

TOTALSYNTHESE DES (+)-11-DESOXY-PGE₂ UND SEINER ANALOGEN

Wilhelm Bartmann, Gerhard Beck und Ulrich Lerch

Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main

vorm. Meister Lucius u. Brüning

(Received in Germany 2 May 1974; received in UK for publication 6 June 1974)

Eine kürzliche Mitteilung über eine Totalsynthese von (+)-11-Desoxy-PGE₂-Methylester, ausgehend vom Hemiacetal (1) [1,2] veranlaßt uns, über eine weitere Totalsynthese von (+)-11-Desoxy-PGE₂ zu berichten, die das gleiche Ausgangsmaterial benutzt und über ein kristallisiertes Synton (5b) verläuft, das weitgehende Strukturvariationen beider Seitenketten der 11-Desoxy-E-prostaglandine erlaubt.

Bortrifluoridätherat-katalysierte Aufspaltung des Hemiacetals (1) mit 1,2-Äthandithiol (3 Stunden, 80°C, Wasserabscheider) ergibt das Thioacetal (2) [NMR^[3]: δ 5,7 (2 H, m, $\begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ | & | \\ -\text{C} & = & \text{C}- \end{matrix}$), 3,25 (4 H, s, -S-CH₂-CH₂-S-)], dessen Oxydation mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylsulfoxyd nach Moffatt^[4] (15 Stunden, Raumtemperatur) vorwiegend das α,β-ungesättigte Keton (4) [NMR: δ 7,5 (1 H, m, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{C} = \text{C} = \text{O} \end{matrix}$), 3,2 (4 H, s, -S-CH₂-CH₂-S-)] neben geringen Anteilen an (3) liefert.

Basenkatalysierte Addition von HCN an (4) (Acetoncyanhydrin, Methanol, H₂O, Na₂CO₃, Raumtemperatur, 14 Stunden) führt bei gleichzeitiger Isomerisierung von (3) zu (4) zu dem Gemisch der isomeren Nitrile (5a) und (5b), aus dem mit Diäthyläther (5b) vom Fp 108°C^[5] kristallisiert. [NMR: δ 4,85 (1 H, t, $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ -\text{CH} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$), 3,25 (4 H, s, -S-CH₂-CH₂-S-)] I.R. : 2240 cm⁻¹ (-C ≡ N), 1735 cm⁻¹ (>C = O)].

Nach Ketalisierung von (5b) mit 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol zu (6) [NMR: δ 3,5 (4 H, s, -O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-), 3,25 (4 H, s, -S-CH₂-CH₂-S-)] I.R.: 2246 cm⁻¹ (-C ≡ N)] wird die Nitrilgruppe in (6) mit Diisobutylaluminiumhydrid (Toluol, 0-5°C) zum öligen Aldehyd (7) reduziert^[6], [I.R.: 1730 cm⁻¹] der als Rohprodukt in Glykoldimethyläther mit dem Natriumsalz von Dimethyl-2-oxo-heptylphosphonat^[7] zu (8) umgesetzt wird [NMR: δ 5,9-6,9 (2 H, m, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{C} = \text{C} - \text{C}- \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{O} \end{matrix}$) I.R.: 1660 cm⁻¹ und 1620 cm⁻¹ ($\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{C} = \text{C} - \text{C}- \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{O} \end{matrix}$)].

Reduktion von (8) mit Natriumborhydrid in Methanol führt zum Epimerengemisch (9), dessen Alkoholfunktion als Tetrahydropyranyläther (10) geschützt wird [NMR: δ 5,3-5,7 (2 H, m, $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{C} = \text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$), 4,6-4,8 (2 H, m, $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ -\text{CH} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$ und $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ -\text{C}-\text{O}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$)].

Der Aldehyd (11) [NMR: δ 8,5 (1 H, d, -CHO)] wird durch zweistündiges Erwärmen von (10) auf 50°C in Dimethylformamid mit Methyljodid in Gegenwart von CaCO₃ erhalten [8].

Umsatz des rohen Aldehyds (11) mit dem Ylid aus 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in Dimethylsulfoxyd [9] ergibt (12). [NMR: δ 8 (1 H, breites Signal, -COOH) 5,2 - 5,7 (4 H, m, -C=C- und -C=C-)].

Durch Hydrolyse einer alkoholischen Lösung von (12) mit 2-proz.-wässr. Oxalsäure wird (13) erhalten. Umketalisierung von (13) mit Aceton und p-Toluolsulfonsäure ergibt (14a + 14b). Die Trennung des Epimerengemisches gelingt durch Chromatographie an Kieselgel (14a). [NMR: δ 6,7 (2 H, breites Singulett, -OH und -COOH), 5,2-5,7 (4 H, m, -C=C- und -C=C-), 4,2 (1 H, m, -C-)].

Die spektralen Daten des Epimerengemisches (14) und der reinen Epimeren (14a) und (14b) sind praktisch identisch. Weiterhin sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften von (14a) identisch mit authentischem (+) 11-Desoxy-prostaglandin E₂ [10]. Durch Umsetzung von (7) mit entsprechenden Phosphonaten lassen sich die Prostaglandinanalogen (14c-14h) darstellen [11].

Herrn Dr. Babej danken wir für die biologische Prüfung, Herrn Dr. Fehlhaber für die Aufnahme von NMR-Spektren und Herrn Heidenreich für geschickte Durchführung von Versuchen.

Literatur

- [1] P.A. Grieco und I.I. Reap, J.Org.Chem. **38**, 3413 (1973)
- [2] P.A. Grieco, J.Org.Chem. **37**, 2363 (1972)
- [3] Die NMR-Spektren wurden mit einem 60 MHz Varian-Spektrometer in CDCl₃ mit TMS als internem Standard aufgenommen.
- [4] L. und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. New York 1967, Seite 304
- [5] Die C,H,N,S-Analyse entspricht den berechneten Werten. Zur Stereochemie der HCN-Addition an Cyclopentenone siehe J.F.Bagli und T. Bogri, Tetrahedron Lett. **5** (1967) und dortige Zitate.
- [6] A.E.G.Miller, J.W.Biss und L.H. Schwartzmann, J.Org.Chem. **24**, 627 (1959)
- [7] E.J. Corey et al., J.Am.Chem.Soc. **90**, 3247 (1968)
- [8] Wo Chang, Tetrahedron Lett. **1989** (1972)
- [9] E.J. Corey et al., J.Am.Chem.Soc. **91**, 5675 (1969)
- [10] Herrn Martel, Centre de Recherches, Roussel Uclaf, danken wir für die Überlassung von (+) 11-Desoxy-Prostaglandin E₂.
- [11] Die spektralen Daten stehen im Einklang mit den angegebenen Strukturen.



