

**56. Notiz zur Synthese von (*E*)-12-Hydroxy-10-heptadecensäure,
(*5E,10E*)-12-Hydroxy-5,10-heptadecadiensäure und (*5Z,10E*)-12-
Hydroxy-5,10-heptadecadiensäure**

von Frank Kienzle

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

(29.I.80)

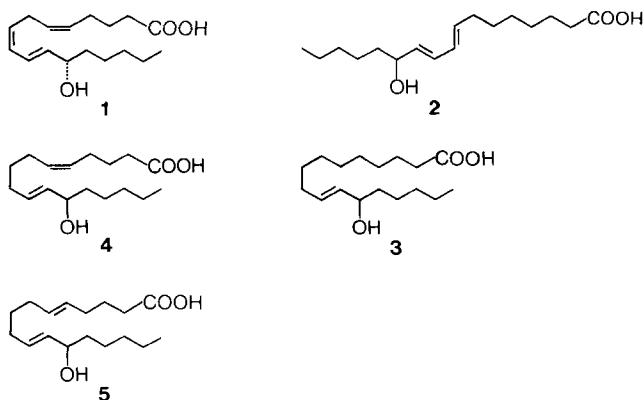
**Note on the Synthesis of (*E*)-12-Hydroxy-10-heptadecenoic Acid,
(*5E,10E*)-12-Hydroxy-5,10-heptadienoic Acid and (*5Z,10E*)-12-Hydroxy-5,10-heptadienoic Acid**

Summary

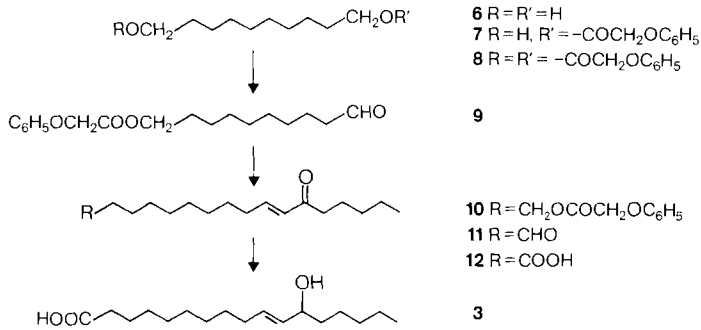
The syntheses of two heptadecadienoic and one heptadecenoic acid, compounds which formally may be derived from prostaglandin-like molecules by removal of a C₃-fragment from the five-membered ring, are described.

Ungesättigte C₁₇-Säuren sind schon seit längerem als Metaboliten von Arachidonsäure und Prostaglandinen bekannt [1]. So ist (*5Z,8Z,10E,12S*)-12-Hydroxy-5,8,10-heptadecatriensäure (**1**; HHT) einer der Hauptmetaboliten von PGG₂ in Thrombocyten [2], und (*8E,10E*)-12-Hydroxy-8,10-heptadecadiensäure (**2**) entsteht beim Abbau von Homo- γ -linolensäure über PGG₁ [3] [4].

Zerstört man - hypothetisch - durch Ablösen von drei C-Atomen den 5-Ring entsprechender Prostaglandine und sättigt die frei werdende Bindung am verbleibenden C-Gerüst durch H-Atome, so erhält man von PG-Molekeln der 1-Reihe die Säure **3**, von denen der 2-Reihe die Säure **4**, und von Prostacyclin (PGI₂) durch zusätzliche Entfernung des O-Atoms des Furanrings und Ersatz der frei werdenden



Schema 1



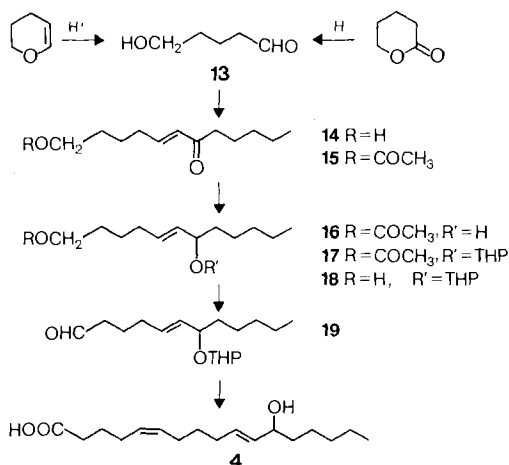
Bindung durch ein H-Atom die Säure **5**. Diese drei zuletzt aufgeführten Säuren wurden bis jetzt noch nicht in der Natur gefunden, da aber Prostaglandine und davon abgeleitete Verbindungen eine Vielfalt von biologischen Aktivitäten besitzen, war es von Interesse diese drei Substanzen herzustellen, um ihre biologischen Eigenschaften prüfen zu können. Im folgenden berichten wir über die Synthese.

Synthese von 3 (s. *Schema 1*). 1,10-Decandiol (**6**) wurde in den Phenoxyessigsäure-monoester **7** übergeführt und nach Abtrennen von dem als Nebenprodukt auftretenden Diester **8** mit Pyridinumchlorchromat (PCC) [5] in Methylenechlorid zum Aldehyd **9** oxydiert. Umsatz von **9** in Chloroform mit (2-Oxoheptyl)triphenylphosphoran (OTP) und nachfolgender Behandlung mit Natriumcarbonatlösung führte zum C₁₇-Alkoholderivat **10**. Oxydation mit PCC zunächst zum Aldehyd **11**, dann mit Sauerstoff unter Zusatz katalytischer Mengen von Kaliumpermanganat ergab die kristalline Ketosäure **12**, deren Ketogruppe anschliessend mit Zinkborhydrid zur Hydroxygruppe reduziert wurde. Die Doppelbindung der entstehenden kristallinen Säure **3** besass, wie ¹H-NMR.-Untersuchungen zeigten, eine reine *trans*-Anordnung.

Synthese von 4 (s. *Schema 2*). 5-Hydroxypentanal (**13**), das entweder durch saure Hydrolyse von Dihydropyran (**6**) oder durch Hydrid-Reduktion von δ -Valerolacton hergestellt wurde, gab in einer *Wittig*reaktion mit OTP den C₁₂-Alkohol **14**, dessen Hydroxygruppe in herkömmlicher Weise acetyliert wurde. Die nachfolgende Reduktion der Ketogruppe in **15** zum Alkohol **16** wurde wiederum mit Zinkborhydrid durchgeführt. Die Hydroxylgruppe wurde dann mit einem THP-Rest geschützt (\rightarrow **17**), die Acetylgruppe mit methanolischer Kaliumcarbonatlösung abgespalten (\rightarrow **18**), und die dabei frei werdende Hydroxylgruppe mit PCC zum Aldehyd **19** oxydiert. Umsatz von **19** mit Natrium-5-(triphenylphosphoranyliden)valerat in DMSO gab schliesslich nach saurer Aufarbeitung die ölige Säure **4**. Die Konfiguration der beiden Doppelbindungen liess sich einwandfrei durch ¹H-NMR.-Spektroskopie festlegen.

Synthese von 5. Analog der Synthese von **3** wurde ausgehend von (*E*)-5-Decen-1,10-diol, das sich durch Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion des bekannten [7] Diäthylesters der 5-Decen-1,10-disäure herstellen liess, die Säure **5** synthetisiert (vgl. *Schema 1*, statt Diol **6** als Ausgangsmaterial sein C(5), C(6)-ungesättigtes

Schema 2



Analogon mit (*E*)-Konfiguration). Die Konfiguration der Doppelbindungen in **5** wurden mittels ¹H-NMR.-Spektroskopie bewiesen.

In der ADP- und Collagen-induzierten Blutplättchenaggregationshemmung zeigt die Säure **4** eine dem Aspirin ähnliche Aktivität. Die Verbindungen **3**, **5** und **12** waren in diesen Tests inaktiv.

Herrn Dr. G. Englert danke ich für die Aufnahme und Interpretation der ¹H-NMR.-Spektren, Herrn Dr. Th. Tschopp für die biologischen Daten, und Herrn U. Humbel für die gewissenhafte experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [8].

Herstellung von Phenoxyessigsäure-(10-hydroxydecyl)ester (7). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 87 g (0,5 mol) 1,10-Decandiol (**6**) in 240 ml Pyridin wurden im Laufe von 15 Min. 2,6 g (0,25 mol) Phenoxyacetylchlorid getropft. Dann wurde 4 Std. bei RT. gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Äther/Hexan 1:1 extrahiert. Die getrocknete organische Phase wurde abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt: 33 g **7**, Smp. 46–47°.

C₁₃H₂₈O₄ (308,42) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,05 H 8,81%

Der etwas schneller wandernde Diester **8** wurde ebenfalls isoliert: 18,7 g, Smp. 38–39°.

C₂₆H₃₄O₆ (442,55) Ber. C 70,56 H 7,74% Gef. C 70,55 H 7,86%

Herstellung von Phenoxyessigsäure-(9-formylnonyl)ester (9). Eine Lösung von 20 g **7** in 350 ml Methylchlorid wurde mit 2 g Natriumacetat und 20 g PCC [4] versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde dann durch eine kleine Kieselgelsäule (100 g) filtriert und eingedampft. Das ölige, leicht gelbe, reine Produkt **9** wog 20 g.

Herstellung von Phenoxyessigsäure-(12-oxo-10-heptadecenyl)ester (10). Der oben erhaltene Aldehyd **9** (20 g) wurde in 500 ml Chloroform gelöst und nach Zusatz von 63 g (2-Oxoheptyl)triphenylphosphoran (OTP) 24 Std. unter Argon unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Gemisch abgedampft und mit Äther/Hexan 2:1 über eine Kieselgelsäule (80 g) filtriert: 21,2 g praktisch reines, öliges **10**.

Herstellung von 12-Oxo-10-heptadecenal (11). Eine Lösung von 20 g **10** in 100 ml Methanol wurde mit 8 ml 25proz. Ammoniaklösung versetzt und 20 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren im Laufe von 15 Min. zu einer Suspension von 3 g PCC und 0,3 g Natriumacetat in 200 ml Methylenchlorid getropft. Nach weiteren 2 Std. wurde auf Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert; 2,8 g öliges **11**.

Herstellung von (E)-12-Oxo-10-heptadecensäure (12). Eine Suspension von 2 g **11** in 100 ml Wasser wurde nach Zusatz von 2 mg Kaliumpermanganat 20 Std. unter O₂ geschüttelt. Die wässrige Phase wurde dann mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde darauf 2mal mit einer NaHCO₃-Lösung extrahiert. Dieser Extrakt wurde angesäuert und mit Essigester extrahiert. Nach dem Abdampfen der getrockneten organischen Phase wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographisch mit Essigester/Hexan 1:9 gereinigt; 950 mg **12**, Smp. 41–42° (aus Hexan). - IR. (KBr): 3200–2600 br., 1698s, 1631m, 1295–1285m, 981m, 932m. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,02 (d, J_{10,11} = 16, 1 H, H-C(11)); charakteristisch für *trans*-Konfiguration. - CI-MS.: 283 ((M+H)⁺, 100), 300 ((M+NH₄)⁺, 10).

C₁₇H₃₀O₃ (282,42) Ber. C 72,30 H 10,71% Gef. C 71,93 H 10,75%

Herstellung von (E)-12-Hydroxy-10-heptadecensäure (3). Eine Lösung von 700 mg **12** in 80 ml Äther wurde tropfenweise mit 15 ml 0,15M ätherischer Zn(BH₄)₂-Lösung versetzt und 10 Min. bei RT. gerührt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mit Schwefelsäure auf pH 6 angesäuert. Die Ätherphase wurde abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde wie **12** chromatographisch gereinigt; 440 mg **3**, Smp. 46–47° (aus Essigester/Hexan). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,0 (m, J_{10,11} = 15, H-C(12)). - MS.: 266 (20, M⁺ - H₂O), 195 (90), 149 (30), 127 (55), 81 (75), 67 (100), 55 (98), 41 (65).

C₁₇H₃₂O₃ (284,44) Ber. C 71,79 H 11,34% Gef. C 71,61 H 11,19%

Herstellung von 12-Hydroxy-7-dodecen-6-on (14). Eine Lösung von 50 g 5-Hydroxypentanal [5] in 1 l Chloroform wurde mit 180 g OTP versetzt und 2 Tage unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule chromatographiert. Das ölige Produkt **14** (96 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. - MS.: 198 (5), 127 (75), 99 (38), 85 (100), 71 (28), 43 (45).

Herstellung von Essigsäure-(7-oxo-5-dodecenyloxy)ester (15). Das oben erhaltene rohe **14** wurde in 600 ml Essigsäureanhydrid gelöst, mit 20 Tropfen BF₃-ätherat versetzt und 20 Std. gerührt. Dann wurde auf Eis/Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (86 g) wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 7:1 chromatographiert; 73 g hellgelbes Öl. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,03 (d, J_{5,6} = 16, H-C(6)); 4,05 (t, 2 H). - MS.: Kein M⁺, 127 (35), 101 (80), 99 (40), 81 (60), 71 (25), 55 (52), 43 (100).

Herstellung von Essigsäure-(7-hydroxy-5-dodecenyloxy)ester (16). Zu einer Lösung von 86 g **15** in 2 l trockenem Äther wurden im Laufe von 30 Min. 950 ml einer 0,15M ätherischen Zinkborhydridlösung getropft. Nach 20 Std. Rühren bei RT. wurde auf Eis/Wasser gegossen und das Gemisch vorsichtig mit 10proz. Schwefelsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester 4:1 gereinigt; 21 g reines **16**, Sdp. 120°/0,5 Torr. - IR. (flüssig): 3450s br., 1746s, 1249s, 1041s, 971s.

C₁₄H₂₆O₃ (242,4) Ber. C 69,38 H 10,81% Gef. C 69,32 H 11,19%

Herstellung von (5Z,10E)-12-Hydroxy-5,10-heptadecadiensäure (4). Eine Lösung von 36 g **16** in 360 ml Benzol und 46 ml Dihydropyran wurden mit 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 4 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde das Gemisch eingedampft und das Rohprodukt **17** in 150 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 40 g Kaliumcarbonat wurde 2 Std. gerührt und dann vom Ungelösten abfiltriert. Das Filtrat wurde auf gesättigte NaCl-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert; 30 g **18**. - Dann wurden 30 g PCC und 3 g Natriumacetat in 175 ml Methylenchlorid vorgelegt und das erhaltene **18** in 150 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 4 Std. bei RT. wurde mit 600 ml Äther verdünnt und die gesamte organische Phase vom Unlöslichen abdekantiert. Der Rückstand wurde noch 2mal mit Äther aufgeschlämmt und dekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert: 11,6 g öliges **19**. - Dieses Produkt wurde nun in 100 ml trockenem THF gelöst und unter Rühren in Argonatmosphäre mit 25 g Natrium-5-(triphenylphosphoranyliden)valerat in 400 ml DMSO tropfenweise versetzt, 4 Std. bei RT. gerührt, auf Wasser gegossen, mit 1N H₂SO₄ auf pH 5 angesäuert und 4mal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde eingedampft, der Rückstand in 300 ml Äthanol aufgenommen, mit 100 ml 1N H₂SO₄ versetzt und 20 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigester/Essigsäure 2:1:0,001 chromatographiert: 3,5 g öliges **4**. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, 3 H-C(17)); 1,2-1,8 (*m*, 2 H-C(3), 2 H-C(8), 2 H-C(13), 2 H-C(14), 2 H-C(15), 2 H-C(16)); 1,94-2,13 (*m*, 2 H-C(4), 2 H-C(7), 2 H-C(9)); 2,34 (*t*, *J*=7, 2 H-C(2)); 4,04 (*d*×*t*, *J*_{12,13}=6,5, *J*_{11,12}=7, H-C(12)); 5,34 (*d*×*t*, *J*_{5,6}=10,5, *J*_{5,4} (≈*J*_{6,7})=7, H-C(5) oder H-C(6)); 5,42 (*d*×*t*, H-C(6) oder H-C(5)); 5,44 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=16, *J*_{11,12}=7, H-C(11)); 5,62 (*d*×*t*, *J*_{9,10}=6,5, H-C(10)); 6,5 (*br.*, HO und COOH); alle olef. Protonen zeigen zusätzlich kleine Fernkopplungen. Die Zuordnung der olef. H wurde durch Doppelresonanzexperimente bestätigt. - MS.: 264 (5, M⁺ - H₂O), 193 (35), 175 (28), 147 (38), 81 (95), 67 (100), 55 (95), 41 (95).

C₁₇H₃₀O₃ (282,42) Ber. C 72,30 H 10,71% Gef. C 72,64 H 10,73%

Herstellung von (5*E*,10*E*)-12-Hydroxy-5,10-heptadeciensäure (**5**). Die Synthese der nicht kristallinen Säure **5** erfolgte analog derjenigen von **3**. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,89 (*t*, 3 H-C(17)); 1,2-1,7 (*m*, 2 H-C(3), 2 H-C(8), 2 H-C(13), 2 H-C(14), 2 H-C(15), 2 H-C(16)); 2,01 (*m*, 2 H-C(4), 2 H-C(7), 2 H-C(9)); 2,34 (*t*, *J*=6,5, 2 H-C(2)); 4,04 (*d*×*t*, *J*_{12,13}=*J*_{11,12}=6,5, H-C(12)); 5,35 (*d*×*t*, *J*_{5,6}=15, *J*_{5,4}(≈*J*_{6,7})≈6, H-C(5) oder H-C(6)); 5,45 (*d*×*t*, H-C(6) oder H-C(5)); 5,45 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=15, *J*_{11,12}=6,5, H-C(11)); 5,6 (*d*×*t*, *J*_{10,11}=15, *J*_{9,10}=6, H-C(10)). Die Zuordnung der olef. H wurde durch Doppelresonanzexperimente bestätigt: Einstrahlung bei 2,01 → *AB*-Spektrum (*J*_{5,6}=15) für H-C(5) und H-C(6); *d* (*J*_{10,11}=15) für H-C(10).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. F. G. Vliegthart, *Chemistry & Ind.* 1979, 241.
- [2] M. Hamberg & B. Samuelson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 3400 (1974).
- [3] D. H. Nugteren, R. K. Beerthuis & D. A. Van Dorp, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 85, 404 (1966).
- [4] M. Hamberg & B. Samuelsson, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 2349 (1966).
- [5] E. J. Corey & J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters* 1975, 2647.
- [6] G. F. Woods, *Org. Synth. Coll. Vol.* 3, 470 (1955).
- [7] R. Lukes & V. Dudek, *Coll. Czech. chem. Commun.* 24, 2482 (1959).
- [8] F. Kienzle & R. E. Minder, *Helv.* 61, 242 (1978).