

# DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

## “RETINOIDES II: METODOS Y ESTRATEGIAS DE SINTESIS\*\*”

J. Fernández Sánchez y J.E. Oltra.

### RESUMEN

En el presente trabajo se consideran los métodos de obtención y esquemas de síntesis más habituales en la preparación de retinoides. Se pone especial atención a la condensación de Wittig, reacción clave en este proceso.

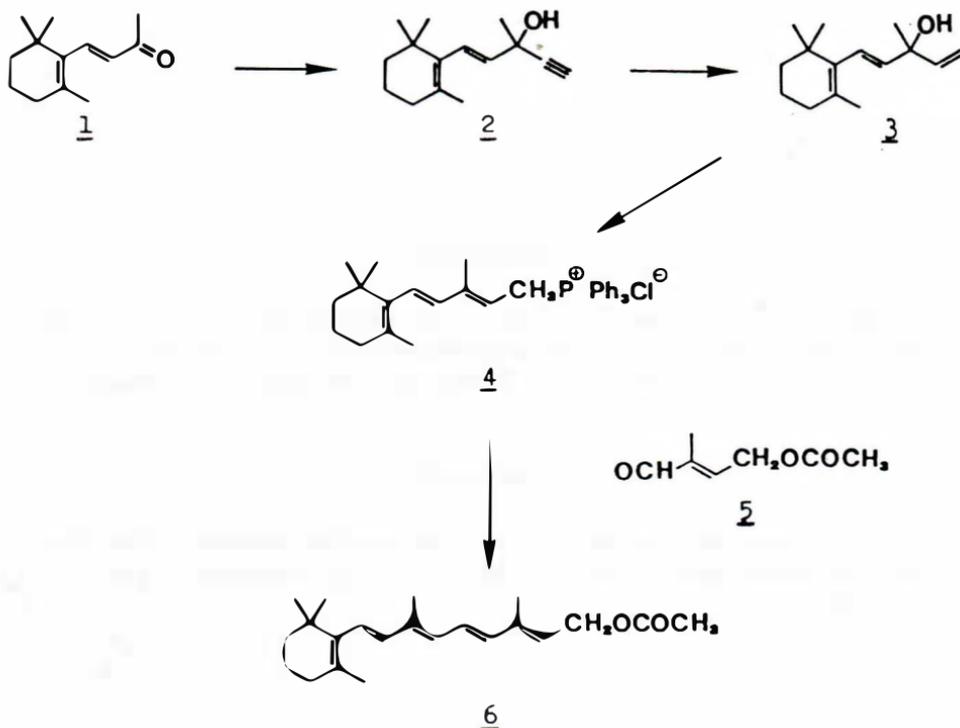
### SUMMARY

In this paper we consider the most usual synthetic methods in the obtention of retinoids. Special attention is given to Wittig condensation, a key reaction in this process.

En 1946 van Dorp y Arens (1), a partir de  $\alpha$ -ionona, preparan por primera vez ácido retinoico y en 1947 Isler et al. (2) publican la primera síntesis de retinol puro, partiendo de pseudoionona. Desde entonces la industria ha desarrollado varios procedimientos de obtención de retinoides (3), la mayoría de los cuales se han puesto a punto en las empresas Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) y F. Hoffmann - La Roche & Co.

\* Este trabajo forma parte del proyecto 219/84 de la CAICYT

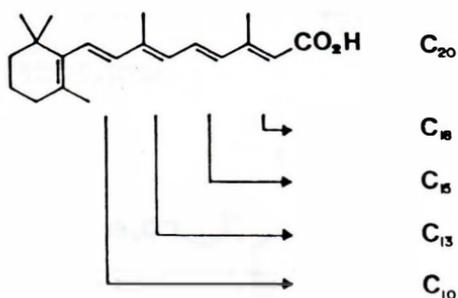
Los esquemas sintéticos iniciales hacían uso, fundamentalmente, de acetiluros metálicos o de la reacción de Reformatskii para la construcción del esqueleto carbonado, obteniendo pobres rendimientos. El descubrimiento de la reacción por la que G. Wittig recibió posteriormente el Premio Nobel (4, 5), brindó la posibilidad de abrir rutas sintéticas más eficaces. Con este método, H. Pommer (6, 7) desarrolló una nueva síntesis de acetato de retinilo, mejorando rendimientos anteriores:



Partiendo de acetato de retinilo (**6**) puede obtenerse ácido retinoico en tres etapas (8), mediante hidrólisis del acetato y sucesivas oxidaciones del alcohol resultantes a aldehído y, finalmente, ácido carboxílico (9). Mejor rendimiento ofrece el tratamiento de **6** con óxido de plata, pues origina directamente ácido retinoico (10).

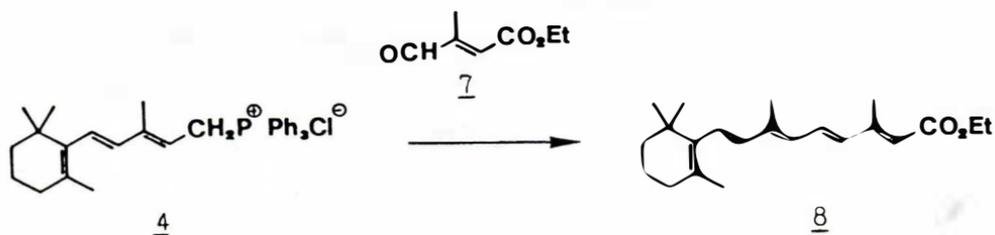
Indudablemente, se han descrito síntesis totales que parten de productos mucho más económicos que el acetato de retinilo. Entre éstas cabe destacar las que utilizan el método de Wittig o modificaciones del mismo. Dichos procesos, a su vez, pueden subdividirse en dos bloques: los orientados a la obtención del propio ácido retinoico o sus ésteres y los dirigidos a la preparación de análogos aromáticos, homo o heterocíclicos.

La síntesis de ácido retinoico puede abordarse mediante varios esquemas (11), de los cuales algunos presentan un valor sintético superior a otros.

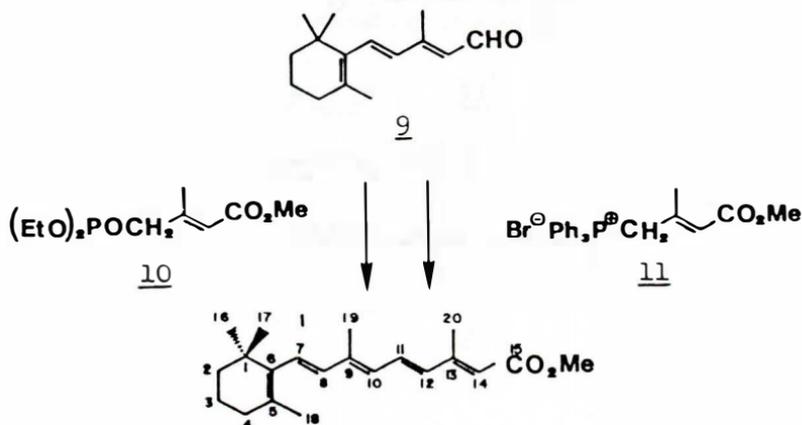


A continuación se presentan algunos ejemplos de la estrategia  $C_{15} + C_5$ , una de las utilizadas más a menudo por diferentes autores.

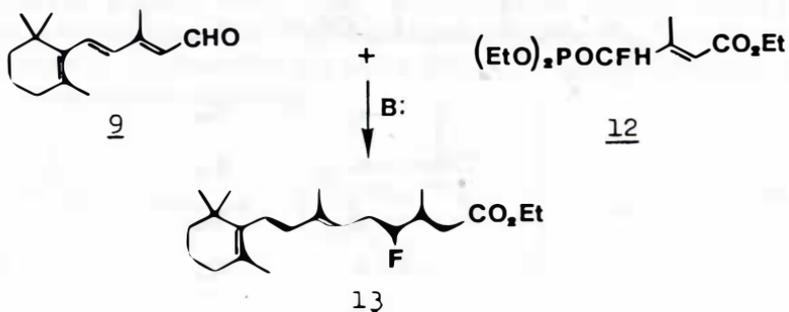
Se ha convertido en habitual el uso del haluro de fosfonio **4** (12-14) que, en medio básico, reacciona con el aldehído **7** originando retinoato de etilo (**8**) en un solo paso:



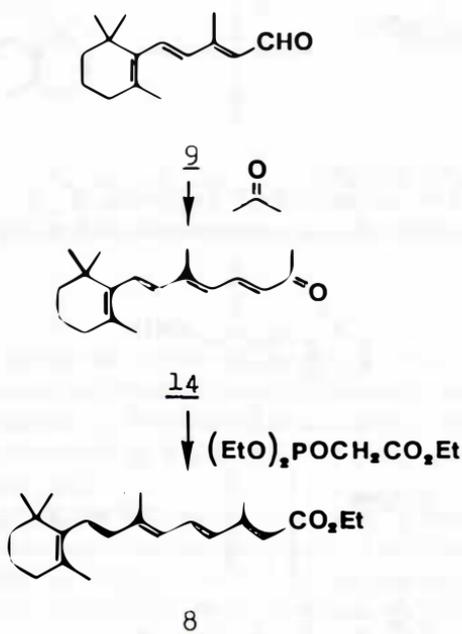
También pueden desarrollarse esquemas  $C_{15} + C_5$  a partir de -ionilidenacetaldehído (**9**), por condensación con el fosfonato **10** (6) o con el iluro de **11** (15):



Machleidt et al. (16, 17) utilizaron el mismo diseño para obtener derivados fluorados en las posiciones 10, 12, 14 ó 20 mediante reacciones de tipo Horner - Wittig entre **9** y fosfonatos fluorados tales como **12**:

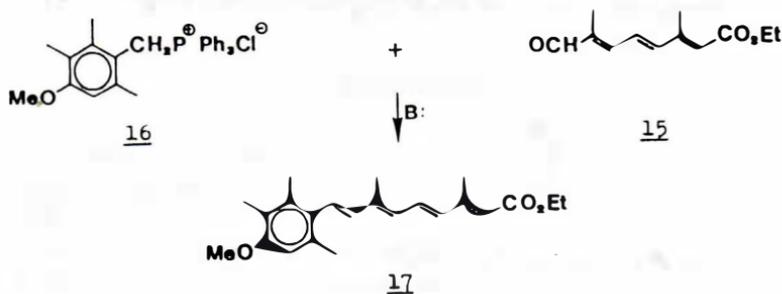


Otros autores, para conseguir compuestos marcados con isótopos, con impedimentos estéricos relevantes o con configuración *Z* en determinados enlaces, han empleado esquemas en varias etapas que, aún siendo más laboriosos, permiten una mayor agilidad en la introducción de modificaciones estructurales determinadas en zonas concretas de la molécula. Citemos como ejemplo el modelo  $\text{C}_{15} + \text{C}_3 + \text{C}_2$ , uno de los más ampliamente utilizados (18-23).

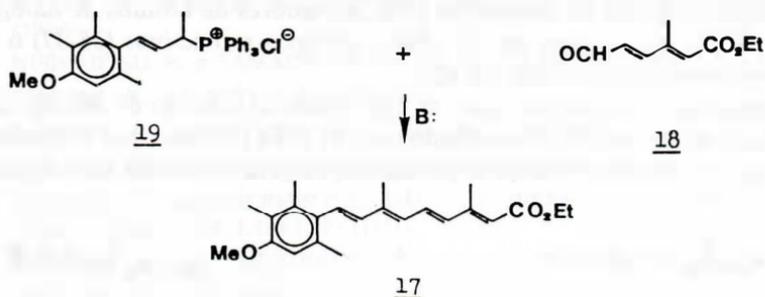


En cuanto a la síntesis de retinoides aromáticos, se han aplicado básicamente tres esquemas, generalmente usados en la preparación de etretinato (8):

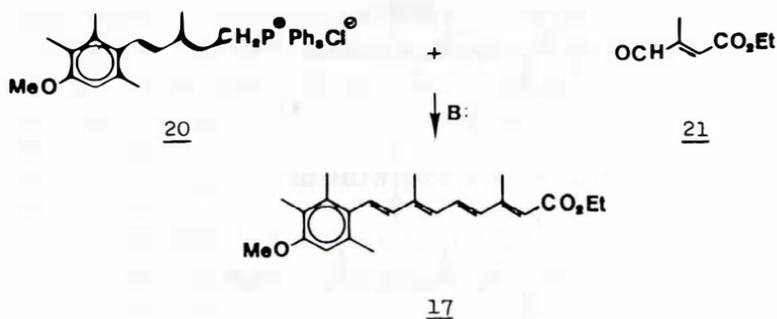
El primero es de tipo  $C_{10} + C_{10}$ . La reacción, en medio básico fuerte, entre el organofosforado aromático **16** y el derivado poliénico **15** conduce a la obtención de etretinato (**17**) en un solo paso (24).



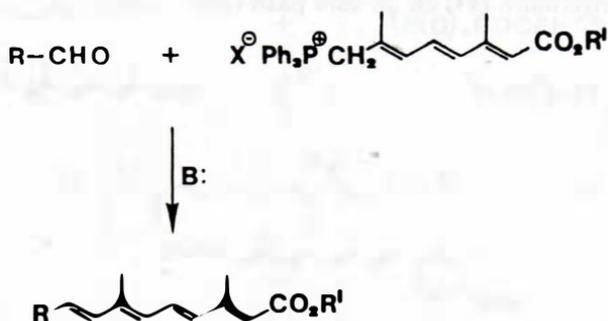
Se desarrolla un esquema de tipo  $C_{13} + C_7$  al condensar el iluro procedente de la sal **19** con el aldehído **18** (25):



Siguiendo una ruta  $C_{15} + C_5$ , la sal de fosfonio **20**, tratada con base fuerte, reacciona con 3-formilcrotonato de etilo (**21**) rindiendo etretinato (8).

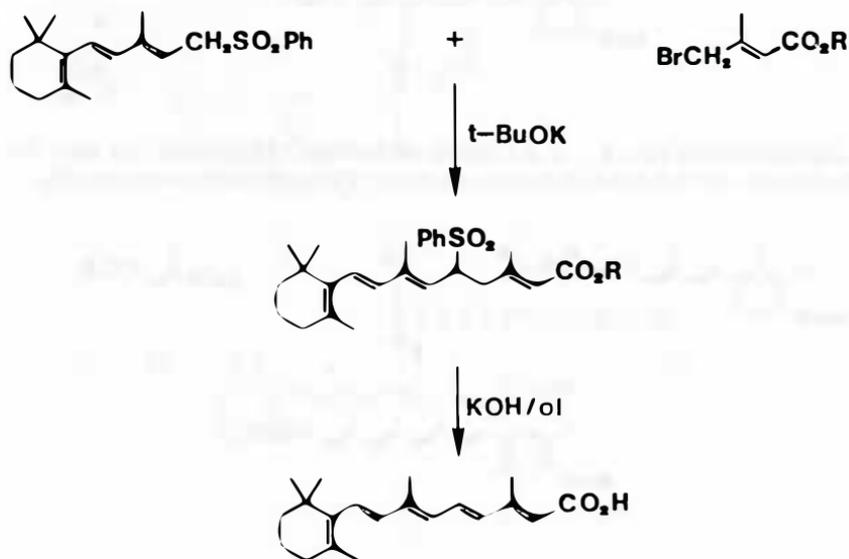


Algunos de los esquemas mencionados también han sido descritos con una distribución inversa de las funciones formilo y fosfonato o fosfonio (25-27). Indicaremos tan sólo uno de ellos en el que, generalizando, representamos el anillo —alíciclico o aromático— por R:



En este punto conviene mencionar que las síntesis indicadas pretenden ilustrar solamente la construcción del esqueleto carbonado, pudiendo ser extrapoladas, con las modificaciones pertinentes, a la preparación de compuestos con distinto grado de saturación (28), portadores de átomos de halógeno (16, 17, 29-23), con núcleos de  $^{13}\text{C}$  (34) o isótopos radiactivos (35-37) o con otras variaciones estructurales (38-42).

Finalmente, es necesario apuntar que, junto al método de Wittig, también destaca el alternativo desarrollado por M. Julia (43) que, por tratamiento de sulfonas con haluros de alquilo primarios, origina retinoides en dos pasos:



La secuencia transcurre con buenos rendimientos, aunque éstos disminuyen si la reacción se lleva a cabo con el átomo de halógeno y la función sulfona dispuestos a la inversa.

El método de Julia se ha aplicado tanto en la síntesis de retinol y ácido retinoico (43, 44) como en la de otros retinoides (25, 26, 45) e incluso, en varias ocasiones, siguiendo estrategias diferentes a la expuesta.

### BIBLIOGRAFIA

- ( 1 ) VAN DORP, D.A. y ARENS, J.F. *Nature (London)*, **157**, 190-191 (1946).
- ( 2 ) ISLER, O., HUBER, W., RONCO, A. y KOFLER, M. *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1.911-1.927 (1947).
- ( 3 ) ISLER, O. *Pure Appl. Chem.*, **51**, 447-462 (1979).
- ( 4 ) WITTIG, G. y GEISLER, G. *Annalen*, **580**, 44-57 (1953).
- ( 5 ) WITTIG, G. y SCHOELLKOPF, U. *Chem. Ber.*, **97**, 1.318-1.330 (1954).
- ( 6 ) POMMER, H. *Angew. Chem.*, **72**, 811-819 (1960).
- ( 7 ) POMMER, H., *Angew. Chem.*, **89**, 437-443 (1977).
- ( 8 ) MAYER, H., BOLLAG, W., HANNI, R. y RUEGG, R. *Experientia*, **34**, 1.105-1.119 (1978).
- ( 9 ) NISHIMITSU, N. y YAMADA, M. *Jap. Pat. No. 15.862 (60)*, (1960).
- (10) MARBET, R. *Ger. Offen. 2.061,507* (1971).
- (11) POMMER, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **0**, 31-40 (1961).
- (12) REIF, W y GRASSNER, H. *Chemie-Ing.-Tech.*, **45**, 646-652 (1973).
- (13) KOENIG, H., LAEMMERHIRT, K., PAUST, J., PINCH, C.H. y SCHUMACHER, H. *Arzneim.-Forsch.*, **24**, 1.184-1.187 (1974).
- (14) POMMER, H. y NUERREMBACH, A. *Pure Appl. Chem.*, **43**, 527-551 (1975).
- (15) BASF. *Brit. 813,539* (1959).
- (16) MACHLEIDT, H. y WESSENDORF, R. *Ann. Chem.*, **679**, 20-26 (1964).
- (17) MACHLEIDT, H. y STREHLKE, G. *Ann. Chem.*, **681**, 21-28 (1965).
- (18) HUISMAN, H.O., SMIT, A., VAN LEEUVEN, P. y RIJ, J.H. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **75**, 977-1.006 (1956).
- (19) RAMAMURTHY, V y LIU, R.S. *Tetrahedron*, **31**, 201-206 (1975).
- (20) LIU, R.S. y MATSUMOTO, H. *Methods Enzymol.*, **81**, 694-698 (1982).
- (21) AKITA, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1.796-1.799 (1983).
- (22) SHRIVER, J.W., MATEESCU, G.D. y ABRAHAMSON, E.W., *Methods Enzymol.*, **81**, 698-703 (1982).
- (23) BAAS, J.L., DAVIES-FIDDER, A., VISSER, F.R. y HUISMAN, H.O. *Tetrahedron*, **22**, 265-275 (1966).
- (24) BOLLAG, W., RUEGG, R. y RYSER, G. *CH Patentschrift No. 604,705* (1974).
- (25) BOLLAG, W., RUEGG, R. y RYSER, G. *U.S. 4,105,681* (1978).
- (26) BOLLAG, W., RUEGG, R. y RYSER, G. *Ger. Offen. 2,414,619* (1974).

- (27) KLAUS, M.J. y PAWSON, B.A. Ger. Offen. 2,651,968 (1976).
- (28) PAWSON, B.A. et al. J. Med. Chem., **20**, 918-925 (1977).
- (29) MACHLEIDT, H., WESSENDORF, R. y STREHLKE, G. U.S. Pat. No. 3,281,440 (1966).
- (30) PAWSON, B.A. et al. J. Med. Chem., **22**, 1.059-1.067 (1979).
- (31) KA-KONG, C., SPECIAN, A.C. y PAWSON, B.A. J. Med. Chem., **24**, 101-104 (1981).
- (32) LOVEY, A.J. y PAWSON, B.A. J. Med. Chem., **25**, 71-75 (1982).
- (33) ASATO, A.E., MEAD, D., DENUY, M., BOPP, T.T. y LIU, R.S. J. Am. Chem. Soc., **104**, 4.974-4.981 (1982).
- (34) PARDOEN, J.A., NEIJENESCH, H.N., MULDER, P.P. y LUGTENBURG, J. J. R. Neth. Chem. Soc., **102**, 341-347 (1983).
- (35) CHIEN, P.L., SUNG, M.S. y BAILEY, D.B. J. Labelled Compd. Radiopharm., **16**, 791-797 (1979).
- (36) KAEGI, H.H. y DEGRAW, J.I. J. Labelled Compd. Radiopharm., **18**, 1.099-1.106 (1981).
- (37) KAEGI, H.H., BUPP, J.E. y DEGRAW, J.I. J. Labelled Compd. Radiopharm., **19**, 745-752 (1982).
- (38) VAN DER TEMPEL, P.J. y HUISMAN, H.O. Tetrahedron, **22**, 293-299 (1966).
- (39) BLOUNT, J.F., HAN, R-J.L., PAWSON, B.A., PITCHER, R. y WILLIAMS, H. J. Org. Chem., **41**, 4.108-4.110 (1976).
- (40) DAWSON, M.I., HOBBS, P.D., KUHLMAN, K., FUNG, V.A., HELMES, T. y CHAO, W. J. Med. Chem., **23**, 1.013-1.022 (1980).
- (41) NATSIAS, K. y HOPF, H. Tetrahedron Lett., **23**, 3.673-3.676 (1982).
- (42) DAWSON, M.I. et al. J. Med. Chem., **27**, 1.516-1.531 (1984).
- (43) JULIA, M. y ARNOULD, D. Bull. Soc. Chim. France, **2**, 746-750 (1973).
- (44) MANCHAND, P.S. et al. Helv. Chim. Acta, **59**, 387-396 (1976).
- (45) KIENZLE, F. y MAYER, H.J. Ger. Offen. 2, 526, 796 (1975).