

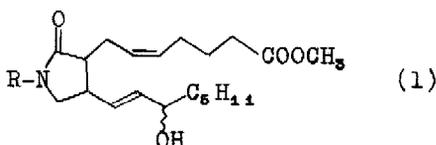
SYNTHESE VON 10-AZA-DIHYDRO-A-PROSTAGLANDINEN

K. Kühlein, A. Linkies, D. Reuschling

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

(Received in Germany 30 September 1976; received in UK for publication 20 October 1976)

Auf der Suche nach prostaglandinanalogen Verbindungen mit spezifischer Wirkung synthetisierten wir Pyrrolidone der Formel (1), mit R = Alkyl, Aryl und Wasserstoff



Am Beispiel des N-Methyl-pyrrolidons (2) ¹) wird die Synthese erläutert: Die Reduktion zum Alkohol (3a) [Kp._{0.2}: 140°C; n_D²⁰: 1.4917] gelingt mit überschüssigem NaBH₄ in siedendem Dimethoxyäthan (3 Aequ. NaBH₄, 5 Stdn.). Die Hydroxylgruppe wird zunächst mit Dihydropyran geschützt (3 Aequ. DHP in CH₂Cl₂, kat. Mengen konz. HCl, 25-30°C, 1,5-3 Stdn.) wobei man (3b) [Kp._{0.05}: 128°C; n_D²⁰: 1.4858] erhält. Durch anschließende Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (1.1 Aequ. Base, -70°C, 45 Min; für R=H sind 2,2 Aequ. Base einzusetzen) und Umsetzung des Carbanions mit 1 Brom-6-chlor-hexin-(2) ²) (Halogenverb. bei -70°C vorlegen, eine auf -40°C gekühlte Carbanionlösung zutropfen; 90 Min.) gelangt man zu dem Pyrrolidon (4) [R_F: 0.42 (Aethylacetat)]. Die Ueberführung von (4) in das Nitril (5) [R_F: 0.39 (Aethylacetat)] gelingt mit KCN/DMSO bei 80°C ³). Dieses wird ohne weitere Reinigung einer Pinner-Reaktion unterworfen (25 Aequ. abs. CH₃OH in Diäthyläther, bei 0°C mit HCl-Gas sättigen, 3 Stdn., dann im Vak. bei Raumtemperatur Lösungsmittel abdestillieren, neu in CH₃OH aufnehmen, mit 33%iger wäsr. NaOH auf p_H = 1,5 - 2 stellen, 50-60 Min. Rückfluß), wobei unter gleichzeitiger Abspaltung der OH-Schutzgruppe der Alkohol (6) [R_F: 0.14 (Aethylacetat); n_D²⁰: 1.5005, IR: 3450; 1740, 1690 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ = 2.82 (N-CH₃), 3.64 (OCH₃) ppm]

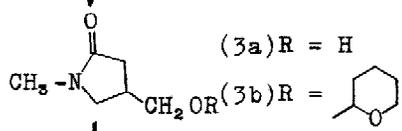
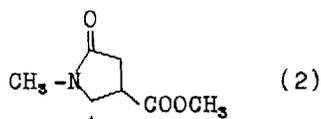
gebildet wird. Die selektive Hydrierung der Dreifachbindung (Pd/CaCO₃ [10 % Pd], Chinolin in Benzol bei 25-28°C) führt zu dem Alkohol (7). Die Gesamtausbeute von (3b) bis (7) beträgt 75 %.

Zu (7) gelangt man noch auf einem zweiten Weg: Dazu wird das Carbanion von (3b) mit Allylbromid zu dem Olefin (8) [R_f : 0.44 (Aethylacetat), n_D^{20} : 1.4888] umgesetzt (Diäthyläther, 1,7 Aequ. Allylbromid, 30 Min., -70°C). Die anschließende Ozonspaltung ⁴) (abs. CH₃OH : abs. CH₂Cl₂ = 1:2, -70°C, 2,8 Aequ. Dimethylsulfid) liefert den Aldehyd (9) [R_f : 0.28 (Aethylacetat)], der ohne weitere Reinigung mit dem Wittig-Reagenz Ph₃P=CH-(CH₂)₃-CO₂⁻Na⁺ die Säure (10) [R_f : 0.66 (CHCl₃/C₂H₅OH = 9:1); IR 1725, 1795 cm⁻¹] bildet ⁵). Veresterung der Carboxylgruppe mit Diazomethan (Ueberschuß äther. CH₂N₂, Rkt. in CH₂Cl₂, 60 Min. 0°C, 45 Min. 20-25°C) und Abspaltung der OH-Schutzgruppe (CH₃OH, kat. Mengen konz. HCl, 15-20 Min. Rückfluß) führt zum Alkohol (7). Die Gesamtausbeute an (7) über die Stufen (3b), (8), (9), (10) beträgt 25 %.

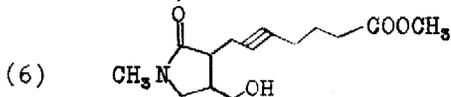
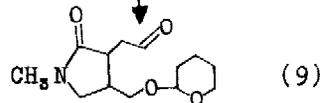
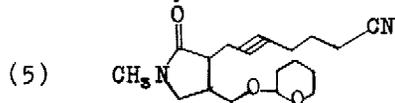
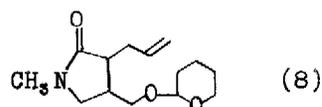
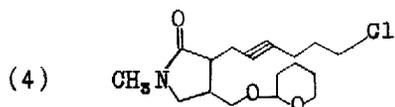
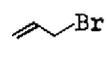
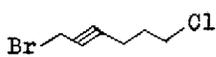
Zur Einführung der zweiten Seitenkette wird der Alkohol (7) mit CrO₃/Pyridin ⁶) zum Aldehyd oxydiert [R_f : 0.62 (CHCl₃/C₂H₅OH = 9.5/0.5); NMR (CDCl₃) δ = 9.7 (-CHO) ppm], der anschließend in einer Horner-Reaktion mit Dimethyl-2-oxoheptylphosphonat zum Vinylketon (11) [R_f : 0.53 (Aethylacetat); IR: 1690, 1740, 1640 cm⁻¹] umgesetzt wird ⁵). Reduktion mit Zn(BH₄)₂ ⁵) liefert die epimeren Alkohole (1) mit R = CH₃ [R_f^1 : 0.59; R_f^2 : 0.65 (CDCl₃; C₂H₅OH = 9.5/0.5); IR 3450, 1730, 1680 cm⁻¹], die säulenchromatographisch getrennt werden können.

Verbindungen des Typs (1)^{7,8}) zeigen zum Teil starke spasmolytische - besonders bronchospasmolytische - und spasmogene Wirkungen.

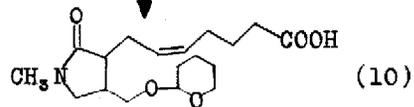
Den Herren Dr. F. Cavagna und Dr. H. Rehling danken wir für die Aufnahme und Interpretation der Kernresonanz- und Massenspektren.



+ LiN(iC₃H₇)₂

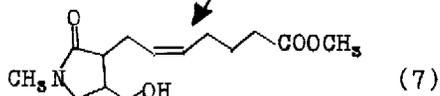


1) Wittigreaktion
2) H⁺

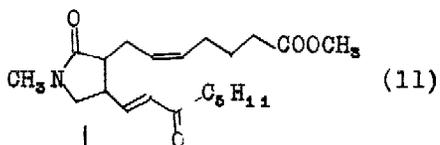


1) CH₂N₂

2) H⁺



1) CrO₃/Pyridin
2) Hornerreaktion



(1)

Fußnoten:

- 1) P.L. Paytash, E. Sparrow und J.C. Gathe, J.Amer.Chem.Soc. 72, 1415 (1950)
A. Zilkha, E.S. Rachman und J. Rivlin, J.Org.Chem. 26, 376 (1961)
K.P.Klein und H.K.Reimschuessel, J.Polymer Sci. Part A-1, 2717 (1971)
- 2) A.J. Rachlin, N. Wasyliw und M.W. Goldberg, J.Org.Chem. 26, 2688 (1961)
- 3) R.A. Smiley und C. Arnold, J.Org.Chem. 25, 257 (1960)
L. Friedman und H. Shechter, J.Org.Chem. 25, 877 (1960)
- 4) J.J. Pappas, W.P. Keaveney, E. Gancher und M. Berger, Tetrah.Lett. 36, 4273
(1966)
- 5) E.J. Corey, N.M. Weinschenker, T.K. Schaaf und W. Huber, J.Amer.Chem.Soc. 91,
5675 (1969)
- 6) J.C. Collins, W.W. Hess und F.J. Frank, Tetrah.Lett. 3363 (1968)
- 7) Die HNMR-Spektren sämtlicher Verbindungen stehen mit den angegebenen Strukturen in Einklang. Sie stützen die Transanordnung der beiden Seitenketten in Verbindungen der Formel (1)
- 8) Verbindungen der Formel (1), die in der "Ester-Seitenkette" eine C-C-Dreifachbindung besitzen oder bei denen die "Ester-Seitenkette" gesättigt ist, werden erhalten, wenn anstelle der Verbindung (7) die Verbindung (6) eingesetzt bzw. die Verbindung (6) oder (7) vollständig hydriert wird.