

RETINOIDE-VIII.¹⁾ AZIDORETINOIDE

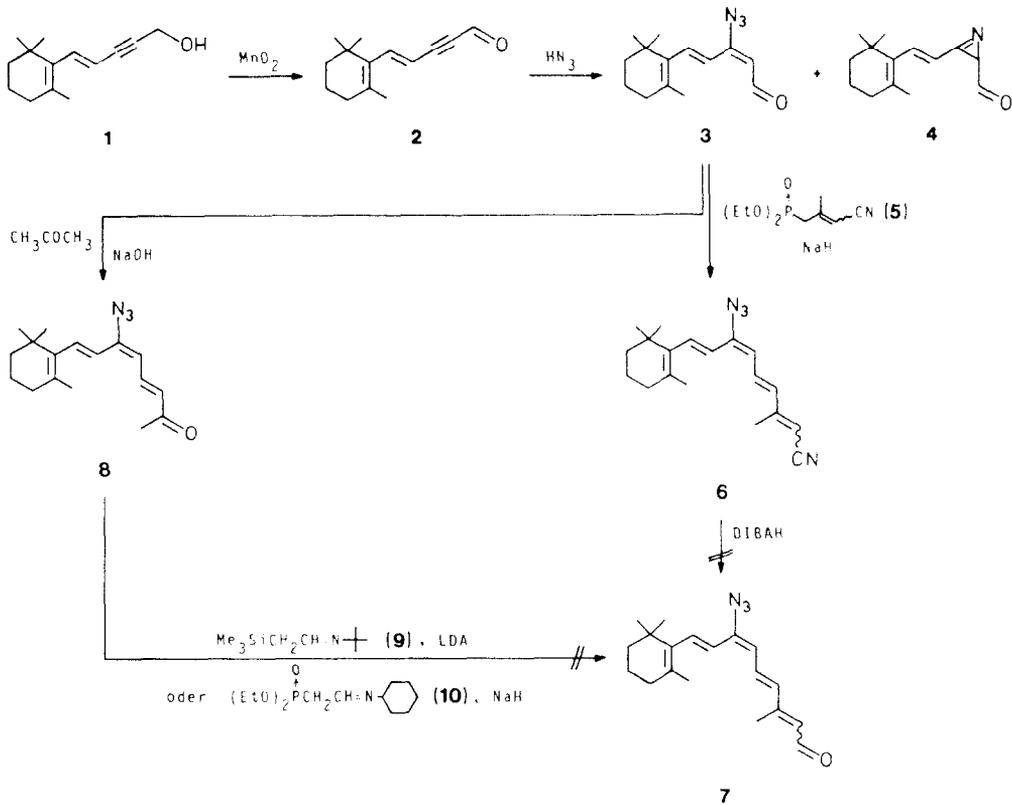
Henning Hopf* und Norbert Krause

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Hagenring 30, D-3300 Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland

Abstract: The addition of hydrazoic acid to the acetylenic aldehydes 2 and 11 provides an access to retinoids bearing an azido group in the 9- and 13-position, respectively.

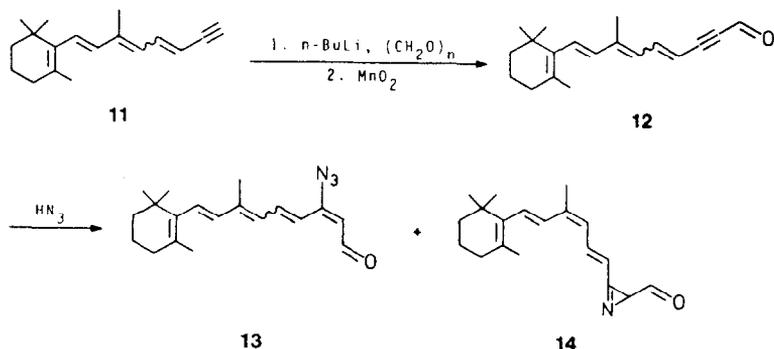
Vitamin-A-Analoga, in denen eine oder mehrere Doppelbindungen der Polyenkette durch Dreifachbindungen ersetzt sind, besitzen Eigenschaften, die sie für die präparative Vitamin-A-Chemie besonders interessant machen. Zum einen sind diese acetylenischen Retinoide leicht zugänglich^{1,2)}, zum anderen läßt sich durch Additionsreaktionen an die Dreifachbindung das Substitutionsmuster der Polyenkette variieren; letzteres wurde von uns durch die Addition von Cupraten an acetylenische Ester demonstriert³⁾. In der vorliegenden Mitteilung wird nun über die Synthese von Azidoretinoiden durch Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an acetylenische Aldehyde berichtet. Derartige Vitamin-A-Abkömmlinge könnten für die Untersuchung der molekularen Vorgänge beim Sehprozeß⁴⁾ und beim Protonenpumpprozeß von Halobacterium halobium^{5,6)} Verwendung finden; insbesondere könnten sie sich aber für die Anwendung der photoaffinity-labeling-Technik^{7,8)} auf Rhodopsin bzw. Bacteriorhodopsin eignen.

Die Einführung der Azidofunktion in die 9-Position gelingt durch Umsetzung des durch Braunstein-Oxidation von 1¹⁾ erhaltenen rohen Aldehyds 2 mit einer Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform⁹⁾. Man erhält ein 1:1-Gemisch aus dem Vinylazid 3^{10,11)} und dem Azirin 4¹²⁾ in einer Ausbeute von 13%, bezogen auf 1; für die Bildung von 4 aus 3 durch Abspaltung von Stickstoff existieren in der Vinylazid-Chemie zahlreiche Beispiele¹³⁾. Diese Folgereaktion wird vermieden, wenn man 2 in Anlehnung an eine Vorschrift von Priebe¹⁴⁾ mit einer wäßrigen Natriumazid-Lösung rührt; allerdings erfolgt unter diesen Bedingungen auch die literaturbekannte¹⁵⁾ baseninduzierte Decarbonylierung des acetylenischen Aldehyds 2, was die schlechte Ausbeute von 16% 3 (bezogen auf 1) erklären mag. Bei beiden Darstellungsweisen wird ausschließlich das 9-Z-Isomer von 3 gebildet.



Die Kettenverlängerung von **3** zum 19-Nor-9-azidoretinal (**7**) erwies sich als problematisch. Zwar gelingt die Wittig-Horner-Olefinierung von **3** mit 4-Diethoxyphosphoryl-3-methylcrotonitril (**5**¹⁶), Isomergemisch) zu dem Nitril **6**¹⁰), wengleich nur in 18%iger Ausbeute; bei der DIBALH-Reduktion von **6** tritt jedoch vollständige Zersetzung ein. Offenbar greift das Hydrid wie LiAlH_4 ¹³) bevorzugt die Azidogruppe an. Auch ein schrittweiser Aufbau der Polyenkette führt nicht zum Erfolg. Die Aldolkondensation von **3** mit Aceton nach einer Vorschrift von Huisman¹⁷) liefert zwar das Keton **8**¹⁸) in 40% Ausbeute; die Verlängerung mit den C_2 -Bausteinen **9**¹⁹) bzw. **10**²⁰) scheitert jedoch an der geringen Carbonylreaktivität von **8**.

Der für die Synthese von 20-Nor-13-azidoretinal (**13**) benötigte acetylenische Aldehyd **12** ist literaturbekannt²¹); hier erfolgte die Darstellung von **12** jedoch auf einem anderen Weg, nämlich aus dem Kohlenwasserstoff **11**³) durch Kettenverlängerung mit $n\text{-BuLi}$ /Paraformaldehyd²²) und Braunstein-Oxidation. Die Umsetzung des rohen Aldehyds **12** mit einer Lösung von Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform⁹) liefert ein Gemisch aus dem Vinylazid **13**²³) und dem Azirin **14**²⁴) in 8% Ausbeute, bezogen auf **11**. Das Produktgemisch bestand nach HPLC-Analyse (Kieselgel; Diethylether/Cyclohexan = 1:4, v/v) aus 8% **14**, 48% 13-cis-**13** und 44% 9,13-dicis-**13**; durch präparative HPLC konnten die Kom-



ponenten rein erhalten werden. Wie im Falle von 3 kann die Bildung des Azirins 14 durch Verwendung einer wäßrigen Natriumazid-Lösung anstelle von Stickstoffwasserstoffsäure/Chloroform vermieden werden; man erhält 13 in 7% Ausbeute, bezogen auf 11. Analog zu 3 wird bei beiden Darstellungsweisen ausschließlich das Vinylazid mit der 13-Z-Struktur gebildet.

Für die HPLC-Trennung von 13/14 und die Charakterisierung dieser Verbindungen danken wir Frau Dr. E. Kölling (MPI für Biochemie, Martinsried), für die Aufnahme und Interpretation der Hochfeldkernresonanzspektren Herrn Prof. Dr. L. Ernst (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim). Der BASF Aktiengesellschaft sind wir für Chemikalienspenden zu Dank verpflichtet. N.K. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Literatur und Anmerkungen:

- 1) Teil VII: N. Krause, H. Hopf und L. Ernst, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- 2) H. Hopf und N. Krause, Tetrahedron Lett. **26**, 3323-3326 (1985).
- 3) L. Ernst, H. Hopf und N. Krause, J. Org. Chem., zur Veröffentlichung eingereicht.
- 4) V. Balogh-Nair und K. Nakanishi, The Stereochemistry of Vision, in: Ch. Tamm (Ed.), Stereochemistry, pp 283-334, Elsevier, Amsterdam 1982.
- 5) D. Oesterhelt, Angew. Chem. **88**, 16-24 (1976), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **15**, 17 (1976).
- 6) R. Henderson, Annu. Rev. Biophys. Bioeng. **6**, 87-109 (1977).
- 7) H. Bayley und J.V. Staros, Photoaffinity Labeling and Related Techniques, in: E.F.V. Scriven (Ed.), Azides and Nitrenes, pp 433-490, Academic Press, Orlando 1984.
- 8) R. Sen, A.K. Singh, V. Balogh-Nair und K. Nakanishi, Tetrahedron **40**, 493-500 (1984), und dort zitierte Literatur.
- 9) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, p 446, Wiley, New York 1968.

- 10) 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) aufgeführt.
- 11) 3: $\delta = 10.01$ (d, 1H, H-11, $J_{10,11} = 7.3$ Hz), 7.03 (d, 1H, H-7, $J_{7,8} = 15.5$ Hz), 6.79 (d, 1H, H-8), 5.80 (d, 1H, H-10), 2.08 (m, 2H, H-4), 1.78 (s, 3H, 5- CH_3), 1.67-1.61 (m, 2H, H-3), 1.51-1.47 (m, 2H, H-2), 1.07 (s, 6H, 1- CH_3).
- 12) 4: $\delta = 8.84$ (d, 1H, H-11, $J_{10,11} = 6.9$ Hz), 7.17 (d, 1H, H-7, $J_{7,8} = 15.9$ Hz), 6.71 (d, 1H, H-8), 2.65 (d, 1H, H-10), 2.17 (m, 2H, H-4), 1.86 (s, 3H, 5- CH_3), 1.67-1.62 (m, 2H, H-3), 1.54-1.51 (m, 2H, H-2), 1.13 (s, 6H, 1- CH_3).
- 13) A. Hassner, Vinyl Azides and Nitrenes, in: E.F.V. Scriven (Ed.), Azides and Nitrenes, pp 35-94, Academic Press, Orlando 1984.
- 14) H. Priebe, Acta Chem. Scand. B, zur Veröffentlichung eingereicht.
- 15) R.F. Curtis und J.A. Taylor, J. Chem. Soc. C 1971, 186-188.
- 16) BASF Aktiengesellschaft (Erf. H. Pommer und W. Stilz), Deutsches Patent 1 116 652 (9. Nov. 1961) [CA 57, P2267d (1962)].
- 17) H.O. Huisman, A. Smit, P.H. van Leeuwen und J.H. van Rij, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 75, 977-1006 (1956).
- 18) 8: $\delta = 7.55$ (dd, 1H, H-11, $J_{10,11} = 11.7$ Hz, $J_{11,12} = 15.0$ Hz), 6.74 (d, 1H, H-7, $J_{7,8} = 15.5$ Hz), 6.40 (d, 1H, H-8), 6.19 (d, 1H, H-12), 5.97 (d, 1H, H-10), 2.28 (s, 3H, 13- CH_3), 2.06 (m, 2H, H-4), 1.75 (s, 3H, 5- CH_3), 1.66-1.60 (m, 2H, H-3), 1.51-1.47 (m, 2H, H-2), 1.04 (s, 6H, 1- CH_3).
- 19) E.J. Corey, D. Enders und M.G. Bock, Tetrahedron Lett. 1976, 7-10.
- 20) W. Nagata und Y. Hayase, J. Chem. Soc. C 1969, 460-466.
- 21) M.G. Motto, M. Sheves, K. Tsujimoto, V. Balogh-Nair und K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc. 102, 7947-7949 (1980).
- 22) L. Brandsma, Preparative Acetylenic Chemistry, p 69, Elsevier, Amsterdam 1971.
- 23) 13-cis-13: $\delta = 10.03$ (d, 1H, H-15, $J_{14,15} = 7.2$ Hz), 7.38 (dd, 1H, H-11, $J_{10,11} = 11.9$ Hz, $J_{11,12} = 14.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, H-12), 6.42 (d, 1H, H-7, $J_{7,8} = 16.1$ Hz), 6.20 (d, 1H, H-10), 6.18 (d, 1H, H-8), 5.78 (d, 1H, H-14), 2.05 (m, 2H, H-4), 2.05 (s, 3H, 9- CH_3), 1.72 (s, 3H, 5- CH_3), 1.65-1.61 (m, 2H, H-3), 1.49-1.46 (m, 2H, H-2), 1.04 (s, 6H, 1- CH_3).
- 9,13-dicis-13: $\delta = 10.03$ (d, 1H, H-15, $J_{14,15} = 7.2$ Hz), 7.45 (dd, 1H, H-11, $J_{10,11} = 12.0$ Hz, $J_{11,12} = 14.4$ Hz), 6.82 (d, 1H, H-12), 6.68 (d, 1H, H-8, $J_{7,8} = 15.9$ Hz), 6.39 (d, 1H, H-7), 6.11 (d, 1H, H-10), 5.78 (d, 1H, H-14), 2.06 (m, 2H, H-4), 2.05 (s, 3H, 9- CH_3), 1.76 (s, 3H, 5- CH_3), 1.66-1.63 (m, 2H, H-3), 1.50-1.48 (m, 2H, H-2), 1.05 (s, 6H, 1- CH_3).
- 24) 14: $\delta = 8.79$ (d, 1H, H-15, $J_{14,15} = 7.0$ Hz), 7.43 (dd, 1H, H-11, $J_{10,11} = 12.0$ Hz, $J_{11,12} = 14.6$ Hz), 6.61 (d, 1H, H-8, $J_{7,8} = 15.9$ Hz), 6.60 (d, 1H, H-12), 6.48 (d, 1H, H-7), 6.26 (d, 1H, H-10), 2.65 (d, 1H, H-14), 2.10 (s, 3H, 9- CH_3), 2.06 (m, 2H, H-4), 1.72 (s, 3H, 5- CH_3), 1.67-1.62 (m, 2H, H-3), 1.50-1.47 (m, 2H, H-2), 1.03/1.02 (2xs, 6H, 1- CH_3).

(Received in Germany 14 July 1986)