

Synthese von 2-[3-Oxo-(1*E*)-octenyl]-1-pyrrolheptansäure

Von

Matthias Pailer und Irene Schläger

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 1. Juli 1977)

*Synthesis of 2-[3-Oxo-(1E)-octenyl]-1-pyrrolheptanoic Acid,
a Pyrrole Analogous Prostaglandin*

Im Rahmen unserer Synthesen von Prostaglandinen, bei welchen wir den Cyclopentanring durch Heteroringe ersetzen, haben wir kürzlich zwei Arbeiten über prostaglandinanalogue Imidazole veröffentlicht^{1, 2}. In einer weiteren Untersuchung haben wir uns mit der Herstellung eines Prostaglandins, das Pyrrol an Stelle des Cyclopentanringes enthält, beschäftigt, worüber nachfolgend berichtet wird.

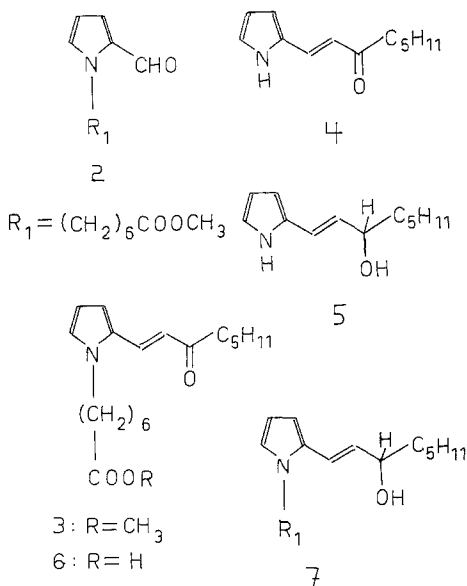
Pyrrol-Kalium wurde in Tetrahydrofuran mit dem 7-Bromheptansäuremethylester¹ zum Pyrrol-1-heptansäuremethylester (**1**)* umgesetzt. Diese Verbindung wurde mit Dimethylformamid und Phosphorochlorid im Sinne einer Reaktion nach *Vilsmeier*, analog wie dies für Pyrrol beschrieben wurde, kondensiert. Der bereits eingeführte Rest hatte auf den Reaktionsverlauf keinen Einfluß und es konnte der 2-Formylpyrrol-1-heptansäuremethylester (**2**) in 70% Ausbeute erhalten werden. Der Aldehyd **2** wurde durch *Wittig*reaktion mit 2-Oxo-heptyltriphenylphosphonium-ylid in 2-[3-Oxo-(1*E*)-octenyl]-pyrrol-1-heptansäuremethylester (**3**) übergeführt. Auch die Herstellung des verwendeten Ylids wurde von uns in der zitierten Arbeit¹ bereits beschrieben. Für die Reinigung von **3** eignete sich die Säulenchromatographie an Al₂O₃ mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel.

3 zeigt im ¹H-NMR-spektrum ein deutlich erkennbares *AB*-System, für das die olefinischen Protonen verantwortlich sind. Die Kopplungskonstante von 16 Hz spricht eindeutig für die erwartete *trans*-Kopplung.

Die Herstellung von **3** wurde auf einem zweiten Weg versucht. Pyrrolaldehyd wurde mit 2-Oxo-heptyltriphenylphosphonium-ylid zu 1-[(1*H*)-

* Ohne Formelbild.

Pyrrol-2-yl]-(1*E*)-octen-3-on (**4**) umgesetzt. **4** kann man auch durch Kondensation von Pyrrol-2-carbaldehyd mit Heptan-2-on erhalten. Die Kaliumverbindung von **4** gab dann mit 7-Bromheptansäuremethylester, allerdings in schlechterer Ausbeute, wieder Verbindung **3**.



Die von uns untersuchte Natriumborhydrid-Reduktion von **3** führte nicht zum racemischen [2-(3-Hydroxy-(1*E*)-octenyl)-pyrrol-1-heptansäuremethylester (**7**), sondern lieferte unidentifizierte Produkte. Bei der analogen Reduktion von 1-[(1*H*-Pyrrol)-2-yl]-(1*E*)-octen-3-on (**4**) war eine ähnliche Labilität des Hydrierungsproduktes zu beobachten. Hier gelang immerhin die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums des Rohproduktes. Durch das *ABX*-System war die erwartete α,β -ungesättigte Alkohol-Gruppierung im *rac.* 1-[(1*H*)-Pyrrol-2-yl]-(1*E*)-octen-3-ol (**5**) feststellbar.

Aus dem Ester **3** wurde durch Verseifung die Säure **6** hergestellt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Vakuumdestillationen wurden in Kugelrohren durchgeführt, die angegebenen Temperaturen sind Luftbadtemp. Die ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Varian T-60 unter Verwendung von *TMS* als innerer Standard aufgenommen. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Spektrophotometer der Fa. Perkin-Elmer, die Massenspektren wurden auf einem Varian MAT 111 (80 eV-Ionisierungsenergie) aufgenommen.

1-Pyrrolheptansäuremethylester

2,3 g (0,059 gAt) K werden unter Rühren zu einer Lösung von 5 g (0,074 Mol) frisch unter N₂ destill. Pyrrol in 30 ml absol. THF gegeben. Während der Umsetzung wird trockenes N₂ durch die Apparatur geleitet. Nach beendeter Reaktion werden 70 ml DMSO zugegeben und das THF weitgehend abdestilliert. Die klare Lösung wird auf 65 °C erwärmt. Nun tropft man 12,7 g (0,059 Mol) 7-Bromheptansäuremethylester in 14 ml DMSO zu und rührt 8 Stdn. Hierauf dampft man ab, versetzt mit 60 ml H₂O, trennt die org. Phase ab und schüttelt die wäbr. mit CHCl₃ aus. Man vereinigt die org. Phasen, trocknet über Na₂SO₄, dampft ein und destilliert im Kugelrohr; Sdp._{0,01} 120 °C, Ausb. 6,5 g (41,6%).

IR (CHCl₃): 1735 cm⁻¹ (CO—O).

MS: 209⁺ (M⁺).

¹H-NMR (C₆D₆): 1,10 (m, 8 H), 2,07 (t, 2 H), 3,33 (t, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 6,28 (m, 2 H), 6,50 (m, 2 H).

2-Formyl-1-pyrrolheptansäuremethylester (2)

Zu 1,92 g (0,0264 Mol) DMF werden unter Kühlung (10—20 °C) 4,06 g (0,0264 Mol) POCl₃ zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades wird 15 Min. weitergerührt. Man kühlt erneut, versetzt mit 6 ml (0,0264 Mol) 1,2-Dichloräthan und tropft bei 5 °C Innentemperatur 5 g (0,024 Mol) Pyrrol-1-heptansäuremethylester zu und kocht 15 Min. unter Rückfluß. Man kühlt auf 25—30 °C ab, tropft zuerst vorsichtig, dann möglichst rasch, 18 g (0,0132 Mol) Natriumacetat in 24 ml H₂O zu und kocht nochmals 15 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen trennt man die org. Phase ab und schüttelt die wäbr. Schicht mit Et₂O. Die org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen wird im Kugelrohr destilliert. Sdp._{0,01} 140 bis 145 °C, Ausb. 4 g (70%).

Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 145 °C.

IR (l. f.) 1735 (CO—O), 1665 cm⁻¹ (CHO).

MS: 237⁺ (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,55 (m, 8 H), 2,25 (t, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,28 (t, 2 H), 6,23 (t, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 9,47 (s, 1 H).

2-[3-Oxo-(1E)-octenyl]-1-pyrrolheptansäuremethylester (3)

Zu einer aus 1,69 g (0,0045 Mol) 2-Oxo-heptyl-triphenylphosphoniumbromid frisch hergestellten Ylidlösung in Benzol gibt man 1 g (0,003 Mol) 2-Formylpyrrol-1-heptansäuremethylester (2) und kocht 18 Stdn. unter Rückfluß. Nach Eindampfen im Vak. wird der Rückstand in CH₂Cl₂ an Al₂O₃ (Merck standardisiert) chromatographiert. Ausb. 1,2 g (85%).

MS: 333⁺ (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,50 (m, 17 H), 2,28 (t, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,97 (t, 2 H), 4,28 (t, 2 H), 6,20 (m, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H), AB-System 7,02 (2 H), *J* = 16 Hz.

IR (CHCl₃): 1725 (CO—O), 1665 (CO), 1595 cm⁻¹ (C=C).

C₂₀H₃₁N. Ber. C 72,05, H 9,37, N 4,20.
Gef. C 72,10, H 9,63, N 3,96.

2-[3-Oxo-(1*E*)-octenyl]-1-pyrrolheptansäure (6)

0,27 g (0,00081 Mol) **3** werden mit einer Lösung von 0,34 g (0,0085 Mol) NaOH in 35 ml 50proz. wäbr. MeOH bei 50—60° verseift. Nach dem Abkühlen wird mit 2*N*-HCl vorsichtig auf pH 5 eingestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Schmp. (aus Äther/Petroläther) 65 °C, Ausb. 0,23 g (89%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,30 (m, 17 H), 2,30 (t, 2 H), 3,61 (t, 2 H), 4,25 (t, 2 H), 6,13 (m, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 9,43 (s, 1 H), *AB*-System 6,96 (2 H), *J* = 16 Hz.

6 gibt, verestert mit CH₂N₂, **3**.

MS: 333⁺ (*M*⁺).

1-[(1*H*)-Pyrrol-2-yl]-(1*E*)-octen-3-on (4)

a) Zu einer aus 1,55 g (0,0063 Mol) 2-Oxo-heptyl-triphenylphosphoniumbromid frisch hergestellten Ylidlösung in Benzol gibt man 0,4 g (0,0042 Mol) Pyrrol-2-carbaldehyd³ und kocht 12 Stdn. unter Rückfluß. Nach Eindampfen im Vak. wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. Triphenylphosphinoxid bleibt unter den angegebenen Bedingungen am Start zurück. Ausb. 1,4 g (75%) **4**, Schmp. (aus Äther/Petroläther) 91 °C.

DC: CHCl₃/CH₃COOC₂H₅ = 2 : 3, Kieselgel F₂₅₄, *R_f* = 0,75, Gelbfärbung mit *DNP*H.

b) 1 g (0,01 Mol) Pyrrol-2-carbaldehyd wird in 30 ml Wasser suspendiert und 4,56 g (0,04 Mol) Heptan-2-on zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml 1*N*-KOH versetzt und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Danach wird mit Et₂O ausgeschüttelt, die äther. Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft und der Rückstand wie bei a) chromatographisch gereinigt; Schmp. 91 °C, Ausb. 1,34 g (67%).

MS: 191⁺ (*M*⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,38 (m, 9 H), 2,58 (t, 2 H), 6,28 (m, 3 H), 9,43 (s, 1 H), *AB*-System 6,95 (2 H), *J* = 16 Hz.

1-[(1*H*)-Pyrrol-2-yl]-(1*E*)-octen-3-ol (5)

Zu einer auf —5° gekühlten Lösung von 0,5 g (0,0026 Mol) **4** in 5 ml CHCl₃/2-Propanol (1 : 1) tropft man eine ebenfalls auf —5° gekühlte Lösung von 0,98 g (0,026 Mol) NaBH₄ in 5 ml H₂O/2-Propanol (1 : 1). Dann läßt man auf Zimmertemp. erwärmen, gibt 25 ml H₂O zu und schüttert mit Et₂O aus. Die äther. Auszüge werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Da sich die Substanz **5** bei präp. Dünnschichtchromatographie unter Verfärbung und teilweiser Verharzung verändert, wurde das ¹H-NMR-Spektrum ohne weitere Reinigung aufgenommen. Ausb. 0,3 g (59%).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,30 (m, 11 H), 2,75 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), *ABX*-System: 6,38 (d, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,13 (m, 1 H), *J_{AB}* = 16 Hz, *J_{BX}* = 6 Hz.

Für die Aufnahmen der Massenspektren danken wir Herrn Ing. H. Begutter, für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren Herrn B. Richter. Herrn Dr. J. Zak danken wir für die Elementaranalyse.

Literatur

- ¹ *M. Pailer* und *H. Gutwillinger*, *Mh. Chem.* **108**, 653 (1977).
- ² *M. Pailer* und *H. Gutwillinger*, *Mh. Chem.* **108**, 1059 (1977).
- ³ *R. M. Silverstein*, *E. E. Ryskiewicz* und *C. Willard*, *Org. Synth.* **36**, 74 (1956).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Pailer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich