

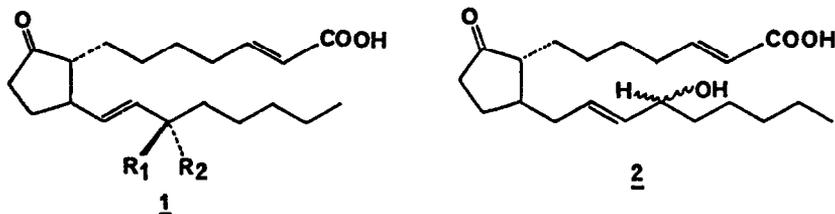
DARSTELLUNG VON 15-HYDROXY-9-OXO-PROSTA-2-(E)-13-(E)-DIENSAURE  
UND VON 16-HYDROXY-9-OXO-20-HOMO-PROSTA-2-(E)-14-(E)-DIENSAURE

W. Bartmann,<sup>\*</sup> G. Beck, R. Kunstmann, U. Lerch und H. Teufel

Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt/Main

(Received in Germany 6 April 1977; received in UK for publication 9 June 1977)

Die biologischen Wirkungen der natürlichen Prostaglandine lassen sich durch weitergehende Veränderungen der unteren Seitenkette in erwünschter Weise differenzieren und steigern <sup>1,2,3</sup>. Ähnliche biologische Resultate sind mit größeren Strukturvariationen an der Carboxylseitenkette bisher nicht erzielt worden, jedoch lassen sich durch kleinere Änderungen, wie z.B. durch die Verschiebung einer Doppelbindung, Modifikationen im biologischen Wirkprofil erreichen <sup>4</sup>. Aus diesen Gründen haben wir die Synthese der bislang unbekanntenen Prostadiensäuren 1 und 2 in Angriff genommen, die Varianten des biologisch aktiven 11-Desoxy-prostaglandin E<sub>2</sub> darstellen.



**1a:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH

**1b:** R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H

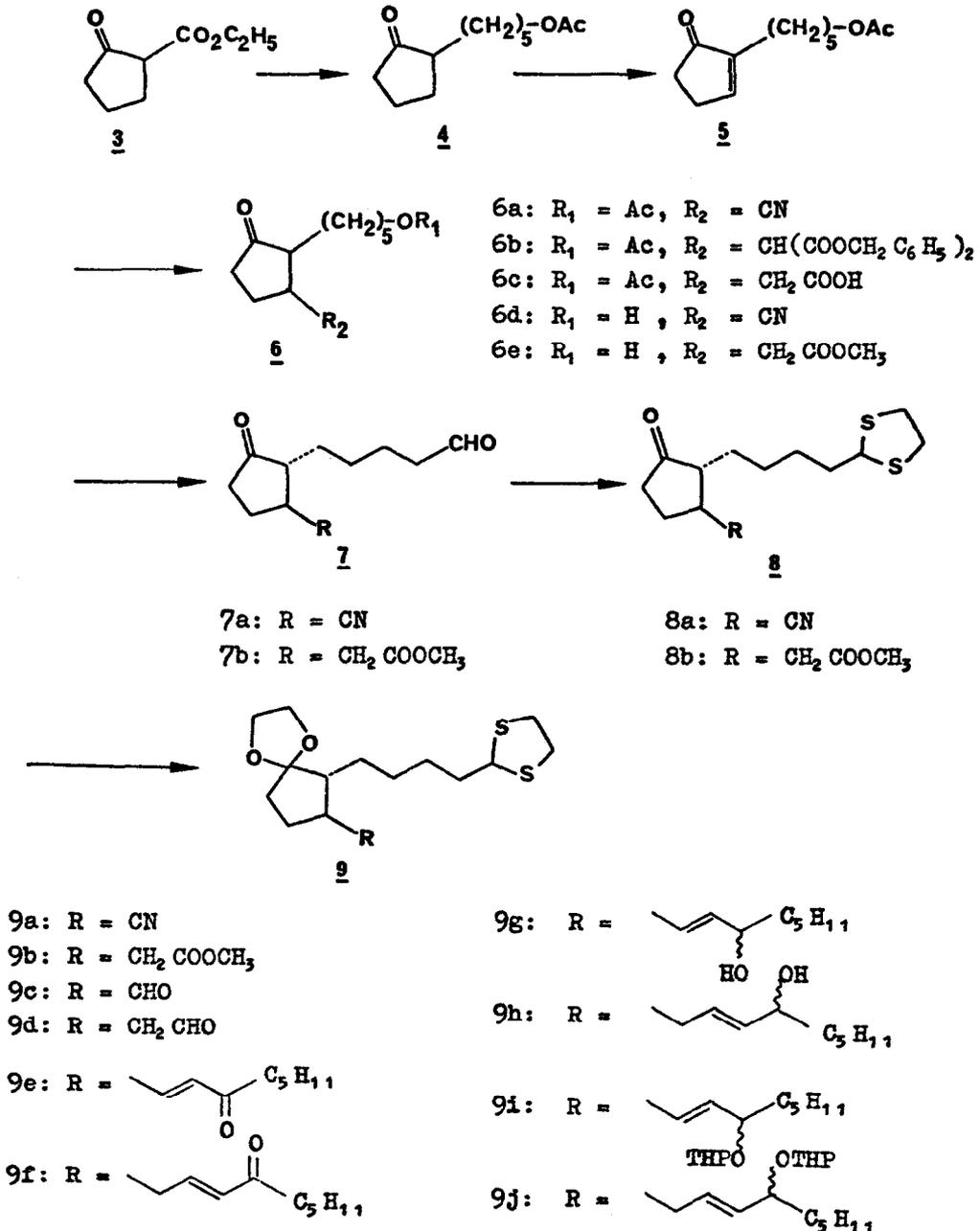
Die Alkylierung des Cyclopentanoncarbonsäureäthylesters 3 mit 5-Acetoxypropyljodid (DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5h, 100<sup>0</sup>) führt nach Decarboxylierung (Eisessig, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5h, 100<sup>0</sup>) und Reacetylierung (Ac<sub>2</sub>O, 4h, Rückfluß) zum 2-(5-Acetoxypropyl)-cyclopentanon 4<sup>5</sup> (75% d.Th.). Durch Chlorierung von 4 mit Sulfurylchlorid (CCl<sub>4</sub>, 4h, 20<sup>0</sup>) und anschließende Dehydrochlorierung des Chlorketons mit Collidin (15 Std., Rückfluß) erhält man das α,β-ungesättigte Keton 5 (65% d.Th.).

5 ist das gemeinsame Ausgangsmaterial für 1 und 2. Durch Addition von Cyanwasserstoff (in CH<sub>3</sub>OH, Raumtemp., 20h) bzw. Malonsäuredibenzylester (in tert. Butanol, Kalium-tert.-butylat, 72h, 50<sup>0</sup>) erhält man 6a (85% d.Th.) bzw. 6b.

Aus dem Acetat 6a läßt sich durch sauer katalysierte Umesterung (Methanol, 16h, Raumtemperatur) der freie Alkohol 6d (98% d.Th.) erhalten. Das analoge Benzylmalonesteraddukt 6b wird zunächst hydrogenolytisch gespalten, (Pd-C, Eisessig, Raumtemp., Normaldruck, H<sub>2</sub>) und die freie

Dicarbonsäure durch Erhitzen in Eisessig zu 6c decarboxyliert (62% bzgl. 5). Durch Umsetzung von 6c mit Methanol in Gegenwart von Schwefelsäure (1h, Rückfluß, 14Std. Raumtemperatur) erhält man 6e (98%).

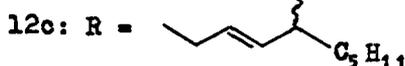
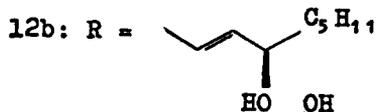
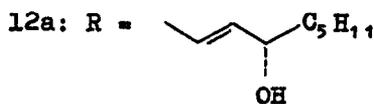
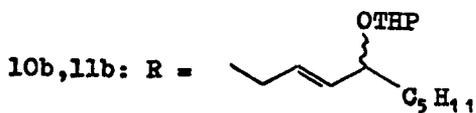
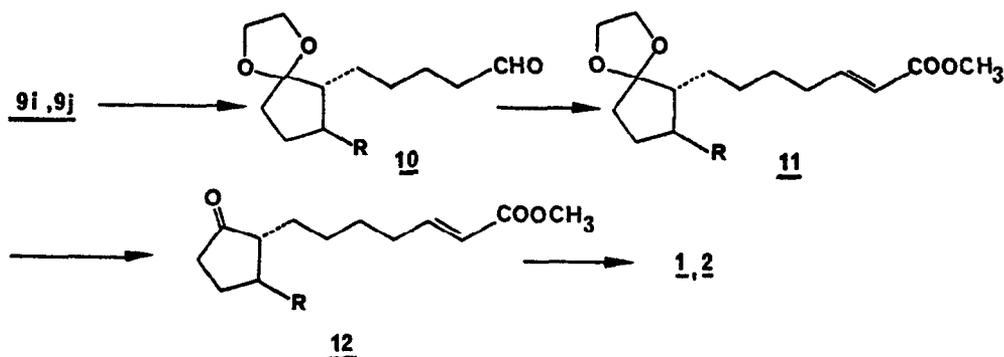
Oxydation von 6d bzw. 6e mit  $\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ <sup>6</sup> führt zu den Aldehyden 7a bzw. 7b, die als Rohprodukte bei Raumtemperatur in Gegenwart von Bortrifluoridätherat innerhalb von 30 Minuten mit 1,2-Äthandithiol zu 8a (60% d.Th.) bzw. 8b (55% d.Th.) reagieren. Die Ketogruppen in 8a und 8b werden in Form ihrer Ketale 9a und 9b geschützt (BF<sub>3</sub>-Ätherat, 1,2-Äthandiol, Toluol, 4h, Rückfluß, 95% d.Th.).



Die weitere Synthese ausgehend von 9a und 9b verläuft analog dem früher publizierten Schema <sup>7</sup>. Aus 9a wird der Aldehyd 9c durch Reduktion mit Diisobutyl-aluminiumhydrid in Toluol bei 0-5<sup>0</sup> erhalten (85% d.Th.), während der Ester 9b bei -70<sup>0</sup> mit Dibal zum analogen Aldehyd 9d (70% d.Th.) reduziert wird.

Die rohen Aldehyde werden einer Horner-Emmons-Wittig-Reaktion mit Dimethyl-(2-oxo-heptyl)-phosphonat unterworfen; die so erhaltenen ungesättigten Ketone 9e (75% d.Th.) und 9f (90% d.Th.) mit Natriumborhydrid zu den Alkoholen 9g und 9h reduziert und die Alkohol-funktion als Tetrahydropyranyläther 9i und 9j geschützt.

Durch zweistündiges Erhitzen auf 60<sup>0</sup> mit Methyljodid/CaCO<sub>3</sub> in DMF/H<sub>2</sub>O werden aus 9i und 9j die freien Aldehyde 10a (75% d.Th.) und 10b (60% d.Th.) erhalten, die mit Methoxycarbonyl-methylen-triphenylphosphoran zu den Estern 11a (82% d.Th.) und 11b (87% d.Th.) reagieren. Schonende saure Hydrolyse (2 Std., CH<sub>3</sub>OH, 10%ige wässrige Oxalsäure, 50<sup>0</sup>) führt nach Chromatographie zu den Estern 12a, 12b (zusammen 97% d.Th.) und 12c (84% d.Th.)



Das Gemisch der epimeren Alkohole 12c ließ sich bislang weder durch DC noch durch Säulen-chromatographie oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie trennen.

Die alkalische Verseifung von 12a, 12b und 12c ergibt die Säuren 1a, 1b und 2.

In der folgenden Tabelle sind einige NMR-Daten für die Verbindungen 5, 9a, 9b, 12a und 12c zusammengestellt

Verbindung	Typische NMR-Signale ( 60 MHz, $\delta$ -Werte in ppm)
<u>5</u>	7.2-7.4 (1H,m,-C=CH); 4.1 (2H,t,J=7Hz); 2.0 (3H,s,CH <sub>3</sub> CO-)
<u>9a</u>	4.5 (1H,t,J= 7Hz,-CH(-SR <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.0 (4H,s,-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-); 3.2 (4H,s,-SCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-).
<u>9b</u>	4.5 (1H,t,J= 7Hz,-CH(SR) <sub>2</sub> ); 4.0 (4H,s,-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-); 3.7 (3H,s,-OCH <sub>3</sub> ); 3.2 (4H,s,-S-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-)
<u>12a</u>	6.9 (1H,dt,J <sub>d</sub> =7Hz, J <sub>t</sub> =7Hz,-CH=CH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.8 (1H,d,J=17Hz,-CH=CH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.5-5.7 (2H,m,CH=CH-CHOH-); 3.8-4.2 (1H,m,CH-OH), 3.7 (3H,s,CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<u>12c</u>	6.9 (1H,dt,J <sub>d</sub> =17Hz,J <sub>t</sub> =7Hz,-CH=CH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.8 (1H,d,J=17Hz, CH=CH-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5.4-5.7 (2H,m,CH=CH-CHOH-), 3.8-4.2 (1H,m,CHOH), 3.7 (3H,s,-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

Die spasmogenen Wirkungen von 12a, 12b und 12c am isolierten Rattenmagenstreifen liegen in derselben Größenordnung wie die von natürlichem PGA<sub>2</sub>, eine nennenswerte bronchospasmolytische Wirkung im in vivo Test (Konzett-Rössler) am narkotisierten Meerschweinchen zeigt nur 12a. 1a wirkt in derselben Versuchsanordnung bronchodilatatorisch, während 2 bronchokonstriktorische Eigenschaften besitzt.

Den Herren Dr. Musil und Dr. Schölkens danken wir für die biologische Prüfung der synthetisierten Verbindungen; Herrn Dr. Fehlhaber für die Aufnahme von NMR-Spektren, den Herren S.Heidenreich, H.Schüssler und K.H. Hohm für die geschickte Durchführung von Versuchen.

#### Literatur und Anmerkungen

1. A. Robert, B. Nylander und S. Andersson, Life Sci. 14, 533 (1974)
2. N. Wiquist, F.Béguin, M. Bygdeman und M. Topozada, Advances in the Biosciences, 9. International Conference on Prostaglandins, Vienna, September 1972. Pergamon, Oxford and Vieweg, Braunschweig 1973, S. 831
3. D. Binder, J. Bowler, E.D. Brown, N.S. Crossley, J. Hutton, M. Senior, L. Slater, P. Wilkinson und N.C.A. Wright, Prostaglandins 6, 87 (1974)
4. W. Bartmann, Angew. Chem. internat. Edit. 14, 337 (1975)
5. Die angegebenen Ausbeuten sind nicht optimiert.
6. E.J. Corey, C.U. Kim, Tetrahedron Lett. 919 (1973)
7. W. Bartmann, G. Beck und U. Lerch, Tetrahedron Lett. 2441 (1974)