. W. Hill, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 481 (1951).



4–6: R' = C₂H₅
a: R = H
b: R = CH₃
c: R = C₂H₅

d: R = n-C₃H₇
e: R = n-C₄H₉
f: R = n-C₅H₁₁
g: R = n-C₆H₁₃

Dreifachbindung hydriert. Die katalytische Hydrierung mit dem für die selektive Hydrierung der Dreifachbindung üblichen *Lindlar*-Katalysator⁴ führt zur *cis*-Doppelbindung. Aus den 4-Hydroxy-2-*cis*-alkenalacetalen entstehen in einer inneren Umacetalisierungsreaktion während der Hydrierung sofort die entsprechenden Dihydrofuranerivate, die nicht in 4-Hydroxy-2-alkenale übergeführt werden können.



5 wird mit verdünnter Citronensäure quantitativ zu 6 hydrolysiert. Die Verbindungen 4, die destillativ nicht vollständig von 5 abgetrennt werden können, werden unter den angewandten Bedingungen kaum verseift. Dies ist für die Reinigung von 6 von großem Vorteil, da sich einerseits die Siedepunkte von 6 und 4 für eine destillative Trennung genügend unterscheiden, und da sich andererseits die Verteilungskoeffizienten und das chromatographische Verhalten von 6 wesentlich von 4 unterscheiden, so daß durch Gegenstromverteilung oder Absorptionschromatographie auch kleine Mengen 4 leicht abtrennbar sind. Die Verbindungen 4 können gut durch fraktionierte Destillation gereinigt werden. Die Verbindungen 5 können unzersetzt destilliert werden, es gelang aber nicht, durch fraktionierende Destillation nicht umgesetztes 4 vollkommen von 5 abzutrennen. Die in Tab. 1 angegebenen Daten wurden jeweils an denjenigen Destillaten bestimmt, die dünnschichtchromatographisch am einheitlichsten waren. Die

⁴ H. Lindlar, Helv. Chim. Acta 35, 446 (1952).

Tabelle 1. 4-Hydroxy-2-alkenaldiäthylacetale

Nr.	5 a	5 b	5 c	5 d	5 e	5 f	5 g
Formel *	C ₈ H ₁₆ O ₃	C ₉ H ₁₈ O ₃	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	C ₁₁ H ₂₂ O ₃	C ₁₂ H ₂₄ O ₃	C ₁₃ H ₂₆ O ₃	C ₁₄ H ₂₈ O ₃
Sdp., ° C/Torr	84—85/1,5	63—66/0,5	73—75/0,5	82—83/0,3	84—86/0,3	106—108/0,7	115—116/0,7
n_D^{20}	1,443	1,441	1,445	1,446	1,447	1,447	1,448
d_4^{20}	0,970	0,957	0,950	0,931	0,925	0,921	0,909
MR, ber.	43,49	48,10	52,72	57,34	61,96	66,58	71,20
MR, gef.	43,76	47,98	52,70	57,88	62,39	66,72	71,87
Ausb., % d. Th.	55	62	65	61	59	64	60

* Die Analyse (CH) ergab Werte, welche mit den für die angegebene Formel ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

Tabelle 2. 4-Hydroxy-2-alkenale

Nr.	6 a	6 b	6 c	6 d	6 e	6 f	6 g
Formel*	C ₄ H ₆ O ₂	C ₅ H ₈ O ₂	C ₆ H ₁₀ O ₂	C ₇ H ₁₂ O ₂	C ₈ H ₁₄ O ₂	C ₉ H ₁₆ O ₂	C ₁₀ H ₁₈ O ₂
Sdp., ° C/Torr	114—117/10	50—52/0,4	60—63/0,4	70—74/0,4	77—80/0,4	84—87/0,4	95—100/0,4
n _D ²⁰	—	1,472	1,474	1,470	1,471	1,471	1,468
d ₄ ²⁰	1,01	1,004	0,990	0,973	0,967	0,944	0,929
MR, ber.	21,75	26,36	30,97	35,59	40,21	44,83	49,45
MR, gef.	—	27,90	32,37	36,73	41,40	46,32	50,87
Exaltation	—	1,54	1,40	1,14	1,19	1,49	1,42
Ausb., % d. Th.**	50	58	60	55	55	53	50
ε ₄₄₇₀ cm ⁻¹ , H ₂ O	15 250	13 800	13 800	13 750	13 780	13 750	13 800
ε ₄₅₂₅ cm ⁻¹ , EtOH	13 800	13 000	13 100	13 050	13 100	13 100	13 100
ε ₄₆₅₀ cm ⁻¹ , Hexan	9 750	12 200	13 000	13 850	14 750	14 400	14 200
Wasserlöslichkeit, g/Liter, 20° C	360	132	60	29,6	12,1	6,6	3,0
Verteilungskoeff.							
K ₂₀ (H ₂ O/CHCl ₃)	12,8	4,5	1,0	0,31	0,07	0,04	0,01

* Die Analyse (CH) ergab Werte, welche mit den für die angegebene Formel ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen.

** Bezogen auf eingesetztes 4, wenn 6 durch multiplikative Verteilung gereinigt wird.

Verbindungen **6** können nicht unzersetzt destilliert werden. Bei der Destillation bildet sich stets ein nicht destillierbarer hochviskoser Rückstand. Das nach der Acetalverseifung noch vorhandene **4** kann aber in allen Fällen leicht von **6** durch Destillation abgetrennt werden. Die in Tab. 2 angegebenen Daten wurden jeweils an den Destillaten bestimmt, die dünn-schichtchromatographisch am einheitlichsten waren. Für die biologischen Versuche und für die Bestimmung der Extinktionskoeffizienten im UV wurden die Verbindungen **6** durch Gegenstromverteilung oder durch Säulenchromatographie gereinigt.

Die wichtigsten IR-Absorptionsbanden der Verbindungen **6** wurden in der vorangegangenen Arbeit referiert¹.

Experimenteller Teil

1. *Darstellung des Propargylacetals 1* nach Literaturvorschrift^{2, 5, 6}
2. *Darstellung der 4-Hydroxyalkynal-diäthylacetale (4)*

In einem 1 l-Dreihalskolben werden in bekannter Weise 0,3 Mole (7,2 g) Mg in 50 ml *THF* mit 0,3 Mol (23 ml) Äthylbromid in 50 ml *THF* umgesetzt. Man kühlt die Lösung der Grignardverbindung unter Rühren auf -10° ab, dabei fällt Äthylmagnesiumbromid als kristalliner Brei an. Zu dieser Suspension tropft man unter kräftigem Rühren bei -10° 0,3 Mole (38,4 g) **1** in 50 ml *THF* (Gasableitung für gebildetes C_2H_6); **2** fällt als zäh kristalliner, grauer Brei an. Nach beendeter Zugabe rührt man 2 Stdn. bei 0° weiter. Zur Suspension von **2** tropft man unter Rühren bei -15° 0,3 Mole **3** in 50 ml *THF*. Die Suspension wird 4 Stdn bei -10° gerührt. Für die Darstellung von **1 a** werden 0,6 Mole Paraformaldehyd bei -10° zugesetzt, und die Suspension 8 Stdn. bei $+10^{\circ}$ gerührt. Zur Hydrolyse des Reaktionsproduktes tropft man unter Kühlung zuerst 50 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung und dann 50 ml H_2O zu. Es bilden sich zwei Schichten. Die Unterphase wird 2mal mit 100 ml Äther extr., der Äther mit der Oberphase vereinigt; Lösungsmittelgemisch am Rotavapor abdestillieren, der Rückstand wird mit 100 ml Äther aufgenommen. Man trocknet mit Na_2CO_3 . Nach Abdestillieren des Äthers wird im Vak. unter Zusatz von wenig Na_2CO_3 rektifiziert. Die Daten der Verbindungen **4** sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

3. *Darstellung der 4-Hydroxy-alkenaldiäthylacetale 5*

Zu einer Lösung von 0,15 Molen **4** in 200 ml absol. Äther gibt man bei -25° unter Rühren innerhalb von 60 Min. portionsweise 8 g (0,25 Mol) feingepulvertes $LiAlH_4$. Man rührt 6 Stdn. bei -25° , hydrolysiert vorsichtig mit 10 ml halbgesätt. NH_4Cl -Lösung. Die Temp. soll bei der Hydrolyse nicht über -5° ansteigen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat einmal mit Wasser gewaschen. Man trocknet mit Na_2CO_3 oder K_2CO_3 . Nach Abdestillieren des Äthers wird im Vak. rektifiziert. Die wichtigsten Daten der Verbindungen **5** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

⁵ J. C. Shemann und C. A. Robinson, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1437 (1949).

⁶ J. Grard, Ann. de Chimie [10] **13**, 336 (1930).

Tabelle 3. 4-Hydroxy-2-alkynaldiäthylacetale

Nr.	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
Formel*	$C_8H_{14}O_3$	$C_9H_{16}O_3$ ⁶	$C_{10}H_{18}O_3$	$C_{11}H_{20}O_3$	$C_{12}H_{22}O_3$	$C_{13}H_{24}O_3$	$C_{14}H_{26}O_3$
Sdp., °C/Torr	125—127/10	120/10	129/10	138/10	145/10	157/10	---
	—	79—81/0,7	88—90/0,7	102—103/1	106—108/0,7	118—119/0,7	129—130/0,7
n_D^{20}	1,449	1,446	1,448	1,448	1,449	1,4496	1,452
d_4^{20}	1,020	0,987	0,973	0,956	0,944	0,940	0,929
MR, ber.	41,95	46,57	51,19	55,81	60,43	65,04	69,66
MR, gef.	41,60	46,48	51,19	56,02	60,81	65,06	69,95
Ausb., % d. Th.	53	70	66	58	66	72	61

* Die Analyse (CH) ergab Werte, welche mit den für die angegebene Formel ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

4. Darstellung der 4-Hydroxyalkenale **6**

5 wird mit dem dreifachen Volumen 1proz. wäßr. Citronensäure versetzt; man schüttelt 1 Stde. bei Zimmertemp. Der gebildete Aldehyd **6** wird mit CHCl_3 extrahiert. Das CHCl_3 wird einmal mit wenig H_2O säurefrei gewaschen und anschließend durch Ausfrieren des Wassers in der Tiefkühltruhe getrocknet.

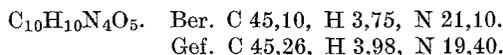
Nach Abdestillieren des CHCl_3 im Vak. verbleiben farblose Flüssigkeiten, die neben ca. 85% **6** unverändertes **4** enthalten.

Reinigung von **6**: a) Durch fraktionierte Destillation; dabei kommt es jedoch durch teilweise Polymerisation von **6** besonders bei den höher siedenden Verbindungen zu erheblichen Verlusten. Zudem tritt bei der Destillation stets in geringem Umfang H_2O -Abspaltung ein (Bildung der Dienale). b) Für die biologischen Versuche wurden die Substanzen durch multiplikative Verteilung im System $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ (Substanzen **6 a—d**) bzw. $\text{P}\ddot{\text{A}}/\text{H}_2\text{O}$ (**6 e—g**) gereinigt.

Die spektrometrischen Daten und die noch zu berichtenden biologischen Befunde wurden an den durch Verteilung gereinigten Substanzen bestimmt, während die übrigen in Tab. 2 angeführten Daten an den bei der Destillation anfallenden Produkten bestimmt wurden.

Die Schmelzpunkte und UV-Spektren der 2,4-Dinitrophenylhydrazone der Substanzen **6 b—g** entsprechen den mit Ausnahme des *DNPH* von Hydroxycrotonaldehyd schon publizierten Werten¹.

Hydroxycrotonaldehyd-*DNPH*: Ausb. 90%, orangegelbe Stäbchen aus Alkohol/Wasser 7:3. Schmp. 191—192°.



UV-Spektrum: in CHCl_3 $\epsilon_{27\ 000} = 25\ 800$, in 0,1*n* alkohol. KOH $\epsilon_{21\ 800} = 30\ 300$.

Die Arbeit wurde unterstützt durch eine Subvention des Österreichischen Forschungsrates, Wien.