

RETINOIDE-V.¹⁾ SYNTHESE ACETYLENISCHER RETINOIDE DURCH CADIOT-CHODKIEWICZ-KUPPLUNG

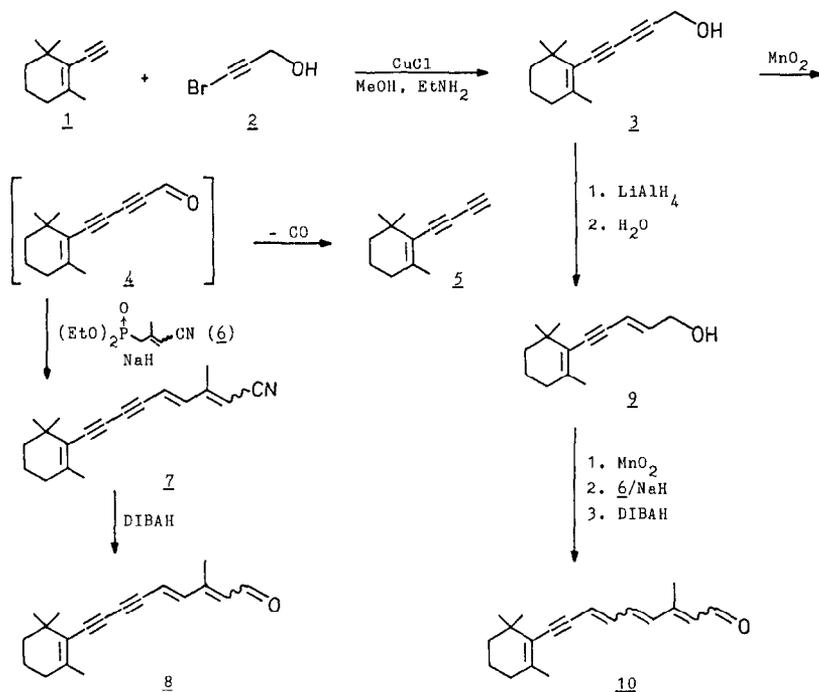
Henning Hopf* und Norbert Krause

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstrasse, D-3300 Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland

Abstract: The Cadiot-Chodkiewicz and related coupling reactions are shown to be valuable methods for the preparation of acetylenic (10, 15, 18) and diacetylenic retinoids (8).

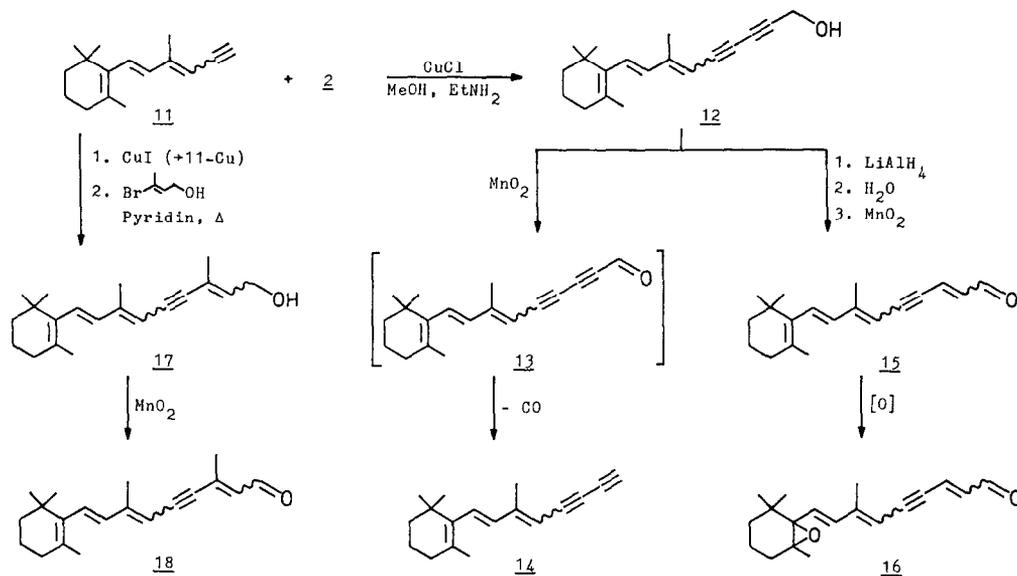
Die Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung, d.h. die Verknüpfung eines terminalen Alkyls mit einem 1-Bromalkin in Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen und einem Amin stellt ein ergiebiges und abwandlungsfähiges Verfahren zum Aufbau unsymmetrisch substituierter Diene dar ²⁾. Uns interessierte, ob sich diese Methode auch zur Gewinnung diacetylenischer Retinoide verwenden läßt. Vitamin A-Abkömmlinge, in denen einzelne Doppel- durch Dreifachbindungen ersetzt sind, spielen als Synthesewenstufen bereits seit längerem eine Rolle ³⁾ und wurden in jüngster Zeit als Modellsbstanzten zum Studium der molekularen Mechanismen verschiedener lichtenergiewandelnder Prozesse eingesetzt (Sehvorgang, Protonentranslokation in Halobakterien ⁴⁾). Für diacetylenische Retinoide und ihre Vorstufen, über die in der vorliegenden Mitteilung erstmalig berichtet wird, sind ähnliche Verwendungsmöglichkeiten zu erwarten.

19-Nor-7,8,9,10-tetradehydroretinaldehyd (8) läßt sich als 13-E/Z-Diastereomergemisch in vier Schritten aus 2-Ethynyl-1,3,3-trimethylcyclohexen (1) ⁵⁾ gewinnen. Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung von 1 mit 3-Brompropin-1-ol (2) ⁶⁾ liefert mit 38%iger Ausbeute den Feststoff 3 (Schmp. 38°C ⁷⁾), der durch Braunstein-Oxidation in das Diinal 4 übergeführt wird. Wie andere Aldehyde dieses Typs, neigt auch 4 zur Decarbonylierung ⁸⁾ (Bildung von 5 ⁷⁾), was die vergleichsweise niedrige Ausbeute (22%, bezogen auf 3) seiner Wittig-Horner-Kettenverlängerung mit 4-Diethoxyphosphoryl-3-methylcrotonitril (6, Isomergemisch) zu dem Dehydroretinsäurenitril 7 erklären mag. Reduktion von 7 mit DIBALH/Benzol ergibt in 79%iger Ausbeute ein Gemisch isomerer Aldehyde, aus dem die intensiv gelben Öle all-trans- ⁹⁾ (Produktanteil 77%) und 13-cis-8 ¹⁰⁾ (22%) durch präparative HPLC (Diethylether/



Cyclohexan = 1:4) abgetrennt wurden. Intermediat 3 läßt sich auch zur Synthese des Monoalkinols 10 verwenden: LAH-Reduktion von 3 führt in guter Ausbeute (81%) zu dem Feststoff 9 (Schmp. 36°C), dessen trans-Konfiguration durch die $J_{9,10}$ -Kopplungskonstante von 15.8 Hz belegt wird⁷⁾. Durch die Standardreaktionsfolge Oxidation (MnO₂, 77%), Wittig-Horner-Kupplung (+6/NaH, 33%) und Reduktion (DIBAH/Benzol, 75%) wird 9 in ein Gemisch der isomeren 19-Nor-7,8-didehydroretinaldehyde 10 überführt (Zusammensetzung laut NMR- und HPLC-Analyse: 13-cis- (25%), 9,13-dicis- (11%), 9-cis- (22%) und all-trans-10 (42%)¹¹⁾).

Auch die Cadiot-Chodkiewicz-Kupplung zwischen dem C₁₆-Alkin 11^{12),13)} und 2 verläuft glatt. Allerdings gelingt es nicht, den mit 45% Ausbeute erhaltenen Alkohol 12 zu dem terminalen Diinal 13 zu oxidieren. Stattdessen liefert die Braunstein-Oxidation ausschließlich das Decarbonylierungsprodukt 14⁷⁾. Eine präparative Nutzung von 12 besteht in seiner Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (59%) und der Reoxidation des resultierenden Monoalkinols mit Braunstein. Das in 83%iger Ausbeute isolierte Rohproduktgemisch besteht im wesentlichen aus 13-cis- (2%), 9,13-dicis- (2%), 9-cis- (46%) und all-trans-15 (34%; NMR-¹⁴⁾ und HPLC-Analyse), begleitet von kleinen Mengen der vermutlich durch Luftoxidation gebildeten Epoxide 16 (9% all-trans- und 7% 9-cis-Isomer⁷⁾).



Die Nützlichkeit Kupfer-medierter Kupplungsreaktionen in der Vitamin A-Chemie wird abschließend durch die Verknüpfung des Kupfer(I)-Salzes von 11 ¹⁵⁾ mit E-3-Brom-2-buten-1-ol ¹⁶⁾ illustriert: nach 15stündigem Rückflußkochen in Pyridin ¹⁷⁾ werden 49% des Alkohols 17 erhalten ¹⁸⁾, der sich zu dem literaturbekannten Aldehyd 18 ¹³⁾ oxidieren läßt (Ausbeute 50%; Produktverteilung laut HPLC- und NMR-Analyse: 4% 13-cis-, 3% 9,13-dicis-, 41% 9-cis- und 41% all-trans-18 sowie 7% des all-trans- und 4% des 9-cis-5,6-Epoxids ⁷⁾).

Für die Aufnahme und Interpretation der Hochfeldkernresonanzspektren danken wir Herrn Doz. Dr. L. Ernst, für die Massenspektren Herrn Dr. L. Grotjahn (beide Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim) und Herrn Dr. H.M. Schiebel; der BASF Aktiengesellschaft sind wir für Chemikalienspenden verpflichtet. N.K. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Literatur und Anmerkungen:

- 1) Teil-IV. K. Bartels und H. Hopf, *Angew. Chem.* **96**, 225 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23**, 251 (1984).
- 2) Zusammenfassung: P. Cadiot und W. Chodkiewicz in H.G. Viehe (Hrsgb.), *Chemistry of Acetylenes*, Marcel Dekker, New York, 1969, S. 597 ff.
- 3) Zusammenfassung: F. Frickel in M.B. Sporn, A.B. Roberts und D.S. Goodman (Hrsgb.), *The Retinoids*, Academic Press, New York, 1984, S. 7 ff.

- 4) W. Gärtner, D. Oesterheld, E. Seifert-Schiller, P. Towner, H. Hopf und I. Böhm, J. Am. Chem. Soc. 106, 5654 (1984) und dort zitierte Literatur.
- 5) M. Julia und C. Descoins, Bull. Soc. Chim. France, 1939 (1962); vgl. G. Köbrich, H. Trapp, K. Flory und W. Drischel, Chem. Ber. 99, 689 (1966).
- 6) W. Chodkiewicz, Ann. Chim., 819 (1957).
- 7) Alle neuen Substanzen wurden durch ihre spektroskopischen Daten und - bei hinreichender Stabilität - Elementaranalysen charakterisiert. Aus Platzgründen werden im folgenden nur die $^1\text{H-NMR}$ -Daten (CDCl_3 , int. TMS) der wichtigsten Isomeren aufgeführt.
- 8) R.F. Curtis und J.A. Taylor, J. Chem. Soc. (C), 186 (1971).
- 9) all-trans-8: $\delta = 10.12$ (d, $J_{14,15} = 7.9$ Hz, 1H, 15-H), 6.80 (dd, $J_{11,12} = 15.9$, $J_{12,14} = 0.8$ Hz, 1H, 12-H), 6.22 (d, 1H, 11-H), 5.98 (dm, 1H, 14-H), 2.26 (d, $J_{14,13-\text{Me}} = 1.2$ Hz, 3H, 13- CH_3), 2.07 (m, 2H, 4-H), 1.92 (t, $J_{4,5-\text{Me}} = 1.0$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.65-1.57 (m, 2H, 3-H), 1.49-1.45 (m, 2H, 2-H), 1.11 (s, 6H, 1- CH_3).
- 10) 13-cis-8: $\delta = 10.17$ (d, $J_{14,15} = 7.9$ Hz, 1H, 15-H), 7.70 (dd, $J_{11,12} = 15.8$, $J_{12,14} = 0.7$ Hz, 1H, 12-H), 6.14 (dd, $J_{11,14} = 0.6$ Hz, 1H, 11-H), 5.87 (m, 1H, 14-H), 2.08 (d, $J_{14,13-\text{Me}} = 1.3$ Hz, 3H, 13- CH_3), 2.07 (m, 2H, 4-H), 1.92 (t, $J_{4,5-\text{Me}} = 1.0$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.66-1.57 (m, 2H, 3-H), 1.49-1.45 (m, 2H, 2-H), 1.12 (s, 6H, 1- CH_3).
- 11) all-trans-10: $\delta = 10.11$ (d, $J_{14,15} = 8.1$ Hz, 1H, 15-H), 6.78 (dd, $J_{10,11} = 11.1$, $J_{11,12} = 15.3$ Hz, 1H, 11-H), 6.64 (dd, $J_{9,10} = 15.3$ Hz, 1H, 10-H), 6.39 (d, 1H, 12-H), 6.06 (d, 1H, 9-H), 5.98 (dq, 1H, 14-H), 2.29 (d, $J_{14,13-\text{Me}} = 1.2$ Hz, 3H, 13- CH_3), 2.06 (m, 2H, 4-H), 1.90 (t, $J_{4,5-\text{Me}} = 1.0$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.66-1.57 (m, 2H, 3-H), 1.51-1.46 (m, 2H, 2-H), 1.11 (s, 6H, 1- CH_3).
- 12) A. Kini, H. Matsumoto und R.S.H. Liu, Bioorg. Chem. 9, 406 (1980).
- 13) J.-L. Olivé, M. Mousseron-Canet und J. Dornand, Bull. Soc. Chim. France, 3247 (1969).
- 14) 9-cis-15: $\delta = 9.56$ (d, $J_{14,15} = 7.9$ Hz, 1H, 15-H), 6.80 (d, $J_{7,8} = 16.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.79 (d, $J_{13,14} = 15.7$ Hz, 1H, 13-H), 6.46 (d, 1H, 7-H), 6.39 (dd, 1H, 14-H), 5.56 (q, $J_{10,9-\text{Me}} = 1.3$ Hz, 1H, 10-H), 2.07 (m, 2H, 4-H), 2.03 (d, 3H, 9- CH_3), 1.77 (t, $J_{4,5-\text{Me}} = 0.8$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.67-1.60 (m, 2H, 3-H), 1.51-1.45 (m, 2H, 2-H), 1.07 (s, 6H, 1- CH_3).
- all-trans-15: $\delta = 9.57$ (d, $J_{14,15} = 7.9$ Hz, 1H, 15-H), 6.81 (d, $J_{13,14} = 15.7$ Hz, 1H, 13-H), 6.43 (dd, 1H, 14-H), 6.41 (d, $J_{7,8} = 16.1$ Hz, 1H, 7-H), 6.17 (d, 1H, 8-H), 5.63 (q, $J_{10,9-\text{Me}} = 0.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.11 (d, 3H, 9- CH_3), 2.03 (m, 2H, 4-H), 1.71 (t, $J_{4,5-\text{Me}} = 0.8$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.67-1.60 (m, 2H, 3-H), 1.51-1.45 (m, 2H, 2-H), 1.03 (s, 6H, 1- CH_3).
- 15) Darstellung des Kupferacetylids gemäß einer Vorschrift von R.D. Stephens und C.E. Castro, J. Org. Chem. 28, 3313 (1963).
- 16) E.J. Corey, M.G. Bock, A.P. Kozikowski, A.V.R. Rao, D. Floyd und B. Lipshutz, Tetrahedron Lett., 1051 (1978).
- 17) W.E. Truce und G.C. Wolf, J. Org. Chem. 36, 1727 (1971).
- 18) W. Oroshnik, J. Am. Chem. Soc. 78, 2651 (1956).

(Received in Germany 18 April 1985)