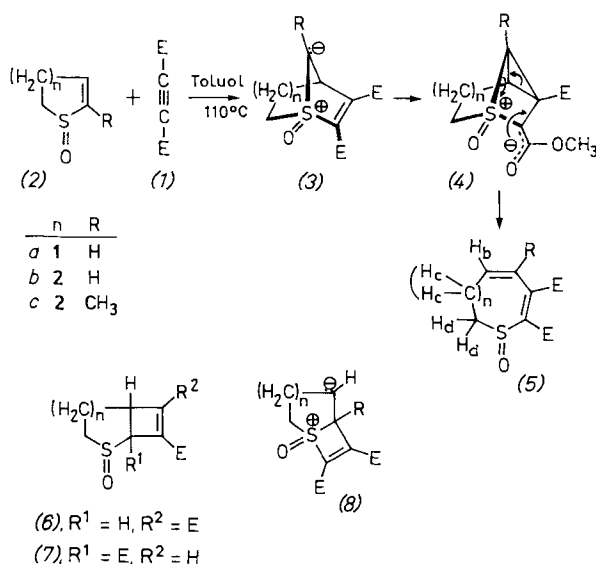
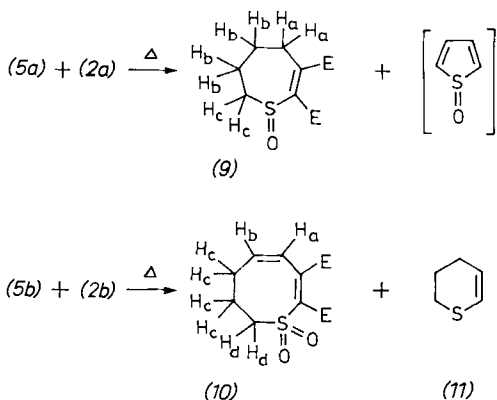


Als Bildungswege scheiden [2+2]-Cycloadditionen zu Verbindungen vom Typ (6) mit anschließender Umlagerung über (7) zu (5), vermutlich auch solche vom Typ (8) aus^[3]. Dagegen erscheint eine [2+3]-Cycloaddition von (1) an (2a-c) zum Sulfonium-ylid-S-oxid (3) als attraktiver Reaktionsweg; in ähnlicher Weise entstehen aus (1) und cyclischen Thioenolethern bicyclische Sulfonium-ylide^[1b]. Während letztere aber nur im Sinne von Retro-[2+3]-Cycloadditionen fragmentieren, sollten die Ylide (3) unter intramolekularer Michael-Addition zu den tricyclischen Sulfonium-ylid-S-oxiden (4) weiterreagieren können^[4]. Die Tricyclen (4) lagern sich dann zu den monocyclischen Sulfoxiden (5) um. Ist die Bildung von (3) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, so wird die Beobachtung verständlich, daß (2c) wesentlich langsamer als (2b) und 2-Isopropyl-5-methyl-2,3-dihydrothiophen-1-oxid gar nicht mehr reagiert^[3].



Die Sulfoxide (2a-c) sind selbst in siedendem Xylol (140°C) längere Zeit stabil. Ohne Lösungsmittel hingegen disproportionieren sie bei höheren Temperaturen rasch in die Thioenolether und die Thioenolether-1,1-dioxide. Erhitzen von 1:1-Gemischen der Sulfoxide (2b) und (5b) ohne Lösungsmittel führt unter ausschließlicher Sauerstoffübertragung von (2b) auf (5b) zu 3,4-Dihydro-2H-thiocin-7,8-dicarbonsäure-dimethylester-1,1-dioxid (10)^[5] und zum Thioenolether (11). Unter den gleichen Bedingungen findet bei den Sulfoxiden (2a) und (5a) eine Disproportionierung unter Hydrierung von (5a) zu 4,5,6,7-Tetrahydrothiepin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester-1-oxid (9)^[6] und Dehydrierung von (2a) zum monomeren bisher nicht gefaßten Thiophen-1-oxid^[7] statt. Erhitzen der Sulfoxide (5a) und (5b) über ihren



Schmelzpunkt führt nur zur Verharzung. Diese Reaktionen können die Ausbeuten an (5) drastisch erniedrigen.

Eingegangen am 12. März 1980 [Z 574c]

- [1] a) S. Fries, K. Gollnick, Angew. Chem. 92, 848 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 10 (1980); b) K. Gollnick, S. Fries, *ibid.* 92, 848 (1980) bzw. 19, Nr. 10 (1980).
[2] (5a): Fp = 132°C (nach Chromatographie an Silicagel; CH₂Cl₂/CH₃OH (9:1); analysenrein; 34% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.78 (m, J_{ab} = 8 Hz, J_{ac} = 1.9 Hz, R = H_a), 6.70 (m, J_{ab} = 8 Hz, H_b), 2.95 (m, 2H_c), 3.60 (m, 2H_d), 3.67 und 3.80 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR (KBr): 1040–1070 cm⁻¹ (ν S=O); (5b): Fp = 108°C (Reinigung wie (5a); analysenrein, 35% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.82 (m, J_{ab} = 10 Hz, J_{ac} = 1.5 Hz, R = H_a), 6.57 (m, J_{ab} = 10 Hz, H_b), 2.38 (m, 4H_c), 3.30 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1045–1060 cm⁻¹ (ν S=O); (5c): Fp = 104°C (Reinigung wie (5a), analysenrein, 36% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.93 (d, J_{HCH₃} = 1 Hz, 3H, R = CH₃), 6.23 (m, H_b), 2.30 (m, 4H_c), 3.15 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1040–1070 cm⁻¹ (ν S=O).
[3] K. Gollnick, S. Fries, noch unveröffentlicht.
[4] In Analogie zum Übergang (3) → (4) und zum Ausbleiben einer intramolekularen Michael-Addition bei den bicyclischen Sulfonium-yliden (siehe [1b]) reagiert (CH₃)₂SO-CH₂ mit der C=C-Doppelbindung α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen, (CH₃)₂S-CH₂ dagegen nicht; E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
[5] (10), Fp = 123°C (Reinigung wie (5a) [2]); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.82 (m, J_{ab} = 10 Hz, J_{ac} = 1 Hz, H_a), 6.60 (m, J_{ab} = 10 Hz, H_b), 2.40 (m, 4H_c), 3.40 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1160, 1350 cm⁻¹ (ν SO₂).
[6] (9), Fp = 118°C (Reinigung wie (5a) [2]); ¹H-NMR (CHCl₃): δ = 3.45 (m, 2H_a, 2H_c), 2.10–2.70 (m, 4H_b), 3.67 und 3.80 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1045–1060 cm⁻¹ (ν S=O).
[7] a) M. Prochazka, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1158 (1965); b) K. Torsell, Acta Chem. Scand. B 30, 353 (1976).

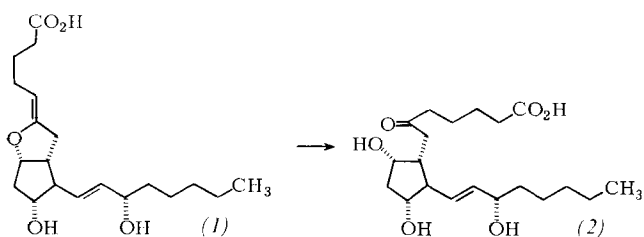
Neue Prostacyclin-Analoga

Von Wilhelm Bartmann, Gerhard Beck, Jochen Knolle und R. Helmut Rupp^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Prostacyclin (PGI₂) (1)^[1] senkt im Tier- wie im Human- versuch nach intravenöser Applikation den Blutdruck und verhindert im Tierexperiment die Blutplättchenaggregation^[2]. Da es biologisch weniger rasch deaktiviert wird als die „klassischen“ Prostaglandine E₂ und F_{2α}, wird es als zirkulierendes, den Kreislauf beeinflussendes Hormon diskutiert^[3].

Wäßrige Lösungen von reinem (1) haben bei pH = 7.5 und 37°C eine Halbwertszeit von nur 3 min^[4]; (1) wird zu 6-Oxo-PGF_{1α} (2) hydrolysiert.



Präparatives Ziel mehrerer Arbeitsgruppen war die Synthese chemisch stabiler Analoga von (1)^[5]. Soweit bisher erkennbar, ist die biologische Wirkung von (1) eng mit den elektronischen und sterischen Parametern der Enolether-Struktur verknüpft. Prostacyclin-Analoga, die in dieser Teilstruktur stark vom Naturprodukt abweichen, sind biologisch weniger wirksam^[6].

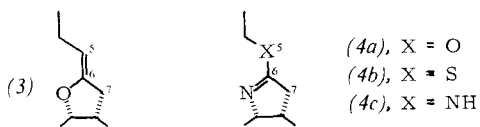
Wir beschreiben die Synthese der Prostacyclin-Analoga (22), (24) und (26), in denen die Enolether-Struktur (3) durch eine β-Hetero-Iminogruppe (4) ersetzt ist.

Der Ersatz der C=C-Doppelbindung durch eine C-X-Einfachbindung sollte Konformationen ermöglichen, die der

[*] Dr. W. Bartmann, Dr. G. Beck, Dr. J. Knolle, Dr. R. H. Rupp [*]

Hoechst AG
6230 Frankfurt/M. 80, Postfach 800302

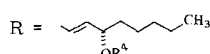
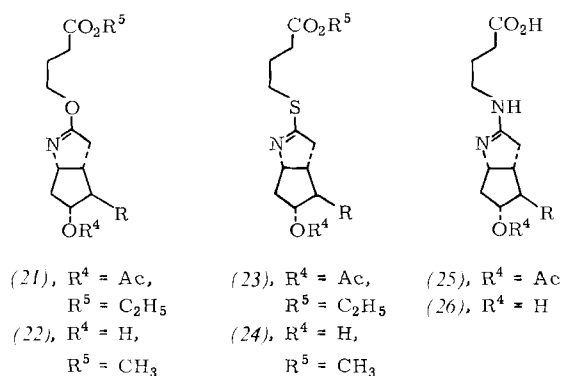
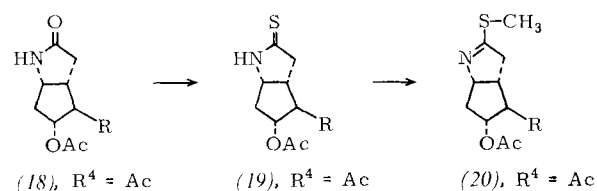
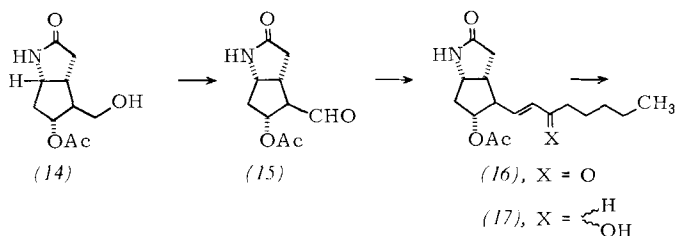
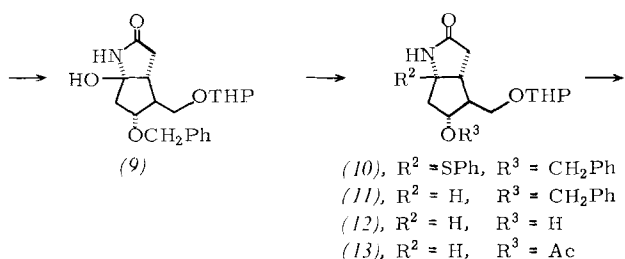
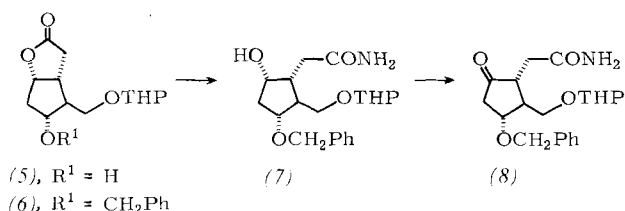
[*] Korrespondenzautor.



Z-Konfiguration des Naturproduktes nahekommen. Es war zu erwarten, daß Verbindungen mit den Teilstrukturen (4b) und (4c) säurebeständiger sind als (1). Das Ausgangsmaterial für die Synthese sollte industriell verfügbar sein.

Schema 1 zeigt die Umwandlung des bekannten Synthons (5)^[7] in die Analoga (22), (24) und (26).

Nach Schutz der Alkoholfunktion in (5) (Benzylbromid/Natriumhydrid/50 °C) wird das Lacton (6) in Methanol aminolysiert (Autoklav 36 h/130 °C/Ammoniak) und das entstandene Hydroxyamid (7) nach Jones oxidiert zum Oxoamid (8) (CrO₃/H₂O/H₂SO₄/Aceton/−20 °C). (8) tautome-



Schema 1

risiert langsam zum Hydroxylactam (9). Zur schonenden Entfernung der Hydroxygruppe wird (9) in die Phenylthioverbindung (10) umgewandelt, die man auch direkt aus (8) erhalten kann (C₆H₅SH/ClSi(CH₃)₃/Pyridin/CH₂Cl₂/Rückfluß). (10) läßt sich bei Raumtemperatur mit Raney-Nickel in *tert*-Butylalkohol zu (11) entschweifeln, das in 5 h bei 50 °C oder mit Pd-C/Wasserstoff in Methanol bei 25 °C den Alkohol (12) bildet.

Nach Veresterung der Alkoholfunktion von (12) zu (13) (Ac₂O/Pyridin/5 °C) und Methanolysen der Tetrahydropyranoxygruppe (CH₃OH/*p*-Toluolsulfonsäure/25 °C) wird (14) zum Aldehyd (15) oxidiert (Dimethylsulfoxid/Oxalylchlorid/CH₂Cl₂/−60 °C) und das Rohprodukt nach Horner-Emmons-Wittig mit Dimethyl(2-oxoheptyl)phosphonat zum Enon (16) kondensiert (NaH/Dimethoxyethan (DME)/25 °C). Reduktion (ZnBH₄/DME/25 °C) zu (17) und dessen Veresterung (Ac₂O/Pyridin/5 °C) führten zum Diacetat (18), das durch Reaktion mit ω-Brombuttersäureethylester (Ag₂O/Xylol/120 °C) zu (21) und Abspaltung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) den Lactimether (22) ergibt.

Der Thiolactimether (24) kann durch Umwandlung von (18) in das Thiolactam (19) (P₄S₁₀·4 Pyridin/Pyridin/80 °C), Alkylierung mit ω-Brombuttersäureethylester (NaH/DME/25 °C) zu (23) und Abspaltung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) erhalten werden.

Der aus (19) darstellbare S-Methylthiolactimether (20) (NaH/DME/CH₃I/25 °C) wird bei 80 °C in Methanol mit γ-Aminobuttersäure zu (25) umgesetzt. Verseifung der Acetatgruppen (K₂CO₃/CH₃OH/25 °C) führt zum Amidin (26).

Die Verbindungen (22), (24) und (26) zeigen interessante biologische Eigenschaften. So hemmt z. B. (24) die Plättchenaggregation mit einer IC₅₀ von 5 × 10^{−10} [M] und ist säurebeständiger als Prostacyclin (1)^[8]. Die drei Analoga wurden durch ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert: (22) (CDCl₃): δ = 5.53 (2H, m, H—C=C), 4.25 (1H, m, H—C—N=C), 4.1 (1H, m, H—C—O), 3.8 (1H, m, H—C—O), 3.77 (3H, s, CO₂CH₃), 3.67 (2H, m, CH₂—O); (24) (CDCl₃): δ = 5.58 (2H, m, H—C=C), 4.38 (1H, m, H—C—N=C), 4.08 (1H, m, H—C—O), 3.81 (1H, m, H—C—O), 3.67 (3H, s, CO₂CH₃), 3.1 (2H, m, CH₂—S); (26) (CD₃)₂SO/CF₃CO₂D): δ = 5.46 (2H, m, H—C=C), 4.31 (1H, m, H—C—N=C), 3.89 (1H, m, H—C—O), 3.8 (1H, m, H—C—O), 3.23 (2H, m, CH₂—N).

Eingegangen am 25. März 1980 [Z 577]

- [1] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263, 663 (1976).
- [2] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* 90, 360 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 360 (1978).
- [3] R. J. Gryglewski, *Biochem. Pharmacol.* 28, 3161 (1979).
- [4] G. J. Dustin, S. Moncada, J. R. Vane, *Brit. J. Pharmacol.* 62, 414P (1978).
- [5] O. Kiyotaka, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3003, zit. Lit.
- [6] K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1067; E. J. Corey, L. Szekeley, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3529.
- [7] J. S. Bindra, A. Grodski, T. A. Schaaf, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7522 (1973).
- [8] Diese Versuche wurden von Dr. U. Weithmann durchgeführt.
- [9] IC₅₀ ist diejenige Konzentration, bei der die Aggregation zu 50% gehemmt wird.

Bildung von Pyrrolnitrin und 3-(2-Amino-3-chlorphenyl)pyrrol aus 7-Chlortryptophan

Von Karl-Heinz van Pée, Olga Salcher und Franz Lingens^[*]
Professor Alfred Roedig zum 70. Geburtstag gewidmet

Aus Gram-negativen Bakterien der Gattung *Pseudomonas* konnten mehrere Phenylpyrrol-Derivate isoliert und charak-

[*] Prof. Dr. F. Lingens, Dipl.-Chem. K.-H. van Pée, Dr. O. Salcher
Institut für Mikrobiologie der Universität Hohenheim
Garbenstraße 30, D-7000 Stuttgart 70