

262. Synthese der DL-Form eines natürlichen Prostaglandins

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von E. Hardegger, H. P. Schenk und E. Broger

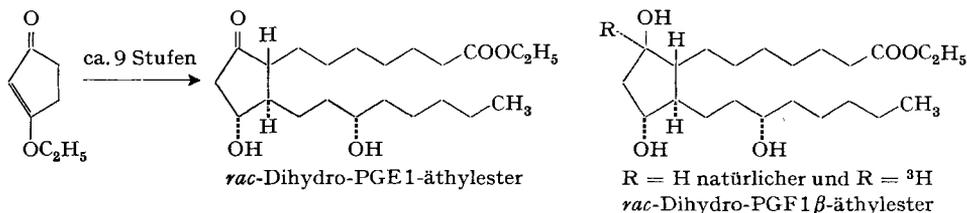
(13. XI. 67)

Seit einigen Jahren befassen sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Totalsynthese der körpereigenen, biologisch hochaktiven (Blutdruck, Fettstoffwechsel, glatte Muskulatur) Prostaglandine, die als biologische Umwandlungsprodukte der essentiellen Fettsäuren grosses Interesse beanspruchen [1].

Die Prostaglandine sind aus ihren natürlichen Vorkommen und auf enzymatischem Wege nur in geringen Mengen zugänglich [1].

Vor kurzem wurden Untersuchungen aus den Laboratorien der UPJOHN Co., Kalamazoo, Michigan, USA [2] [3] [4], der AYERST RESEARCH LABORATORIES, Montreal, P.Q., Canada [5], z. T. zusammen mit WIESNER [6], sowie von JUST & SIMONOVITCH [7] veröffentlicht, die beachtliche Erfolge in der Totalsynthese der Prostaglandine (im folgenden als PG bezeichnet) darstellen.

BEAL III (?), BABCOCK & LINCOLN [2] gelang es, ausgehend von 3-Äthoxycyclopent-2-en-on in etwa 9 Schritten den Äthylester von *rac*-Dihydro-PGE1 herzustellen. Der räumliche Bau des synthetischen Präparats wurde durch eingehenden Vergleich mit dem optisch aktiven, aus natürlichem PGE1 gewonnenen Dihydro-PGE1-äthylester und mittels der Isotopen-Verdünnungsmethode an den daraus hergestellten *rac*- und optisch aktiven Dihydro-PGF1 β -äthylestern gesichert.



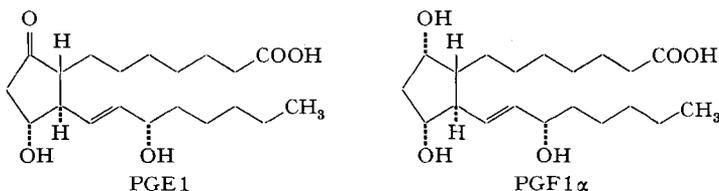
Eine Verseifung des synthetischen Dihydro-PGE1-äthylesters zum Racemat des natürlichen Dihydro-PGE1 scheint infolge der Empfindlichkeit des im Cyclopentanring angeordneten Aldolsystems bisher nicht gelungen zu sein. Überraschenderweise ist auch über die Verseifung des synthetischen *rac*-Dihydro-PGF1 β -äthylesters zur Racemform des Dihydro-PGF1 β nichts publiziert worden.

In weiteren Untersuchungen wurden von BABCOCK & BEAL [4] eine grosse Anzahl, sowie von Mitarbeitern der AYERST RESEARCH LABORATORIES [5] [6] einige Verbindungen beschrieben, die den natürlichen Prostaglandinen zwar sehr nahe stehen, aber ebenfalls keine Naturprodukte darstellen.

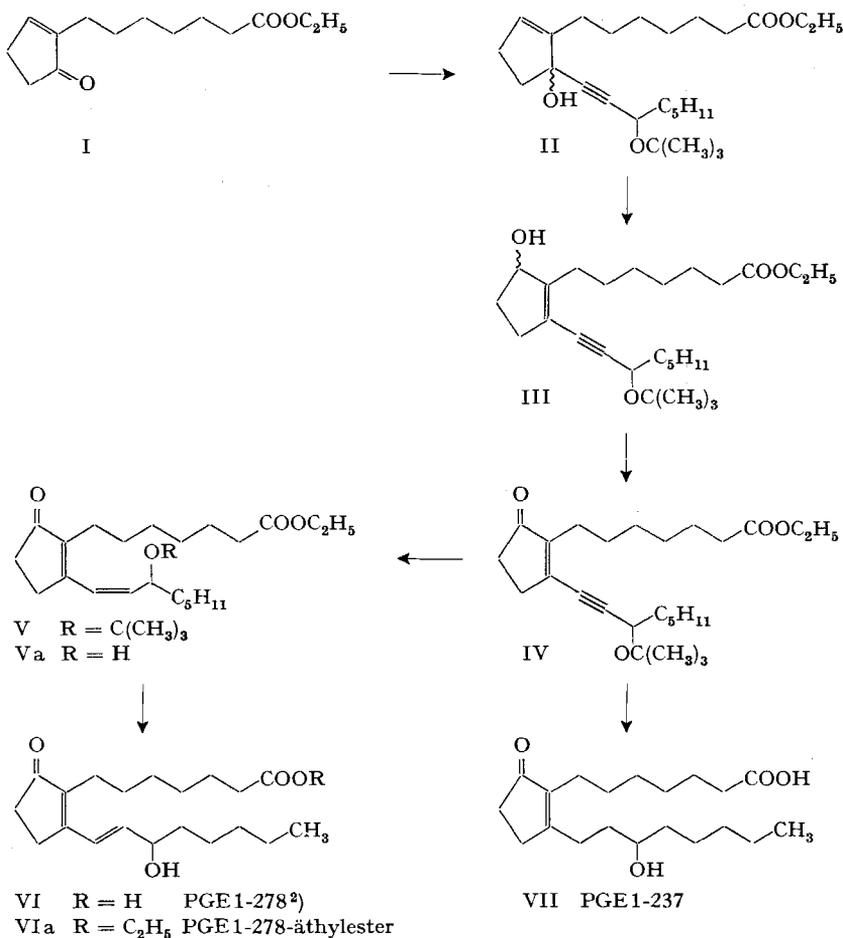
Schwieriger zu beurteilen ist die aufsehenerregende Publikation von JUST & SIMONOVITCH [7] über eine elegante, mehrstufige, weitgehend stereospezifisch verlaufende Synthese von PGE1 und das dabei erhaltene Produkt mit einem UV.

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

Absorptionsmaximum bei 278 nm, sowie über die Synthese von PGF1 α . Da der letzte Schritt dieser Synthesen keinen zwingenden Beweis für die Konstitution der nicht genau charakterisierten Endprodukte liefert, ist zu hoffen, dass die Autoren in einer ausführlicheren Veröffentlichung ihre Prioritätsansprüche festigen.



Im Hinblick auf die gegenwärtige Sachlage möchten wir kurz über eigene Arbeiten berichten, die gemäss folgendem Formelschema zur Synthese der Racemate von natürlichem PGE1-278²⁾ und von PGE1-237 führten.



²⁾ Neuerdings als PGB1 bezeichnet.

Ausgangsmaterial war das schon von BAGLI, BOGRI, DEGHENGI & WIESNER [6] beschriebene Cyclopentenon-Derivat I, welches mit 3-*t*-Butoxy-octinylmagnesiumbromid zum Acetylen-carbinol II ($C_{26}H_{44}O_4$; UV. leer; IR. liq. 3450, 3030, 2220, 1740 cm^{-1} ; NMR. Multiplett des olefinischen Protons bei 5,53 ppm)³⁾ umgesetzt wurde. Allylumlagerung mit 0,01N HCl führte von II zum sek. Alkohol III ($C_{26}H_{44}O_4$; UV. 236 (4,13); IR. liq. 3450, 2220, 1740, 1635 (schwach) cm^{-1} ; NMR. Multiplett bei 4,73 ppm ($-CHOH-$)), der mit CrO_3 -Pyridin zum Cyclopentenon IV ($C_{26}H_{42}O_4$; UV. 272 (4,38); IR. liq. 2220, 1740, 1705, 1615 cm^{-1}) oxydiert wurde. Katalytische Hydrierung von IV in Feinsprit mit Pd-BaSO₄ und wenig Chinolin (vgl. [8]) führte zum *cis*-Dien-on V ($C_{26}H_{44}O_4$; UV. 280 (4,32), ber. 277 nm; IR. liq. 1740, 1695, 1635, 1590 cm^{-1} ; NMR. *AB*-System mit 1 Dublett bei 6,31 ppm ($J = 12$ Hz) und 2 Dubletten bei 5,90 ppm ($J = 12$ Hz und $J = 8$ Hz)). Der *t*-Butyläther V wurde von Trifluoressigsäure bei 0° unter Erhaltung der *cis*-Doppelbindung quantitativ zum Ester Va ($C_{22}H_{36}O_4$; UV. 278 (4,35), ber. 277 nm; IR. liq. 3450, 1740, 1695, 1640, 1590 cm^{-1} ; NMR. $J_{AB} = 12$ Hz) gespalten. Die Verseifung des Esters Va mit 0,1N KOH in Methanol-Wasser bei 20° bewirkte überraschenderweise *cis-trans*-Umlagerung der ungesättigten Seitenkette und führte zum Racemat VI des PGE1-278 ($C_{20}H_{32}O_4$, farbloses Öl; UV. 278 (4,32), ber. 277 nm; IR. ($CHCl_3$) Säuresack bei 3600–2500, 3345, Säurecarbonyl bei 1710, 1690, 1640, 1600, *trans*-Doppelbindung bei 970 cm^{-1} ; NMR. *AB*-System mit Dublett bei 6,82 ppm ($J = 16$ Hz) und 2 Dubletten bei 6,29 ppm ($J = 16$ Hz und $J = 6$ Hz)), alkoholisches und Säureproton gemeinsam als breites Signal bei ca. 6,6 ppm). Die Ausbeute an PGE1-278 betrug über 14%, ber. auf das eingesetzte Cyclopentenon I.

Der PGE1-278-äthylester VIa wurde durch Behandlung von V mit Jod in Cyclohexan und nachfolgende Ätherspaltung mit Trifluoressigsäure ebenfalls als farbloses Öl erhalten ($C_{22}H_{36}O_4$; UV. 278 (4,49); IR. liq. 3450, 1735, 1690, 1640, 1600, 970 cm^{-1} ; NMR. *AB*-System mit Dublett bei 6,77 ($J = 16$ Hz) und 2 Dubletten bei 6,23 ppm ($J = 16$ Hz und $J = 6$ Hz)).

Vollständige Absättigung der Dreifachbindung in IV mit Wasserstoff und Pd-Kohle und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure, bzw. KOH gab *rac*-PGE1-237 (VII) ($C_{20}H_{34}O_4$; UV. 238 (4,15); IR. ($CHCl_3$) Säuresack bei 3600–2400, 1710, 1695, 1635 cm^{-1} ; NMR. alkoholisches und Säureproton gemeinsam als breites Signal bei ca. 5,3 ppm).

Sämtliche der vorstehend beschriebenen Präparate waren farblose, z.T. zähflüssige Öle; sie gaben chromatographisch gereinigt, gut stimmende Verbrennungswerte und wurden ohne nachweisbare Verunreinigungen charakterisiert und weiterverarbeitet. Die Spektren unserer racemischen Produkte VI, VIa und VII stimmen, soweit vergleichbar, mit denen der von BERGSTRÖM *et al.* [9] beschriebenen optisch aktiven, Verbindungen gleicher Struktur innerhalb der Fehlergrenzen überein.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekt Nr. 4018) und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

³⁾ Alle UV.-Spektren wurden in Feinsprit und alle NMR.-Spektren in $CDCl_3$ aufgenommen; die für die NMR.-Signale angegebenen Zahlen bedeuten δ -Werte.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend vom bekannten, leicht zugänglichen Cyclopentenon-Derivat I wird ein präparativ gangbarer Weg skizziert, der zur Racemform des natürlichen Prostaglandins E1-278 und zu *rac*-Prostaglandin E1-237 führt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

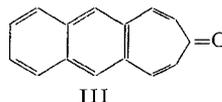
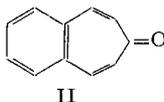
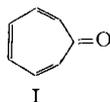
- [1] S. BERGSTRÖM, *Science* **157**, 382 (1967); dort auch frühere Literaturangaben.
 [2] P. F. BEAL, III (?), J. C. BABCOCK & F. H. LINCOLN, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3131 (1966).
 [3] *Chemical & Eng. News Edition* 4. Juli 1956, S. 32.
 [4] J. C. BABCOCK & P. F. BEAL, südafrikanische Patentanmeldung 66-7385 der UPJOHN Co. (159 Seiten!).
 [5] J. F. BAGLI & T. BOGRI, *Tetrahedron Letters* **1967**, 5.
 [6] J. F. BAGLI, T. BOGRI, R. DEGHENGI & K. WIESNER, *Tetrahedron Letters* **1966**, 465.
 [7] G. JUST & CH. SIMONOVITCH, *Tetrahedron Letters* **1967**, 2093.
 [8] D. J. CRAM & N. L. ALLINGER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2518 (1956).
 [9] S. BERGSTRÖM, R. RYHAGE, B. SAMUELSSON & J. SJÖVALL, *J. biol. Chemistry* **238**, 3555 (1963).

263. Das Elektronenspektrum eines vinylogenen Tropons (Die photochemische Darstellung des 2-Hydroxy-guaia-azulens)

von R. Hagen, E. Heilbronner und P. A. Straub

(28. IX. 67)

Vor einiger Zeit haben wir experimentelle und theoretische Ergebnisse veröffentlicht, die darauf hinweisen, dass die breite Absorptionsbande (von 370 bis 250 nm) im Elektronenspektrum des Tropons (I) zwei benachbarten $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergängen entspricht [1]. Der erste dieser Übergänge (λ um 350 nm) ist senkrecht, der zweite (λ um 290 nm) parallel zur zweizähligen Achse der Molekel polarisiert. Vom voraussichtlich intensitätsärmeren $n \rightarrow \pi^*$ Übergang wird angenommen, dass er von den beiden genannten $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergängen überdeckt wird.



Diese Zuordnung stützt sich vor allem auf die ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den gemessenen charakteristischen Grössen (Bandenlage, Intensität und Polarisationsrichtung) der Elektronenspektren der Verbindungen Tropon (I), 4,5-Benzotropon¹⁾ (II) und 4,5-Naphotropon¹⁾ (III) mit den nach der MO.-Theorie berechneten Voraussagen. Die experimentellen Daten wurden nach einem von LABHART

¹⁾ Bei den in [1] untersuchten Verbindungen handelte es sich um das 2,7-Dimethyl-4,5-benzotropon und um das 2,7-Dimethyl-4,5-naphotropon. Die dadurch bedingten Abweichungen dürften allerdings so geringfügig sein, dass sie für unsere Betrachtungen nicht ins Gewicht fallen.