

SYNTHESE VON (\pm) -(E)-2-(1-THIA-4-ATHOXYCARBONYLBUTYL)-4-(3-HYDROXY-1-OCTENYL)- Δ^1 -PYRROLIN UND SEINER ANALOGEN **

W. Bartmann, G. Beck*, J. Knolle, R. H. Rupp
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt/Main

Abstract: Starting from 4-methoxycarbonylpyrrolidin-2-one (1) the racemic thiolactim ethers (7a-h) can be obtained via S-alkylation of the thiolactam alcohol (3), subsequent oxidation, Horner-Emmons-Wittig reaction and reduction of the enones.

Die Synthese chemisch stabiler Analoga von Prostacyclin (PGI_2)^[1,2] beschäftigt zur Zeit eine Reihe von Arbeitsgruppen^[3]. Die biologischen Wirkungen von PGI_2 - Blutplättchenaggregationshemmung und Blutdrucksenkung im Tierexperiment und im Humanversuch^[4,5] - sind dabei eng mit den sterischen und elektronischen Parametern der Enolather-Struktur verknüpft^[6]. Kürzlich berichteten wir über die Synthese von Prostacyclin-Analoga, bei denen die Enolather-Struktur des PGI_2 durch eine β -Hetero-Iminogruppe^[7] ersetzt ist. Die interessanten biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen veranlassen uns, über eine weitere Synthese zu berichten, die es ermöglicht, mit 4-Methoxycarbonylpyrrolidin-2-on (1)^[8] als Ausgangsmaterial, strukturell einfachere Verbindungen mit β -Thia-Imino-Struktur aufzubauen. Die Synthese erlaubt außerdem weitgehende Strukturvariationen beider "Seitenketten".

Umsetzung des Pyrrolidin-2-ons (1) zum Pyrrolidin-2-thion (2) gelingt mit P_4S_{10} . 4 Pyridin (Toluol, 3 Stdn., 90°, Schmp. 106-109°, hellgelbe Kristalle, Ausb. 70%). Die Reduktion der Estergruppe in (2) zum Alkohol (3) erfolgt mit überschüssigem NaBH_4 (CH_3OH , 2,5 Aequ. NaBH_4 -wässrige Lsg., 0-10°C, 4 Stdn., Schmp. 108-111°, weiße Kristalle, Ausb. 78%). NMR: δ = 3,5-3,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CSNH}-\text{CH}_2$), 1,6 (breites s, 1H, OH), 2,6-3,0 (m, 3H, CH_2CS , $\text{>CHCH}_2\text{OH}$), 7,7 (breites s, 1H, CSNH) ppm.^[9]

Das 4-Hydroxymethylpyrrolidin-2-thion (3) kann ohne Schutz der Alkoholfunktion mit ω -Brombuttersäureathylester am Schwefel alkyliert werden zum Thia-Imino-Alkohol (4). (1. Aequ. NaH , DMF, 100°C, 2 1/2 Stdn., N_2 , gelbes Öl, $R_f=0,31$ in Cyclohexan/Aceton = 2.1, Ausb. 74%). NMR: δ = 1,2 (t, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,8-2,1 (m, 2H, CH_2) 2,2-2,8 (m, 5H, $\text{>CH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 3,0 (t, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2$), 3,5 (d, 2H, CH_2OH), 3,5-3,7 (m, 2H, N- CH_2), 4,05 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

Die anschließende Oxidation von (4) zum Aldehyd (5) ^[10] gelingt nur mit Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/Triäthylamin/CH₂Cl₂/-60°C in befriedigender Ausbeute (68%, hellgelbes Öl, R_f = 0,34 in Cyclohexan/Aceton 2:1). NMR: δ = 9,8 (d, 1H, >CH-CHO) ppm.

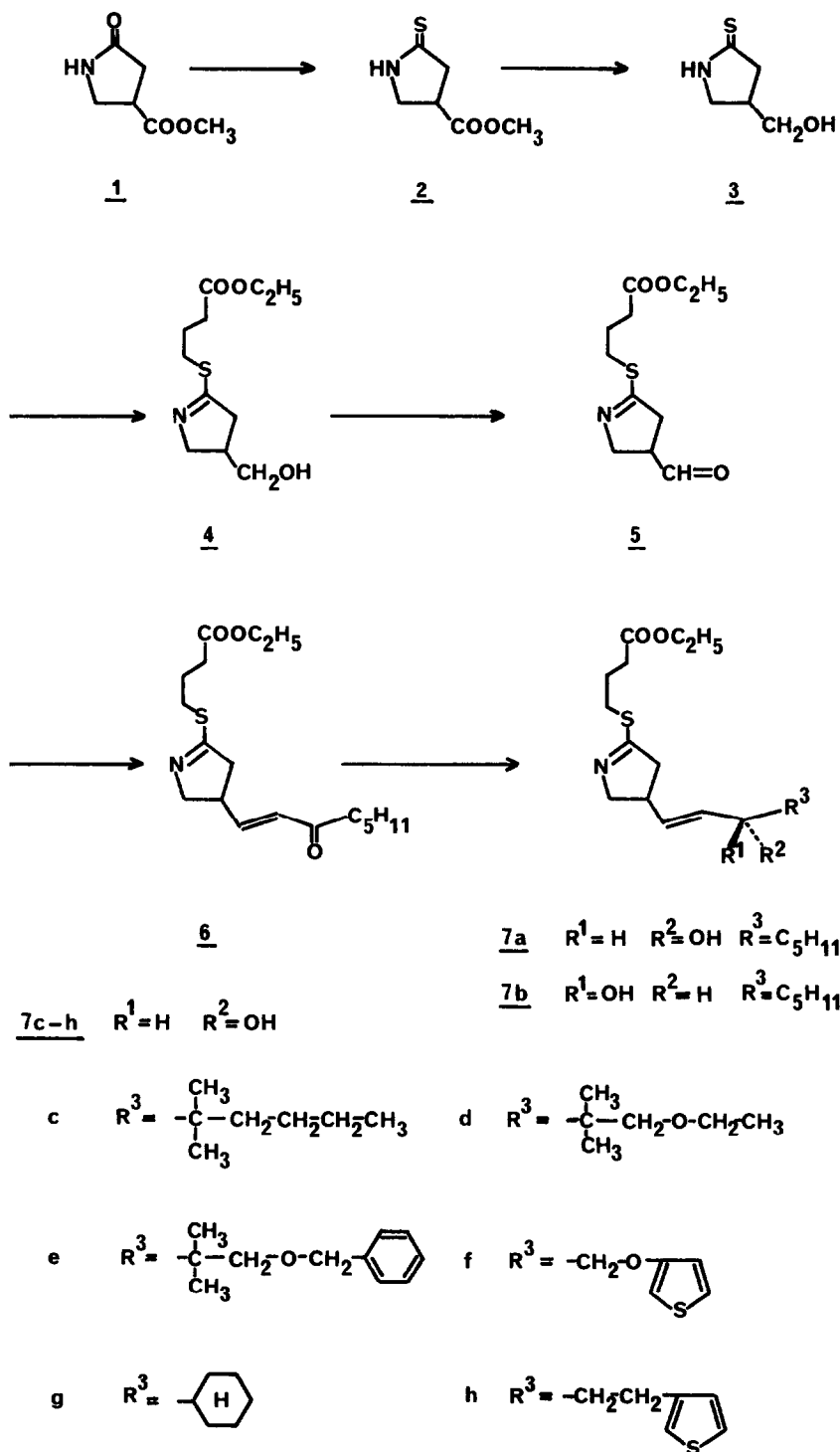
Der Aldehyd (5) wird ohne weitere Reinigung nach Horner-Emmons-Wittig mit Dimethyl(2-oxoheptyl)phosphonat zum Enon (6) umgesetzt. (NaH, Dimethoxyäthan (DME) 25°C, 1 Stde., Ausb. 70%, helles Öl, R_f = 0,53 in Cyclohexan/Aceton = 2:1). NMR: δ = 0,9 (m, 3H, CH₃), 1,2 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,1-2,9 (m, 15H, >CH, -CH₂-), 3,05 (t, 2H, CH₂S), 3,5-3,65 (m, 2H, N-CH₂), 4,05 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5,9-6,9 (ABX-System, 2H, CH=CH) ppm.

Die Reduktion des Enons (6) mit überschüssigem di-Isobornyloxylaluminiumisopropylat ^[11] führt ohne Verunreinigung mit 1,4-Reduktionsprodukt zu den epimeren Alkoholen (7a) und (7b) im Verhältnis 1:1. (Toluol, 2,5 Äqu. di-Isobornyloxylaluminiumisopropylat, 25°C, 3 Stdn., Ausb. 70%, helles Öl, R_f (7a) ^[12] = 0,25, R_f (7b) = 0,38 Cyclohexan/Essigester = 2:1).

Die Trennung des Epimerengemisches gelingt durch Chromatographie an Kieselgel (Merck Lobar ^R Fertigsdiele-Größe C/Kieselgel 0,063-0,2 mm/Laufmittel Cyclohexan/Essigester = 1:1). Die spektralen Daten der Epimeren (7a) und (7b) sind praktisch identisch. NMR: δ = 0,9 (m, 3H, CH₃), 1,1-1,6 (m, 11H, COOCH₂CH₃, >CH, -CH₂-), 1,65-2,9 (m, 7H, -CH₂-CO-, =C-CH₂-, =CH-CH-, -CH₂-), 3,05 (t, 2H, CH₂-S), 3,4-3,65 (m, 2H, N-CH₂), 4,05 (q, 2H, -CO₂CH₂CH₃), 3,8-4,1 (m, 1H, -CHOH), 5,45-5,55 (m, 2H, -CH=CH-) ppm. M⁺ m/e 341.

Durch die Umsetzung des Aldehyds (5) mit den entsprechenden Phosphonaten und anschließende Reduktion lassen sich die Analogen (7c-h) herstellen ^[13]. Die Verbindungen (7a-h) besitzen blutdrucksenkende und teilweise magensaftsekretionshemmende Eigenschaften.

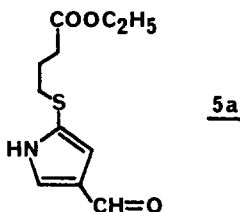
Den Herren Dr. Bickel, Dr. Schölkens und Dr. Weithmann danken wir für die biologische Prüfung der synthetisierten Verbindungen. Den Herren Dr. Fehlhaber und Dr. Cavagna für die Aufnahme von NMR, IR und MS-Spektren. Herrn Pollmeier für die geschickte Durchführung von Versuchen.



Literatur und Anmerkungen

** Herrn Prof. Dr. Klaus Weissermel zu seinem 60. Geburtstag.

- [1] S.Moncada, R.Gryglewski, S.Bunting, J.R.Vane, Nature 263, 663 (1976).
 [2] B.A.Schölkens, W.Bartmann, G.Beck, U.Lerch, E.Konz, U.Weithmann, Prostaglandins and Medicine 3, 7 (1979).
 [3] O.Kiyotaka, N.Nishiyama, Tetrahedron Lett. (1979), 3003, zit.Lit.
 [4] B.A.Schölkens, Prostaglandins and Medicine 1, 359 (1978).
 [5] J.O'Grady et al., S.Bunting et al., Prostaglandins 19 (2), 319 (1980).
 [6] K.C.Nicolaou, W.J.Sipio, R.L.Magolda, J.Chem.Soc.Comm. (1978), 1067; E.C.Corey, L.Szekely, C.S.Shiner, Tetrahedron Lett. (1977), 3529.
 [7] W.Bartmann, G.Beck, J.Knolle, R.H.Rupp, Angew.Chem. 92, 850 (1980); Angew.Chem. Int.Ed.Engl. 19, 819 (1980) No. 10.
 [8] P.L.Paytash, E.Sparrow und I.C.Gathe, J.Amer.Chem.Soc. 72, 1415 (1950).
 [9] Die FT-¹H-NMR Spektren wurden mit einem 60 MHz Bruker-Spektrometer in CDCl₃ mit TMS als internem Standard aufgenommen.
 [10] Als Nebenprodukt der Oxidation von (4) entstand in ca. 15%iger Ausbeute der aromatische Aldehyd (5a).



NMR: δ = 1,2 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,65-2,55 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 2,7 (t, 2H, S-CH₂); 4,1 (q, 2H, -CO₂CH₂-) 6,7 (m, 1H, arom. Prot.), 7,4 (m, 1H, arom. Prot.), 9,6 (s, 1H, -CH=O) 8,9-10,2 (breites Signal, 1H, NH); M⁺ m/e = 241

- [11] J.Hutton, Synthetic Communications, 9 (6), 483 (1979).
 [12] Die Zuordnung der α -Konfiguration für das Epimere (7a) mit R_f = 0,25 bzw. der β -Konfiguration für das Epimere (7b) R_f = 0,38 entspricht der Zuordnung beim Prostaglandin PGF_{2 α} und der biologischen Wirkung der Substanzen, wurde aber nicht physikalisch bestimmt.
 [13] Alle neuen Verbindungen wurden als Racemate erhalten, durch ¹H-NMR und durch Massenspektren vollständig charakterisiert und gaben befriedigende Elementaranalysen.

(Received in Germany 29 April 1982)