

Die neue Verbindung (1) bildet aus Benzol hellgelbe Kristalle. Die Röntgen-Strukturanalyse<sup>[3]</sup> ergibt innerhalb der Standardabweichungen D<sub>3</sub>-Symmetrie des chiralen Moleküls (Äquivalenz der sechs Sn-Atome, der beiden P-Atome und von je sechs C-Atomen; vgl. Abb. 1). Der Bicyclus Sn<sub>6</sub>P<sub>2</sub> baut sich auf aus drei Sn<sub>4</sub>P<sub>2</sub>-Sechsringen, die jeweils drei Bindungen miteinander teilen und die Konformation einer um 26° verdrillten Wanne besitzen.

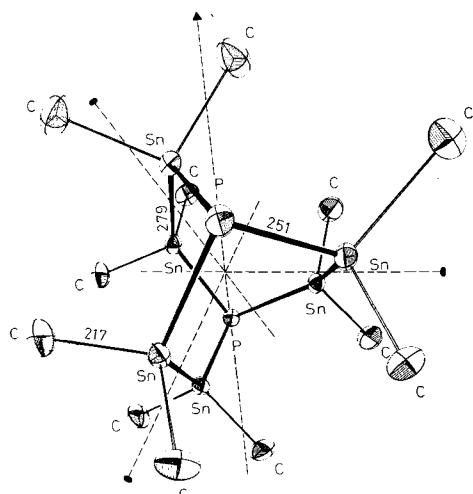


Abb. 1. Molekülstruktur von (1) im Kristall mit mittleren Bindungslängen [pm] (P-P-Abstände intramolekular 518, intermolekular 371 pm) und Symmetrieelementen. Mittlere Bindungs- und Torsionswinkel [°]: Sn—P—Sn 98, P—Sn—Sn 117, C—Sn—C 107, Sn—Sn—C 109, P—Sn—C 107; PSn—SnP + 26, SnSn—PSn = 62, SnSn—PSn' + 37.

In Lösung hat (1) bei Raumtemperatur die mittlere Symmetrie D<sub>3h</sub>. Die NMR-Signale aller Methylgruppen zeigen ein gemeinsames, durch <sup>31</sup>P-Kopplung erzeugtes Dublett<sup>[4]</sup>. Die Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J(PSnCH) und <sup>2</sup>J(PSnC) bestätigen die bei der Untersuchung von (2) gefundene Abhängigkeit vom Torsionswinkel zwischen dem freien Elektronenpaar am P-Atom und den koppelnden Kernen<sup>[1]</sup>.

#### Arbeitsvorschrift

Alle Operationen unter Argon und mit Ar-gesättigten Lösungsmitteln: 4 g Me<sub>4</sub>Sn<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.9 mmol) werden mit LiAlH<sub>4</sub> in 70 mL Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur zu Me<sub>4</sub>Sn<sub>2</sub>H<sub>2</sub> reduziert. Zur auf 0 °C abgekühlten Lösung gibt man unter Röhren Eiswasser; die abgetrennte, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Etherschicht wird auf 0.3 g weißen Phosphor (9.7 mmol, Unterschub) gegossen. Das Reaktionsgefäß wird sofort dunkel und kühl gestellt (0 °C). Nach 48 h ist der Phosphor verbraucht, die entstandenen Kristalle werden durch Absaugen von der Et<sub>2</sub>O-Lösung getrennt und aus Benzol umkristallisiert: Ausbeute 0.5 g (22% bez. auf P) hellgelbe, stark lichtbrechende Kristalle, Fp = 220 °C (Zers.), gut löslich in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Eingegangen am 1. Februar 1980 [Z 929]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummern:

(1): 79828-13-0 / P<sub>4</sub>: 12185-10-3.

[1] B. Mathiasch, M. Dräger, Angew. Chem. 90, 814 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 767 (1978); B. Mathiasch, J. Organomet. Chem. 165, 295 (1979).

[2] B. Mathiasch, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 13, 13 (1977); J. Organomet. Chem. 141, 295 (1977).

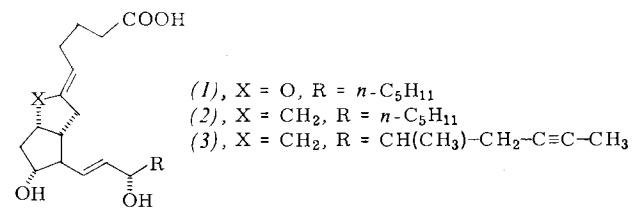
[3] Zeldaten:  $a = 1742.7(2)$ ,  $b = 1026.5(2)$ ,  $c = 1627.2(2)$  pm,  $\beta = 104.74(2)$ °,  $V = 2815 \cdot 10^6$  pm<sup>3</sup>, Raumgruppe C2/c,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ränt}} = 2.25$ ,  $\rho_{\text{exp}} = 2.22$  g

cm<sup>-3</sup>; 3227 Reflexe ( $\lambda = 71.069$  pm), davon 512 unmeßbar schwach ( $< 2\sigma$ ), CAD4-Diffraktometer,  $R = 0.022$ , H-Atome nicht berücksichtigt.  
[4] NMR-Daten (in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rel. TMS oder H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ext.): <sup>1</sup>H:  $\delta = 0.55$ , <sup>3</sup>J(PSnCH) = 2.6, <sup>2</sup>J(<sup>117</sup>SnCH) = 43.4, <sup>2</sup>J(<sup>119</sup>SnCH) = 45.4, <sup>3</sup>J(SnSnCH) = 15.6 Hz; <sup>13</sup>C:  $\delta = -4.28$ , <sup>1</sup>J(SnC) = 218, <sup>2</sup>J(PSnC) = 11.0 Hz; <sup>31</sup>P:  $\delta = -299$ , <sup>1</sup>J(<sup>117</sup>SnP) = 714, <sup>1</sup>J(<sup>119</sup>SnP) = 749, <sup>2</sup>J(SnSnP) = 93 Hz.

#### Ein neuer Weg zu 6a-Carbacyclinen – Synthese eines stabilen, biologisch potenter Prostacyclin-Analogs<sup>[\*\*]</sup>

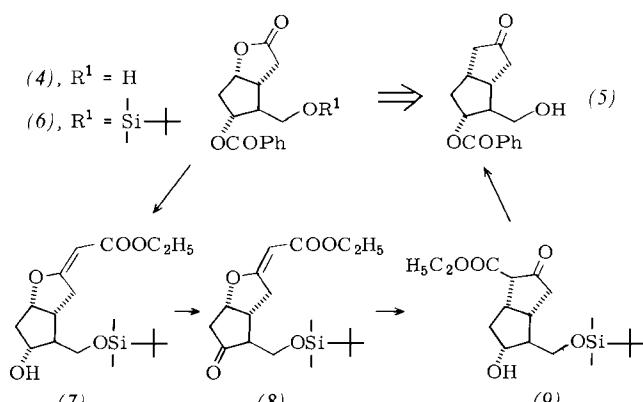
Von Werner Skuballa und Helmut Vorbrüggen<sup>[†]</sup>  
Professor Ferdinand Bohlmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Die therapeutische Anwendung von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) (1), eines potente Vasodilators und Inhibitors der Blutplättchenaggregation, wird durch die extreme Instabilität der Enoletherfunktion limitiert<sup>[1]</sup>. Bei der Suche nach stabilen und biologisch aktiven Analoga war ein wesentliches Zielmolekül das 6a-Carbacyclin (2)<sup>[2]</sup>.



Wir beschreiben am Beispiel der Synthese des für die klinische Erprobung ausgewählten, in der unteren Seitenkette modifizierten 6a-Carbacyclins (3) einen neuen und ökonomischen Zugang zu dieser Substanzklasse.

Unser Ziel war, ausgehend vom kommerziell verfügbaren, optisch aktiven „Corey-Lacton“ (4)<sup>[3]</sup> durch formalen Ersatz des Ringsauerstoffatoms durch eine Methylengruppe zu der vielseitig abwendbaren, optisch aktiven Schlüsselverbindung (5) zu gelangen.



Scheme 1.

Das in Schema 1 gezeigte Syntheseprinzip ist aufgrund der einfachen Reaktionsführung und hohen Stereoselekti-

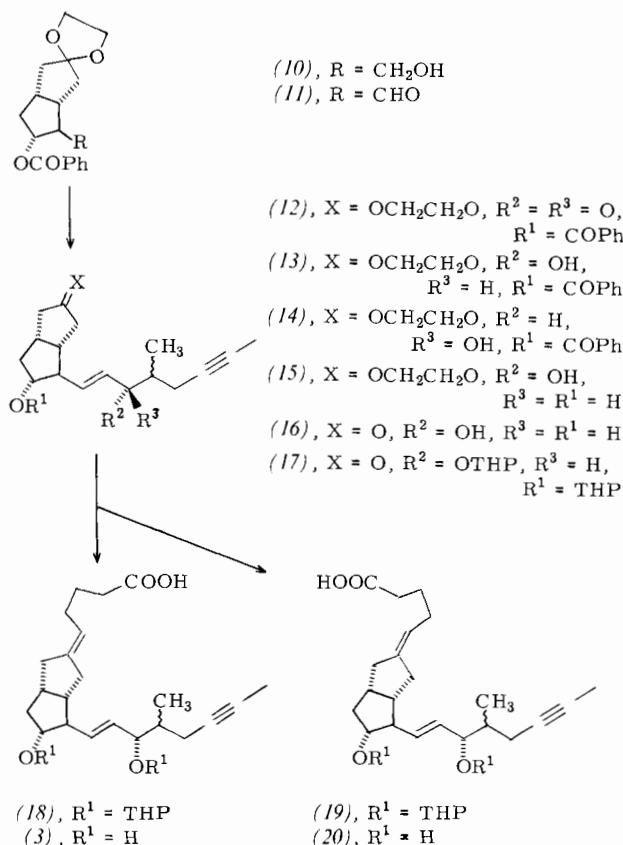
[†] Dr. W. Skuballa [+], Prof. Dr. H. Vorbrüggen  
Forschungslaboratorium der Schering AG, Berlin/Bergkamen  
Postfach 650311, D-1000 Berlin 65

[+] Korrespondenzautor.

[\*\*] Prostaglandinanalog, 4. Mitteilung. – 3. Mitteilung: W. Skuballa, Tetrahedron Lett. 21, 3261 (1980).

vität für die Herstellung von Bicyclo[3.3.0]octan-Derivaten allgemein anwendbar.

Umsetzung des nach Schutz der Alkoholfunktion in (4) ( $\text{ClSiMe}_2\text{Bu}$ , Dimethylformamid, Imidazol) erhaltenen Silylathers (6) mit lithiiertem Essigester in Tetrahydrofuran (THF) bei  $-70^\circ\text{C}$ , säurekatalysierte Dehydratisierung ( $\text{TsOH}$ , Toluol,  $25^\circ\text{C}$ ) und anschließende Benzoatabspaltung ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Methanol,  $25^\circ\text{C}$ ) ergeben in 70proz. Ausbeute den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester (7). Nach Collins- oder Jones-Oxidation von (7) zum Keton (8) wird in einer Ein-topfreaktion mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) bei  $0^\circ\text{C}$  in THF<sup>[4]</sup> und anschließendem Zusatz von  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{CH}_3\text{OH}$  regio- und stereoselektiv das Bicyclo[3.3.0]octan-Derivat (9) erhalten (Ausbeute bezogen auf (7) 70%). Abspaltung der Ethoxycarbonylgruppe von (9) mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (Toluol,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $110^\circ\text{C}$ )<sup>[5]</sup>, Eindampfen und Benzoylierung des Rückstands ( $\text{PhCOCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min) sowie Silylatherspaltung ( $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  65 : 35 : 10,  $25^\circ\text{C}$ ) führen in 88proz. Ausbeute zum Keton (5).



Nach Ketalisierung von (5) wird (10) zum Aldehyd (11) oxidiert ( $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) und das Rohprodukt in einer Wittig-Horner-Reaktion mit 3-Methyl-2-oxo-5-heptynylphosphonsäuredimethylester<sup>[6]</sup> ( $\text{NaH}$ , Dimethoxyethan,  $0^\circ\text{C}$ ) zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton (12) kondensiert. Reduktion von (12) ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $-40^\circ\text{C}$ ) ergibt ein Gemisch der Alkohole (13) und (14); die chromatographische Abtrennung des stärker polaren  $\beta$ -Alkohols (14) liefert den Allylalkohol (13), der durch Umesterung ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) zu (15), nachfolgende Ketalspaltung zu (16) und Veretherung mit Dihydropyran zum Tetrahydropyranyl(THP)-Derivat (17) umgesetzt wird. Durch Wittig-Reaktion des Ketons (17) mit  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COONa}$  ( $\text{DMSO}$ ,  $45^\circ\text{C}$ ) werden nach chromatographischer Trennung das (*E*)-Isomer (18) und das weniger polare (*Z*)-Iso-

mer (19) erhalten, die nach Abspaltung der Tetrahydropyranreste in (3) bzw. (20) umgewandelt werden<sup>[7]</sup>.

(3) ist ein potenter Vasodilator und Inhibitor der Blutplättchenaggregation, der das gleiche pharmakologische

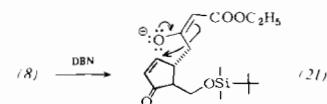
Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen (3), (5), (7), (9) und (20). Die Elementaranalysen der neuen Verbindungen stimmen mit den berechneten Werten gut überein [9].

(3): IR (Film): 3350, 1710, 970 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.94$ und 1.02 (3 H, d, $J = 6.5$ Hz, $16-\text{CH}_3-\text{CH}$ ), 1.78 (3 H, m, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 3.50–4.09 (2 H, m, 15-H, 11-H), 5.18 (1 H, t, $J = 7$ Hz, 5-H), 5.38–5.56 (2 H, m, 13-H, 14-H)
(5): IR (Film): 3450, 1735, 1715, 1280 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.77$ (2 H, t, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.38 (1 H, q, $J = 6.5$ Hz, 11-H), 7.36–7.71 (3 H, m, arom. H), 7.98–8.08 (2 H, m, arom. H)
(7): IR (KBr): 3460, 1700, 1635 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_6\text{DMSO}$ ): $\delta = 0$ (6 H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.83 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.12 (3 H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ), 3.58 (2 H, t, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.71 (1 H, m, 11-H), 3.97 (2 H, q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.76 (1 H, dt, $J = 7+3$ Hz, 9-H), 5.06 (1 H, m, $-\text{CH}=\text{C}$ )
(9): IR (Film): 3440, 1755, 1725, 1660, 1620 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{D}_6\text{DMSO}$ ): $\delta = 0$ (6 H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ), 0.83 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03 und 1.14 (3 H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ), 3.78 (1 H, m, 11-H), 4.08 (2 H, q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 4.62 und 4.73 (1 H, d, $J = 5$ Hz, OH)
(20): IR (Film): 3380, 1710, 970 $\text{cm}^{-1}$ ; $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 0.94$ und 1.02 (3 H, d, $J = 6.5$ Hz, $16-\text{CH}_3-\text{CH}$ ), 1.80 (3 H, m, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ ), 3.53–4.13 (2 H, m, 15-H, 11-H), 5.24 (1 H, t, $J = 7$ Hz, 5-H), 5.47–5.62 (2 H, m, 13-H, 14-H)

Wirkprofil und eine ähnliche Wirkungsstärke wie Prostaglandin aufweist<sup>[8]</sup>.

Eingegangen am 8. April 1981 [Z 913]

- [1] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* **263**, 663 (1976); K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem. 90*, 360 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 360 (1978).
- [2] a) D. R. Morton, F. C. Brokaw, *J. Org. Chem.* **44**, 2880 (1979); b) A. Barco, S. Benetti, P. Pollini, P. G. Baraldi, C. Gandolfi, *ibid.* **45**, 4776 (1980); c) Y. Konishi, M. Kawamura, Y. Arai, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1979**, 1437; d) A. Sugie, H. Shimomura, J. Katsube, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2607; e) M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *ibid.* **1979**, 433; f) K. Kojima, K. Sakai, *ibid.* **1978**, 3743; g) K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, S. Seitz, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1067.
- [3] E. W. Yankee, U. Axen, G. L. Bundy, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5865 (1974), zit. Lit.
- [4] Sehr wahrscheinlich erfolgt erst Ringöffnung zum Anion (21) und anschließend intramolekulare Michael-Addition.



- Zwischenprodukte konnten nicht beobachtet werden. Eine ähnliche stereoselektive Anellierung ist bekannt: V. Osterthun, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **110**, 146 (1977); vgl. auch [2b].
- [5] B. S. Huang, E. J. Parish, D. H. Miles, *J. Org. Chem.* **39**, 2647 (1974). Zusatz von wenig Wasser verbessert die Ausbeuten und ermöglicht milde Bedingungen.
- [6] Das Phosphonat wird aus Methylmalonsäurediethylester durch Alkylierung mit 1-Brom-2-butin, Abspaltung von EtOCO mit Lithiumchlorid in Dimethylsulfoxid (DMSO) und anschließende Umsetzung mit dem Lithiumsalz des Methylphosphonsäuredimethylesters erhalten.
- [7] Die Konfiguration der trisubstituierten  $\Delta^5$ -Doppelbindung wird durch Vergleich der biologischen Wirkungen von (3) und (20) zugeordnet; das unnatürlich konfigurierte (*Z*)-Isomer (20) weist deutlich geringere biologische Aktivität auf.
- [8] a) J. Casals-Stenzel, M. Buse, O. Loge, P. Vischer, E. Witkopf, *Therapiewoche* **30**, 7853 (1980); b) M. Haberey, N. Maas, G. Mannesmann, W. Skuballa, M.-H. Town, H. Vorbrüggen, *ibid.* **30**, 7860 (1980); k) Schröer, H. Darius, R. Matzky, R. Ohendorf, Naunyn-Schmeidebergs Arch. Pharmakol. **316**, 252 (1981). Schering-Code für (3) ist ZK 36374 (vorschlagener „generic name“ Ciloprost), für (20) ZK 36375.
- [9] Wir danken Herrn Dr. A. Seeger für die Interpretation der Spektren und den Herren K. Cornelius und D. Schmidt für präparative Mitarbeit.