Tetrahedron Letters,Vol.23,No.36,pp 3673-3676,1982 0040-4039/82/363673-04$03.00/0
Printed in Great Britain ©1982 Pergamon Press Ltd.

RETINOIDE - II[1]: DARSTELLUNG VON 13-METHOXYRETINAL

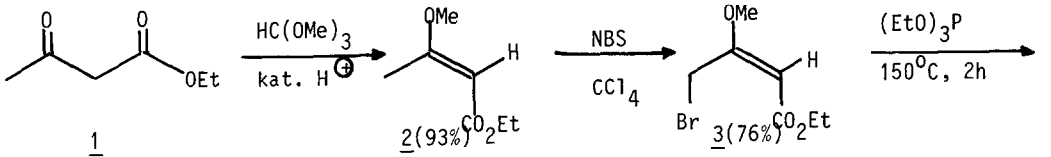
Konstantin Natsias und Henning Hopf*

Institut für Organische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig
Bundesrepublik Deutschland

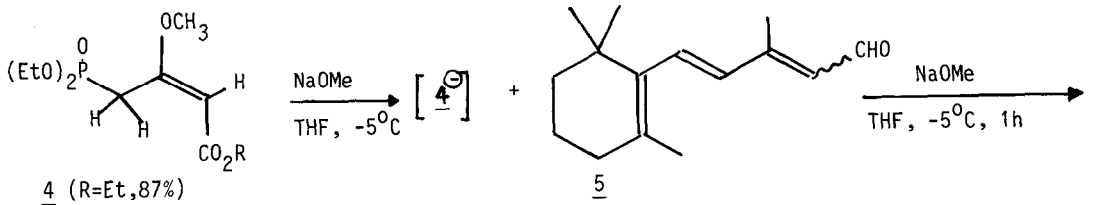
Abstract: 9-trans-13-cis-(7a) and 9-cis-13-cis-13-Methoxyretinal (7b) have been prepared from the C_{15}-aldehyde 5 and the E-phosphonate 4 by Wittig-Horner reaction.

Vor kurzem berichteten Welch und Gruber über die Synthese mehrerer Retinsäureester, in deren 13-Position der Methylsubstituent durch verschiedene funktionelle Gruppen ersetzt ist (u.a. CF_3, Cl, OCH_3, OAc)[2]. Auch wir interessieren uns seit einiger Zeit für ketten-[1,3a-c,4] und ringmodifizierte[5] Vitamin A-Abkömmlinge und haben im Rahmen dieser Arbeiten verschiedene Methoxyretinoide hergestellt[6]. Da sich unser Syntheseweg zu 13-Methoxyretinsäuremethylester (6a/b) nicht nur von demjenigen der amerikanischen Autoren unterscheidet, sondern die isomeren Ester auch zu den entsprechenden Retinalen 7a und 7b reduziert werden konnten, sollen an dieser Stelle einige unserer Resultate vorgestellt werden. Die Aldehydfunktion ist Voraussetzung für die Verwendung dieser Verbindungen als Substratanaloga in verschiedenen biochemischen Prozessen (Sehvorgang, Lichtenergiewandlung in Bacteriorhodopsin[1,3a-c,7]).

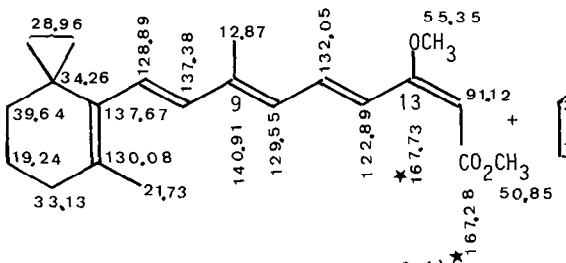
Zur Darstellung der isomeren Ester 6 bot sich das in der Vitamin A-Chemie so erfolgreiche "Baukastenprinzip"[8] an, bei dem kleinere Molekülbestandteile durch Wittig- oder verwandte Reaktionen zu den Zielmolekülen verknüpft werden. Als methoxysubstituierte Komponente wählte man das Phosphonat 4 ($Kp^{0.001}$ = 130°C)[10], das mittels Routinemethoden aus Acetessigester (1) über die Zwischenverbindungen 2[9] und 3[2] erhalten wurde. Seine E-Konfiguration ergibt sich aus NOE-Experimenten[11]: Einstrahlung bei der Resonanzfrequenz des Olefinprotons (5.12; d, J = 3.5 Hz) ruft keinen Overhauser-Effekt an der CH_2-P-Gruppe (3.67; d, J = 22 Hz) hervor, während durch Einstrahlung bei 3.70 (OCH_3) die Intensität des Olefinsignals deutlich verstärkt wird. Die Konfigurationszuordnung wird durch eine $^3J_{CH}$-Kopplungskonstante von 6.1±0.3 Hz zwischen Olefinproton und P-CH_2-Kohlenstoffatom gestützt (übrige ^{1}H-NMR-Daten: 4.12 (m, -O-CH_2- und -CH_2-OP-, 6 H), 1.28 (m, CH_3-, 9 H). Wittig-Horner-Reaktion des Anions von 4 mit dem aus ß-Ionon leicht zugänglichen C_{15}-Aldehyd 5[8] liefert in einer Gesamtausbeute von 70% die isomeren Methylester 6a und 6b (Isomerenverhältnis laut HPLC-Analyse 2:1); während der Verknüpfung ist also Umesterung eingetreten. Die präparative Trennung von 6a/b gelang durch Hochdruckchromatographie (Dupont präp. HPLC-System, 10 µM Kieselgel, CCl_4/CH_2Cl_2 = 7:1); die wichtigsten spektroskopischen Daten, aus denen die 9-trans-13-cis-(6a)[10] bzw. 9-cis-13-cis-Konfiguration (6b)[10] zweifelsfrei hervorgeht, sind in der Tabelle zusammengefaßt (^{13}C-Resonanzfrequenzen: siehe Angaben im Formelschema). Reduktion von 6a/b mit Lithiumaluminiumhydrid/Ether führt zu den (instabilen) Retinolen, deren Oxidation zu 7a/b mit Braunstein/Ether durchgeführt wurde. Die Retinale wurden durch präparative HPLC getrennt (Ether/Cyclo-



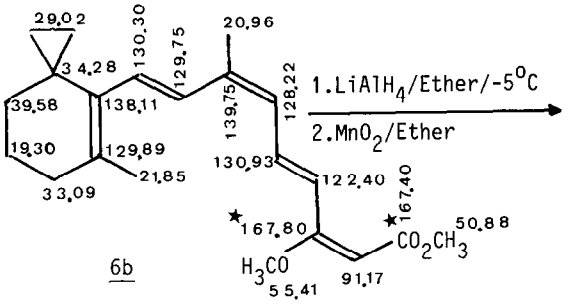
1 2 (93%) 3 (76%)



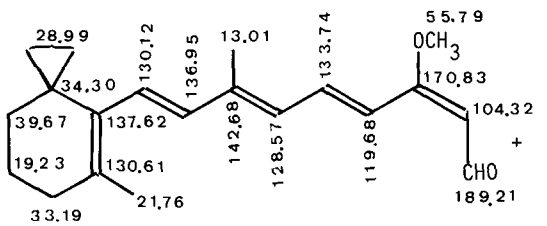
4 (R=Et, 87%) 5



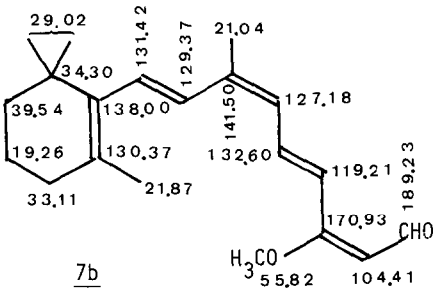
6a (Gesamtausbeute: 70%; 6a:6b = 2:1)



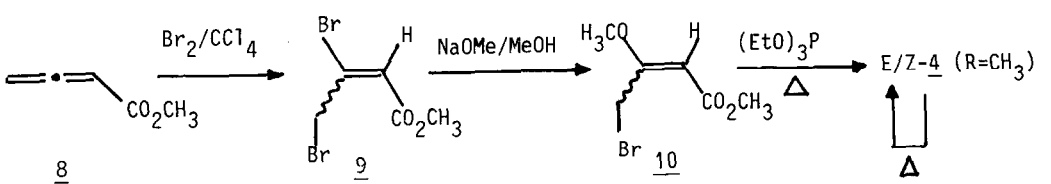
6b



7a (Gesamtausbeute 7a/7b nach HPLC: 33%)



7b



★ Zuordnung nicht eindeutig

hexan = 3:7; Gesamtausbeute nach Auftrennung: 33%), wobei 7a isomerenrein[10], 7b zu 30% mit 7a verunreinigt erhalten wurde. Die spektroskopischen Daten der Aldehyde sind gleichfalls in der Tabelle und im Formelschema aufgeführt.

Tab.: Ausgewählte spektroskopische Daten von 6a/b und 7a/b

Verbdg.	IR (CCl_4), cm^{-1} UV (CH_3CN), nm	^{1}H-NMR (CCl_4, δ, int. TMS)
6a IR	3075(s), 2860(m), 1711(s), 1620(s), 1603(s), 1282(s), 1147(vs), 1074(s), 976(s), 930(m).	1.02 (s, 6H, 1-Me), 1.47 (m, 2H, H-2), 1.60 (m, 2H, H-3), 1.70 (ps-s, 3H, 5-Me), 2.00 (ps-s, 3H, 9-Me), 2.02 (m, 2H, H-4), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, CO_2Me), 5.08 (ps-s, 1H, H-14), 6.15 (d, $J_{7,8}$ = 16.1 Hz, 1H, H-8), 6.23 (d, $J_{10,11}$ = 11.8 Hz, H-10), 6.28 (d, 1H, H-7), 7.35 (dd, $J_{10,11}$ = 11.8, $J_{11,12}$ = 15.1 Hz, 1H, H-11), 7.47 (d, 1H, H-12).
UV	λ_{max} = 352 (ϵ = 29200), 356 (sh, 28400).	
6b IR	3070(w), 2850(m), 1709(m), 1617(m), 1605(m), 1280(m), 1143(vs), 1070(m), 970(m), 926(w)	1.03 (s, 6H, 1-Me), 1.49(m, 2H, H-2), 1.63(m, 2H, H-3) 1.73(ps-s, 3H, 5-Me), 2.00(ps-s, 3H, 9-Me), 2.03(m, 2H, H-4), 3.68(s, 3H, OMe), 3.73(s, 3H, CO_2Me), 5.07 (ps-s, 1H, H-14), 6.15(ps-t, 1H, H-10), 6.27(d, $J_{7,8}$= 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.68(d, 1H, H-8), 7.41 u. 7.42 (m, $J_{10,11}$ ca. 11; $J_{11,12}$ ca. 15Hz, 2H, H-11 u. H-12).
UV	λ_{max} = 350 (ϵ = 29200)	
7a IR	2955(m), 2925(m-s), 2860(m) 1707(vs), 1617(m), 1597(ms) 1222(m), 1182(m), 965(m)	1.04(s, 6H, 1-Me), 1.47(m, 2H, H-2), 1.62(m, 2H, H-3), 1.72(d, J=0.8 Hz, 3H, 5-Me), 2.04(d, J=0.9 Hz, 3H, 9-Me), 2.03(m, 2H, H-4), 3.79(s, 3H, OMe), 5.45(d, $J_{14,15}$ = 7.7 Hz, 1H, H-14), 6.17(d, $J_{7,8}$ = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.20(d, $J_{10,11}$ = 11.5 Hz, 1H, H-10), 6.36(d, 1H, H-7), 6.84(d, $J_{11,12}$ = 14.7 Hz, H-12), 7.40(dd, $J_{10,11}$ = 11.9, $J_{11,12}$ = 14.7 Hz, 1H, H-11), 9.98(d, $J_{14,15}$ = 7.7 Hz, 1H, H-15).
UV	λ_{max} = 368 (ϵ = 30700)	
7b IR (enthält 30% 7a)	2960(m), 2925(m-s),2855(m), 1707(vs), 1615(m), 1599(m), 1224(m), 1184(m), 962(m)	1.04(s, 6H, 1-Me), 1.48(m, 2H, H-2), 1.62(m, 2H, H-3), 1.72(d, J = 0.8 Hz, 3H, 5-Me), 2.04(d, J = 0.9 Hz, 3H, 9-Me) 2.03(m, 2H, H-4), 3.79(s, 3H, OMe), 5.45(d, $J_{14,15}$ = 7.7 Hz, 1H, H-14), 6.17(d, $J_{7,8}$ = 15.9 Hz, H-8), 6.20(d, $J_{10,11}$ = 11.5 Hz, 1H, H-10), 6.36(d, $J_{7,8}$ = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.84(d, $J_{11,12}$ = 14.7 Hz, 1H, H-12), 7.40(dd, $J_{10,11}$ = 11.9, $J_{11,12}$ = 14.7 Hz, 1H, H-11), 9.98(d, $J_{14,14}$ = 7.7 Hz, 1H, H-15).
UV	λ_{max} = 365 (ϵ = 22200)	

rische Isomere von 7 - und insbesondere den all-trans-Aldehyd - herzunächst versucht, die isolierten Aldehyde zu photoäquilibrieren. In der Tat lung einer Hexan-Lösung von 7a/b mit einer Osram HBO-500 W-Lampe zu einem das laut 400 MHz-^{1}H-Analyse[3a)] im Aldehydbereich mindestens sieben Dubletts chenderweise lieferte aber die präparative HPLC-Trennung wieder nur 7a und hermodynamisch stabilste 13-Methoxyretinale. Auch die (partielle) Vorgabe on im C_5-Baustein 4 führte nicht zum Erfolg: Zwar lassen sich die isomeren Brom-Addition an Allencarbonsäuremethylester 8 nicht nur leicht herstellen, h Reaktion mit Natriummethanolat/Methanol in die Methoxycrotonate 10 überse durch Arbusow-Reaktion in ein E/Z-Gemisch der Methylester 4 (R = CH_3), -Stereochemie im Kopplungsschritt wieder vollständig verloren, und es werd 6b gebildet.

e durch Sach- und Personalmittel des Landes Niedersachsen und des Fonds der rie unterstützt.

erkungen

g: W. Gärtner, D. Oesterhelt, P. Towner, H. Hopf und L. Ernst, Soc. 103, 7642 (1981).

nd J.M. Gruber, J.Org.Chem. 47, 386 (1982).

H. Hopf, W.E. Hull, D. Oesterhelt, D. Scheutzow und P. Towner, Tetrahedron 980); 3b) P. Towner, W. Gärtner, B. Walckhoff, D. Oesterhelt und H. Hopf, 117, 363 (1980); 3c) P. Towner, W. Gärtner, B. Walckhoff, D. Oesterhelt Europ.J.Biochem. 117, 353 (1981).

Dissertation, Universität Würzburg, 1981.

Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, 1981.

unveröffentlichte Ergebnisse.

t und W. Stoeckenius, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1973, 70, 2853; vgl. D. Oester-Chem. 88, 16 (1976); Angew.Chem.Internat.Edit.Engl. 15, 17 (1976).

re Appl.Chem. 51, 447 (1979); vgl. O. Isler, Carotenoids, Birkhäuser Verlag, Kap. VI, S. 325 ff.

n und A.N. Voldeng, J.Org.Chem. 29, 3161 (1964).

ubstanzen wurden durch die üblichen spektroskopischen Methoden und die Ele-e charakterisiert.

errn Doz. Dr. L. Ernst (Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, -Stöckheim) für die Durchführung dieser Experimente sowie die Messung und on der in dieser Arbeit erwähnten Hochfeldkernresonanzspektren.

und V.F. Kucherov, Ref.Zh.Khim. 1973, Abstract Nr. 3 Zh 141;
cts 79, 17999 m (1973).

n Germany 14 June 1982)