

Die neue Verbindung (1) bildet aus Benzol hellgelbe Kristalle. Die Röntgen-Strukturanalyse^[3] ergibt innerhalb der Standardabweichungen D_{3h}-Symmetrie des chiralen Moleküls (Äquivalenz der sechs Sn-Atome, der beiden P-Atome und von je sechs C-Atomen; vgl. Abb. 1). Der Bicyclus Sn₆P₂ baut sich auf aus drei Sn₄P₂-Sechsringen, die jeweils drei Bindungen miteinander teilen und die Konformation einer um 26° verdrehten Wanne besitzen.

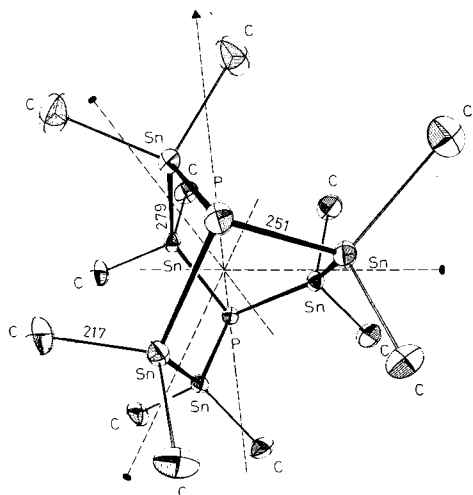


Abb. 1. Molekülstruktur von (1) im Kristall mit mittleren Bindungslängen [pm] (P...P-Abstände intramolekular 518, intermolekular 371 pm) und Symmetrieelementen. Mittlere Bindungs- und Torsionswinkel [°]: Sn—P—Sn 98, P—Sn—Sn 117, C—Sn—C 107, Sn—Sn—C 109, P—Sn—C 107; PSn—SnP + 26, SnSn—PSn – 62, SnSn—PSn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

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

Arbeitsvorschrift

Alle Operationen unter Argon und mit Ar-gesättigten Lösungsmitteln: 4 g Me₄Sn₂Cl₂ (10.9 mmol) werden mit LiAlH₄ in 70 mL Et₂O bei Raumtemperatur zu Me₄Sn₂H₂ reduziert. Zur auf 0°C abgekühlten Lösung gibt man unter Rühren Eiswasser; die abgetrennte, über Na₂SO₄ getrocknete Etherschicht wird auf 0.3 g weißen Phosphor (9.7 mmol, Unterschuß) 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 Et₂O-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 CH₂Cl₂.

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

CAS-Registry-Nummern:
(1): 79828-13-0 / P₄: 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] Zelldaten: *a* = 1742.7(2), *b* = 1026.5(2), *c* = 1627.2(2) pm, β = 104.74(2)°, *V* = 2815 · 10⁶ pm³, Raumgruppe C₂/c, *Z* = 4, *p*_{ront} = 2.25, *p*_{exp} = 2.22 g

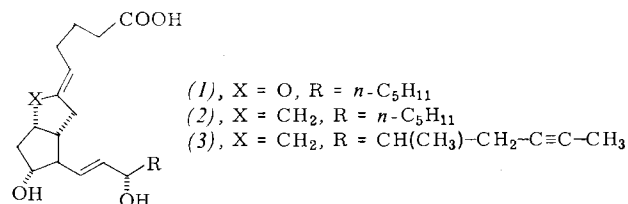
cm⁻¹; 3227 Reflexe (λ = 71.069 pm), davon 512 unmeßbar schwach (< 2σ), CAD4-Diffraktometer, *R* = 0.022, H-Atome nicht berücksichtigt.
[4] NMR-Daten (in CD₂Cl₂, rel. TMS oder H₃PO₄ ext.): ¹H: δ = 0.55, ³J(PSnCH) = 2.6, ²J(¹¹⁷SnCH) = 43.4, ²J(¹¹⁹SnCH) = 45.4, ³J(SnSnCH) = 15.6 Hz; ¹³C: δ = -4.28, ¹J(SnC) = 218, ²J(PSnCH) = 11.0 Hz; ³¹P: δ = -299, ¹J(¹¹⁷SnP) = 714, ¹J(¹¹⁹SnP) = 749, ²J(SnSnP) = 93 Hz.

Ein neuer Weg zu 6a-Carbacyclinen – Synthese eines stabilen, biologisch potenten Prostacyclin-Analogons^[**]

Von Werner Skuballa und Helmut Vorbrüggen^[*]

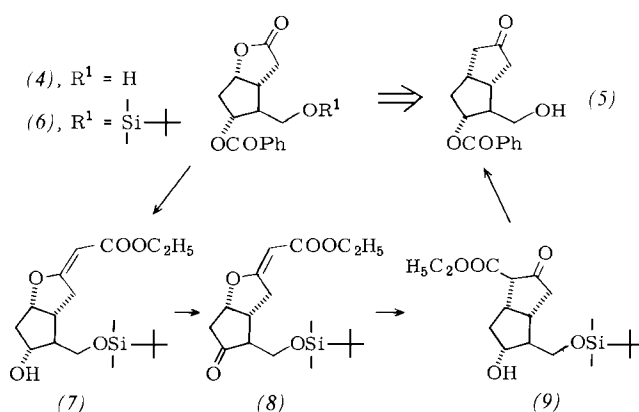
Professor Ferdinand Bohlmann zum 60. Geburtstag
gewidmet

Die therapeutische Anwendung von Prostacyclin (PGI₂) (1), eines potenten Vasodilators und Inhibitors der Blutplättchenaggregation, wird durch die extreme Instabilität der Enoetherfunktion limitiert^[1]. Bei der Suche nach stabilen und biologisch aktiven Analoga war ein wesentliches Zielmolekül das 6a-Carbacyclin (2)^[2].



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)^[3] durch formalen Ersatz des Ringsauerstoffatoms durch eine Methylen-Gruppe zu der vielseitig abwandelfähigen, optisch aktiven Schlüsselverbindung (5) zu gelangen.



Schema 1.

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

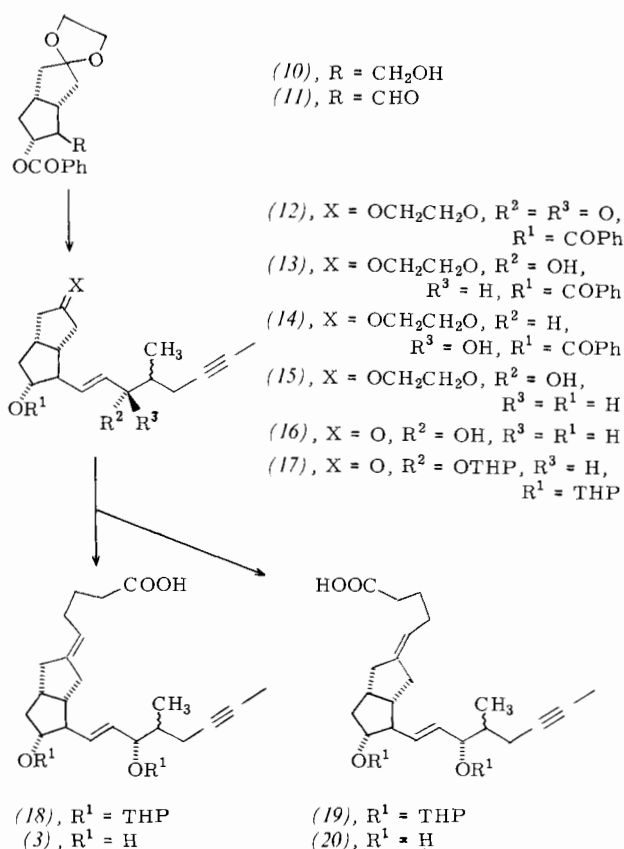
[*] Dr. W. Skuballa [†], Prof. Dr. H. Vorbrüggen
Forschungslaboratorium der Schering AG, Berlin/Bergkamen
Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65

[†] Korrespondenzautor.

[**] Prostaglandinanaloga, 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) (ClSiMe₂tBu, Dimethylformamid, Imidazol) erhaltenen Silylethers (6) mit lithiiertem Essigester in Tetrahydrofuran (THF) bei -70°C, säurekatalysierte Dehydratisierung (TsOH, Toluol, 25°C) und anschließende Benzoatabsplattung (K₂CO₃, Methanol, 25°C) ergeben in 70proz. Ausbeute den α,β-ungesättigten Ester (7). Nach Collins- oder Jones-Oxidation von (7) zum Keton (8) wird in einer Eintopfreaktion mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) bei 0°C in THF^[4] und anschließendem Zusatz von NaBH₄ und CH₃OH regio- und stereoselektiv das Bicyclo[3.3.0]octan-Derivat (9) erhalten (Ausbeute bezogen auf (7) 70%). Absplattung der Ethoxycarbonylgruppe von (9) mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (Toluol, H₂O, 110°C)^[5], Eindampfen und Benzoylierung des Rückstands (PhCOCl, 0°C, 10 min) sowie Silyletherspaltung (AcOH/H₂O/THF 65:35:10, 25°C) führen in 88proz. Ausbeute zum Keton (5).



Nach Ketalisierung von (5) wird (10) zum Aldehyd (11) oxidiert (CrO₃·2C₅H₅N, CH₂Cl₂, 0°C) und das Rohprodukt in einer Wittig-Horner-Reaktion mit 3-Methyl-2-oxo-5-heptynylphosphonsäuredimethylester^[6] (NaH, Dimethoxyethan, 0°C) zum α,β-ungesättigten Keton (12) kondensiert. Reduktion von (12) (NaBH₄, CH₃OH, -40°C) ergibt ein Gemisch der Alkohole (13) und (14); die chromatographische Abtrennung des stärker polaren β-Alkohols (14) liefert den Allylalkohol (13), der durch Umesterung (K₂CO₃, CH₃OH) zu (15), nachfolgende Ketalspaltung zu (16) und Veretherung mit Dihydropyran zum Tetrahydropyranyl(THP)-Derivat (17) umgesetzt wird. Durch Wittig-Reaktion des Ketons (17) mit Ph₃P=CH(CH₂)₃COONa (DMSO, 45°C) werden nach chromatographischer Trennung das (E)-Isomer (18) und das weniger polare (Z)-Iso-

mer (19) erhalten, die nach Abspaltung der Tetrahydropyranylreste in (3) bzw. (20) umgewandelt werden^[7].

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

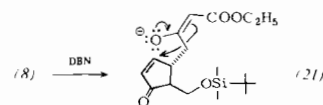
Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen (3), (5), (7), (9) und (20). Die Elementaranalysen der neuen Verbindungen stimmen mit den berechneten Werten gut überein [9].

(3): IR (Film): 3350, 1710, 970 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.94 und 1.02 (3 H, d, J = 6.5 Hz, 16-CH ₃ -CH-), 1.78 (3 H, m, CH ₃ -C≡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 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 3.77 (2 H, t, J = 5.5 Hz, CH-CH ₂ 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 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 0 (6 H, s, (CH ₃) ₂ Si), 0.83 (9 H, s, SiC(CH ₃) ₃), 1.12 (3 H, t, J = 7 Hz, CH ₃ -CH ₂ -), 3.58 (2 H, t, J = 5.5 Hz, CH-CH ₂ OSi), 3.71 (1 H, m, 11-H), 3.97 (2 H, q, J = 7 Hz, CH ₃ -CH ₂ -O-), 4.76 (1 H, dt, J = 7 + 3 Hz, 9-H), 5.06 (1 H, m, -CH=C-)
(9): IR (Film): 3440, 1755, 1725, 1660, 1620 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR ([D ₆]DMSO): δ = 0 (6 H, s, (CH ₃) ₂ Si), 0.83 (9 H, s, SiC(CH ₃) ₃), 1.03 und 1.14 (3 H, t, J = 7 Hz, CH ₃ -CH ₂ -), 3.78 (1 H, m, 11-H), 4.08 (2 H, q, J = 7 Hz, CH ₃ -CH ₂ -O-), 4.62 und 4.73 (1 H, d, J = 5 Hz, OH)
(20): IR (Film): 3380, 1710, 970 cm ⁻¹ ; ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.94 und 1.02 (3 H, d, J = 6.5 Hz, 16-CH ₃ -CH-), 1.80 (3 H, m, CH ₃ -C≡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 Prostacyclin aufweist^[8].

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. Spio, 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 mildere Bedingungen.
- [6] Das Phosphonat wird aus Methylmalonsäurediethylester durch Alkylierung mit 1-Brom-2-butan, Abspaltung von EtOCO mit Lithiumchlorid in Dimethylsulfoxid (DMSO) und anschließende Umsetzung mit dem Lithiumsalz des Methylphosphonsäuredimethylesters erhalten.
- [7] Die Konfiguration der trisubstituierten Δ⁵-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. Wittkopf, *Therapiewoche* 30, 7853 (1980); b) M. Haberey, N. Maaß, G. Mannesmann, W. Skuballa, M.-H. Town, H. Vorbrüggen, *ibid.* 30, 7860 (1980); K. Schrör, H. Darius, R. Matzky, R. Ohlendorf, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 316, 252 (1981). Schering-Code für (3) ist ZK 36374 (vorgeschlagener „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.