

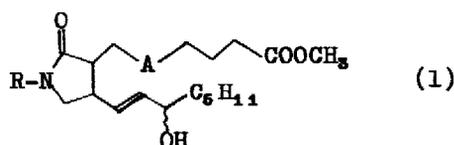
SYNTHESE VON 10-AZA-PROSTAGLANDINEN

D. Reuschling, M. Mitzlaff, K. Kühlein

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

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

Kürzlich publizierten wir eine Synthese für 10-Aza-dihydro-A-Prostaglandine der Formel (1), in denen die beiden Seitenketten am Heterocyclus trans zueinander stehen ¹):



A = $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

R = H, Alkyl, Aryl

In dieser Mitteilung beschreiben wir ein Verfahren zur Einführung einer Methoxygruppe in die 5-Stellung des Pyrrolidonringes.

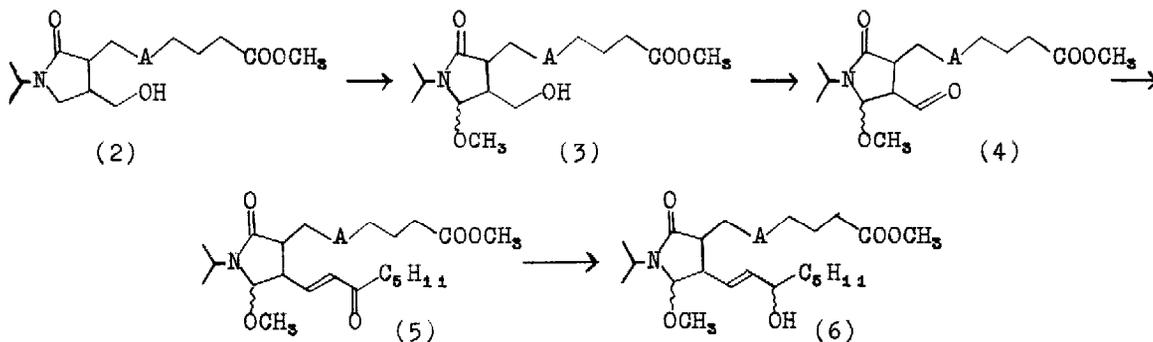
Aus früheren Arbeiten geht hervor, daß sich offenkettige N-Alkylamide in hohen Ausbeuten elektrochemisch in der Alkylgruppe methoxylieren lassen ²). Bei der Uebertragung dieser Reaktion auf Lactame mit α -unverzweigter Alkylgruppe am Stickstoff wird sowohl der Ring als auch die N-Alkylkette methoxyliert. Dagegen erfolgt die Methoxylierung bei einem α -verzweigten N-Alkylrest ausschließlich am Ring. Auf diese Weise läßt sich z.B. aus dem Pyrrolidon (2) das gewünschte NO-Acetal (3) $[\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3)_4\text{NBF}_4/\text{Pt}/10^\circ/2.44 \text{ F/Mol}]$ in 61%iger Ausbeute herstellen. Man erhält dabei ein 1:1 Gemisch zweier isomerer Substanzen, die sich durch die Stellung der beiden Substituenten in 4- und 5-Stellung unterscheiden $[\text{R}_{\text{F}1} = 0,61$; $\text{R}_{\text{F}2} = 0,55$ (Aethylacetat); NMR (CDCl_3) $\delta = 3.63$ (COOCH_3), 4.13 (N- \langle CH), 1,24 (N- \langle), 4.77 trans (N-CH-O), 4.89 cis (N-CH-O), 3.31 trans (C-O- CH_3), 3.49 cis (C-O- CH_3) ppm] ³).

Das Gemisch der beiden isomeren NO-Acetale wird mit $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$ ⁴⁾ zu den Aldehyden (4) oxydiert, [$R_{f1} = 0.65$, $R_{f2} = 0.77$ (Aethylacetat)], die ohne weitere Reinigung für die Hornerreaktion mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)-phosphonat eingesetzt werden ⁵⁾. Man erhält ein Gemisch der beiden diastereomeren Vinylketone (5) [$R_f = 0.81$ (Diäthyläther); IR (CH_2Cl_2) $\nu = 1745, 1705$ (C=O), 1645 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) $\delta = \text{CO}_2\text{CH}_3$ 3.63, N-CH 4.09, N-CH 1.23, N-CH-O 4.67 und 4.79, OCH_3 3.30 und 3.32, C-CH₃ 0.88, Olefin 6.18-6.98 ppm].

Ihre Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ⁵⁾ führt zu einem Gemisch der Alkohole (6).

[$R_{f1} = 0.39$, $R_{f2} = 0.45$ (Diäthyläther); IR (CH_2Cl_2) $\nu = 3350-3500$ (OH), $1735, 1695$ (C=O cm^{-1})].

Die Verbindungen zeigen zum Teil prostaglandinähnliche Wirkungen.



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

- 1) K. Kühlein, A. Linkies und D. Reuschling, Tetrahedron Lett. im Druck (1976).
- 2) S.D. Ross, M. Finkelstein und R.C. Petersen, J.Amer.Chem.Soc. 88,4657(1966); M. Mitzlaff, DOS 2 113 338, Hoechst AG (1971).
- 3) Diese und alle folgenden Angaben gelten für Verbindungen mit $A = \text{C}\equiv\text{C}$.
- 4) J.C. Collins, W.W. Hess und F.J. Frank, Tetrahedron Lett. 3363 (1968).
- 5) E.J. Corey, N.M. Weinschenker, T.U. Schaaf und W. Huber, J.Amer.Chem.Soc. 91, 5675 (1969).