

SYNTHESE VON 13-HYDROXY-9-OXO-14-(E)-PROSTENSÄURE DURCH ALLYLUMLAGERUNG
AUS 8-ÄTHOXYCARBONYL-11-DESOXY-PGE₁ **

W. Bartmann*, G. Beck, R. Kunstmann, U. Lerch und H. Teufel
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt/Main

(Received in Germany 24 August 1976; received in UK for publication 13 September 1976)

Die enzymatische Dehydrierung der allylischen Hydroxylgruppe am C-Atom 15 leitet den Metabolismus der natürlichen Prostaglandine ein ¹. Prostaglandinderivate, die eine Hydroxylfunktion an einem anderen Kohlenstoffatom der ω -Kette tragen, sollten dem enzymatischen Abbau besser widerstehen und evtl. selektive pharmakologische Eigenschaften besitzen. In der Tat berichteten kürzlich R. Pappo et al ² über die sehr hohe und selektive antisekretorische Aktivität eines 15-Desoxy-16-hydroxy-PGE-derivates.

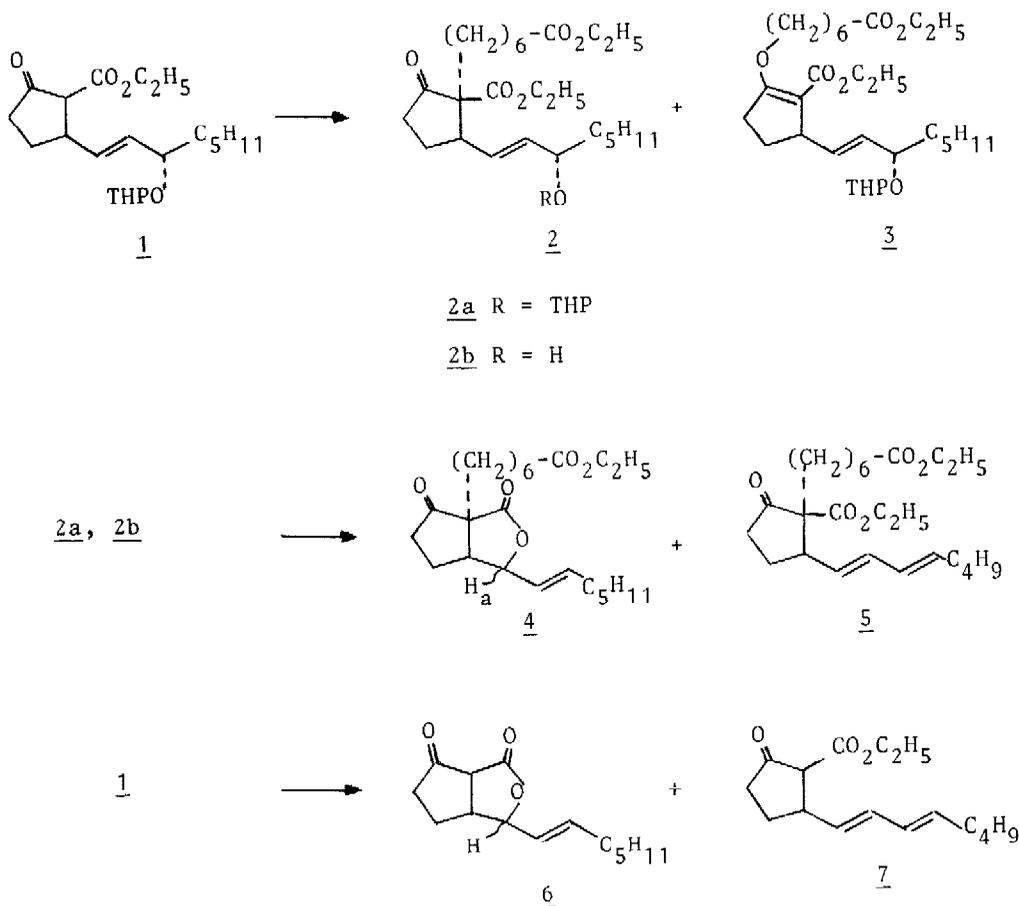
Wir berichten hier über die Synthese des 15-Desoxy-13-hydroxy-prostaglandinderivates 9b³ ausgehend vom Ketoester 1, der ein Zwischenprodukt der von Roussel Uclaf entwickelten Synthese ^{3a} von rac. PGA₂ ist.

Die Reaktion von 1 mit Jodheptansäureäthylester und einem Äquiv. Kalium-tertiärbutylat in Toluol (12 Std, 110°) führt unter C-Alkylierung vorwiegend zu 2a neben dem Enoläther 3, der chromatographisch abgetrennt werden kann (69% an 2a). NMR ⁴: 5.4-5.7 (2H,m,-CH=CH-), 4.6 (1H, breites Signal, O-CH-O-), 4.15 (4H,q, O-CH₂-CH₃, überlagert von 1H,m,-CH-OTHP).

Die Abspaltung der THP-Gruppe mit Äthanol/p-Toluolsulfonsäure bei 40° für 2 Std. ergibt den freien Hydroxyester 2b in 74% Ausbeute nach Chromatographie an Kieselgel. NMR: 5.5-5.7 (2H,m,-CH=CH-), 4.15 (4H,q, O-CH₂-CH₃, überlagert von 1H, -CH(OH)-).

Beim Erwärmen von 2a oder 2b mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Toluol auf 65° für 3 Std. erhält man über eine Allylumlagerung mit nachfolgender Lactonisierung in einem Reaktionsschritt das bicyclische Lacton 4 in etwa 80% Rohausbeute ⁵ neben ca. 10% Dien 5. UV. von 5: λ_{\max} 333, ϵ = 22 500. 4 besteht aus einem Gemisch der beiden C₁₃-Epimeren, die sich chromatographisch trennen lassen. NMR-Signal von H_a: 4.4(m) für das polare Isomere und 4.9(m) für das unpolare Isomere. Die Tatsache, daß die beiden C₁₃-epimeren Lactone 4 in etwa gleicher Menge entstehen, läßt den Schluß zu, daß Allylumlagerung und Lactonisierung nicht synchron ablaufen. Die Bildung von 4 in hoher Ausbeute bestätigt die Annahme, daß im Alkylierungsprodukt 2 die ω -Seitenkette und die Äthoxycarbonylgruppe am C-Atom 8 cis-konfiguriert sind, d.h. der Jodheptansäureester greift den Ketocarbonsäureester 1 von der sterisch weniger gehinderten Seite an.

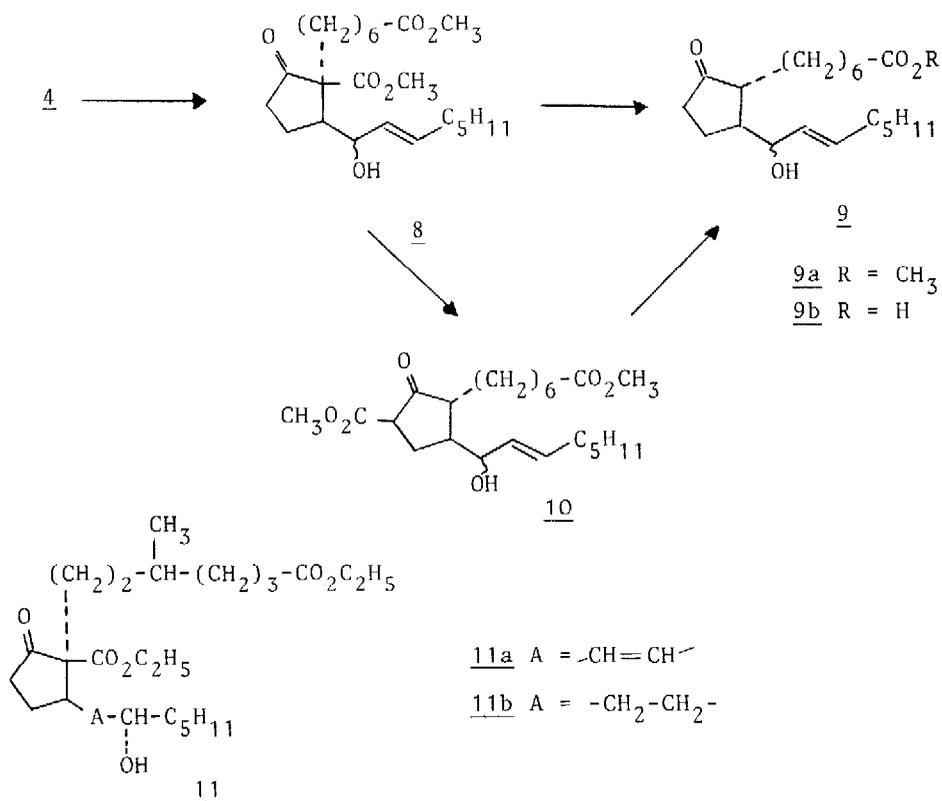
Analog zur Bildung von 4 und 5 aus 2 läßt sich das Lacton 6 und das Dien 7 aus 1 herstellen.



Durch Einwirkung von 1n NaOH/CH₃OH 1:4 auf 4 bei 50° für 5 Std. wird der Lactonring aufgespalten und nach anschließender Veresterung mit Methyljodid in Acetonitril bei 50° für 5 Std. ein Gemisch der in 13-Stellung epimeren Dimethylester 8 (83%) erhalten. NMR: 5.4-6.1 (2H,m,-CH=CH-), 3.7 (6H,s,-OCH₃). Die Methoxycarbonylgruppe am C-Atom 8 läßt sich durch zweistündiges Erhitzen von 8 mit NaCN in HMPT ⁶ abspalten und die verbliebene Esterfunktion von 9a mit 1n NaOH/CH₃OH 1:10 zum Epimerengemisch 9b der 13-Hydroxy-9-oxo-14-(E)-prostensäure verseifen ⁷. NMR: 8.25 (2H,breites Singulett, OH und CO₂H), 5.4-6.1 (2H,m, CH=CH), 4.3 (1H,m, CH-OH).

Als Alternative zur Umwandlung des Dimethylesters 8 in das 13-Hydroxyprostaglandinderivat 9b kann 8 einer Retro-Dieckmann-Kondensation (NaOCH₃, CH₃OH, 65° 3Std.) unterworfen werden. Das Umlagerungsprodukt 10 wird durch Erwärmen mit 1n NaOH/CH₃OH 1:4 bei 40° für 5 Std. verseift und zu 9b

decarboxyliert (64% aus 8).



Die pharmakologischen Befunde zeigen, daß das 13-Hydroxyprostaglandinderivat 9b gegenüber der entsprechenden 15-Hydroxyverbindung einen erheblichen Teil der spasmogenen und bronchospasmolytischen Aktivität eingebüßt hat. Die Verbindung 2b erwies sich als hochaktiver in vitro Antagonist der spasmogenen Wirkung natürlicher Prostaglandine am isolierten Meerscheineleum⁸. Diese antagonistische Aktivität ließ sich durch Einführung einer Methylverzweigung am C-Atom 5 (11a) und weiter durch Hydrierung der Doppelbindung in Position 13 zu 11b verstärken.

Den Herren Dr. Babej und Dr. Schölkens danken wir für die biologische Prüfung der synthetisierten Verbindungen. Herrn Dr. Fehlhaber für die Aufnahme der NMR-, IR- und UV-Spektren, Herrn Dr. Martel (Roussel Uclaf) für die Überlassung von 1, Frau E. Lichte und Frau J. Lapp sowie den Herren S. Heidenreich und J. Scheiderei für die geschickte Durchführung von Versuchen.

Literatur und Anmerkungen

- ** Herrn Prof. H.H. Inhoffen zum 70. Geburtstag gewidmet.
1. E. Anggard und B. Samuelsson, J. Biol.Chem. 239, 4097 (1964) M. Hamberg, Europ. J. Biochem. 6, 135 (1968) W. Dawson, P.W. Ramwell, J.E. Shaw, Brit. J. Pharmacol. 34, 668 (1968)
 2. P.W. Collins, E.Z. Dajani, M.S. Bruhn, C.H. Brown, J.R. Palmer und R. Pappo, Tetrahedron Lett. 4217 (1975)
 3. R.L. Spraggins erhielt durch Säurebehandlung bzw. Solvolyse von 15-epi-PGA₂-derivaten Gemische von 15-Desoxy-13-hydroxy-PGA₂ und den beiden PGA₂-Epimeren.
Tetrahedron Lett. 42, 4343 (1972)
 - 3a. I. Martel, E. Toromanoff, I. Mathieu und G.Nominé, Tetrahedron Lett. 1491 (1972)
 4. FT-¹H-NMR-Spektren (δ) in CDCl₃ mit TMS mit einem 60 MHz Bruker-Spektrometer, IR (cm⁻¹) Spektren als Film und UV-Spektren (nm) in CH₃OH.
 5. Ausbeuteschätzung mit Hilfe einer Eichkurve anhand der Intensitäten der Lactonbande bei 1775 cm⁻¹ zu den übrigen Carbonylbanden bei 1720cm⁻¹
 6. A. Greene und P. Crabbé, Tetrahedron Lett. 2215 (1975)
 7. Inzwischen wurde ein 13-Hydroxy-14-prostensäurederivat ähnlicher Struktur von J.A. Noguez und L.A. Maldonado, Synth. Comm. 6 (1)39(1976) beschrieben. Die angegebenen spektroskopischen Daten stehen mit jenen von 9 in Einklang
 8. DOS 23 31 081 Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius und Brüning, Erf. M. Babej, W. Bartmann, G. Beck und U. Lerch