

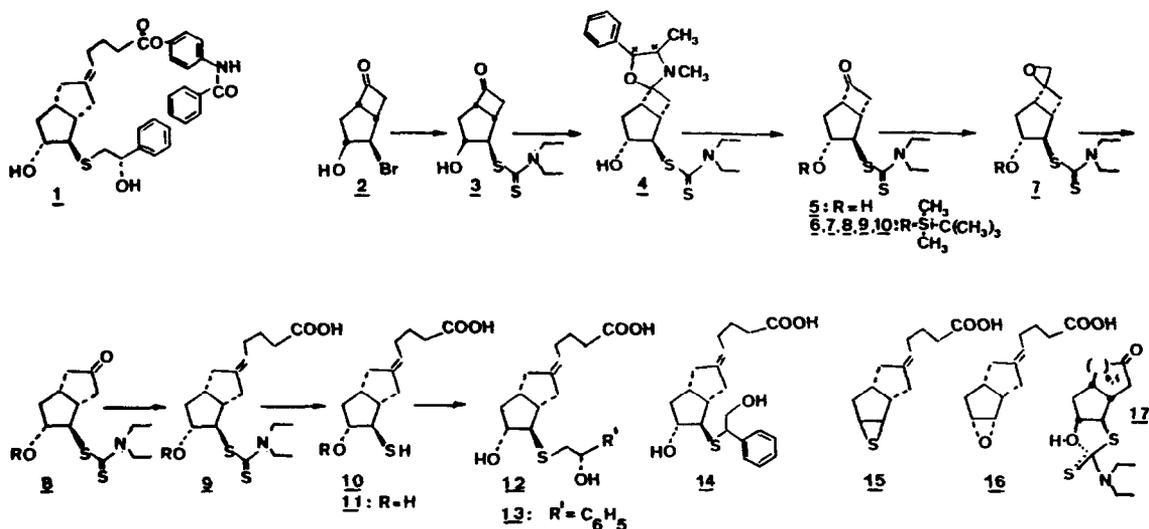
EINE BEQUEME UND VIELSEITIGE SYNTHESE VON 13-THIA-CARBACYCLINEN

Bernhard F. Riefling

E. MERCK, Pharmazeutische Chemie, D-6100 Darmstadt

Abstract: A versatile and convenient large scale synthesis of 13-thiacarbacyclins is reported.

Wir haben kürzlich über ein Verfahren berichtet, das in nur acht Stufen - ausgehend von Cyclopentadien - zu einem blutdrucksenkenden Carbacyclin-Analogen, dem EMD 46 335, 1 (1) führt. Einer Ansatzvergrößerung in den technischen Maßstab stellten sich allerdings Schwierigkeiten entgegen, da zur Ringerweiterung Cyclobutanon → Cyclopentanon Diazomethan (2) verwendet wird. Um dieses zu vermeiden und um außerdem in der unteren Seitenkette des Thiacarbacyclins Variationen durchführen zu können, wurde eine einfache, billige und ungefährliche Synthese des Thiols 11 gesucht, aus dem durch Reaktion mit Epoxiden eine Fülle von Analogen 12 zugänglich sind. Weiterhin empfahl es sich, den Schwefel in geschützter Form bereits am Anfang des Reaktionsweges durch Verwendung des bekannten Bromhydrins 2 (1) einzuführen, da die Öffnung des intermediären Epoxids unter hoher Regioselektivität abläuft (1), (3). Die mitgelieferte Schutzgruppe muß allerdings eine Reihe von Umsetzungen überstehen können. Thiocarbonsäureester, Xanthogenate, Rhodanid etc. sind hier zu labil, dagegen ist die Diethyldithiocarbamoylgruppe gut brauchbar, zumal sie zusätzlich "kristallifizierend" wirkt, so daß in den Stufen 3-8 über Kristallisation aufgereinigt werden kann. Das aus diesen Vorgaben resultierende Verfahren läßt sich im technischen Maßstab anwenden:



Eine methanolische Lösung von 2 wird zu einer wäßrigen Lösung von 1.5 Äquiv. NaSCN<sub>2</sub> getropft und über Nacht bei RT geführt. Nach Abfiltrieren des Niederschlags und Umkristallisation aus MTB-Ether erhält man 3 in 70 % Ausbeute mit Schmp. 110 °C. Die Abtrennung des (+)-Enantiomeren kann über das (-)-Ephedrin-Addukt (nach Lit. (4)) erreicht werden (4:  $\alpha_D^{20} + 1.6^\circ$  (MeOH), Schmp. 161 °C; DC: NET<sub>3</sub>-imprägn. Platte, Laufmittel hier und im folgenden MTB-Ether, Det: UV, Vanillin-Phosphorsäure), (5:  $\alpha_D^{20} + 98.9^\circ$  (MeOH), Schm. 142 °C, 75 % Ausbeute über beide Stufen). Nach Silylierung der C<sub>11</sub>-OH-Gruppe wird mit Dimethylsulfoxoniummethylid (aus 1.5 Äquiv. Me<sub>3</sub>SOJ und 1.4 Äquiv. KOtBu in DMSO/Cyclohexan bei RT) zum Epoxid 7 umgesetzt (6:  $\alpha_D^{20} + 118.2^\circ$  (MeOH), Schmp. 63 °C), (7:  $\alpha_D^{20} + 70.5^\circ$  (MeOH), Schmp. 99 °C, 55 % Ausbeute). Die Ringerweiterung zum Fünfringketon 8 läßt sich mit 5 Mol % wasserfreiem LiJ in THF bei RT (5) erreichen (8:  $\alpha_D^{20} + 25.8^\circ$  (MeOH), Schm. 88 °C). Wittig-Olefinierung mit dem Ylid aus 3 Äquiv. Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid und 7 Äquiv. KOtBu in THF bei RT über Nacht führt nach chromatographischer Z/E-Trennung in 42 % Ausbeute zur Carbonsäure 9 (9:  $\alpha_D^{20} + 39.7^\circ$  (MeOH)). Die Verseifung des Dithiacarbamat gestaltete sich allerdings komplizierter als zunächst angenommen: saure und alkalische Hydrolyse unter forcierten Bedingungen führt zur vorzeitigen Abspaltung der Silylgruppe und damit - durch intramolekularen Angriff der OH-Gruppe - zur Ausbildung des Episulfids 15 (6). Auch mit Methyljodid, Meerweinsalzen, LiAlH<sub>4</sub> etc. erhält man keine brauchbaren Produkte; lediglich einwöchiges Stehenlassen in 80 %-Hydrazinhydrat bei 50 °C bewirkt die selektive Verseifung der Carbamatgruppe zum Thiol 10 (10:  $\alpha_D^{20} + 23.6^\circ$  (MeOH)), aus dem die Silylgruppe nun glatt mit wäßr. HF/Acetonitril entfernt werden kann (11:  $\alpha_D^{20} + 3.8^\circ$  (MeOH)). Die Schlüsselverbindung 11 reagiert mit S-Phenyloxiran in MeOH/2nNaOH bei RT zu einem 2:1-Gemisch der Isomeren 13 und 14, die nicht getrennt, sondern in die Benzamidophenylester überführt werden. Chromatographie über Kieselgel mit einem 7:3-Gemisch MTB-Ether/Cyclohexan und nachfolgende Kristallisation ergibt dann das gewünschte Carbacyclin-Derivat 1, identisch mit nach Lit. (1) hergestelltem Material.

#### Literatur und Fußnoten

- (1) Riefling B.F. und Radunz H.E., *Tetrahedron Lett.* 1983, 5487.
- (2) Diazomethan läßt sich mit gleichem Erfolg in situ erzeugen: 1.6 Äquiv. N-Methyl-N'-nitro-nitrosoguanidin werden in wenig THF gelöst und zu 1 Äquiv. Vierringketon und 3.2 Äquiv. 2n NaOH in MeOH bei RT getropft.
- (3) Die Umsetzung des Epoxids 16 mit Thiolen in Gegenwart von 2 Äquiv. Triton B in sied. THF führt zu einem 1:1-Gemisch der Regioisomeren.
- (4) Kelly R.C. et al., *Tetrahedron Lett.* 1973, 1709.
- (5) Kelly R.C. et al., *J. Org. Chem.* 44, 2880 (1979).
- (6) Interessanterweise findet diese Reaktion am Bicyclus 3 nicht statt, wohl aber bei 8, R=H. Da das Intermediat 17 aus zwei transverknüpften Fünfringen besteht, muß die Versteifung des Systems durch einen weiteren annellierten Vierring sehr hoch, durch einen Fünfring gering sein.

(Received in Germany 16 January 1985)