

Synthesen und biologische Eigenschaften von Prostaglandinendoperoxiden, Thromboxanen und Prostacyclinen

Von K. C. Nicolaou, G. P. Gasic und W. E. Barnette^[*]

Professor E. J. Corey zum 50. Geburtstag gewidmet

Prostaglandine stehen nach wie vor im Blickpunkt chemischer und biologischer Forschung. Neuere experimentelle Ergebnisse sind kürzlich dahingehend gedeutet worden, daß die physiologischen Wirkungen der Prostaglandine in Wirklichkeit überwiegend von instabilen Stoffwechselzwischenprodukten – Endoperoxiden, Thromboxanen und Prostacyclin – hervorgerufen werden, die sich von der Arachidonsäure ableiten. Die Bedeutung dieser Verbindungen für Physiologie und Medizin und die Herausforderung, die sie an die synthetische Chemie stellen, reiht sie in die vorderste Linie chemischer und biochemischer Forschung ein. Die biologischen Untersuchungen ziehen großen Nutzen aus Fortschritten der chemischen Synthese, weil dadurch einige der natürlichen Zwischenprodukte in größeren Mengen sowie eine Reihe analoger, aber stabiler Verbindungen zugänglich geworden sind. – Nach einer kurzen Übersicht über die Prostaglandine soll über neuere biosynthetische Entwicklungen, über Partial- und Totalsynthesen von Prostaglandinendoperoxid-Analoga, Thromboxan B₂ und Prostacyclinen sowie über die biologischen Eigenschaften dieser Substanzen berichtet werden.

1. Einleitung

Prostaglandine (PG) sind natürlich vorkommende, ungesättigte hydroxylierte Fettsäuren mit dem Prostanoidskelett aus 20 Kohlenstoffatomen. Sie werden als lokale Hormone mit einer Fülle bedeutender physiologischer Vorgänge in Verbindung gebracht^[1–4]. Diese Stoffklasse kann sich sehr nützlicher Mitglieder rühmen, beispielsweise des Prostacyclins, welches vermutlich die Blutgerinnung hemmt. Andere Substanzen aus dieser Gruppe können in größeren Mengen schädlich sein und z. B. Schmerzen und Entzündungen hervorrufen. Seit der Entdeckung der Prostaglandine hat die Forschung auf diesem Gebiet rasche Fortschritte gemacht und diese Verbindungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Aufgabe der Zukunft ist es nun, das erworbene Wissen für die Medizin, z. B. zur Behandlung von Thrombosen, Asthma, Magengeschwüren, Entzündungen und Schocks sowie zur Blutdruckregulierung nutzbar zu machen. Einen großen Anteil an der Entwicklung dieses Forschungsgebietes haben die Chemiker, denen die Strukturaufklärung und Synthese der Prostaglandine gelungen ist. Darüber hinaus stellen sie ständig neue Analoga dar, die die physiologische Forschung erleichtern und sich als pharmakologisch wertvoll erweisen könnten.

Die Geschichte der Prostaglandine begann vor mehr als 40 Jahren, als U. S. von Euler und M. Goldblatt unabhängig voneinander in Geschlechtsdrüsen und in der Samenflüssigkeit des Menschen einen neuen Faktor entdeckten, der eine vasodepressive Wirkung zeigte und die glatte Muskulatur erregte^[5, 6]. Von Euler fand, daß die biologische Aktivität von einem fettlöslichen Material mit Säure-Eigenschaften herrührte, welches er provisorisch „Prostaglandin“ nannte. Wegen der technischen Schwierigkeiten bei der Isolierung von Prostaglandinen und dem Interesse an anderen Naturstoffen, wie Antibiotika und Steroiden, ruhte jedoch die Forschung lange Zeit. So

verstrichen etwa 30 Jahre, bis die Struktur zweier Prostaglandine (PG) aufgeklärt wurde. 1960 isolierten Bergström und Sjövall kristallines PGE₁ und PGF_{1α} aus Samenblasen von Schafen^[7]. Innerhalb weniger Jahre isolierten Bergström und seine Studenten 13 weitere Prostaglandine und klärten deren Struktur auf^[8, 9]. Als sich ergab, daß Prostaglandine für die beobachtete biologische Aktivität verantwortlich waren, kam Leben in dieses Gebiet.

Die nächsten Fortschritte gab es auf biologischem Gebiet. Die Gruppen um Bergström^[10] und van Dorp^[11] zeigten gleichzeitig, daß diese Verbindungen aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Arachidonsäure, Abb. 1) biosynthetisiert werden. Ånggård und Samuelsson^[12] fanden, daß gleichzeitig und ohne gegenseitige Umwandlung PGF_{2α} und PGE₂ entstehen, wenn man homogenisierte Meerschweinchchenlungen mit Arachidonsäure inkubiert. Weitere Arbeiten in Samuelssons Laboratorium ergaben, daß die Sauerstoffatome an C-9 und C-11 vom gleichen Sauerstoffmolekül stammen und daß wahrscheinlich ein Endoperoxid als Zwischenprodukt auftritt^[13]. Trotz eingehender Untersuchungen in den Laboratorien von Samuelsson und van Dorp konnte das Endoperoxid-Zwischenprodukt PGH₂ erst 1973 von Samuelsson isoliert werden^[14, 15]. Kurz darauf wurde ein weiteres Endoperoxid mit einer Hydroperoxygruppe an C-15 isoliert und als PGG₂ bezeichnet^[15, 16]. Die Isolierung der Endoperoxide gelang durch Blockierung der Isomerase mit Quecksilber(II)-p-hydroxybenzoat und rasche Extraktion der Endoperoxide aus dem wäßrigen Medium. Im Gegensatz zu den kürzlich entdeckten Prostaglandinen besitzen die Endoperoxide eine kurze Halbwertszeit von nur etwa 5 Minuten in biologischen (wässrigen) Systemen.

Unterdessen bliesen die synthetisch arbeitenden Chemiker zum Großangriff auf diese Moleküle. Die ersten Totalsynthesen von Prostaglandinen wurden Ende der sechziger Jahre veröffentlicht, und Anfang der siebziger Jahre standen diese äußerst begehrten Substanzen in relativ großen Mengen durch Totalsynthese zur Verfügung. Der Name E. J. Corey (Harvard University) wurde fast synonym mit Prostaglandinen. Seine Synthesen gehörten zu den ersten, den elegantesten und den einfachsten. Zahllose andere Synthesen, auch von Analoga,

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou [*], G. P. Gasic, W. E. Barnette
Department of Chemistry, University of Pennsylvania
Philadelphia, PA 19104 (USA)

[+] Korrespondenzautor.

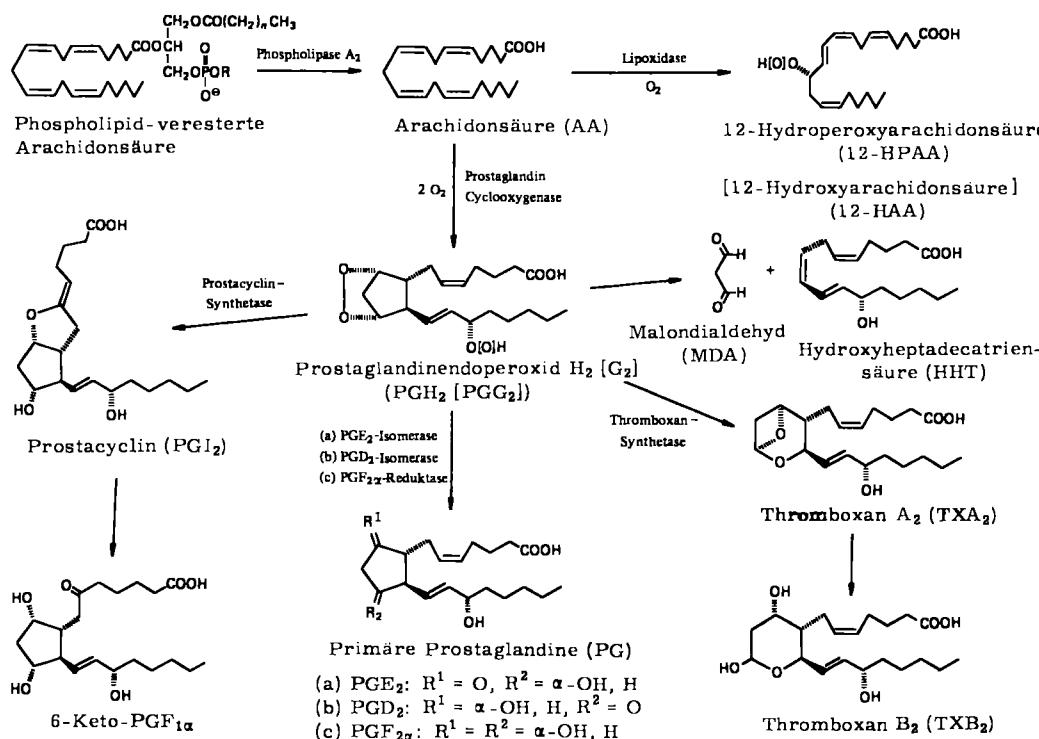


Abb. 1. Peroxidation von Arachidonsäure und Folgereaktionen: Biogenetischer Zusammenhang zwischen Arachidonsäure und Prostaglandinendoperoxiden, Prostacyclin, Prostaglandinen und Thromboxanen.

folgten kurz darauf. In der Tat wurden auf diesem Gebiet so viele Synthesen entwickelt, daß Prostaglandin-Chemiker im Spaß den Ausdruck „prostaglandieren“ einführten, der bedeuten soll: Etwas bis zum Äußersten durchpeitschen. Es gibt bereits einige Zusammenfassungen über die Synthesen der wichtigsten stabilen Prostaglandine^[17]. Auf diese soll deshalb hier nicht näher eingegangen werden.

Da die Endoperoxide die Luftwege und die glatte Gefäßmuskulatur weit stärker beeinflussen als PGE₂ und PGF_{2α}, hat sich das Hauptgewicht der Forschung von den verhältnismäßig stabilen Prostaglandinen auf die instabilen Zwischenprodukte verlagert, die im Verlauf der Biosynthese aus Arachidonsäure entstehen (Abb. 1)^[18]. Das Interesse an diesen Zwischenprodukten wurde noch durch die Beobachtung verstärkt, daß die Endoperoxide im Gegensatz zu den Prostaglandinen Thrombocyten schnell und irreversibel aggregieren können^[14, 16]. Viele Stoffe wie Kollagen, Thrombin, ADP, die die Thrombocytenaggregation einleiten, aktivieren eine endogene Thrombocyten-Phospholipase, die Arachidonsäure aus einem Ester freisetzt^[19]. Lipoxidasen und Cyclooxygenasen bewirken sofort die Peroxidation der freien Säure mit moleku-

larem Sauerstoff. Die physiologische Bedeutung der Endoperoxide, die man mit Thrombocyten-Cyclooxygenase erhält, zeigte sich bei einem Patienten, dessen leichter hämostatischer Defekt sich auf einen Mangel an diesem Enzym zurückführen ließ^[20].

1969 fanden *Piper* und *Vane*^[21], daß in den Lungen von Meerschweinchen eine Substanz freigesetzt wird, die die Kaninchenaorta kontrahiert. Sie nannten diese „RCS“ („rabbit aorta contracting substance“). Es dauerte aber wiederum etliche Jahre, bis es *Samuelsson* et al. 1975 gelang, dieses extrem instabile Molekül zu isolieren^[22]. Inkubiert man PGG₂ mit Human-Thrombocyten, so erhält man als Metaboliten hauptsächlich zwei Säuren (Thromboxan B₂ (TXB₂) und 12-Hydroxy-5,8,10-heptadecatriensäure (HHT)) sowie Malondialdehyd (MDA)^[23, 24] (Abb. 2). Inkubation von Arachidonsäure mit Thrombocyten in Gegenwart von ¹⁸O₂ liefert Thromboxan B₂ (TXB₂), welches an den drei gekennzeichneten Positionen (Abb. 2) ¹⁸O-markiert ist. Bei der Umwandlung von PGG₂ in Thromboxan B₂ in Gegenwart von Thrombocyten wurde durch Abfangversuche ein äußerst instabiles Zwischenprodukt (Thromboxan A₂ (TXA₂), t_{1/2} = 30 s) gefunden, das ähnliche Eigenschaften besitzt wie das von *Vane* entdeckte RCS (Abb. 3). Bei der Entstehung der Thromboxan-B₂-Derivate treten Methanol, Ethanol und Natriumazid in Konkurrenz zu H₂O, wodurch die hemiacetalische Hydroxylgruppe durch eine Methoxy-, Ethoxy- bzw. Azidogruppe ersetzt wird. Diese Befunde sind mit der gespannten bicyclischen Struktur in Einklang, die dem Thromboxan A₂ zugeschrieben wird und die – wie erwartet – sehr leicht nucleophil am Acetal-Kohlenstoffatom angegriffen wird, wobei Thromboxan B₂ oder dessen Derivate entstehen (Abb. 3). Diese Struktur für Thromboxan A₂ läßt sich auch mit Befunden vereinbaren, nach denen die Wasserstoffatome an den Kohlenstoffatomen 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14 und 15 der Arachidonsäure und von PGG₂ bei der Umwand-

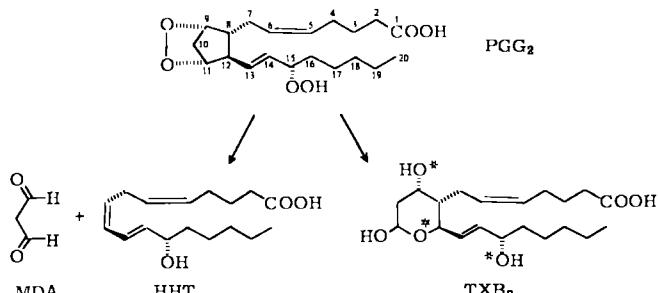


Abb. 2. Hauptmetaboliten von Prostaglandin G₂ (PGG₂) in Thrombocyten: Malondialdehyd (MDA), 12-Hydroxy-5,8,10-heptadecatriensäure (HHT) und Thromboxan B₂ (TXB₂).

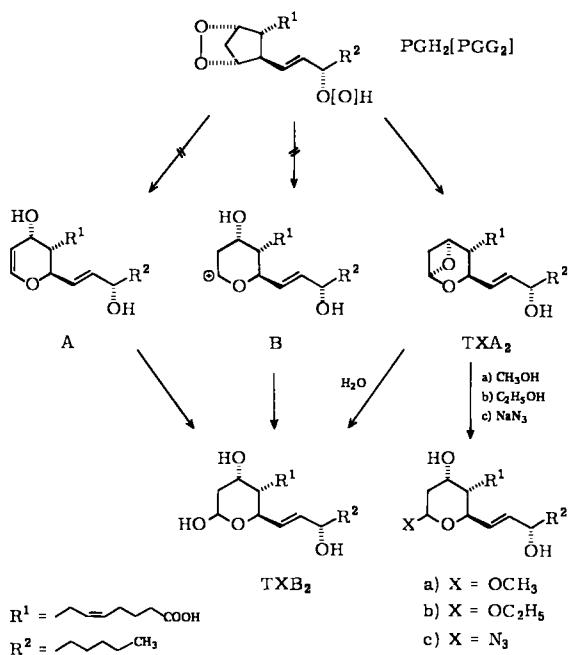


Abb. 3. Thromboxan A₂ (TXA₂): Strukturzuordnung und Auftreten im Stoffwechsel.

lung in Thromboxan B₂ erhalten bleiben. Zugabe von CH₃OD zu Thrombocyten, die mit Arachidonsäure inkubiert wurden, führte zu Mono-O-methylthromboxan B₂, das kein C gebundenes Deuteriumatom enthielt. Aus diesem Grund kann die Dihydropyranstruktur A (Abb. 3) ausgeschlossen werden. Auch das Carbenium-Ion B kommt nicht in Betracht, weil es in wäßrigem Medium nur eine extrem kurze Lebensdauer haben dürfte. Mit dem Eintritt von Thromboxan A₂ in die Klasse der instabilen Zwischenprodukte (Abb. 1) stellt sich die Frage, für welche physiologischen Wirkungen Endoperoxyde und für welche Thromboxane verantwortlich sind.

Endoperoxyde werden jedoch nicht ausschließlich in Thromboxane umgewandelt. Vane et al. fanden kürzlich, daß eine mikrosomale Fraktion aus Arterienwänden Endoperoxyde in eine instabile, bisher unbekannte Substanz überführt, die ursprünglich als PGX^[1] bezeichnet wurde. Dieses neue Prostaglandin erhielt auf der Prostaglandin-Konferenz 1977 in Vail (Colorado) die Bezeichnung PGI₂ (vgl. Abb. 14). Die biologische Aktivität von PGI₂ ist in fast allen Belangen der von Thromboxan A₂ entgegengesetzt. So führt es zu einer starken Hemmung der Thrombocytenaggregation und zu einer Entspannung der glatten Muskulatur. Das PGI₂-bildende Enzym kommt überwiegend in Gefäßendothel vor^[25]. Seine Entstehung in Endothel-Kulturen wird durch mehrere Fettsäurehydroperoxyde (z. B. 15- und 12-Hydroperoxyarachidonsäure aus Thrombocyten, siehe Abb. 1) gehemmt^[26-28].

Obwohl Pace-Asciak und Wolfe^[29] bereits 1971 einen Metaboliten mit PGI₂-Struktur postulierten, wurde die chemische Struktur dieses starken Hemmers der Thrombocytenaggregation erst kürzlich von Johnson et al.^[30] und Corey et al.^[31] ermittelt (Abb. 4). Da diese Struktur zwei Ringe enthält, wurde die Substanz „Prostacyclin“ genannt. Prostacyclin ist in wäßrigen, sauren und neutralen Medien ziemlich instabil und geht in 6-Keto-PGF_{1α}^[32] über, das im Gleichgewicht mit seiner Lactol-Form steht (Abb. 4).

Vane und Moncada berichteten kürzlich^[21], daß Prostacyclin im arteriellen und venösen Gewebe des Menschen über PGG₂ oder PGH₂ aus Arachidonsäure gebildet wird (Abb.

4). Weiter stellten sie eine waghalsige homöostatische Hypothese auf, wonach die Endoperoxyde als Substrate zur Bildung

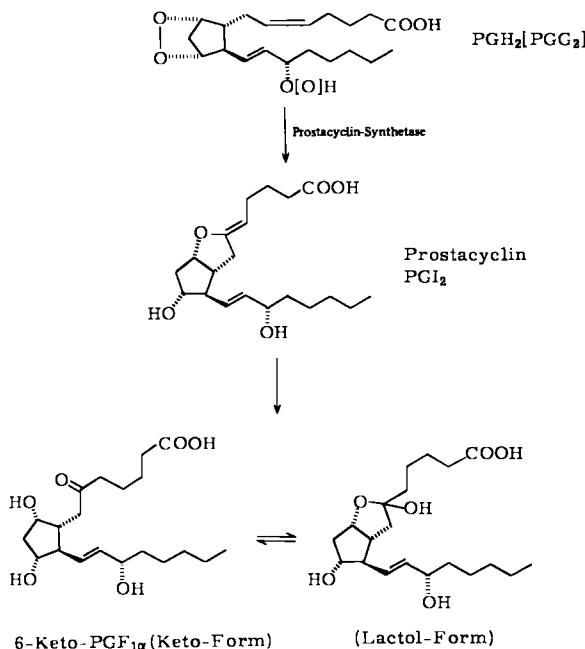


Abb. 4. Biosynthese und Abbau von Prostacyclin (PGI₂, siehe Abb. 14).

zweier labiler Substanzen mit diametral entgegengesetzten biologischen Wirkungen dienen. Thromboxan A₂, das von Thrombocyten erzeugt wird, beschleunigt die Aggregation, während Prostacyclin, das im Gefäßendothel entsteht, die Aggregation hemmt. Die Autoren sind der Ansicht, daß 1. die Bildung von Prostacyclin im Gefäßendothel verhindert, daß sich Thrombocyten an den Gefäßwänden anlagern, 2. Prostacyclin im Normalfall die Thrombenbildung hemmen kann und 3. durch verminderte Prostacyclinsbildung die Entstehung eines normalen hämostatischen Plugs gefördert wird, wenn eine Zellwand beschädigt ist.

Zusätzlich zu seinen Wirkungen auf Thrombocyten kann Prostacyclin eine entscheidende Rolle bei der Verhütung von Magengeschwüren durch Sekretionshemmung, bei der Blutdruckregulierung durch Kontrolle des Gefäßtonus und bei Entzündungen durch die Hemmung der Proteasensekretion aus polymorphkernigen Leukocyten spielen. Diese und eine Reihe weiterer wichtiger physiologischer Prozesse können durch die einander entgegengesetzten Wirkungen von Thromboxan A₂ (TXA₂) und Prostacyclin (PGI₂) gesteuert werden. Wie bei cyclischem AMP und cyclischem GMP könnte man eine ähnliche „entweder-oder“-Hypothese für die diametral entgegengesetzten Wirkungen dieser beiden Substanzen aufstellen, die aus den Endoperoxiden entstehen.

2. Synthesen

Bald nachdem Anfang der siebziger Jahre die Prostaglandinendoperoxide H₂ (PGH₂) und G₂ (PGG₂) isoliert und charakterisiert waren^[14-16] und man erkannt hatte, daß diese Hormone in mehreren Fällen stärker wirken als die ursprünglichen Prostaglandine, wurden Entwurf und Synthese stabiler Analoga dieser Moleküle eine vordringliche Aufgabe. Die ersten Prostaglandinendoperoxid-Analoga konnten bereits 1975 synthetisiert werden. Das Interesse an diesem Gebiet verstärkte sich noch durch die Isolierung der Thromboxane 1975 (Sa-

muelsson et al.^[22]) und des Prostacyclins 1976 (Vane et al.^[1]) sowie durch die Entdeckung ihrer einzigartigen biologischen Wirkungen. Bis Juli 1977 waren noch keine Synthesen der Prostaglandinendoperoxide H₂ und G₂ und des Thromboxans A₂ bekannt. Die wichtigsten Synthesen von Prostaglandinen-doperoxid-Analoga, Thromboxan B₂ und Prostacyclinen sollen im folgenden diskutiert werden.

2.1. Prostaglandinendoperoxid-Analoga

Mit am Anfang der mitreißenden Entwicklung dieses Forschungsgebietes stand das 9,11-Azo-PGH₂-Analogon (8), ein sehr wirksamer und stabiler biologischer Imitator der Prostaglandinendoperoxide. Die erste Synthese dieses Moleküls wurde von Corey et al.^[33] durchgeführt (Abb. 5). Sie ging vom Prostaglandin-A₂-Derivat (1) aus, das in beliebigen Mengen aus der Koralle *Plexaura homomalla* gewonnen werden kann^[34].

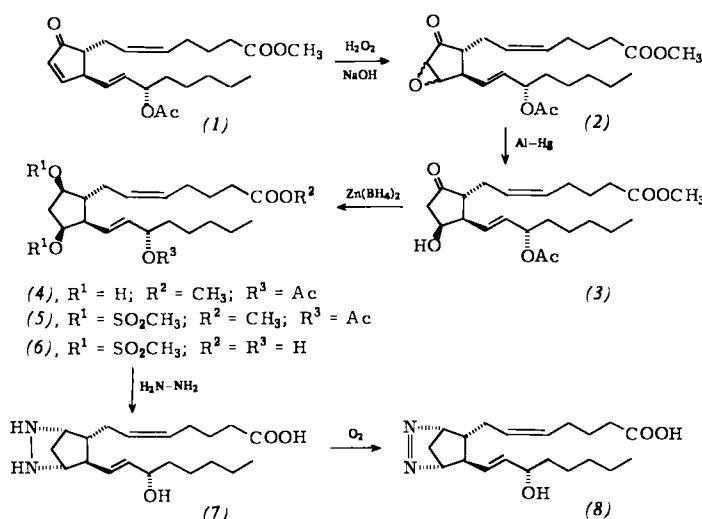


Abb. 5. Synthese des 6,9-Azo-PGH₂-Analogon (8) aus dem PGA₂-Derivat (1).

Das Methylesteracetat (1) wurde zuerst im Alkalischen mit Wasserstoffperoxid in eine Mischung der α - und β -Epoxide (2) und anschließend mit Aluminiumamalgam in ein Gemisch der 11 α - und 11 β -Hydroxy-9-oxo-Verbindungen umgewandelt, aus dem sich das β -Isomer (3) durch Chromatographie mit 29 % Ausbeute isolieren ließ^[35]. Die Reduktion der 9-Oxo-Gruppe gelang mit Zn(BH₄)₂, wobei überwiegend das Diol (4) entstand, aus dem durch Mesylierung [zu (5)] und anschließende alkalische Hydrolyse das Dimesylat der Hydroxy-

säure (6) erhalten wurde. 12stündige Behandlung des Dimesylats (6) mit überschüssigem Hydrazin in *tert*-Butanol/Ethanol (3 : 1) unter Rückfluß ergab das Hydrazin-Derivat (7), welches sich ohne Isolierung durch Oxidation mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat als Katalysator in das Azo-PGH₂-Analogon (8) überführen ließ.

Dieses Azo-PGH₂-Analogon (8) fand großes Interesse, weil es sehr stabil ist und in seiner Wirkung den Prostaglandinendoperoxiden sehr nahe kommt. Die Nachfrage nach dieser Substanz gab Anlaß zu weiteren synthetischen Arbeiten. 1976 berichteten Corey et al.^[36] über eine Totalsynthese des Racemats dieser Verbindung (Abb. 6). Das Schlüsselzwischenprodukt (9) wurde aus Diethyl-azodicarboxylat- und Methyl-cyclopentadiencarboxylat-Dimeren durch 50stündiges Erhitzen in Chlorbenzol auf 125 °C erhalten. Unter diesen Bedingungen findet eine Retro-Diels-Alder-Reaktion der Dimere zu den Monomeren statt; gleichzeitig bilden sich Kreuzaddukte. Beide Reaktionen sind reversibel und werden thermodynamisch kontrolliert, so daß der ungesättigte Ester (9) in guter Ausbeute entsteht.

Mit Cupraten erhielt man aus (9) nicht die gewünschten Produkte, sondern es fand eine β -Elimination der Stickstoffbrücke statt. Die Addition von Nitromethan zur Nitroverbindung (10) gelang jedoch unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen. Der Aldehyd (11), den man durch Hydrolyse mit Kaliumhydroxid, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Oxidation mit Kaliumpermanganat aus (10) erhielt, wurde nach der Standardmethode von Emmons-Horner in das Enon (12) übergeführt, welches mit einer speziellen Lithium-Verbindung reduziert und als Tetrahydropyranylether (13) (Mischung der C-15-Epimere) geschützt wurde. Verbindung (13) wurde verseift und die Säure mit Ethylformiat in das entsprechende gemischte Anhydrid übergeführt, welches anschließend mit NaBH₄ zum Alkohol (14) reduziert wurde. Behandlung von (14) mit einer starken Base und anschließende Oxidation mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat als Katalysator führte zur Azo-Verbindung (15). Oxidation zum Aldehyd (16) und anschließende Kondensation mit Methoxymethylen(triphenyl)phosphoran ergab den Enoether (17). An den Aldehyd (18), der aus (17) unter neutralen Bedingungen entstand [$Hg(OAc)_2/KI$], wurde die fehlende Seitenkette nach Wittig angelagert. Veresterung von (19) mit Diazomethan und Entfernung der Tetrahydropyranylgruppe ergaben den Methylester (20) als Gemisch der 15 α - und 15 β -Isomere, das sich chromatographisch trennen ließ. Der 15 α -Alkohol lieferte durch basische Hydrolyse das racemische 9,11-Azo-PGH₂-Analogon (8), während das 15 β -Epimer mit der

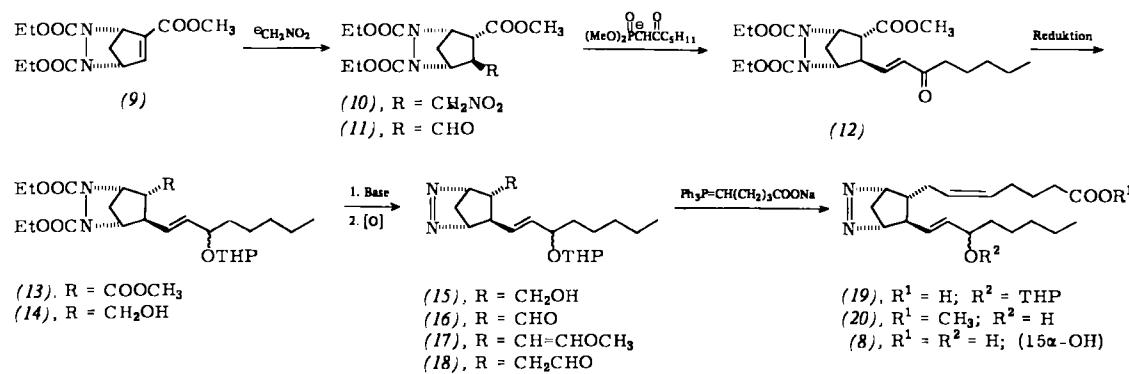


Abb. 6. Totalsynthese des 6,9-Azo-PGH₂-Analogon (8). Die Reduktion wurde mit Li-Selectrid (Li-Tri-sec-butylhydridoborat) durchgeführt.

Kaliumhyperoxid/[18]Krone-6-Methode^[37] über das Mesylat mit hoher Ausbeute in das gewünschte Isomer (8) übergeführt wurde.

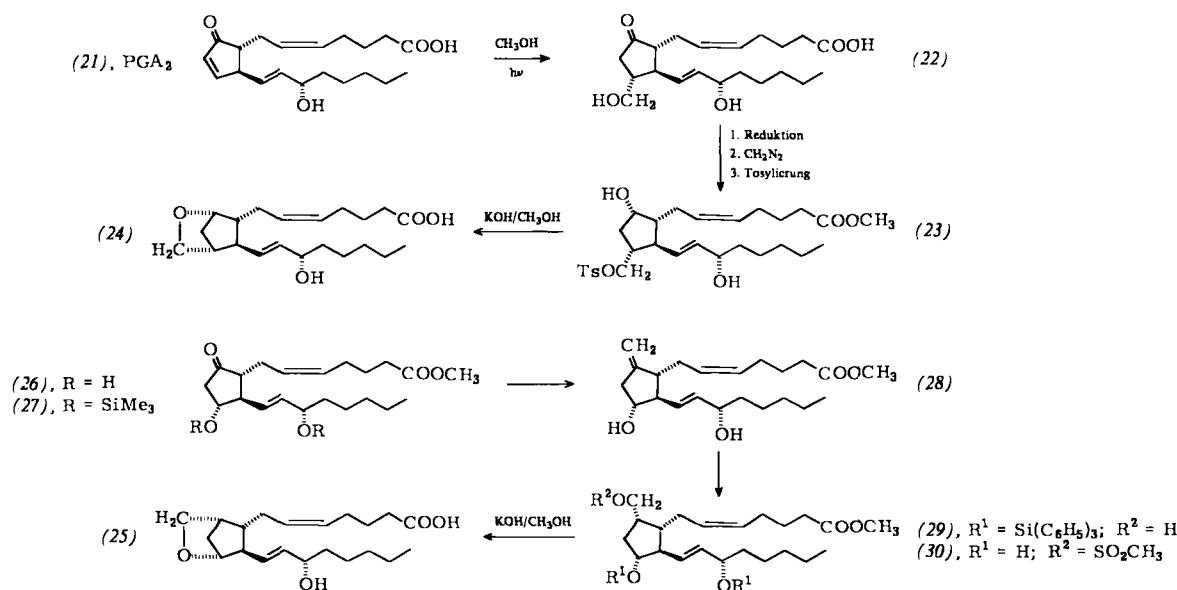


Abb. 7. Synthese der Epoxymethano-PGH₂-Analoga (24) und (25).

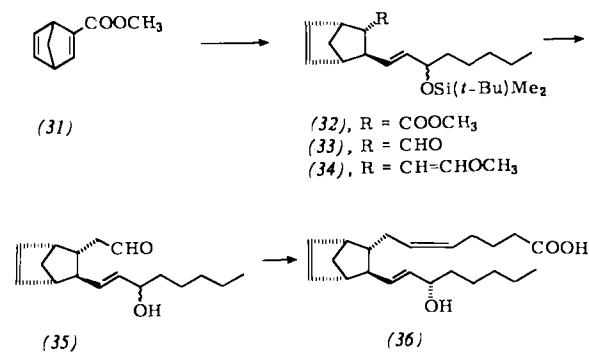


Abb. 8. Synthese des 9,11-Etheno-PGH₂-Analogon (36).

1975 beschrieb Bundy (Upjohn, USA)^[38] die stabilen PGH₂-Analoga (24) und (25) (Abb. 7). Für die Synthese von (24) wird eine interessante, durch Benzophenon sensibilisierte Photooxidation von Methanol an PGA₂ (21) ausgenutzt. Das Hauptprodukt dieser Reaktion^[39], das Keton (22), wurde mit Lithium-perhydro-9b-boraphenylhydrid selektiv zur 9α-Hydroxyverbindung reduziert, anschließend mit Diazomethan verestert und an der primären Hydroxylgruppe zum Tosylat (23) umgesetzt. Behandlung mit wäßrig-methanolischem Kaliumhydroxid führte zum gewünschten PGH₂-Analogon (24). Die Synthese des Isomers (25) (Abb. 7) geht vom PGE₂-Methylester (26) aus. (26) wurde durch Umsetzung seines 11,15-Bis(trimethylsilyl ethers) (27) mit N-Methylphenylsulfonimidoylmethyl-magnesiumchlorid und anschließende reduktive Eliminierung (Al-Hg) des intermediär auftretenden β-Hydroxysulfoximids in das 9-Methylen-Derivat (28) übergeführt. Nach Schutz der Hydroxylgruppen in (28) als Triphenylsilyl-ether und selektiver Hydroborierung des exocyclischen Methylen mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) wurde der primäre Alkohol (29) erhalten, der nach Mesylierung und Entfernung der Silylgruppen das Monomesylat (30) ergab. Behandlung von (30) mit wäßrig-methanolischem Kaliumhydroxid führte zum PGH₂-Analogon (25).

Später wurde das 9,11-Etheno-PGH₂-Analogon (36) synthetisiert und auf seine physiologischen Eigenschaften hin untersucht (Abb. 8). Die erste Totalsynthese dieser stabilen und

den Prostaglandinendoperiden biologisch ähnlichen Substanz stammt von Corey et al.^[40]. Diese Autoren gingen vom Addukt aus Cyclopentadien und Propargylsäure-methylester (31) aus. (31) bildet mit dem gemischten Cuprat-Reagens aus (\pm)-trans-3-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-octenyllithium und dem 1-Pentinylkupferhexamethylphosphortriamid-Komplex unter konjugierter Addition (von der exo-Seite) Verbindung (32). Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) lieferte eine Mischung aus dem Aldehyd (33) und dem entsprechenden Alkohol, die mit Pyridiniumchlorochromat zum reinen Aldehyd (33) umgesetzt wurde. Kondensation

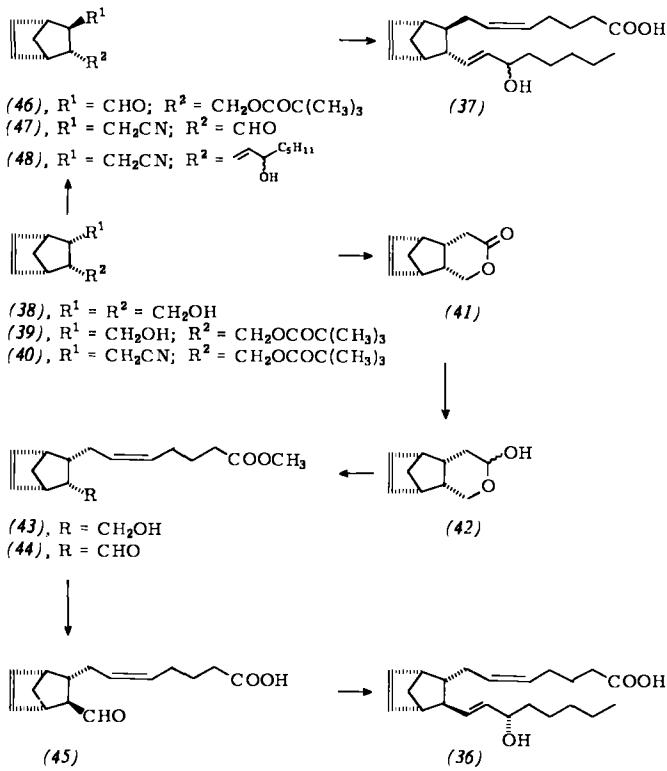


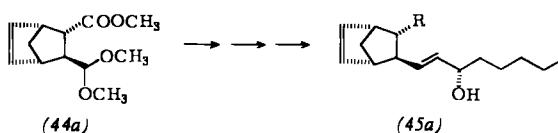
Abb. 9. Synthese der Etheno-PGH₂-Analoga (36) und (37).

dieses Aldehyds mit Methoxymethylen(triphenyl)phosphoran führte zum Enolether (34), der mit Säure in den Hydroxyaldehyd (35) überging. Die 15α - und 15β -Epimere von (35) wurden nach chromatographischer Trennung einzeln durch Kondensation mit dem Natriumsalz von 4-Carboxybutyl(triphenyl)phosphoran in das PGH₂-Analogon (36) bzw. in dessen 15β -Epimer übergeführt. Das 15β -Hydroxy-Isomer ließ sich nach der Kaliumhyperoxid-Methode^[37] in das 15α -Hydroxy-Isomer umwandeln. So wurde durch Veresterung (CH_2N_2), Überführung in das 15-Mesylat und Behandlung mit überschüssigem Kaliumhyperoxid in Gegenwart von [18]Krone-6 eine vollständige Epimerisierung an C-15 erzielt. So erhält man also das sterisch einheitliche Epimer (36), das dem natürlichen Epimer entspricht.

Einen zweiten Weg zum 6,9-Etheno-PGH₂-Analogon (36) fand eine japanische Gruppe^[41], die auch das 8,12-Epimer (37) erhielt. Die Synthese von (36) und (37) (Abb. 9) ging von Norbornen-Addukten aus. Eine OH-Gruppe des *cis*-Diols (38) wurde mit Pivaloylchlorid acyliert und der entstandene Monoester (39) über sein Tosylat in den Cyanoester (40) übergeführt. Hydrolyse von (40) und anschließende Behandlung mit Salzsäure lieferte das Lacton (41), welches mit DIBAH zum Lactol (42) reduziert wurde. Die obere Seitenkette des Prostaglandins wurde in üblicher Weise nach Wittig eingeführt^[42]. Anschließende Veresterung mit Diazomethan ergab den Alkohol (43). Dieses Zwischenprodukt wurde nach Collins zum Aldehyd (44) oxidiert. Durch Epimerisierung mit Pyridin/Essigsäure in Benzol unter Rückfluß entstand daraus der *exo*-Aldehyd (45). Einführung der unteren Seitenkette in (45) nach bekannten Methoden^[42] lieferte das PGH₂-Analogon (36).

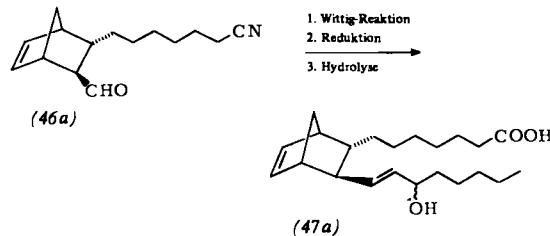
Das 8,12-*epi*-Etheno-PGH₂-Analogon (37) lässt sich analog herstellen^[41] (Abb. 9). Der Alkohol (39) wurde mit Collins-Reagens oxidiert und der erhaltene Aldehyd zu (46) epimerisiert; (46) ergab nach Reduktion, Tosylierung und Cyanierung sowie anschließender Freisetzung des Alkohols und Oxidation den *endo*-Aldehyd (47). Emmons-Horner-Kondensation und anschließende Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ lieferte (48) als Diastereoisomeren-Gemisch. Reduktion der Cyangruppe mit DIBAH und Reaktion des erhaltenen Aldehyds mit dem passenden Ylid^[42] führten zu (37), welches als Mischung der C-15-Epimere anfiel.

Mehrere Prostaglandinendoperoxid-Analoga (45a) wurden von einer britischen Gruppe^[43] (ICI) synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität untersucht. Der bekannte Bicyclo-[2.2.1]-heptencarbonsäureester (44a)^[44], der bereits die erforderlichen funktionellen Gruppen in der richtigen sterischen Anordnung enthält, wurde nach gängigen Methoden der Prostaglandinsynthese in mehrere analoge Verbindungen (45a) übergeführt, deren obere Seitenkette (R) abgewandelt war.



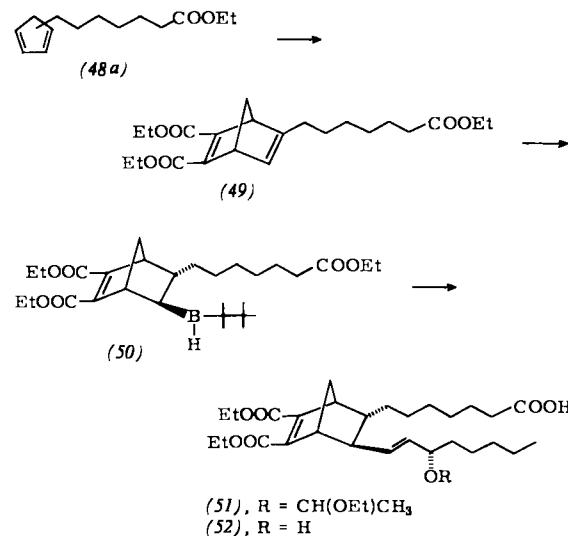
Das 9,11-Etheno-PGH₁-Analogon (47a) war das erste synthetisch erhaltene Prostaglandinendoperoxid-Analogon. Es wurde bereits 1971 von Corey et al.^[45] erwähnt, die die beiden 15-Diastereoisomere in ihren racemischen Formen aus dem Hauptprodukt (46a) der Diels-Alder-Reaktion von Cyclo-

tadien und *trans*-9-Formyl-8-nonennitril herstellten. Kondensation des Aldehyds (46a) mit Dimethyl-2-oxoheptylphos-

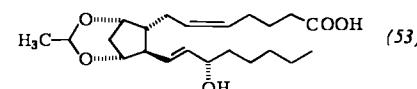


phonat und anschließende Reduktion des erhaltenen Enons mit NaBH_4 führte – wie erwartet – zu den beiden 15-epimeren Alkoholen. Basische Hydrolyse der Nitrilfunktion ergab die beiden Diastereoisomeren von (47a) in hoher Gesamtausbeute.

Kürzlich wurde auch das Prostaglandinendoperoxid-Analogon (52) beschrieben^[46], allerdings ohne biologische Daten. Seine Synthese ging von den alkylierten Cyclopentadien-Isomeren (48a) aus, die in einer Diels-Alder-Reaktion mit Diethyl-acetylenedicarboxylat als Hauptprodukt das Bicyclo-[2.2.1]-heptadien-Derivat (49) ergaben. Hydroborierung mit Thexylboran führte zum Zwischenprodukt (50), das bei sukzessiver Umsetzung mit 3-(α -Ethoxyethoxy)-1-octin, Natriumhydroxid und Iod zu (51) als Isomerengemisch führte. Abspaltung der Ethoxyethylgruppe mit Säure und anschließende Hochdruckflüssigkeitschromatographie lieferten reines (52) und dessen 15-Epimer.



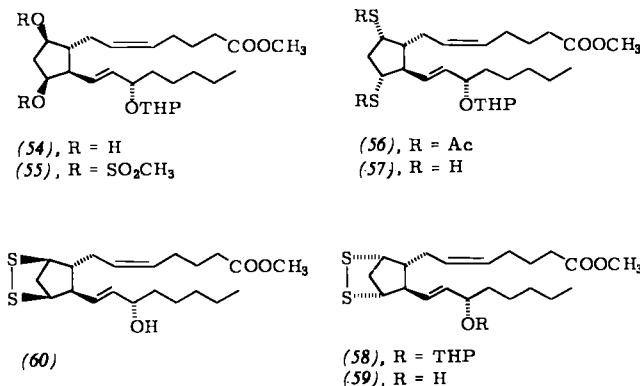
Dieselbe Gruppe^[47] berichtete über die Synthese und die biologischen Eigenschaften von Prostaglandin-F_{2 α} (PGF_{2 α})-acetal (53) (zwei Diastereoisomere), das sie aus PGF_{2 α} und Acetaldehyd in Gegenwart von 0.1 % HCl erhielt.



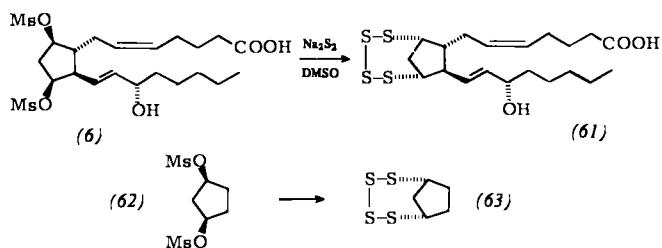
Kürzlich beschrieben Hayashi et al.^[48] (Ono Co.) den Methylester (59) des Endodisulfid-Analogon von PGH₂ und dessen 9,11-Epimer.

Die Synthese von (59) ging vom 9 β ,11 β -Diol (54) aus, das zu (55) dimesyliert und dann mit überschüssigem Natriumthioacetat in das Bis(thioacetat) (56) umgewandelt wur-

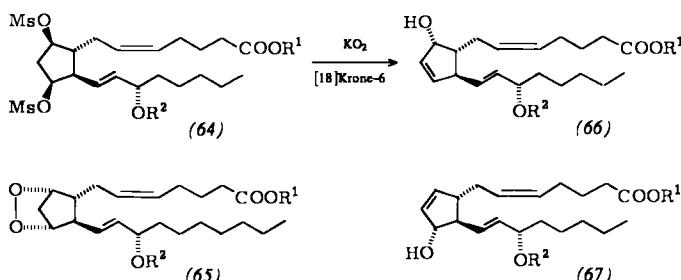
de. Entfernung der Acetylgruppen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat in Methanol und anschließende Oxidation des Di-thiols (57) mit Mangandioxid bei tiefer Temperatur lieferten das Disulfid (58). Der Methylester (59) des Disulfid-PGH₂-Analogen wurde durch Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppe mit schwacher Säure erhalten. Das 9β,11β-Dithio-Analogon (60) von PGH₂ wurde auf ähnliche Weise synthetisiert, und zwar ausgehend vom 15-Tetrahydropyranylether des PGF_{2α}-Methylesters^[48].



Die Reaktion von Dinatriumdisulfid mit der Dimesyloxy-hydroxsäure (6) und anschließende Oxidation mit Luftsauerstoff lieferte das 6,9-Endotetrasulfid-Analogon (61)^[49] von PGH₂. Interessanterweise verhält sich dieses neue PGH₂-Analogon mit der sperrigen 9,11-Brücke sehr ähnlich wie die Prostaglandinendoperoxide^[49]. In derselben Weise wurde der als Ausgangsstoff interessante Bicyclus (63) aus 1,3-Cyclopentylendimesylat (62) hergestellt^[49].

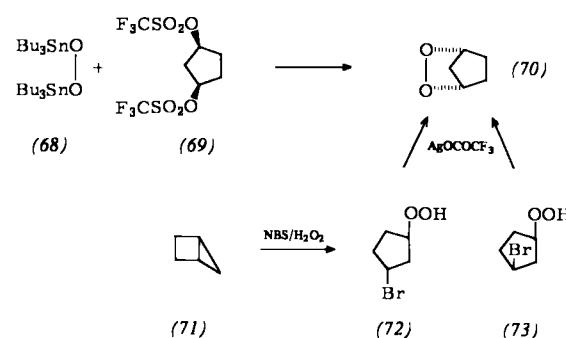


Bis jetzt sind die beiden Prostaglandinendoperoxide H₂ und G₂ immer noch nicht synthetisch zugänglich. Versuche^[50], ein PGH₂-Derivat wie (65) aus dem Dimesylat (64), R¹ = CH₃, H; R² = Ac, Si(t-Bu)Me₂, H, durch Verdrängen der Mesylatgruppe mit Hyperoxid herzustellen, schlugen vermutlich wegen der recht drastischen Bedingungen dieser Methode fehl. Stattdessen bildeten sich die beiden isomeren Allylalkohole (66) und (67); möglicherweise sind aber auch kleine Mengen PGH₂ entstanden.



Jüngste Berichte über schonendere synthetische Methoden zur Herstellung von Endoperoxiden haben der Forschung

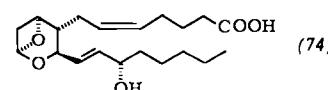
neuen Auftrieb gegeben. So entwickelten Salomon und Salomon eine neuartige Synthese von Dialkylperoxiden mit Bis(*tri-n*-butylzinn)peroxid (68)^[51], welche sie zur Herstellung von 2,3-Dioxabicyclo[2.2.1]heptan (70), dem gespannten bicyclischen Peroxidkern der Prostaglandinendoperoxide, verwendeten^[52]. Diese Autoren erhielten aus dem Bis(triflat) (69) und (68) im Vakuum beim Abfangen der flüchtigen Produkte bei -78 °C in 13% Ausbeute den Bicyclus (70). Porter und Gilmore^[53] entwickelten ebenfalls ein schonendes Verfahren, mit



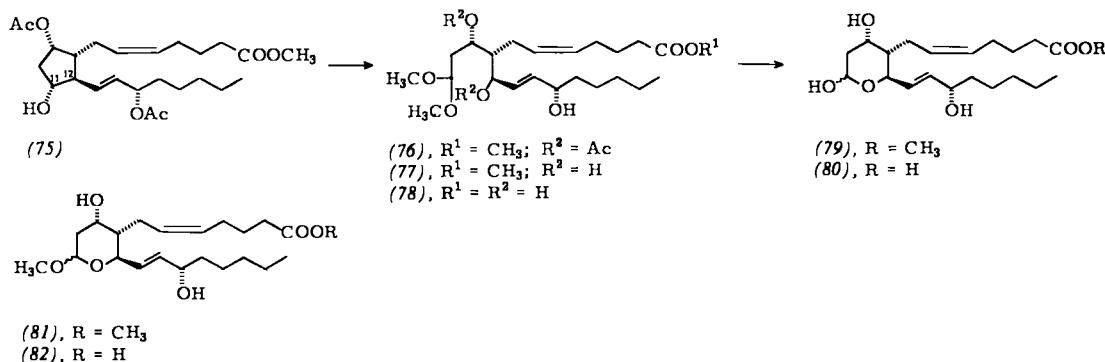
dem sie das bicyclische Ausgangsendoperoxid (70) aus Bicyclopentan (71) herstellen konnten. Aus (71) erhielten sie mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart von 98proz. Wasserstoffperoxid in Ether bei -41 °C als Hauptprodukte die Bromhydroperoxide (72) und (73) (1:1). Behandlung der *trans*-Verbindung (72) mit Silbertrifluoracetat führte quantitativ zu 2,3-Dioxabicyclo[2.2.1]heptan (70). Das *cis*-Isomer (73) reagiert viel langsamer und mit geringerer Ausbeute zu (70).

2.2. Thromboxane

Während bisher weder das labile Thromboxan A₂ (74) noch ein Analogon synthetisiert werden konnte, gibt es bereits viele Arbeiten über die Herstellung des stabilen Thromboxans B₂ (80). Dazu gehören Partialsynthesen aus Prostanoid-Vorstufen, Totalsynthesen und Synthesen aus optisch aktiven Monosacchariden.



Die ersten Synthesen von Thromboxan B₂ wurden von der Upjohn-Gruppe 1976 entwickelt. Schneider und Morge^[54] wiesen einen eleganten und recht kurzen Weg zum Thromboxan B₂ (80), der vom 9,15-Diacetoxy-PGF_{2α}-methylester (75) ausgeht. Der Schlüsselschritt dieser Synthese war eine regioselektive Spaltung des Cyclopantanringes mit Bleitetraacetat, die durch die Homoallylkoholgruppierung erleichtert wurde. Die Spaltung der 11,12-Bindung führte so zu einem instabilen Aldehyd, der mit Trimethylorthoformiat und Pyridinhydrochlorid in Methanol als Dimethylacetal (76) geschützt wurde. Während mit Natriummethanolat/Methanol aus (76) der Trihydroxyester (77) entstand, führte die Hydrolyse mit wäßriger Lauge zur Trihydroxysäure (78). Behandlung von (77) mit Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (4:2:1) ergab eine Mischung aus Thromboxan-B₂-methylester (79) und dessen cyclischem Methylacetal (81). Säurehydrolyse von (78) mit Tetrahydrofuran/Wasser/85proz. Phosphorsäure (12:10:1) lie-



ferte als Hauptprodukt kristallines Thromboxan B₂ (80) neben dem Methylacetal (82).

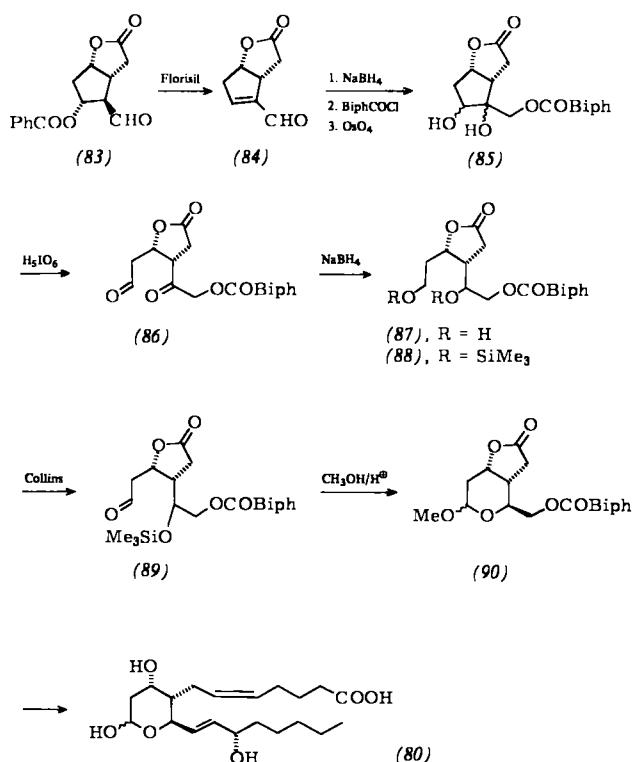


Abb. 10. Synthese von Thromboxan B₂ (80) aus dem bicyclischen Lacton (83).

Die Upjohn-Gruppe^[55] fand einen zweiten Weg zur Herstellung von Thromboxan B₂ (80), welcher von der Prostanoid-Vorstufe (83) ausgeht (Abb. 10). Behandlung von (83) mit

Florisil lieferte (84), das mit NaBH_4 reduziert wurde. Das Reaktionsprodukt wurde als 4-Biphenylcarboxylat mit Osmiumtetroxid zu (85) hydroxyliert. Dieses Diol wurde mit Paraperiodsäure zum recht instabilen Aldehyd (86) oxidiert, der sich direkt mit NaBH_4 zu (87) reduzierten ließ. Der Bis(trimethylsilyl)ether (88) von (87) wurde partiell nach Collins zum Aldehyd (89) oxidiert, aus dem durch Behandlung mit Säure in Methanol das Acetal (90) entstand. (90) wurde nach den üblichen Methoden der Prostaglandinchemie^[42] in Thromboxan B₂ (80) übergeführt.

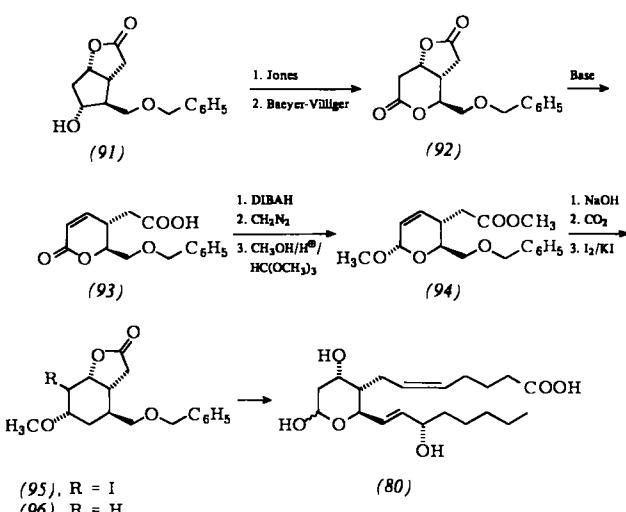


Abb. 11. Synthese von Thromboxan B₂ (80) aus dem bicyclischen Lacton (91).

Von der Upjohn-Gruppe wurde noch eine weitere Thromboxan-B₂-Synthese entwickelt^[56], die vom Prostanoid-Zwischen-

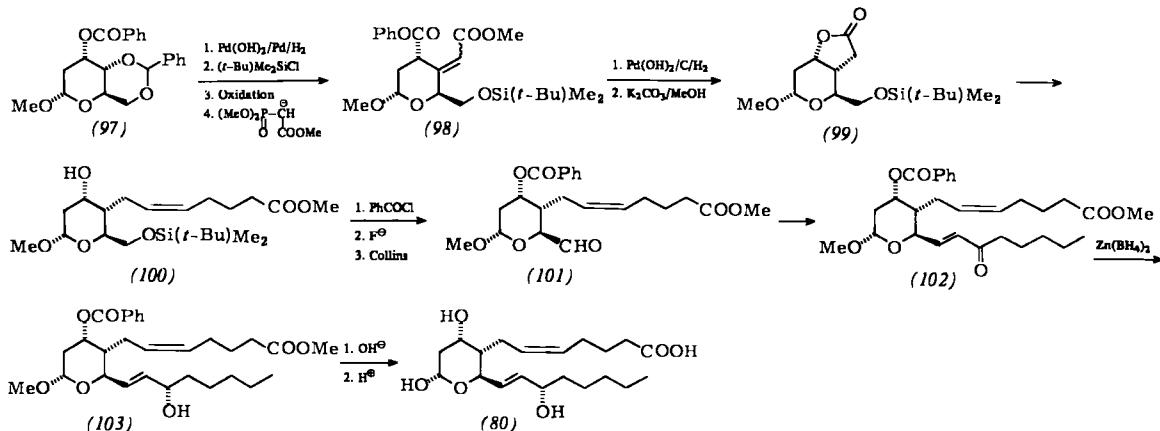


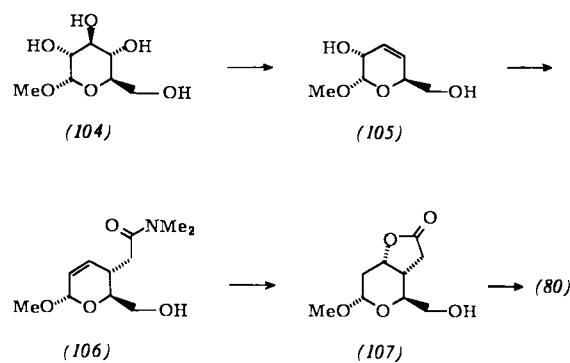
Abb. 12. Synthese von Thromboxan B₂ (80) aus dem Zuckerderivat (97).

produkt (91) ausging (Abb. 11). Oxidation nach Jones und anschließende Baeyer-Villiger-Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoësäure ergaben das Dilacton (92), das durch Behandlung mit Basen in (93) überging. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH), Veresterung mit Diazomethan und Behandlung mit Chlorwasserstoff und Trimethylorthoformiat in Methanol lieferte (94) als Hauptprodukt. (94) wurde durch Verseifung, Behandlung mit Iod sowie reduktive Abspaltung des Iods aus dem intermediär entstandenen Iodlacton (95) mit Tri-*n*-butylzinnhydrid in das γ -Lacton (96) übergeführt, das anschließend nach bekannten Methoden der Prostaglandinchemie in Thromboxan B₂ (80) umgewandelt wurde.

Kanadische Chemiker^[57] haben eine stereospezifische Totalsynthese von kristallinem Thromboxan B₂ aus D-Glucose entwickelt, welche die funktionellen Gruppen und die Stereochemie dieses Zuckers geschickt ausnutzt (Abb. 12).

Das aus D-Glucose leicht zugängliche Derivat (97) lieferte nach Hydrogenolyse, selektiver Silylierung der primären Hydroxylgruppen mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid, Oxidation der sekundären Hydroxylgruppen und anschließende Kondensation mit dem aus Trimethylphosphonoacetat mit Kalium-*tert*-butanolat freigesetzten Anion in hoher Gesamtausbeute die Verbindung (98) als Mischung ihrer geometrischen Isomere. Hydrierung der Doppelbindung und Entfernung der Benzoylgruppe ergaben das γ -Lacton (99), das nach dem von Corey beschriebenen Verfahren mit Seitenketten versehen wurde.

Corey et al.^[58] bedienten sich ebenfalls der Zuckerchemie zur Herstellung von Thromboxan B₂ (80) auf einem einfachen und stereochemisch kontrollierten Weg. Diese Synthese geht vom optisch aktiven α -Methyl-D-glucosid (104) aus, das sich in bekannter Weise^[59] sehr gut in das ungesättigte Derivat (105) überführen ließ. Claisen-Umlagerung von (105) durch Erhitzen mit überschüssigem *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylaminol in Diglyme führte stereospezifisch zum Dimethylamid (106). Durch Behandlung mit Iod entstand daraus leicht das Iodlacton, das mit Tributylzinnhydrid zum Hydroxylacton (107) deiodiert wurde, welches bereits früher zur Synthese von Thromboxan B₂ (80) herangezogen worden war^[54–57].



Eine Totalsynthese von (\pm)-Thromboxan B₂ (80), welche nicht von einem Prostanoid ausgeht, stammt von Corey et al.^[60] (Abb. 13). Das Enon (108) wurde mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)/Allylbromid zu (109) alkyliert, dessen Lithiumenolat mit dem Aldehyd (110) zu (111) kondensiert wurde. Abspaltung der Tetrahydropyranolgruppe aus diesem Zwischenprodukt führte zu (112), welches im Sauren zu (113) cyclisierte. Das geschützte Derivat (114) lieferte bei der Reduktion mit NaBH₄ eine Mischung diastereomerer Alkohole, aus der nach hydrolytischer Abspaltung der Thioketalfunktion mit Silberverbindungen das Lacton (115) isoliert werden konnte. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) und anschließende Behandlung mit Bortrifluorid in Methanol ergaben das cyclische Acetal (116). Abspaltung der terminalen Methylengruppe durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Osmiumtetroxid/Pyridin (zwecks Bildung des Diols) und Natriumperiodat führte zum Lactol (117). Die weiteren Syntheseschritte bestanden in der Kondensation von (117) mit dem Standard-Wittig-Reagens^[42] und anschließender Behandlung mit einem Gemisch aus 85proz. Phosphorsäure, Wasser und Tetrahydrofuran (1 : 10 : 10) sowie chromatographischer Trennung des Thromboxans B₂ (80) von seinem 15-Epimer. 15-*epi*-Thromboxan B₂ wurde durch a) Methylester-methylacetalbildung, b) selektive Mesylierung der 15-Hydroxylgruppe, c) Kaliumhyperoxid/[18]Krone-6-Behandlung zwecks Konfigurationsumkehr an C-15 und d) Abspaltung der Schutzgruppe in Thromboxan B₂ (80) übergeführt.

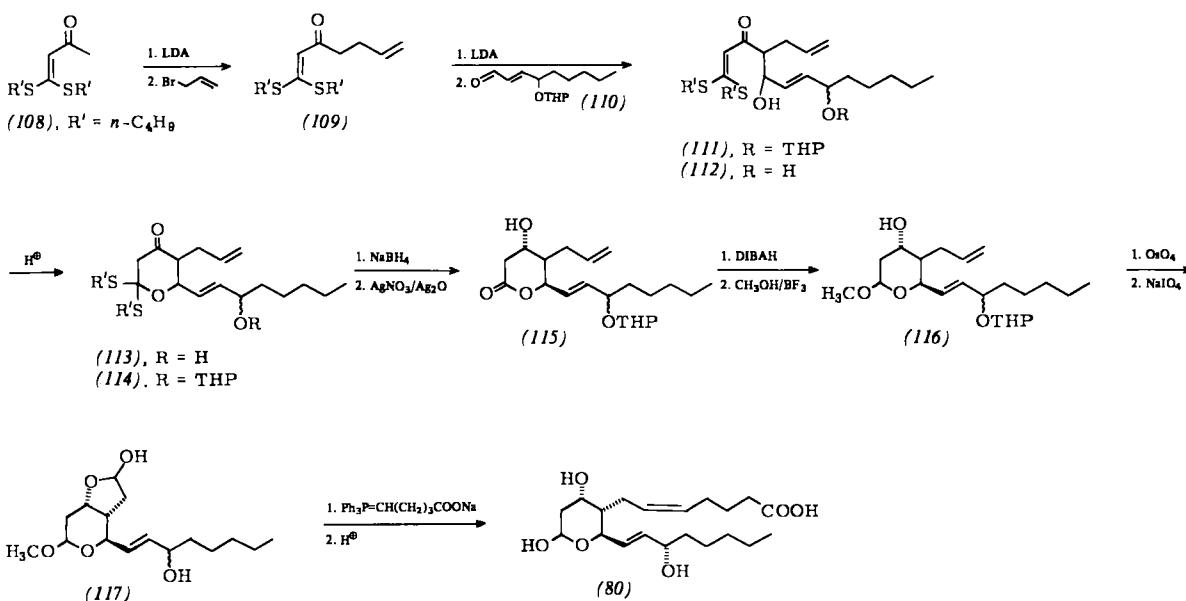


Abb. 13. Totalsynthese von Thromboxan B₂ (80) nach Corey et al.

2.3. Prostacycline

Die einzigartige Rolle des Prostacyclins in biologischen Prozessen und sein sehr geringes Vorkommen in der Natur weckten sehr früh den Wunsch, diese Substanz chemisch zu synthetisieren. Corey berichtete als erster über die Bestätigung der Prostacyclin-Struktur durch Synthese^[31]. Wir entwickelten einen einfachen und brauchbaren Herstellungsweg^[61] für dieses ziemlich instabile Molekül, durch den es in großer Menge in Form haltbarer basischer Lösungen zugänglich wurde. Mit diesen Lösungen sind eingehende biologische Untersuchungen möglich geworden. Der Upjohn-Gruppe^[29a] sowie Hayashi^[62] gelang ebenfalls die Synthese von Prostacyclin und dessen (5E)-Isomer. Im folgenden soll näher auf die Herstellung von Prostacyclin und dessen Analoga eingegangen werden.

Es war bekannt, daß elektrophile Reagentien wie Phenylselenchlorid (PhSeCl) und Halogene leicht zur Cyclisierung von PGF_{2α}-Derivaten führen, wobei sich unter Ringschluß zwischen C-6 und dem Sauerstoffatom an C-9 in hoher Ausbeute fünfgliedrige cyclische Ether bilden. Diese Reaktion ermöglichte uns^[61, 63] und anderen^[29a, 31, 65] die Herstellung von Prostacyclin (118) sowie einer Reihe ähnlicher Verbindungen.

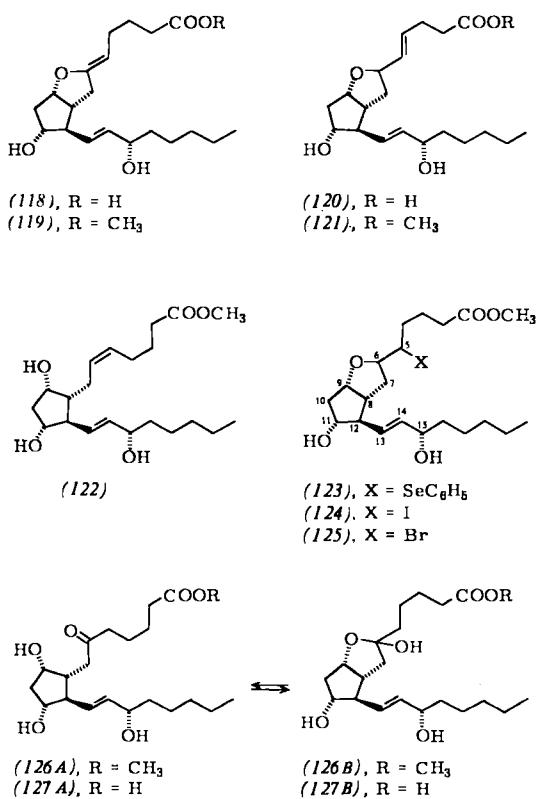


Abb. 14. Zur Synthese von Prostacyclin (118) und (4E)-Isoprostacyclin (120).

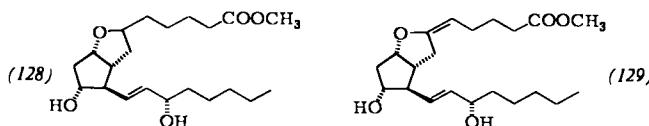
Abbildung 14 liefert Angaben zur Synthese von Prostacyclin (118) und seinem Isomer (120) [(4E)-Isoprostacyclin]. Aus der natürlichen Form des Prostaglandin-F_{2α}-methylesters (122) bildete sich bei Behandlung mit PhSeCl^[64] in Dichlormethan bei -78°C der Phenylselenoether (123) in 80 % Ausbeute als Diastereoisomeren-Mischung. Ähnlich reagierte Iod mit (122) in 96 % Ausbeute zum Iodether (124) (Mischung der Diastereoisomeren im Verhältnis 90:6). Mit Brom erhielt man eine ähnliche Mischung der Bromether (125), wenn auch in geringerer Ausbeute. Diese regio- und chemospezifischen Ringbildungen waren aus sterischen Gründen und aufgrund

von Nachbargruppen-Beteiligungen zu erwarten. Umwandlung des Phenylselenoethers (123) mit Wasserstoffperoxid in das entsprechende Selenoxid und die erwartete anschließende *syn*-Eliminierung vom Sauerstoff weg führten unter Bildung einer *trans*-Doppelbindung zum Methylester (121) (95 %) von (4E)-Isoprostacyclin. Hydrolyse von (121) mit Basen ergab (4E)-Isoprostacyclin (120) in quantitativer Ausbeute. HI-Abspaltung unter milden Bedingungen mit Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol bei 75°C (30 min) aus jeweils einem der Isomeren des Iodethers (124) oder aus einer Mischung der beiden Isomeren führte in praktisch quantitativer Ausbeute zum Prostacyclinemethylester (119). Dieselbe Umwandlung (124) → (119) gelingt auch mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) in Toluol bei 110°C (30 min). Mit Natriummethanolat in wasserfreiem Ethanol entsteht der Ethylester des Prostacyclins. Mit 95proz. Alkohol als Lösungsmittel erhält man bei dieser Reaktion Prostacyclin (118) als Natriumsalz. Diese basisch-ethanolischen Prostacyclinlösungen sind bei Raumtemperatur längere Zeit stabil und können direkt für biologische Untersuchungen verwendet werden.

Somit lassen sich durch die Wahl des elektrophilen Reagens, mit dem die Bildung des sauerstoffhaltigen Ringes bewirkt wird, selektiv und in hoher Ausbeute entweder Prostacyclin (118) oder (4E)-Isoprostacyclin (120) (zwei C-6-Epimere) herstellen. Beide Reaktionen verlaufen auf kurzen und einfachen Wegen. Reduktive Entfernung der Phenylselenogruppe (oder des Iods) mit Tributylzinnhydrid führt in 90 % Ausbeute zum Ester (128) (zwei C-6-Epimere)^[66].

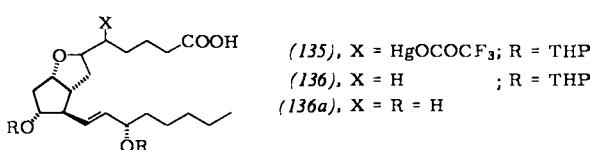
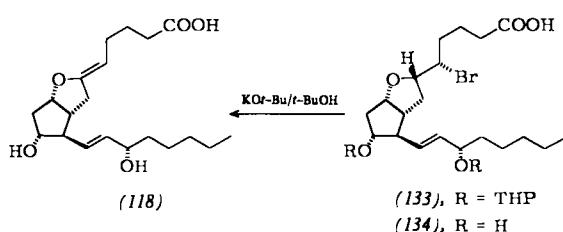
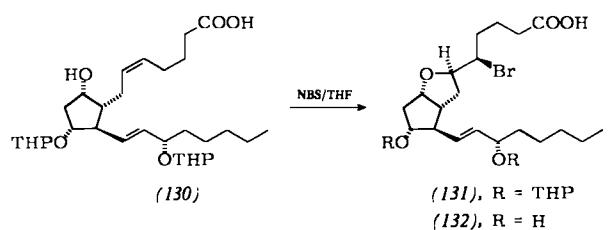
Während der Prostacyclinemethylester (119) in neutralen und basischen Medien recht stabil ist, lagert er sich im Sauren schnell in den 6-Keto-PGF_{1α}-methylester (126 A) um, der im Gleichgewicht mit seiner Lactolform (126 B) steht. Prostacyclin (118) ist dagegen in Gegenwart von Basen stabil, im Neutralen und Sauren aber noch weniger stabil als sein Methylester und geht entsprechend in 6-Keto-PGF_{1α} (127 A) über, das ebenfalls im Gleichgewicht mit der Lactolform (127 B) steht. Im Gegensatz zu Prostacyclin ist (4E)-Isoprostacyclin (120) bei Raumtemperatur sowohl im Basischen als auch im Sauren beständig.

In ähnlicher Weise gingen die Chemiker von Upjohn bei ihrer Prostacyclinsynthese vor^[29a]. Aus dem Iodether (124) (Abb. 14) erhielten sie durch Entfernen des Iods mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder Kaliumhyperoxid (KO₂) als Base Prostacyclinemethylester (119), mit Tributylzinnhydrid hingegen 5,6-Dihydroprostacyclinemethylester (128). Aus dem 5-*trans*-PGF_{2α}-methylester wurde in derselben Weise der

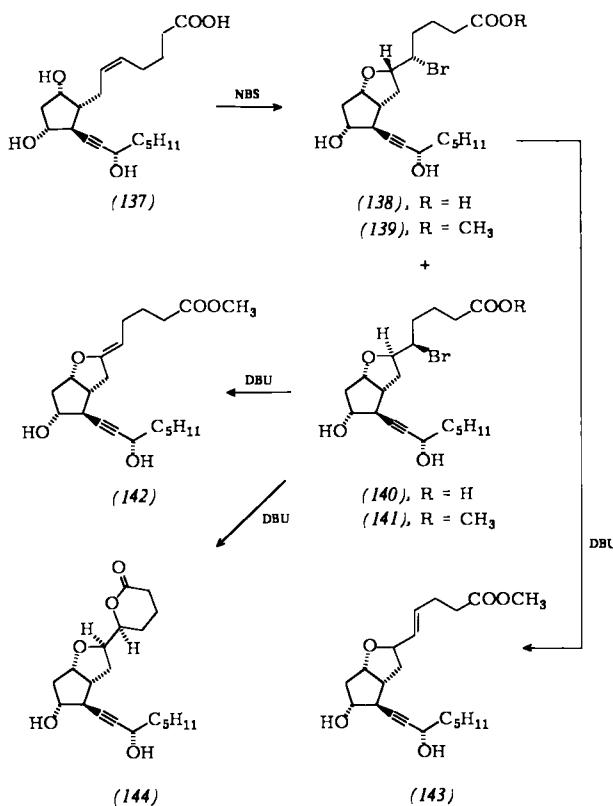


Methylester (129) des (5E)-Isomers von Prostacyclin hergestellt^[29a]. Interessanterweise zeigen weder das (5E)-Isomer (129) noch die entsprechende Säure die biologischen Eigenschaften von Prostacyclin (118). Auch Corey^[31] und Hayashi^[62] beschrieben Synthesen des (5E)-Isomers von Prostacyclin.

Coreys Prostacyclin-Synthese^[31] geht vom 11,15-Bis(tetrahydropyranyl)ether des PGF_{2α} (130) aus, der durch Behandlung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrahydrofuran (THF) gleichzeitig bromiert und verethert wurde, wobei die Brom-



ether (131) und (133) entstanden. Diese Mischung ergab mit schwacher Säure die Dihydroxybromether (132) und (134) (Mischungsverhältnis 1:3), die chromatographisch getrennt wurden. Aus dem Hauptprodukt (134) entstand mit Kalium-*tert*-butanolat in *tert*-Butanol bei 45°C Prostacyclin (118), welches sich durch sorgfältige Extraktion bei niedriger Temperatur isolieren ließ. Der Bromether (132) reagierte unter ähnlichen Bedingungen nicht und wurde unverändert wiedergewonnen. Aus demselben Ausgangsmaterial (130) erhielten Corey et al. mit der Selen-Methode^[64] (a) Behandeln mit PhSeCl, b) Entpyranlyierung mit schwacher Säure, c) Oxidation mit überschüssigem Wasserstoffperoxid^[31] die beiden isomeren (4E)-Isoprostacycline (120)^[63].



Die C-6-Epimere (136a) des 5,6-Dihydroprostacyclins wurden von Corey et al.^[31] aus (130) durch stufenweise Umsetzung mit Quecksilber(II)-trifluoracetat [(130) → (135)], NaBH₄ [(135) → (136)] und Essigsäure/Tetrahydrofuran/Wasser (3:3:1) erhalten.

Kürzlich berichteten Fried und Barton^[65] über die Synthese von 13,14-Dehydroprostacyclinmethylester (142). Aus 13,14-Dehydro-PGF_{2α} (137) erhielten sie mit *N*-Bromsuccinimid eine 1:4-Mischung der cyclischen Bromether (138) und (140). Der Methylester (141) wurde mit 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) in guter Ausbeute in 13,14-Dehydroprostacyclinmethylester (142) übergeführt. Aus (139) soll sich entsprechend das (4E)-Isomer (143) bilden. Dieser interessante Weg beruht wahrscheinlich auf der Abspaltung eines Wasserstoffatoms von C-4 durch die anionisierte Hydroxylgruppe an C-11. Das Lacton (144) entsteht aus (140) mit DBU.

Wir haben kürzlich mehrere schwefelhaltige Prostacycline synthetisiert^[66]. Erste Untersuchungen mit diesen Substanzen zeigten interessante biologische Eigenschaften^[67] wie hohe Wirksamkeit und eine größere Stabilität als Prostacyclin (vgl. Addendum).

3. Biologische Eigenschaften

Die große Begeisterung in der Biologie über die instabilen Prostaglandinendoperoxide und Thromboxane und über Prostacyclin hat sich schnell auf das Gebiet der synthetischen Chemie übertragen. Durch neuere Synthesen sind Prostacyclin und Thromboxan B₂ sowie eine Reihe von Prostacyclin- und Prostaglandinendoperoxid-Analoga zugänglich geworden. Die eleganten Synthesen von Coreys Gruppe und anderen Gruppen haben zu Analoga geführt, die stabiler als ihre natürlichen Vorbilder und in manchen Fällen sogar stärker wirksam sind. Die Prostaglandinendoperoxid-Analoga haben die Untersuchung der Endoperoxid-induzierten Thrombocytenaggregation, der cardiovasculären Steuerung durch Endoperoxide, der Endoperoxid-induzierten Freisetzung von Renin und Schilddrüsenhormon und der Rolle von Endoperoxiden bei Entzündungen erleichtert. Im Gegensatz zu den Prostaglandinendoperoxiden ist über die physiologische Bedeutung von Thromboxan B₂ so gut wie nichts bekannt. Die Untersuchung von Thromboxan A₂ ist sehr schwierig, weil es bisher nicht isoliert werden konnte und analoge Verbindungen nicht zur Verfügung stehen. Vorübergehend wurde die Forschung auf diesem wichtigen Gebiet durch die Erfolge beim Prostacyclin völlig überschattet. Innerhalb kurzer Zeit wurde dieses interessante Molekül von mehreren Seiten synthetisiert. Das gleiche gilt für einige andere stabile, aber weniger wirksame Analoga. Prostacyclin hat der Forschung, die sich mit Blutdruckregulierung, Schock, Lysozymstabilisierung und Entzündungen beschäftigt, neue Impulse gegeben. Die Bedeutung dieser Prostaglandine in der Physiologie und Medizin und die Herausforderung, die sie an die synthetische Chemie stellen, reiht sie in die vorderste Linie chemischer und biochemischer Forschung ein.

3.1. Natürlich vorkommende Prostaglandinendoperoxide und Thromboxane

Die Ergebnisse früherer Untersuchungen über die Rolle der Prostaglandine als Regulatoren in der Zelle sind jetzt

angesichts der Entdeckung der instabilen Prostaglandin-Zwischenprodukte überprüft worden. Diese kurzlebigen Moleküle sind in einigen Fällen weit über hundertmal wirksamer als die Prostaglandine. Endoperoxide und Thromboxane sind mit vielen Vorgängen wie Entspannung der glatten Muskulatur^[14], Thrombocytenaggregation^[16], Chemotaxis^[68–71], Entzündung^[72], Phagocytose durch polymorphe Leukozyten^[73], Freisetzung von Renin und Schilddrüsenhormon^[74] sowie der Induktion des Laichens bei Weichtieren^[74] in Verbindung gebracht worden. Diese Zwischenprodukte sind in mehreren Gewebearten^[75, 76] entdeckt worden. Alle diese Befunde stammen aus den letzten fünf Jahren.

Obwohl die Bildung eines Endoperoxids bei der Prostaglandinbiosynthese bereits 1965 von Samuelsson postuliert worden war^[13], dauerte es noch acht Jahre, bis dieses Zwischenprodukt (PGH_2) aus Samenblasenhomogenaten von Schafen isoliert werden konnte. Ebenfalls 1973 wurde in weiteres Endoperoxid (PGG_2) mit einer Hydroperoxygruppe an C-15 isoliert^[15, 16]. PGH_2 und PGG_2 sind über Monate bei -20°C in wasserfreiem Aceton stabil, zersetzen sich aber schnell in wäßrigem Medium bei 37°C . In vitro wirken sie auf die glatte Muskulatur wesentlich stärker als PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Die Zugabe von Arachidonsäure zu Thrombocyten bewirkt zwar Aggregation und Prostaglandinbildung^[77], doch führt keines der endogen gebildeten Prostaglandine, PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$, zu einer Aggregation. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die Aggregation von Human-Thrombocyten, die durch Kollagen, Thrombin, Epinephrin und Arachidonsäure induziert wird, teilweise auf der Entstehung der Prostaglandinendoperoxide PGG_2 und PGH_2 beruht^[77, 83]. Diese Thrombocytenreizmittel setzen durch Aktivierung der Phospholipase A₂ Arachidonsäure aus der 2-Stellung von Phospholipiden frei^[19, 84]. Man kann deshalb den Arachidonsäure-Weg in Thrombocyten als ein Verstärkersystem für Signale ansehen, die auf der Thrombocytenoberfläche auftreffen.

Da bei der Aggregation nicht nur Endoperoxide, sondern auch Thromboxane gebildet werden, könnte jede dieser Stoffgruppen allein oder beide zusammen die Aggregation bewirken, wenn der Arachidonsäure-Weg aktiviert wird^[21, 78]. Thromboxan A₂ ist in dieser Hinsicht relativ inert. Zur Zeit ist noch unbekannt, ob Endoperoxide in Thromboxan A₂ übergehen müssen, damit die Aggregation eintreten kann. Thromboxan A₂ induziert allerdings die Thrombocytenaggregation weitaus stärker und hemmt die durch PGE_1 stimulierte Anhäufung von cyclischem AMP viel mehr als PGH_2 ^[79]. Kürzlich ist über mehrere Agentien berichtet worden^[80–82], die die Thromboxan-Synthetase selektiv hemmen, doch machen die zahlreichen Nebenwirkungen, die dabei auftreten, eine Erklärung schwierig. Hinzu kommt, daß die Agentien in relativ großen Mengen benutzt werden, so daß sie auch die Prostacyclin-Synthetase hemmen. Dieses Problem kann vermutlich erst gelöst werden, wenn eine stabile Verbindung zur Verfügung steht, welche wie Thromboxan A₂ wirkt. Obwohl die genaue Natur des aggregationsverursachenden Zwischenproduktes des Arachidonsäure-Weges noch nicht bekannt ist, läßt sich doch festhalten, daß einige Aggregationsmittel teilweise durch Aktivierung dieses Weges wirken.

Zwei Produkte des Arachidonsäure-Stoffwechsels, nämlich Prostaglandinendoperoxide und Thromboxan A₂, üben ebenfalls einen starken Einfluß auf die glatte Gefäßmuskulatur aus^[85–87]. Unter dem Einfluß der Endoperoxide PGG_2 und PGH_2 sollen sich die Herzkrankgefäßse von Schweinen und

die Kaninchenaorta kontrahieren^[85], während sich die Herzkrankgefäßse von Rindern zuerst kontrahieren und dann wieder entspannen^[127]. Es gibt Hinweise dafür, daß die Relaxationswirkungen dieser Endoperoxide auf einer Prostacyclinbildung beruhen und daß Gefäßpräparationen, die diese Wirkung nicht zeigen, ihre Prostacyclinsynthetase-Aktivität verloren haben^[27]. Obwohl Thromboxan A₂ alle drei Gefäßse stark kontrahiert, wurde in keinem davon eine Thromboxan-A₂-Synthetase-Aktivität gefunden^[85]. In menschlichen Nabelarterien ist jedoch diese Enzym-Aktivität vorhanden. Darüber hinaus kann Thromboxan A₂ in zirkulierenden Thrombocyten synthetisiert werden, wenn diese infolge einer Verletzung des Endothels aggregieren. Nach Needleman^[85] werden die Herzspannung und möglicherweise auch Herzkrämpfe in blutleeren Myocardgebieten einerseits durch das Zusammenspiel zwischen Prostaglandinen, Endoperoxiden und Thromboxanen aus Thrombocyten und andererseits durch Endoperoxidprodukte (Thromboxan oder Prostacyclin), die endogen in den Coronararterien synthetisiert werden, deutlich beeinflußt. Die Anpassung des Gefäßtonus kann ebenfalls sehr wichtig für die Blutdruckregulierung sein.

Endoperoxide und Thromboxane könnten auch eine Schlüsselposition bei Entzündungsvorgängen besitzen^[72]. Seit der Entdeckung, daß nicht-steroidische Entzündungshemmer (O-Acetylsalicylsäure, Indometacin) starke Inhibitoren der Prostaglandin-Synthetase sind^[88–90], wurde angenommen, daß die Prostaglandine den Entzündungsvorgang einleiten. Durch Prostaglandinabgabe läßt sich jedoch eine Entzündung nicht völlig nachahmen^[91]. Vane nimmt an^[91], daß Endoperoxide und Thromboxan A₂ eine wesentliche Rolle bei Entzündungsvorgängen spielen. Weiter zeigten Kuehl et al.^[72], daß 2-Aminomethyl-4-tert-butyl-6-iodphenol, welches die Umwandlung von PGG_2 in PGH_2 beschleunigt, Entzündungen hemmt. Allerdings braucht PGG_2 nicht selbst das auslösende Agens bei akuten Entzündungen zu sein, sondern kann lediglich die Vorstufe einer solchen Substanz sein. Thromboxan A₂ oder 15-Hydroperoxythromboxan A₂ sind möglicherweise die Substanzen, die direkt Entzündungen hervorrufen. Auch das Radikal, das beim Abbau von PGG_2 entsteht und vorläufig als Oxyl-Radikal angesehen wird^[92], könnte die bei der Oxidation von Arachidonsäure freigesetzte entzündungsauslösende Komponente sein. Darüber hinaus stimuliert 2-Aminomethyl-4-tert-butyl-6-iodphenol in Mikrosomen aus Samenblasen von Schafköpfen die Prostaglandinsynthese. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß sowohl Inhibitoren als auch Stimulatoren der Prostaglandinsynthese Entzündungen hemmen können. Das kann bedeuten, daß eine labile Prostaglandinzwischenstufe in den Entzündungsvorgang eingeschaltet ist. Auch Bradykinin, das vor oder während der Prostaglandinfreisetzung in Exsudaten entsteht, spielt bei Entzündungsvorgängen eine Rolle. Bradykinin aktiviert Phospholipase A₂ und setzt dadurch Arachidonsäure frei, aus der die Prostaglandinvorstufen entstehen. Eine weitere interessante Beobachtung ist, daß Thromboxan B₂ die Chemotaxis^[69, 70] von polymorphe Leukozyten beschleunigt, welche wichtig für die Auslösung von Entzündungsvorgängen sind.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Wirkungsweise von Prostaglandinendoperoxiden und Thromboxanen aufzuklären. Nach einer interessanten Theorie sollen sie als Calciumionophore wirken, indem sie Calcium gegen den Gradienten der Calciumkonzentration durch Membranen transportieren. So könnten sie eine Kontraktion der glatten Musku-

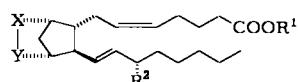
latur und eine Thrombocytenaggregation herbeiführen. Die Endoperoxide und ihre Analoga besitzen nach Reed^[93] eine schwache Aktivität als Ionophore beim Calciumtransport aus einer wäßrigen in eine organische Phase und bei der Entkoppelung der mitochondrialen Succinatoxidation.

3.2. Prostaglandinendoperoxid-Analoga

Zwei Jahre vor der Isolierung der Prostaglandinendoperoxide (PGH₂ und PGG₂) aus Homogenaten von Schafssamenblasen war bereits das erste Endoperoxid-Analogon synthetisiert worden^[45]. Dieses Bicyclo[2.2.1]hepten-Derivat (47a) ähnelt dem PGH₁ insofern, als es keine Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 enthält. Dieses PGH₁-Analogon ist physiologisch gesehen ein schwacher Inhibitor der Isomerase, die in den Mikrosomen von Schafssamenblasen PGE₁ bildet^[45], es beeinflußt aber nicht die Reduktase, welche die Entstehung von PGF₁ katalysiert^[45]. Seinerzeit gab es mehrere Berichte über die Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese durch verschiedene ungesättigte Fettsäuren, so daß die Darstellung dieses Analogon keinen Anstoß zu weiteren synthetischen Arbeiten gab. Angesichts der geringen biologischen Aktivität dieser Verbindung wurden weitere PGH₂-Analoga erst hergestellt, als man die physiologische Bedeutung der Prostaglandinendoperoxide besser verstand.

Einen starken Auftrieb erhielt die Forschung auf diesem Gebiet durch die Entdeckung, daß die Endoperoxide eine wesentliche Rolle bei der Kontraktion der glatten Muskulatur und der Thrombocytenaggregation spielen^[16]. Fast gleichzeitig veröffentlichten Corey^[33] und Bundy^[38] ihre Synthesen der ersten PGH₂-Analoga. Ausgehend von einem PGA₂-Gerrüst synthetisierte Corey das 9 α ,11 α -Azo-PGH₂ (8), während Bundy die Epoxymethano-PGH₂-Analoga (24) und (25) herstellte. Diese Analoga besitzen fast dieselbe Molekülform wie PGH₂, sind jedoch bei pH = 7.0 und 37°C stabiler. Obwohl keineswegs a priori feststand, daß sich diese Analoga ebenso wie PGH₂ verhalten und nicht als Antagonisten von PGH₂ wirken, ließ die ständig steigende Bedeutung der Endoperoxide die Synthese dieser und anderer Analoga äußerst wünschenswert erscheinen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht.

Tabelle 1. Übersicht über Prostaglandinendoperoxid-Analoga (vgl. auch (45a), (47a) und (60)).



PGH₂: X—Y=O—O; R¹=H; R²=OH
PGG₂: X—Y=O—O; R¹=H; R²=OOH

X—Y	Analogon	R ¹	R ²	PGG ₂ -PAA [%] [a]	PGH ₂ -ACA [%] [b]	Lit.
(8)	N=N	H	OH	790	700	[33, 36]
(24)	O—CH ₂	H	OH	63	360	[38]
(25)	CH ₂ —O	H	OH	370	620	[38]
(36)	CH=CH	H	OH	10	10	[40]
(52)	EtO ₂ C—C=C—CO ₂ Et	H	OH	—	—	[46]
(53)	OCH(CH ₃)O	H	OH	2	2	[47]
(59)	S—S	CH ₃	OH	[c]	2400	[48]
(61)	S ₂ —S ₂	H	OH	[c]	—	[49]
(145)	N=N	H	H	—	—	[26]
(146)	O—CH ₂	H	H	—	—	[94]

[a] PAA = Aktivität bei der Thrombocytenaggregation. PGG₂: 100 %.

[b] ACA = Aktivität bei der Kontraktion der Aorta. PGH₂: 100 %.

[c] Bewirkt Aggregation.

Da das Azo-PGH₂ (8) das wirksamste und am besten untersuchte Endoperoxid-Analogon ist, soll auf dessen biologische Eigenschaften näher eingegangen werden. Wie die Endoperoxide verursacht das Azo-Analogon in thrombocytenreichem Plasma eine rasche und irreversible Thrombocytenaggregation (Abb. 15) und führt zur Freisetzung von ¹⁴C-Serotonin aus markierten Thrombocyten (Abb. 16). Bei der Aggregation erwies sich die Azoverbindung als fast achtmal wirksamer als PGG₂ (Abb. 17), bei der Serotonin-Freisetzung wirkte sie sechsmal stärker (Abb. 16). Beide Verbindungen setzen Serotonin viel schneller frei als Aggregationsmittel wie ADP, Thrombin und Kollagen; die Geschwindigkeit der Freisetzung, die von der Azoverbindung induziert wurde, war geringer als die der PGG₂-induzierten Reaktion (Abb. 16). Ein deutlicher Unterschied zwischen PGG₂ und dem Azo-Analogon

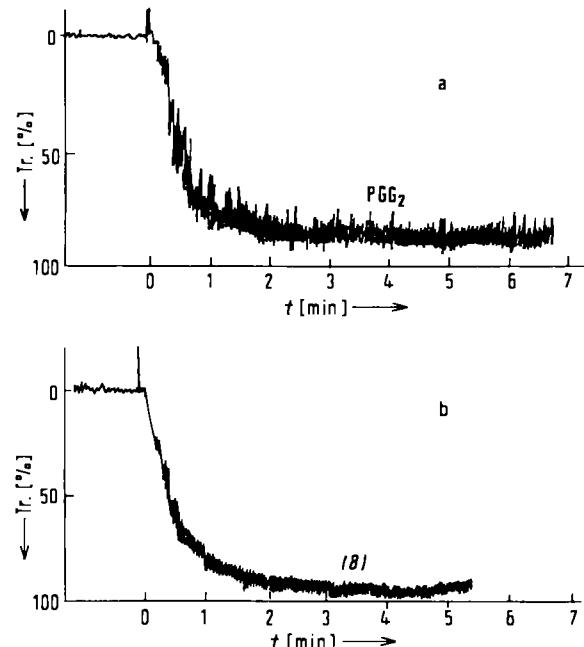


Abb. 15. Thrombocytenaggregation in thrombocytenreichem Plasma (vom gleichen Spender), induziert durch a) 1 μmol/l PGG₂ und b) 0.1 μmol/l Azo-PGH₂ (8). Die Verbindungen wurden zum Zeitpunkt 0 zugefügt. Tr. = Lichtdurchlässigkeit (Transmission).

(Abb. 16) besteht in der kontinuierlichen Serotonin-Freisetzung durch das Azo-Analogon, während nach Zugabe von PGG₂ das Serotonin bald wieder aufgenommen wird. Ursache dafür ist wahrscheinlich die größere Stabilität des Azo-Analogon im Stoffwechsel.

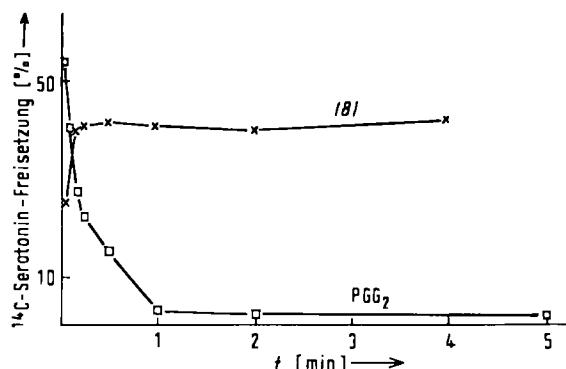


Abb. 16. ^{14}C -Serotonin-Freisetzung aus markierten Thrombocyten durch PGG₂ (□) und Azo-PGH₂ (8) (0.2 µg/ml) (x).

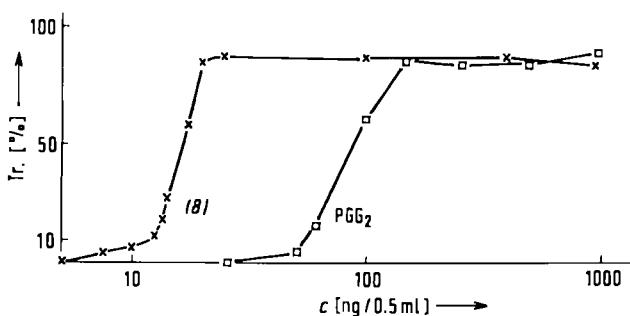


Abb. 17. Dosisabhängigkeit (logarithmischer Maßstab) der durch PGG₂ (□) und durch Azo-PGH₂ (8) (x) induzierten Thrombocytenaggregation. Tr. = Lichtdurchlässigkeit (Transmission).

Auch der Kaninchenaortenstreifen reagiert auf die Endoperoxide PGG₂ und PGH₂ sowie das Azo-Analogon (8) (Abb. 18). Das Azo-Analogon kontrahiert diesen glatten Muskel siebenmal stärker als PGH₂ (Abb. 19) und 1500mal stärker als Prostaglandin F_{2α}.

Zur Zeit wird untersucht, ob das Azo-Analogon die Freisetzung von Renin und Schilddrüsenhormon beeinflusst. Das

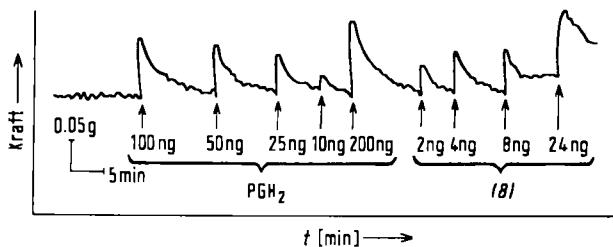


Abb. 18. Kontraktionswirkungen von PGH₂ und Azo-PGH₂ (8) auf Kaninchenaortenstreifen.

Azo-Analogon dürfte sich im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Bedeutung der instabilen Prostaglandinendoperoxide als sehr wertvoll erweisen.

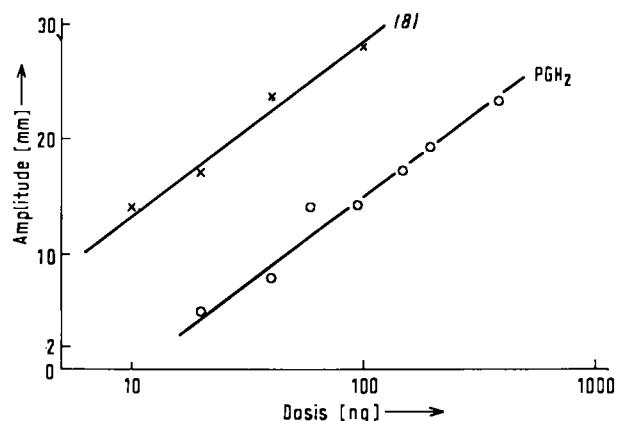


Abb. 19. Dosisabhängigkeit (logarithmischer Maßstab) der Kontraktionswirkung von PGH₂ (○) und Azo-PGH₂ (8) (x) auf Kaninchenaortenstreifen.

Kürzlich berichtete Malmsten^[94] über die biologische Aktivität der beiden Epoxymethano-Analoga (24) und (25), die in ähnlicher Weise wie die Endoperoxide auf Thrombocyten und die Kaninchenaorta wirken. 11 α ,9 α -Epoxymethano-15-hydroxyprosta-5,13-diensäure (25) löst 3.7mal stärker Kontraktionen an der isolierten Aorta aus als PGG₂. Weiter führt es – wenn auch schwächer als das Analogon (8) – zur Freisetzung von Thrombocyten. Die ^{14}C -Serotonin-Freisetzung, die durch (25) induziert wird, läßt sich mit Indometacin hemmen, woraus folgt, daß endogen ein Endoperoxid gebildet wird. Interessanterweise zeigt sich das 9 α ,11 α -Isomer (24) in dieser Versuchsanordnung weniger aktiv als PGG₂^[94].

Es wurden noch einige andere PGH₂-Analoga (Tabelle 1) synthetisiert und teilweise auch biologisch untersucht. So wirkt z. B. selbst das sperrige Acetal (53), wenn auch schwach, auf die Thrombocytenaggregation und die Kontraktion der glatten Muskulatur^[47]. Die Bedeutung solcher Analoga wird sich besser abschätzen lassen, wenn der Rezeptor für die Endoperoxide genauer untersucht ist.

Das Endodisulfid-Analogon (59) des PGH₂^[48] besitzt ebenfalls spezielles Interesse, da die Dithio-Bindung chemisch stabiler als die Peroxid-Bindung ist und die geometrische Anordnung der Atome in diesem Molekül der im PGH₂ sehr nahe kommt. Dieses cyclische Disulfid (59) kontrahiert Aortenstreifen 24mal stärker als PGH₂^[48]. Es ist somit das Analogon, das die glatte Muskulatur am stärksten beeinflußt. Gewaschene Thrombocyten werden von (59) schnell und irreversibel aggregiert^[48]. Besonders interessant ist die Tatsache, daß auch das Endotetrasulfid-PGH₂-Analogon (61) in einem thrombozytenreichen Plasma Aggregation bewirkt^[49]. Das zeigt, daß sich der Endoperoxid-Rezeptor den sperrigen Schwefelgruppen anpassen kann.

Die Azo- und Epoxymethano-15-desoxy-PGH₂-Analoga (145) und (146), die keinen Sauerstoff an C-15 haben, sollen die Thromboxan-Synthetase deutlich hemmen^[26, 95], aber auch in gewissem Umfang die Prostacyclinsynthese verhindern.

3.3. Prostacyclin

Die Entdeckung des Prostacyclins Ende 1976^[1], welches stärker als alle anderen Substanzen die Thrombocytenaggregation hemmt, hat nicht nur alle Konzepte über Thrombose und Hämostase über den Haufen geworfen, sondern auch die Entwicklung auf diesem ohnehin schnell wachsenden Ge-

biet noch erheblich beschleunigt. Diese Entdeckung gelang nur ein Jahr, nachdem sich herausgestellt hatte, daß Thromboxan A₂ ein äußerst wirksamer Vasokonstriktor ist und die Thrombocytenaggregation stark beschleunigt, d. h. zwei Eigenschaften besitzt, die die Thrombenbildung fördern^[22]. Da Prostacyclin (PGI₂, (118)) genau umgekehrt wie Thromboxan A₂ wirkt, postulierten Moncada und Vane, daß ein bestimmtes Verhältnis in den Aktivitäten dieser Prostaglandine für das Auftreten von Thrombosen oder Hämostasen ausschlaggebend ist^[25, 27, 28]. Allein aufgrund seiner vasodilatatorischen und antiaggregierenden Eigenschaften hat Prostacyclin als lokales Hormon bereits große Bedeutung in der Medizin erlangt.

Jedes Jahr fordern Apoplexien und Myocardinfarke viele Todesopfer. Hauptursache hierfür ist die Bildung kleiner Gerinnsel und Thromben im Kreislauf. Darüber hinaus scheinen Endothel-Verletzungen eine Voraussetzung zur Thrombenbildung zu sein. Moncada und Vane^[21] haben gezeigt, daß Prostacyclin in menschlichen Arterien und Venen erzeugt wird und daß das dafür verantwortliche Enzym im Endothel der Blutgefäße lokalisiert ist. Moncada und Vane meinen, daß die basale Prostacyclinsbildung die Anlagerung von Thrombocyten verhindern und damit wichtig für die Aufrechterhaltung der normalen Integrität des Endothels sein kann und daß Prostacyclin normalerweise die Thrombenbildung hemmt. Neuere Befunde von Minick et al.^[96] deuten an, daß die Lipidablagerung unter einem beschädigten, sich regenerierenden Endothel am größten ist. Diese Lipidablagerung ist eine der Initialphasen atherosklerotischer Plaque-Bildung. Wie Moncada und Vane^[27, 28] gezeigt haben, können Fettsäurehydroperoxide (z. B. 15-Hydroperoxyarachidonsäure) die Prostacyclin-Synthetase hemmen. Die Anwesenheit dieser Hydroperoxide in atherosklerotischen Plaques könnte daher das häufige Vorkommen von Thrombose bei atherosklerotischen Patienten erklären. Eine Endothelverletzung ist deshalb Voraussetzung für die Bildung sowohl von Thromben als auch von Plaques, zweier Vorgänge, die von großer Bedeutung für Herz- und Gefäßkrankheiten sind.

Thrombocyten sind möglicherweise auch am Verschluß coronarer und cerebraler Arterien beteiligt. Ein Wachstumsfaktor, der aus Thrombocyten ebenso wie Lipoprotein geringer Dichte freigesetzt wird, führt zu einem verstärkten Wachstum der Zellen in der glatten Gefäßmuskulatur und zu einer Verdickung der Muskelfasern^[97–99]. Solche Verdickungen verringern den inneren Durchmesser von Gefäßen. Apoplexien oder Herzanfälle treten auf, wenn solch ein erkranktes Gefäß durch Thromboxan A₂ kontrahiert oder durch einen Thrombus verschlossen wird. Prostacyclin könnte beides verhindern, indem es die Thrombenbildung unterdrückt und die glatte Muskulatur dehnt. Nur durch weitere Untersuchungen kann ermittelt werden, ob Prostacyclin auch die Freisetzung des Thrombocytenwachstumsfaktors hemmt.

Die meisten Befunde über Prostacyclin sind bisher *in vitro* erhalten worden; neuerdings werden dessen Wirkungen jedoch auch *in vivo* untersucht. P. W. Ramwell (vgl. [100]) und A. M. Lefer^[101] fanden, daß systemische Infusion von Prostacyclin den Blutdruck von Katzen, Hunden und Rhesusaffen deutlich senkt. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer vasodilatatorisch induzierten Abnahme des Widerstandes gegen den Blutfluß im systemischen Kreislaufsystem. Prostacyclin kann auch zur Behandlung von Schocks verschiedener Ursache dienen. So kann beim hämorrhagischen Schock eine Gefäßverengung den Blutfluß zum Darm und zu den Nieren

stark einschränken. Beim Ersatz des verlorenen Blutes dehnen sich zwar die Darmgefäße schnell wieder aus, aber die Nieren werden möglicherweise lange nicht oder nur schlecht durchströmt, so daß ein Niereninfarkt auftreten kann. Darüber hinaus kann eine anhaltende Gefäßverengung im Darmbereich zur Freisetzung von Proteasen aus der Leber und von Lysozymen aus dem Pankreas führen. Mit Prostacyclin kann man einen geringen Blutstrom durch diese Gebiete aufrechterhalten und so die Gefahr dieser schädlichen Nebenwirkungen vermindern.

Trotz der vielen physiologischen Arbeiten über Prostacyclin liegen bisher nur wenige Arbeiten über dessen Wirkungsweise vor. Kürzlich wurde gezeigt, daß Prostacyclin in Thrombocyten die Konzentration an cyclischem AMP erhöht^[102, 103]. Dadurch wird die hydrolytische Freisetzung von Arachidonäure aus den Phospholipiden der Thrombocyten und damit die Bildung von Endoperoxiden verhindert^[104]. Ob die Aggregationshemmung ebenfalls auf eine Zunahme des cyclischen AMP zurückgeht, ist noch offen.

3.4. Prostacyclin-Analoga

Angesichts der physiologischen Bedeutung des Prostacyclins (118) und wegen dessen Unbeständigkeit ist es sehr wichtig, stabile Verbindungen mit Prostacyclin-Wirkung zu entwickeln. Bis jetzt sind folgende Analoga bekannt^[31, 63, 65]: 5,6 α - und 5,6 β -Dihydroprostacyclin [vgl. (128)]; (4E)- und 6-*epi*-(4E)-Isoprostanoylin [vgl. (120)]; 13,14-Dehydroprostacyclin-methylester (142). Nur die letzte dieser Substanzen, die dem Prostacyclin sehr ähnlich ist, besitzt eine vergleichbare Aktivität^[65]. Alle anderen Analoga sind beträchtlich weniger wirksam als die natürliche Substanz^[105]. Kürzlich synthetisierten wir ein Schwefelanalogon des Prostacyclins^[66], welches abweichende Eigenschaften besitzt. Es hemmt die Thrombocytenaggregation 2- bis 4mal schwächer als das natürliche Produkt^[67], ist jedoch im neutralen Bereich weitaus stabiler. Im Gegensatz zu Prostacyclin mit seinen vasodilatatorischen Eigenschaften führt das Schwefel-Analogon zu einer starken Verengung isolierter Coronararterien von Katzen^[67]. In dieser Hinsicht kommt es den Endoperoxiden (PGG₂ und PGH₂) und Thromboxan A₂ nahe.

4. Schlußfolgerung

Zweifellos ist die Prostaglandinforschung eines der interessantesten und am schnellsten fortschreitenden Gebiete der synthetischen Chemie, Biochemie, Physiologie und Medizin. Von Anfang an besaßen die Prostaglandine als lokale Hormone eine große Bedeutung für die Therapie. Heute werden in der Human- und Veterinärmedizin bereits mehrere synthetische Prostaglandine verwendet, und viele davon sind in der klinischen Prüfung. Die Entdeckung der sehr aktiven, aber instabilen Prostaglandinendoperoxide und Thromboxane und neuerdings auch des Prostacyclins hat das Interesse an ihnen noch erheblich gesteigert. Die Optimisten erwarten mehr denn je, daß diese Untersuchungen eines Tages zu den lange gesuchten spezifischen pharmakologischen Mitteln zur Behandlung vieler Krankheiten führen werden.

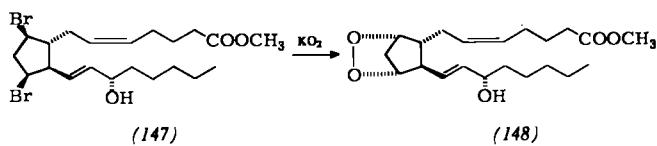
Es ist sehr zu hoffen, daß dieser Aufsatz nützliche Informationen für Chemiker, Biochemiker, Physiologen und Pharmakologen enthält und daß diese Informationen als eine Art

Plattform dienen werden, von der aus den zukünftigen Herausforderungen entgegengesehen werden kann.

5. Addendum

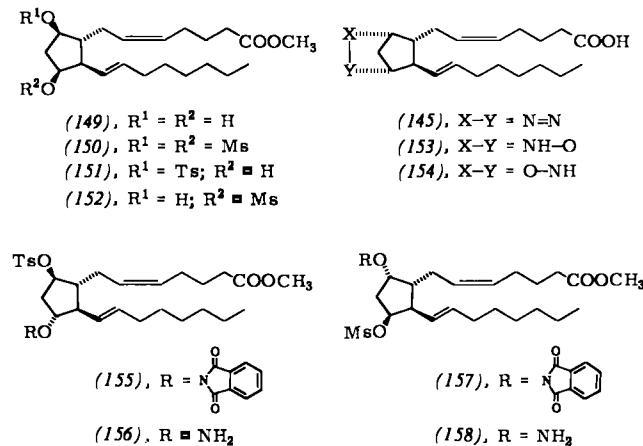
Seit der Abfassung des ursprünglichen Manuskripts sind eine Reihe wichtiger Arbeiten auf dem Prostaglandingebiet erschienen, von denen einige – überwiegend chemische – noch kurz behandelt werden sollen, um diese Übersicht auf den Stand von Januar 1978 (Prostaglandin-Konferenz in Sarasota, Florida (USA)) zu bringen.

Johnson et al. von der Upjohn Company gelang die erste Synthese des PGH₂-Methylesters (148)^[106]. Die Autoren setzten das Dibromid (147), welches aus dem PGF_{2α}-Methylester in einer Mehrstufenreaktion erhältlich ist, in Dimethylsulfoxid mit Kaliumhyperoxid in Gegenwart von [18]Krone-6^[37] unter



sorgfältiger Einhaltung der Reaktionsbedingungen um. Dabei entstand (148) in sehr geringer Ausbeute. Die thermische Zersetzung von 2,3-Dioxabicyclo[2.2.1]heptan (70), dem in (148) enthaltenen Bicyclus, ist untersucht worden^[107].

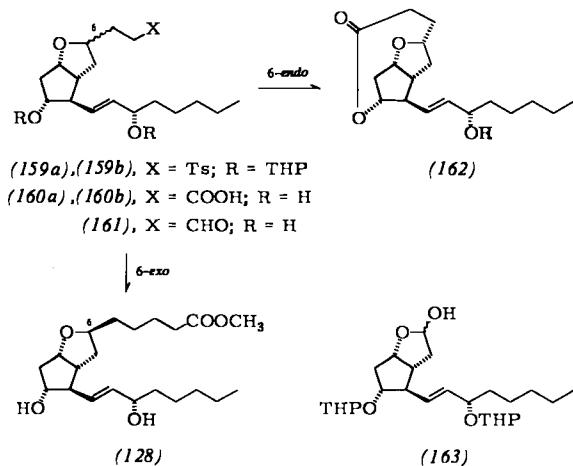
Weiter wurden einige 15-Desoxy-Analoga des Endoperoxids PGH₂ (siehe Abb. 4) synthetisiert, die interessante Eigenschaften besitzen. So erhielt man aus dem Dimesylat (150) 9,11-Azoprosta-5,13-diensäure (15-Desoxy-azo-PGH₂) (145) (vgl. Tabelle 1)^[108]. Eine ähnliche Reaktion war zur Synthese des Azo-PGH₂-Analogen (8)^[33] verwendet worden. Das 9β,11β-Dimesylat (150) wurde aus PGF_{2α} über mehrere Stufen dargestellt, zu denen die Hydrogenolyse der 15-Hydroxygruppe (Li-Neopentylalkoholat/MeNH₂) und die Inversion der 9- und der 11-Hydroxygruppe (Benzoesäure/Triphenylphosphan/Diethylazodicarboxylat) gehörten. Die beiden isomeren 15-Desoxy-PGH₂-Analoga (153) (11,9-Epoxyimino) und (154) (9,11-Epoxyimino) wurden aus dem Ester (149) auf folgendem Weg synthetisiert^[109]: Unter Ausnutzung der unterschiedlichen sterischen Verhältnisse an den beiden Hydroxygruppen wurden zunächst das Tosylat (151) und das Mesylat (152) hergestellt. Behandlung von (151) mit Triphenylphosphan, N-Hydroxyphthalimid und Diethylazodicarboxylat lieferte die Vorstufe (155). Diese Verbindung reagierte mit Hydrazin zum Hydroxylamin-Derivat (156), welches nach hydrolyti-



scher Abspaltung der Tosylgruppe sofort zu (153) cyclisierte. Entsprechend wurde (154) aus dem Mesylat (152) über die Zwischenstufen (157) und (158) dargestellt. Die drei 15-Desoxy-PGH₂-Analoga (145), (153) und (154) sind stabil und hemmen die Thromboxan-A₂-Synthetase in Humanthrombocyten. Am stärksten spezifisch wirkt hier das 11,9-Epoxyimino-PGH₂-Analogon (153). Da diese Analoga die Aggregation von Humanthrombocyten, die vom Endoperoxid PGH₂ oder von Arachidonsäure induziert wird, antagonisieren, wurde der wichtige Schluß gezogen, daß PGH₂ zur Induktion der Thrombocytenaggregation in Thromboxan A₂ umgewandelt werden muß^[108].

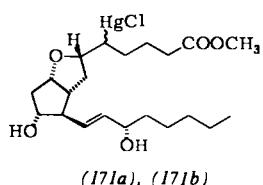
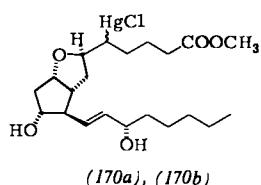
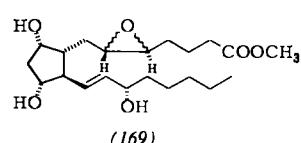
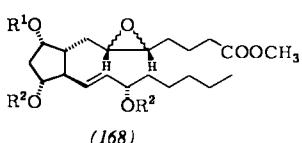
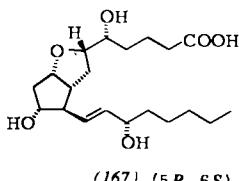
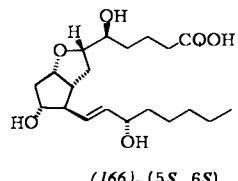
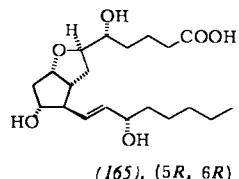
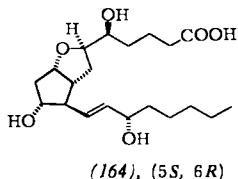
Intensive Anstrengungen auf dem Prostacyclin-Gebiet führten in den letzten Monaten zur Synthese einer Vielzahl interessanter Analoga.

Nelson^[110] lieferte den ersten chemischen Beweis für die Stereochemie an C-6 der PGI₁-Isomere und formulierte eine nützliche empirische Regel für die Zuordnung der Konformation an C-6 bei PGI₁-Analoga. Über mehrere Stufen wurde das Lactol (163) in die beiden 6-epimeren Säuren (160a) und (160b) umgewandelt, die jede für sich der Lactonisierung durch „Doppelaktivierung“ (Dipyridyldisulfid/Triphenylphosphan) unterworfen wurden^[111]. Dabei cyclisierte nur das *endo*-Isomer (160b) zum Lacton (162). Das in größerer Menge vorliegende 6-exo-Isomer (160a) wurde über den Aldehyd (161) in das PGI₁-Derivat (128) übergeführt und mit den PGI₁-Isomeren verglichen, die früher aus einer PGF_{2α}-Vorstufe erhalten worden waren^[29a]. So ließ sich allgemein zeigen, daß PGI₁-Analoga mit 6-exo-Konfiguration im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) ein schlecht definiertes Quartett bei δ = 4.4–4.5 (J = 6 Hz) besitzen und sich langsamer an Kieselsäure bewegen als die entsprechenden *endo*-Isomere.



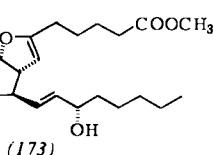
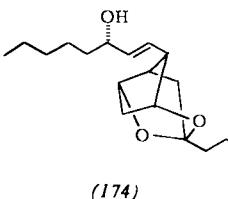
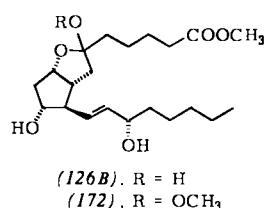
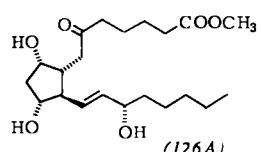
Vom 5-Hydroxy-PGI₁ wurden alle vier Isomere [(164)–(167)] synthetisiert. *Sih et al.*^[112] erhielten das (5*R*,6*R*)-Isomer (165) und das (5*S*,6*S*)-Isomer (166) aus dem Epoxid (168), R¹ = H, R² = Si(*t*-Bu)Me₂, über den cyclischen Ether, dessen Bildung sie mit Kieselsäure beschleunigten, und anschließende Epoxid-Öffnung. Nach Inkubation von Mikrosomen aus Hundearten mit 9-tritiertem (165) oder (166) wurde kein Prostacyclin (PGI₂) (118) entdeckt. Das führte zur Annahme, daß diese 5-Hydroxy-PGI₁-Analoga nicht als Zwischenprodukte bei der enzymatischen Bildung von PGI₂ aus den Endoperoxiden PGH₂ oder PGG₂ auftreten.

Johnson et al.^[113] synthetisierten die PGI₁-Analoga (164) und (165) sowie (166) und (167) nach zwei verschiedenen



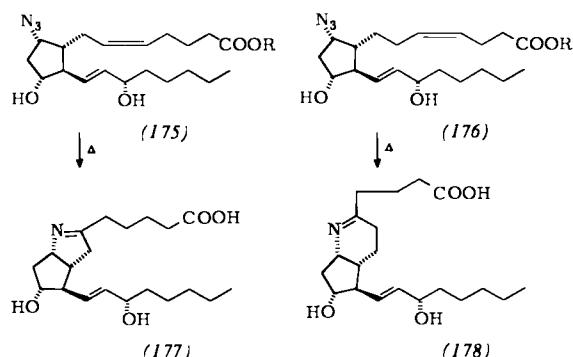
Methoden. Erstens wurde das *cis*-Epoxid (168), $R^1=R^2=H$, in (165) und (166) und das *trans*-Epoxid (169) in (164) und (167) umgewandelt, und zwar ähnlich wie von Sih^[112] angegeben (Kiesel säure, Esterhydrolyse). Zweitens wurde PGF_{2α}-Methylester mit Quecksilber(II)-acetat und anschließend mit Natriumchlorid behandelt, wobei vier diastereomere cyclische Ether entstanden, die in die beiden Paare (170a)/(170b) und (171a)/(171b) getrennt wurden. Mit NaBH₄ in Gegenwart von Sauerstoff wurde (170a)/(170b) in (164) und (165) und (171a)/(171b) in (166) und (167) übergeführt.

Hayashi et al.^[114] stellten kürzlich aus 6-Oxo-PGF_{1α} (126A) \rightleftharpoons (126B) zwei neue Prostacyclin-Derivate dar. Das PGI₂-Derivat (174), eine durch Cyclisierung geschützte Form von (126), wurde aus (126) durch Röhren mit pulverförmigem Molekularsieb 4A und Kieselgel in Dichlormethan erhalten. Wir haben (174) aus (119) und *p*-Toluolsulfonsäure in wasserfreiem Benzol bei 25°C synthetisiert (80%). Das Δ^6 -PGI₂-Isomer (173) entstand durch Pyrolyse der Methoxy-Verbindung (172) (dargestellt aus (126) und Methanol in saurer Lösung) in Hexamethylphosphortriamid bei 180°C. (173) ist auch aus (126) durch a) vollständige Trimethylsilylier-

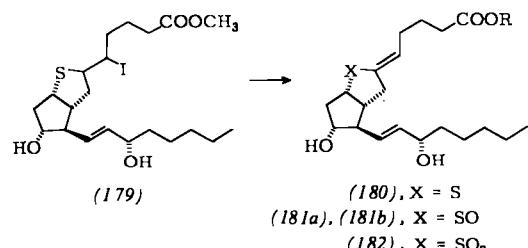


lung, b) GC-Isolierung des Hauptprodukts (260°C) und c) Abspaltung der Schutzgruppen an den 11- und 15-Hydroxygruppen (K_2CO_3 /Methanol) zugänglich^[114]. Das innere Ketal (174) erwies sich als biologisch inaktiv. Dagegen hemmt das Δ^6 -Prostacyclin-Isomer (173) die Thrombocytenaggregation 11.7mal stärker als PGE₁^[114].

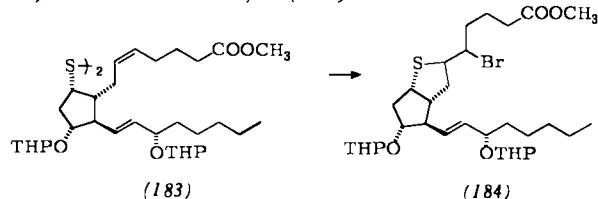
Wissenschaftler der Firma Upjohn berichteten kürzlich über die stickstoffhaltigen Prostacyclin-Analoga (177) und (178)^[115], die sehr stabil sind und die Thrombocytenaggregation stark hemmen. Die Synthese von (177) aus dem PGF_{2α}-Azido-Derivat (175) gelang glatt mit einem interessanten thermolytischen Verfahren, bei dem N_2 abgespalten wird. Analog entsteht durch Thermolyse von (176) das PGI₂-Analogon (178) mit sechsgliedrigem Ring^[115].



Weiter wurden eine Reihe schwefelhaltiger Prostacycline hergestellt^[116–120]. Das Thioprostacyclin (180), $R=H$ ^[119], ein stabiles und biologisch aktives PGI₂-Analogon mit schwefelhaltigem Ring, entstand aus dem iodierten cyclischen Thioether (179) durch Behandlung mit Base (DBU) und anschließende Esterhydrolyse. Die Iodverbindung (179) wurde aus dem Thiol (188)^[119] durch Addition von Iod bei tiefen Temperaturen dargestellt. Daß (180) die gewünschte (5Z)-Geometrie

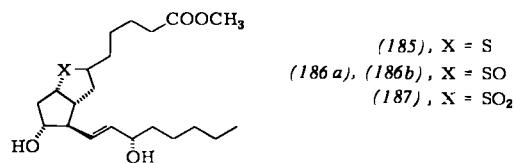


besitzt, wurde durch intramolekulare *trans*-Addition an die *cis*-Doppelbindung von (188) und anschließende *trans*-E2-Eliminierung von Iodwasserstoff aus (179) gesichert. Japanische Chemiker stellten ebenfalls das Thioprostacyclin (180) her^[116, 117]. Auf elegante Weise gelangten Shibusaki und Ikegami^[116] über das Bromid (184), welches sie aus dem Disulfid (183) mit Brom erhielten, zu (180).

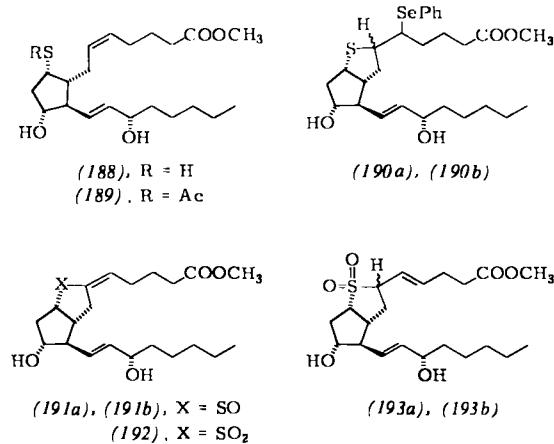


Das 5,6-Dihydro-thioprostacyclin (185) wurde ebenfalls durch Behandlung der Thiole (188) oder (195) mit Säure erhalten^[118]. Oxidation von (185) unter kontrollierten Bedin-

gungen führte selektiv zu (186a)/(186b) (zwei Sulfoxid-Isomere) oder (187)^[118]. Über ähnliche säurekatalysierte Reaktionen berichteten auch Shibasaki und Ikegami^[116].

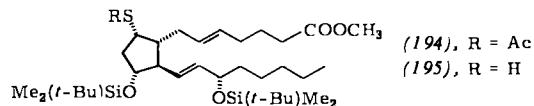


Der selen-induzierte Ringschluß von (188) oder dessen Acetat (189) ergab den Phenylselenothioether (190a), der nach Oxidation und anschließender *syn*-Eliminierung eine Reihe von (5E)-PGI₂-Analoga lieferte^[120]. So führte die Oxidation von (190a) mit 2.2 Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoësäure ($-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$) selektiv zur Mischung der beiden Sulfoxid-Isomere (5E)-Thioprostacyclinmethylester-S-oxid (191a)/(191b), die chromatographisch getrennt wurde. (191a) war dabei das



Hauptprodukt. Mit 3.3 Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoësäure ($-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$) und überschüssigem Wasserstoffperoxid (25°C) entstand selektiv und in hoher Ausbeute das (5E)-Thioprostanmethylester-S,S-dioxid (192). Das (4E)-S,S-Dioxid (193a) wurde zusammen mit seinem Isomer (192) bei der Oxidation von (190a) mit überschüssigem Wasserstoffperoxid erhalten.

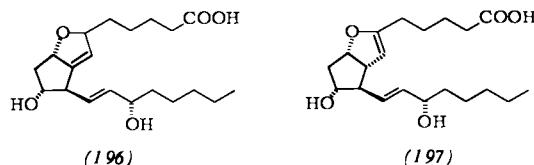
Nach einer ähnlichen Methode wurden aus dem 9-Acetylthio-5-*trans*-PGF_{2α}-Derivat (194)^[118] die cyclischen Sulfoxide (181a) und (181b)^[120] sowie die cyclischen Sulfone (182)^[120] und (193b) [6-Epimer von (193a)]^[120] hergestellt; (181a), (181b) und (182) besitzen die natürliche (5Z)-Geometrie.



Diese stabilen, schwefelhaltigen Prostacycline zeigen interessante Eigenschaften, die zum Teil von denen des Prostacyclins abweichen. So hemmt das Thioprostacyclin (180) die Thrombocytenaggregation etwa ebenso stark wie natürliches Prostaglandin und zeigt eine starke vasokonstriktorische Aktivität an der isolierten Herzarterie der Katze. Die Sulfone (182) und (193a) wirken dagegen bei der Hemmung der Thrombocytenaggregation als PGI₂-Antagonisten.

Die neuartige Struktur (196), die Pace-Asciak und Wolfe^[29] einem Prostaglandin zuordneten, das als eines der Hauptpro-

dukte bei der Biosynthese aus Arachidonsäure in Rattenmagenhomogenaten entsteht, wurde kürzlich von Sih und Huang^[121] vor allem aufgrund massenspektroskopischer Daten in (197) geändert [vgl. (173)].



Mit Prostacyclin (PGI₂) wurden in der Zwischenzeit eine Reihe wichtiger biologischer Untersuchungen durchgeführt. Lefer et al.^[101] studierten die kardiovaskulären Eigenschaften von PGI₂, indem sie es anästhetisierten Katzen infundierten. Wie Abbildung 20 zeigt, senkt PGI₂ nicht nur den mittleren arteriellen Blutdruck, sondern verringert den gesamten peripheren Widerstand, ohne die Herzfrequenz zu beeinflussen. Nach Vane^[122] verhindert PGI₂, welches anästhetisierten, an

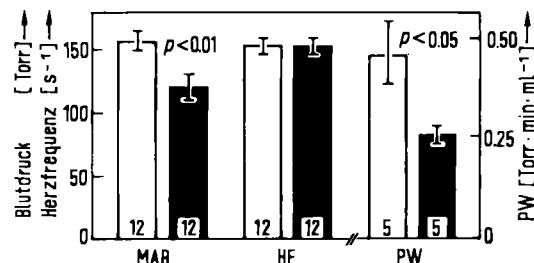


Abb. 20. Wirkung einer PGI₂-Infusion ($2.7 \cdot 10^{-9} \text{ mol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v.) bei Katzen 10 min nach Infusion. Die Höhe der hellen Säulen zeigt die Mittelwerte vor der Infusion (Kontrolle), die der dunklen Säulen die Mittelwerte 10 min nach der Infusion. Die Zahlen in den Säulen geben an, wie viele Tiere untersucht wurden. Die beiden linken Säulen geben den mittleren arteriellen Blutdruck (MAB) wieder, der mit Kathetern gemessen wurde, die über die rechte Carotis in die Aorta geführt worden waren. Die Infusion von PGI₂ hat nach 10 min einen deutlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks ($p < 0.01$) bewirkt. Die beiden mittleren Säulen zeigen, daß die Herzfrequenz (HF) nicht durch die PGI₂-Infusion beeinflußt wird. Die beiden rechten Säulen geben die Werte für den gesamten peripheren Widerstand (PW) an. Die PGI₂-Infusion führt hier zu einem deutlichen Abfall ($p < 0.05$).

künstliche Nieren angeschlossenen Hunden infundiert wird, die Bildung von Mikrothromben und ein Absinken der Thrombocytenzahl. Frieds Verbindung, der 13,14-Dihydroprostacyclinmethylester (143), erweitert die Lungengefäße ungewöhnlich stark^[123]. Diese und andere biologische Eigenschaften unterstreichen den möglichen therapeutischen Wert dieser Substanzen.

Die Autoren möchten ihren Mitarbeitern R. L. Magolda und W. J. Sipio für die Mitarbeit im Laboratorium und bei der Abfassung dieses Aufsatzes danken. Großer Dank gebührt auch den Professoren G. J. Gasic, M. J. Silver, J. B. Smith und A. M. Lefer für Anregungen und nützliche Kommentare. K. C. N. möchte seine große Dankbarkeit gegenüber Professor E. J. Corey, Harvard University, für dessen Vorlesungen über organische Chemie in den Jahren 1973–1976 auch an dieser Stelle zum Ausdruck bringen. Die Firma Merck Sharp and Dohme, USA, und die Ono Pharmaceutical Company, Japan, sowie die University of Pennsylvania unterstützten die Forschung in unserem Laboratorium.

Eingegangen am 1. August 1977, ergänzt am 8. März 1978 [A 213]
Übersetzt von Dr. Wolfgang Karau, Neustadt/Weinstr.

- [1] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* **263**, 663 (1976).
- [2] S. Moncada, E. A. Higgs, J. R. Vane, *Lancet I*, 18 (1977).
- [3] P. C. Weber, C. Larsson, E. Ånggård, M. Hamberg, E. J. Corey, K. C. Nicolaou, B. Samuelsson, *Circ. Res.* **39**, 868 (1976).
- [4] B. Samuelsson, R. Paoletti: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Raven Press, New York 1976, Bd. 1-2.
- [5] U. S. von Euler, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **175**, 78 (1934).
- [6] M. Goldblatt, *Chem. Ind. (London)* **52**, 208 (1933).
- [7] S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **14**, 1693 (1960).
- [8] S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall, *J. Biol. Chem.* **238**, 3555 (1963).
- [9] B. Samuelsson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1878 (1963).
- [10] S. Bergström, H. Danielsson, B. Samuelsson, *Biochim. Biophys. Acta* **90**, 207 (1964).
- [11] D. A. van Dorp, R. K. Beertshuis, D. H. Nugteren, H. Vonkeman, *Biochim. Biophys. Acta* **90**, 204 (1964).
- [12] E. Ånggård, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **240**, 3518 (1965).
- [13] B. Samuelsson, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3011 (1965).
- [14] M. Hamberg, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **70**, 899 (1973).
- [15] D. H. Nugteren, E. Hazelhof, *Biochim. Biophys. Acta* **326**, 448 (1973).
- [16] M. Hamberg, J. Svensson, T. Wakabayashi, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 345 (1974).
- [17] Übersichten über neuere Arbeiten zur Prostaglandinsynthese: a) J. S. Bindra, R. Bindra: Prostaglandin Synthesis. Academic Press, New York 1977, zit. Lit.; b) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **87**, 143 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14**, 337 (1975); c) P. H. Bently, *Chem. Soc. Rev.* **2**, 29 (1973); d) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ho, S. Natori, S. Nozoe: Natural Products Chemistry. Academic Press, New York 1975, Bd. 2, S. 33-48; e) U. Uxen, J. E. Pike, W. P. Schneider in *J. ApSimon: The Total Synthesis of Natural Products*. Wiley-Interscience, New York 1973, Bd. 1, S. 81ff.; f) N. M. Weinshenker, N. H. Andersen in *P. W. Ramwell: The Prostaglandins*. Plenum Press, New York 1973, Bd. 1, S. 5ff.; g) J. E. Pike, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **28**, 313 (1970); h) M. P. L. Caton, *Prog. Med. Chem.* **8**, 317 (1972); i) T. O. Oesterling, W. Morozowich, T. S. Roseman, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1861 (1972); j) R. Clarkson, *Prog. Org. Chem.* **8**, 1 (1973); k) G. Pattenden, *Aliphatic Chem.* **2**, 258 (1974); l) 311 (1975).
- [18] C. Pace-Asciak, *Prostaglandins* **13**, 811 (1977).
- [19] T. K. Bills, J. B. Smith, M. J. Silver, *Biochim. Biophys. Acta* **424**, 303 (1976).
- [20] C. Malmsten, M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **72**, 1446 (1975).
- [21] P. J. Piper, J. R. Vane, *Nature* **223**, 29 (1969).
- [22] M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **72**, 2994 (1975).
- [23] M. Hamberg, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 3400 (1974).
- [24] M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71**, 3824 (1974).
- [25] S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins* **12**, 715 (1976).
- [26] Winter Prostaglandin Conference, Vail, Colorado 1977.
- [27] S. Bunting, R. Gryglewski, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* **12**, 897 (1976).
- [28] G. J. Dusting, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* **13**, 3 (1977).
- [29] C. Pace-Asciak, L. S. Wolfe, *Biochemistry* **10**, 3657 (1971).
- [29a] R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson, E. G. Nidy, S. A. Mizsak, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4182 (1977).
- [30] R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Wittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* **12**, 915 (1976).
- [31] E. J. Corey, G. E. Keck, I. Szekely, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2006 (1977).
- [32] C. Pace-Asciak, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 2348 (1976).
- [33] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, Y. Machida, C. L. Malmsten, B. Samuelsson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **72**, 3355 (1975).
- [34] Zuerst in der Karibischen See gefunden: A. J. Weinheimer, R. L. Spragins, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5185.
- [35] G. L. Bundy, W. P. Schneider, F. H. Lincoln, J. E. Pike, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2123 (1972).
- [36] E. J. Corey, K. Narasaki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 6417 (1976).
- [37] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, Y. Machida, C. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3183; b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 658.
- [38] G. L. Bundy, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1957.
- [39] B. Fraser-Reid, N. L. Holder, M. B. Yunker, *I. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1286.
- [40] E. J. Corey, M. Shibasaki, K. C. Nicolaou, C. L. Malmsten, B. Samuelsson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 737.
- [41] H. Shimomura, A. Sugie, J. Katsube, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4099.
- [42] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5675 (1969).
- [43] T. J. Leeney, P. R. Marsham, G. A. F. Ritchie, M. W. Senior, *Prostaglandins* **11**, 953 (1976).
- [44] V. M. Andreev, A. V. Usoua, *Izv. Acad. Sci. USSR* **1966**, 1404.
- [45] P. Włodawer, B. Samuelsson, S. M. Albonico, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2815 (1971).
- [46] A. G. Abatjoglou, P. S. Portoghesi, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1457.
- [47] P. S. Portoghesi, D. L. Larson, A. G. Abatjoglou, E. W. Dunham, J. M. Gerrard, J. G. White, *J. Med. Chem.* **20**, 320 (1977).
- [48] H. Miyake, S. Iguchi, H. Itoh, M. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3536 (1977).
- [49] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. Magolda, G. P. Gasic, noch unveröffentlicht.
- [50] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, M. Shibasaki, unveröffentlichte Ergebnisse, Harvard University 1975.
- [51] M. F. Salomon, R. G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3500 (1977).
- [52] R. G. Salomon, M. F. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3501 (1977).
- [53] N. A. Porter, D. W. Gilmore, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3503 (1977).
- [54] W. P. Schneider, R. A. Morse, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3283.
- [55] N. A. Nelson, R. W. Jackson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3275.
- [56] R. C. Kelly, I. Schleiter, S. J. Stein, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3279.
- [57] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **55**, 562 (1977).
- [58] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1625.
- [59] N. L. Holder, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.* **51**, 3357 (1973).
- [60] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 785.
- [61] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sipio, C. M. Ingerman, J. B. Smith, M. J. Silver, *Lancet I*, 1058 (1977); K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sipio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 630.
- [62] M. Hayashi, Ono Pharmaceutical Co., persönliche Mitteilung.
- [63] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 331.
- [64] Anwendung dieses Reagens zur Ringbildung: a) cyclische Ether: K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1257; b) Lactone: K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3185 (1977).
- [65] J. Fried, J. Barton, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **74**, 2199 (1977).
- [66] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [67] Diese biologischen Untersuchungen werden in Zusammenarbeit mit den Professoren J. B. Smith, M. J. Silver, A. M. Lefer, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107 (USA), durchgeführt.
- [68] S. R. Turner, J. A. Tainer, W. S. Lynn, *Nature* **257**, 680 (1975).
- [69] J. R. Boot, W. Dawson, D. J. Osborne, *Brit. J. Pharmacol.* **58**, 471 P (1976).
- [70] J. R. Boot, W. Dawson, E. A. Kitchen, *J. Physiol. (London)* **257**, 47 P (1976).
- [71] W. Dawson, J. R. Boot, A. F. Cockerill, D. N. B. Mallen, D. J. Osborne, *Nature* **262**, 699 (1976).
- [72] F. A. Kuehl Jr., J. L. Humes, R. W. Egan, E. A. Ham, G. C. Beveridge, C. G. Van Arman, *Nature* **265**, 171 (1977).
- [73] G. A. Higgs, S. Bunting, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* **12**, 749 (1976).
- [74] D. E. Morse, H. Duncan, N. Hooker, A. Morse, *Science* **196**, 298 (1977).
- [75] L. S. Wolfe, K. Rostworowski, J. Marion, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **70**, 907 (1976).
- [76] R. Gryglewski, J. R. Vane, *Brit. J. Pharmacol.* **45**, 37 (1972).
- [77] M. J. Silver, J. B. Smith, C. Ingerman, J. J. Kocsis, *Prostaglandins* **4**, 863 (1973).
- [78] P. Needleman, M. Minkes, A. Raz, *Science* **193**, 163 (1976).
- [79] O. V. Miller, R. R. Gorman, *J. Cyclic Nucleotide Res.* **2**, 79 (1976).
- [80] P. S. Kulkarni, K. E. Eakins, *Prostaglandins* **12**, 465 (1976).
- [81] P. Needleman, A. Raz, J. A. Ferrendelli, M. Minkes, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **74**, 1716 (1977).
- [82] S. Moncada, S. Bunting, K. Mullane, P. Thorogood, J. R. Vane, *Prostaglandins* **13**, 611 (1977).
- [83] B. Samuelsson, M. Hamberg, C. Malmsten, J. Svensson, *Adv. Prost. Thrombox. Res.* **2**, 737 (1976).
- [84] G. J. Blackwell, W. G. Duncombe, R. J. Flower, M. F. Parsons, J. R. Vane, *Brit. J. Pharmacol.* **59**, 353 (1977).
- [85] P. Needleman, P. S. Kulkarni, A. Raz, *Science* **195**, 409 (1977).
- [86] P. C. Isackson, A. Raz, S. E. Denny, E. Pure, P. Needleman, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **74**, 101 (1977).
- [87] P. Needleman, S. Moncada, S. Bunting, J. R. Vane, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Nature* **261**, 558 (1976).
- [88] J. B. Smith, A. L. Willis, *Nature New Biol.* **231**, 235 (1971).
- [89] J. R. Vane, *Nature New Biol.* **231**, 232 (1971).
- [90] S. H. Ferreira, S. Moncada, J. R. Vane, *Nature New Biol.* **231**, 237 (1971).
- [91] J. R. Vane, *Adv. Prost. Thrombox. Res.* **2**, 791 (1976).
- [92] R. W. Egan, J. Paxton, F. A. Kuehl Jr., *J. Biol. Chem.* **251**, 7329 (1976).

- [93] P. W. Reed, Fed. Proc. 36, 673 (1977).
 [94] C. Malmsten, Life Sci. 18, 169 (1976).
 [95] F. F. Sun, Biochem. Biophys. Res. Commun. 74, 1432 (1977).
 [96] C. R. Minick, M. B. Stemerman, W. Insull, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 1724 (1977).
 [97] R. Ross, J. A. Glomset, Science 180, 1332 (1973).
 [98] R. Ross, J. A. Glomset, B. Kariya, L. Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 1207 (1974).
 [99] K. Fisher-Dzoga, R. Chen, R. W. Wissler, Adv. Exp. Med. Biol. 43, 299 (1974).
 [100] J. L. Marx, Science 196, 1072 (1977).
 [101] A. M. Lefer, M. L. Ogletree, J. B. Smith, M. J. Silver, K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, Science 200, 52 (1978).
 [102] R. R. Gorman, S. Bunting, O. V. Miller, Prostaglandins 13, 377 (1977).
 [103] J. E. Tateson, S. Moncada, J. R. Vane, Prostaglandins 13, 389 (1977).
 [104] M. Minkes, N. Stanford, M. Chi, G. J. Roth, A. Raz, P. Needleman, P. Majerus, J. Clin. Invest. 59, 449 (1977).
 [105] B. H. Crane, T. L. Maish, Y. T. Maddox, E. J. Corey, P. W. Ramwell, Proc. Am. Fed. Clin. Res. 1977, 337A.
 [106] R. A. Johnson, E. G. Nidy, L. Baczyński, R. R. Gorman, J. Am. Chem. Soc. 99, 7738 (1977).
 [107] R. G. Salomon, M. F. Salomon, D. J. Coughlin, J. Am. Chem. Soc. 100, 660 (1978).
 [108] R. R. Gorman, G. L. Bundy, D. C. Peterson, F. F. Sun, O. V. Miller, F. A. Fitzpatrick, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 4007 (1977).
 [109] G. L. Bundy, D. C. Peterson, Tetrahedron Lett. 1978, 41.
 [110] N. A. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 99, 7362 (1977).
 [111] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. 96, 5614 (1974).
 [112] F. C. Huang, M. Zmijewski, G. Girdaukas, C. J. Sih, Biorg. Chem. 6, 311 (1977).
 [113] J. C. Sih, R. A. Johnson, E. G. Nidy, D. R. Graber, Prostaglandins, im Druck.
 [114] K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
 [115] G. L. Bundy, Winter Prostaglandin Conference, Sarasota, Florida, Januar 1978.
 [116] M. Shibasaki, S. Ikegami, Tetrahedron Lett. 1978, 559.
 [117] M. Hayashi, persönliche Mitteilung.
 [118] K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. E. Barnette, J. Chem. Soc. Chem. Commun., im Druck.
 [119] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, J. Am. Chem. Soc. 99, 7736 (1977).
 [120] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
 [121] C. J. Sih, F. C. Huang, J. Am. Chem. Soc. 100, 643 (1978).
 [122] J. R. Vane, Winter Prostaglandin Conference, Sarasota, Florida, Januar 1978.
 [123] A. L. Hyman, B. M. Chocpnick, P. J. Kadowitz, W. E. M. Lands, C. G. Crawford, J. Fried, J. Barton, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 5711 (1977).

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vordringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Messungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Nur in wenigen Ausnahmen waren zusätzlich andere Nitrosamine nachweisbar, deren Auftreten vermutlich auf Verunreinigungen mit anderen Aminen zurückzuführen ist.

Tabelle 1. Verunreinigung von sekundären und tertiären Aminen mit dem entsprechenden Dialkyl-N-nitrosamin.

Untersuchtes Amin	Konzentration [mg/kg]	\bar{x} [a]	n [b]
Dimethylamin-Lösung	0.65–17.3	6.72	6
Dimethylamin-Hydrochlorid	0.21		1
Diethylamin	0.1 – 7.3	1.78	6
Dipropylamin	1.9 – 13.0		2
Diisopropylamin	0.25– 0.39		2
Dibutylamin	0.3 – 2.95	1.34	6
Diisobutylamin	8.35		1
Dipentylamin	0.31– 2.6	1.4	3
Dihexylamin	0.4		1
Piperidin	1.6 – 2.1		2
Pyrrolidin	3.65–53.0	25.65	4
Triethylamin	0.03 [c]		1

[a] \bar{x} = Mittelwert aus mehreren Proben. [b] n = Anzahl der Proben aus verschiedenen Bezugsquellen. [c] Diethylnitrosamin.

Verunreinigung von Aminen mit N-Nitrosaminen^{**}

Von Bertold Spiegelhalder, Gerhard Eisenbrand und Rudolf Preußmann^{*}

Bei Untersuchungen zur Spurenanalytik krebserzeugender Nitrosamine in Umweltmedien^[1] haben wir gefunden, daß handelsübliche sekundäre und tertiäre Alkylamine mit den entsprechenden Nitrosaminen verunreinigt sind. Deren Konzentration variierte bei Proben von verschiedenen Herstellern im Bereich von 0.03 bis 53.0 mg/kg. Die Ergebnisse von 35

[*] Prof. Dr. R. Preußmann, Dr. B. Spiegelhalder, Dr. G. Eisenbrand
Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Zur Analyse wurden 0.5–1 g Amin bei verminderterem Druck mit Wasserdampf destilliert. Das mit 2 N H₂SO₄ angesäuerte Destillat wurde mit Dichlormethan extrahiert. Vom eingeengten Extrakt konnten Nitrosamine durch Gaschromatographie (5 m Stahlsäule, 1/8" i.D., 13 % Carbowax 20M TPA auf Gas Chrom Q, Ofentemperatur 205 °C) abgetrennt und mit einem Nitrosamin-spezifischen Chemolumineszenz-Detektor (TEA-Detektor)^[2] bestimmt werden (Nachweisempfindlichkeit besser als 0.0001 mg/kg). Die Identität der gefundenen Nitrosamine wurde anhand gekoppelter Anwendung von Gaschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie (Varian MAT 311 A) bei einer Auflösung R = 15000 durch Präzisionsmassenbestimmung des Molekülions bestätigt.

Schon eine einmalige Dosis von 1.25 mg Diethylnitrosamin pro kg Körpergewicht ruft bei der Ratte maligne Tumoren