

## Synthese einiger 4-Hydroxy-2-alkenale

Von

H. Esterbauer

Aus dem Institut für Biochemie der Universität Graz

(Eingegangen am 13. Januar 1971)

### *Synthesis of Some 4-Hydroxy-2-alkenals*

The synthesis of some 4-hydroxy-2-alkynal diethyl acetals (**3**), 4-hydroxy-2-alkenal diethyl acetals (**4**) and 4-hydroxy-alkenals (**5**) is described. Propargylaldehyde diethyl acetal-magnesiumbromide is reacted with aldehydes (octanal, nonanal, decanal) and ketones (acetone, methyl ethyl ketone, methylisopropyl ketone, cyclohexanone) to the compounds **3**, the triple-bond is reduced with  $\text{LiAlH}_4$  to the *trans*-double-bond. **4** is hydrolyzed with diluted citric acid to **5**.

Die Darstellung einiger 4-Hydroxy-2-alkynaldiäthylacetale (**3**), 4-Hydroxy-2-alkenaldiäthylacetale (**4**) und 4-Hydroxy-alkenale (**5**) wird beschrieben. Propargylaldehyddiäthylacetal-magnesiumbromid wird mit Aldehyden (Octanal, Nonanal, Decanal) bzw. Ketonen (Aceton, Methyläthylketon, Methylisopropylketon, Cyclohexanon) zu den Verbindungen **3** umgesetzt. Die Dreifachbindung von **3** wird mit  $\text{LiAlH}_4$  zur *trans*-Doppelbindung hydriert; **4** wird mit verd. Citronensäure zu **5** verseift.

In einer früheren Mitteilung wurde über eine einfache Synthese der homologen geradkettigen 4-Hydroxyalkenale mit insgesamt 4—10 Kohlenstoffatomen berichtet<sup>1, 2</sup>.

Hydroxyalkenale sind vor allem wegen ihrer tumorhemmenden Wirkung<sup>3</sup> interessant; am wirksamsten in dieser Reihe sind Hydroxypentalen und Hydroxyoctenal.

Um Beziehungen zwischen Wirkung und Struktur zu untersuchen und Richtlinien für die Synthese wirksamerer Verbindungen zu finden, wird in der vorliegenden Abhandlung die Darstellung einiger weiterer geradkettiger und verzweigt-kettiger 4-Hydroxyalkenale beschrieben.

<sup>1</sup> H. Esterbauer und W. Weger, Mh. Chem. **98**, 1994 (1967).

<sup>2</sup> H. Esterbauer und W. Weger, Mh. Chem. **98**, 1884 (1967).

<sup>3</sup> E. Schauenstein, B. Wünschmann und H. Esterbauer, Z. Krebsforsch. **71**, 21 (1968); **72**, 325 (1968); E. Schauenstein, I. J. Bickis und M. Taufer, Mh. Chem. **100**, 1077 (1969).

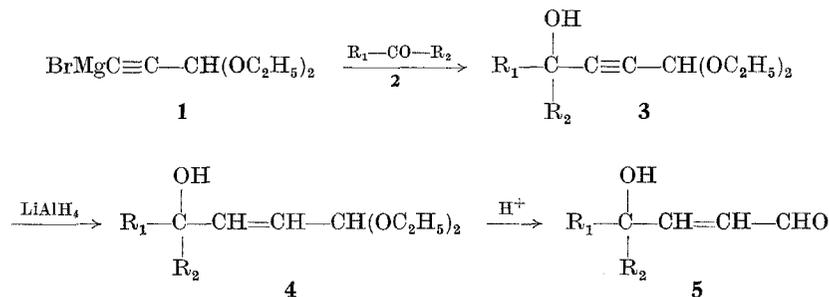
Zur Synthese von 4-Hydroxy-2-alkenalen (5) wurde in erster Stufe  $\text{BrMgC}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  (1) mit Aldehyden (Octanal, Nonanal, Decanal) bzw. Ketonen (Aceton, Butanon, Methylisopropylketon, Cyclohexanon) zu 1.1-Diäthoxy-2-alkynen (3) umgesetzt. Durch Hydrierung der Dreifachbindung zur *trans*-Doppelbindung (mit  $\text{LiAlH}_4$ ) wurden die

Tabelle 1. Herstellung der 1.1-Diäthoxy-4-hydroxy-2-alkyne (3)

Ausgangsverbindungen	Formel	Produkt		
		Ausb., % d. Th.	Sdp.	
0.1 Mol <b>2a</b> + 0.1 Mol <b>1</b>	<b>3a</b> $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$	41	120—122° C/0.03	
0.1 Mol <b>2b</b> + 0.15 Mol <b>1</b>	<b>3b</b> $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$	65	125—127° C/0.03	
0.1 Mol <b>2c</b> + 0.15 Mol <b>1</b>	<b>3c</b> $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3$	53	138—140° C/0.03	
0.2 Mol <b>2d</b> + 0.2 Mol <b>1</b>	<b>3d</b> $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$	45	78— 82° C/0.08	
0.3 Mol <b>2e</b> + 0.3 Mol <b>1</b>	<b>3e</b> $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$	45	70— 72° C/0.06	
0.15 Mol <b>2f</b> + 0.15 Mol <b>1</b>	<b>3f</b> $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$	44	76— 78° C/0.05	
0.15 Mol <b>2g</b> + 0.15 Mol <b>1</b>	<b>3g</b> $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$	44	92— 95° C/0.05	

Tabelle 2. Herstellung der 1.1-Diäthoxy-4-hydroxy-2-alkene (4)

Ausgangs- verbindung		$\text{LiAlH}_4$		Produkt		
Menge g	Formel	g	Formel	Ausb., % d. Th.	Sdp.	
10	<b>3a</b>	1.5	<b>4a</b> $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3$	60	115—117° C/0.06	
15	<b>3b</b>	2.1	<b>4b</b> $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3$	60	127—128° C/0.04	
14.5	<b>3c</b>	1.9	etwa 8 g <b>4c</b> ,	weiterverarbeitet (s. Tab. 3)		
14.5	<b>3d</b>	2.8	<b>4d</b> $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$	63	66° C/0.08	
12	<b>3e</b>	2.3	<b>4e</b> $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$	64	64— 65° C/0.05	
14	<b>3f</b>	2.5	<b>4f</b> $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$	70	68— 70° C/0.04	
14	<b>3g</b>	2.4	<b>4g</b>	42	90— 95° C/0.05	



R-Schlüssel: **a:**  $\text{R}_1 = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$       **e:**  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$   
**b:**  $\text{R}_1 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$       **f:**  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$   
**c:**  $\text{R}_1 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$       **g:**  $\text{R}_1 = \text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{---}(\text{CH}_2)_5\text{---}$   
**d:**  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

Tabelle 3. Darstellung der 4-Hydroxy-2-alkenale

Ausgangs- verbindung Menge Formel	Citronensäure (g ad ml <sup>1</sup> )	Endprodukt Formel Ausb.	Verteilung $K_{20}^2$ System <sup>3</sup>	Löslichkeit in H <sub>2</sub> O (20°C)	UV†	2,4-Dinitro- phenylhydrazone†† Formel Schmp., °C
5 g <b>4 a</b>	1.5 ad 60	<b>5 a</b> 50%	0.13 I	0.69 g/l	$\epsilon_1 = 36$ $\epsilon_2 = 13\ 600$	$C_{17}H_{24}N_4O_5$ 124
8 g <b>4 b</b>	1.5 ad 60	<b>5 b</b> 78%	0.19 I	0.22 g/l	$\epsilon_1 = 33$ $\epsilon_2 = 14\ 200$	$C_{18}H_{26}N_4O_5$ 123
weiterverarbeitet von Tab. 2	5 ad 100	<b>5 c</b> 3.8 g	0.29 I	< 0.1 g/l	$\epsilon_1 = 40.4$ $\epsilon_2 = 14\ 700$	$C_{19}H_{28}N_4O_5$ 118
9.5 g <b>4 d</b>	1 ad 20	<b>5 d</b> 75%	1.57 II	280 g/l	$\epsilon_1 = 37$ $\epsilon_2 = 14\ 200$	$C_{12}H_{24}N_4O_5$ 191
8 g <b>4 e</b>	1 ad 20	<b>5 e</b> 72%	0.45 II	171 g/l	$\epsilon_1 = 39$ $\epsilon_2 = 15\ 000$	$C_{13}H_{16}N_4O_5$ 157
10 g <b>4 f</b>	2.5 ad 50	<b>5 f</b> 57%	0.098 II	56.4 g/l	$\epsilon_1 = 39$ $\epsilon_2 = 13\ 700$	$C_{14}H_{18}N_4O_5$ 169
6 g <b>4 g</b>	1.5 ad 150	<b>5 g</b> 90%	0.066 II	23 g/l	$\epsilon_1 = 40$ $\epsilon_2 = 13\ 000$	$C_{15}H_{18}N_4O_5$ 204

<sup>1</sup> Die Citronensäure wurde bei der Herstellung von **5 a—c** in 50proz. *EtOH* gelöst, bei den übrigen in H<sub>2</sub>O.

<sup>2</sup> *Nernstscher* Verteilungskoeffizient bei 20° C.

<sup>3</sup> System I: Petroläther/80proz. *EtOH*; System II: H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>.

†  $\epsilon_1$ : bei 32 000 cm<sup>-1</sup>;  $\epsilon_2$ : bei 45 000 cm<sup>-1</sup>; Lösungsmittel: *EtOH*.

†† Umkristallisierbar aus 50proz. *EtOH*.

entsprechenden 1.1-Diäthoxy-4-hydroxyalkene (**4**) erhalten, die mit verd. Citronensäure die gewünschten konjugiert-ungesättigten Hydroxyaldehyde (**5**) lieferten.

### Experimenteller Teil

Die Synthesen der Verbindungen **1**, **3**, **4** und **5** erfolgten im wesentlichen nach der schon früher ausführlich gebrachten Vorschrift<sup>1</sup>.

Die Ergebnisse sind in den Tab. 1, 2 und 3 zusammengefaßt. Die Verbindungen **3** sind farblose oder schwach gefärbte ölige Flüssigkeiten, die Verbindungen **4** und **5** sind farblose Flüssigkeiten, **5 c** kristallisiert (Schmp. aus Petroläther: 43°).

Die Hydroxyalkynaldiäthylacetale und Hydroxyalkenaldiäthylacetale sind stabile Verbindungen und lassen sich im Vak. ohne Zersetzung destillieren. Die Hydroxyalkenale zersetzen sich bei der Vakuumdestillation teilweise. Für spektroskopische Untersuchungen sowie für die biologischen Versuche wurden die Hydroxyalkenale durch multiplikative *Craig*-Verteilung gereinigt.

Die multiplikative *Craig*-Verteilung wurde in einer Verteilungsbatterie nach *Hecker* durchgeführt (25 Elemente, Unterphase 20 oder 50 ml, Volumenverhältnis 1 : 1).

Wo Bruttoformeln angegeben sind, liegen CH-Bestimmungen vor, welche diese Bruttoformeln bestätigen.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Wien, durchgeführt.