

Prostacyclin und synthetische Analoga

Von Wilhelm Bartmann* und Gerhard Beck

Professor Klaus Weissermel zum 60. Geburtstag gewidmet

Prostacyclin (PGI_2), das zu den Prostanoiden gehört, senkt den Blutdruck und hemmt die Blutplättchenaggregation. Da Prostacyclin selbst sehr säurelabil ist, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl säurestabiler Analoga des Naturstoffes synthetisiert. Während verfeinerte analytische Verfahren die Hypothese widerlegt haben, Prostacyclin sei ein zirkulierendes Hormon, konnten in ersten klinischen Tests die in Tierversuchen gefundenen pharmakologischen Eigenschaften bestätigt werden; auch die klinische Prüfung von Prostacyclin-Analoga hat begonnen. In vitro stimulieren bewährte Herz-Kreislauf-Therapeutica die Prostacyclin-Synthese, doch konnte bisher nicht festgestellt werden, ob diese Effekte im erkrankten Organismus von therapeutischer Bedeutung sind. In diesem Beitrag wird eine Übersicht über die bisher synthetisierten Prostacyclin-Analoga gegeben, und es werden anhand mehrerer Beispiele die Syntheseprobleme geschildert; daneben werden auch Struktur-Wirkungsbeziehungen diskutiert.

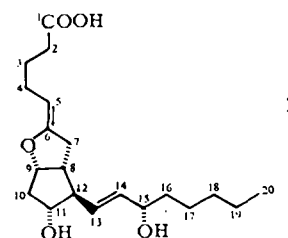
1. Einführung

Nachdem 1933 und 1934 erstmals *Goldblatt*^[1,2] bzw. von *Euler*^[3] über Prostaglandine berichtet hatten, nahm das Interesse an dieser Verbindungsklasse ab 1960 dauernd zu, was sich auch in zahlreichen Übersichtsartikeln^[4-7] und Monographien^[8] dokumentiert. Der Titel des aus dem Jahre 1978 stammenden letzten Aufsatzes über dieses Thema in dieser Zeitschrift – „Synthesen und biologische Eigenschaften von Prostaglandinendoperoxiden, Thromboxanen und Prostacyclinen“ – machte deutlich, daß bei den Prostanoiden weitere biologisch hochaktive Verbindungstypen entdeckt worden waren. Auf der 4. Internationalen Prostaglandin-Konferenz in Washington^[9] behandelte der Eröffnungsvortrag von *Samuelsson*^[10] nicht mehr Prostanoiden, sondern Leukotriene; damit begann ein neues Kapitel der Untersuchungen über den Metabolismus der mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Organismus von Säugern. Stark vereinfacht lassen sich die in Schema 1 und 2 zusammengefaßten Ergebnisse der letzten fünfzig Jahre folgendermaßen beschreiben: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren vom Typ der Arachidonsäure werden unter Beteiligung von zwei Fermentsystemen – der Cyclooxygenase und der Lipoxygenase – durch Sauerstoff in oxygenierte Fettsäure-Derivate umgewandelt. Diese Naturstoffe sind unter anderem durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur zu charakterisieren – sie kontrahieren oder dilatieren glattemuskuläre Organe^[11,16]. Zugleich machen die beiden Schemata deutlich, daß der Aufsatz von *Nicolaou et al.*^[7] wahrscheinlich als der letzte Versuch betrachtet werden muß, dem nicht mit ungesättigten Fettsäuren befaßten Chemiker einen Überblick über das Gesamtgebiet zu vermitteln.

Seit langem wird zur Verhütung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen die prophylaktische Einnahme von ungesättigten Fettsäuren empfohlen. Der Umstand, daß man heute mit verfeinerten Methoden die physiologischen Oxi-

dationsprodukte der ungesättigten Fettsäuren hinsichtlich Konstitution und biologischer Wirkung beschreiben kann, machen sie zu einem interessanten Forschungsobjekt, denn Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind inzwischen nach dem Krebs das größte Gesundheitsrisiko für die Bevölkerung der westlichen Welt.

Da heute ein Überblick über das Gesamtgebiet der Metaboliten der ungesättigten Fettsäuren schwierig geworden ist, konzentrieren wir uns in diesem Beitrag auf Prostacyclin (PGI_2)^[12] 1 und seine synthetischen Analoga. Aus the-



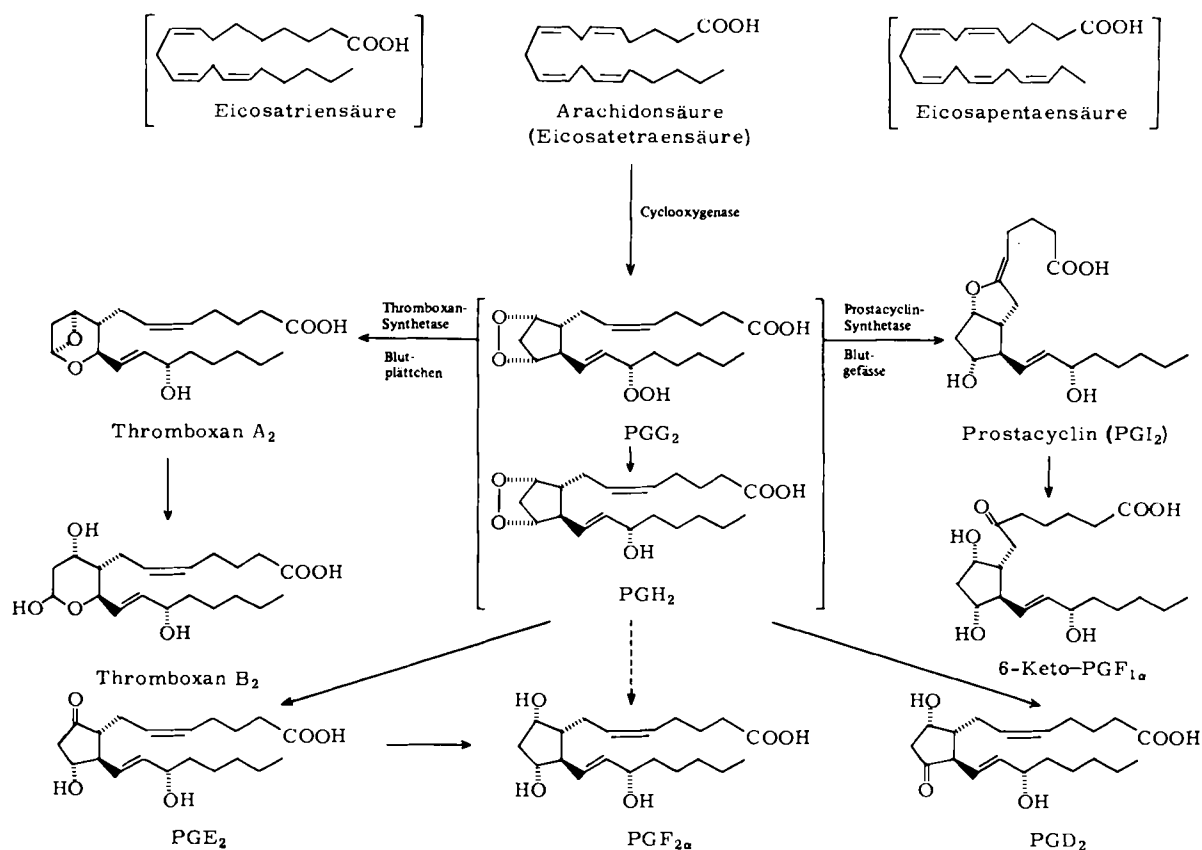
rapeutischer Sicht beanspruchte Prostacyclin seit dem Tage seiner Entdeckung wegen seiner blutdrucksenkenden und thrombocytenaggregationshemmenden Wirkung^[13] große Aufmerksamkeit; es ist auch heute noch für den pharmazeutisch orientierten Chemiker die bedeutendste Verbindung der Prostanoiden, ja sogar der physiologischen Metaboliten der ungesättigten Fettsäuren überhaupt.

2. Prostacyclin und seine Wirkungen

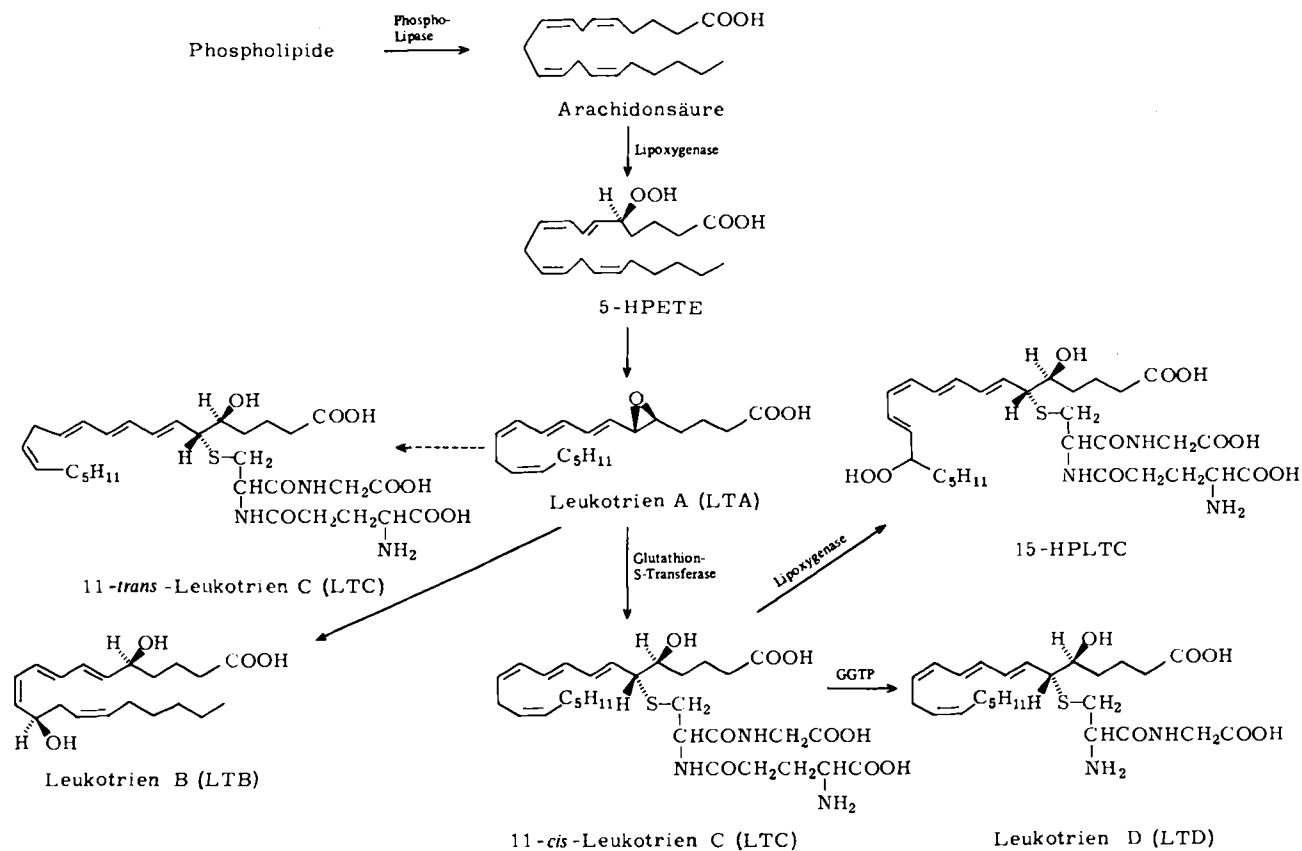
Zweckmäßigerweise unterscheidet man beim Prostacyclin:

- Die pharmakologischen Effekte, hervorgerufen durch externe Zufuhr von Prostacyclin im Tier- und Humanversuch;
- die physiologische Bedeutung des Prostacyclins PGI_2 1 als lokales Hormon und seiner Wechselwirkung mit Thromboxan (Schema 1), seinem physiologischen Gegenspieler;

[*] Dr. W. Bartmann, Dr. G. Beck
Pharma-Synthese, Hoechst Aktiengesellschaft
D-6230 Frankfurt am Main 80



Schema 1. Bildung von Prostaglandinen und Thromboxanen aus Arachidonsäure. Die in der obersten Zeile in Klammern stehenden Eicosatrien- und Eicosapentaensäure ergeben Verbindungen mit einer Doppelbindung bzw. drei Doppelbindungen.



Schema 2. Bildung und Umwandlung der Leukotriene. GGTP = γ -Glutamyltranspeptidase; 5-HPETE = 5-Hydroperoxy-eicosatetraensäure; 15-HPLTC = 15-Hydroperoxy-leukotrien C.

Homöostase maßgeblich ist. Demgegenüber sei Thromboxan (TXA_2) über die Induktion der Plättchenaggregation unter physiologischen Bedingungen imstande, Schäden in der Gefäßmuskulatur zu reparieren. Daß ein Ungleichgewicht zwischen TXA_2 und PGI_2 unter pathophysiologischen Bedingungen eine der Ursachen der Arteriosklerose sei, wurde 1979 von Vane und Moncada in einem Übersichtsartikel als Arbeitshypothese zur Entwicklung neuer Methoden für die Verhütung und Behandlung von Gefäßerkrankungen postuliert^[27]. Falsch ist offenbar, daß Prostacyclin ständig im Organismus in einer Konzentration vorkommt, die für die Regulation des Blutdrucks unter normalen physiologischen Bedingungen von Bedeutung ist. Wahrscheinlich ist hingegen, daß Prostacyclin und Thromboxan eine „Reparaturfunktion“ in den Gefäßen ausüben.

Die Ursache der Meinungsvielfalt sind die unterschiedlichen Resultate, die bei der Bestimmung von Prostacyclinspiegeln unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen erhalten wurden.

2.3. Analytik

Ursprünglich waren die Prostaglandine im biologischen Versuch entdeckt und bis zur Kristallisation angereichert worden^[4]. Der biologische Versuch war zunächst die einzig praktikable analytische Methode bei der Suche nach den labilen Metaboliten der Arachidonsäure, z. B. den Prostaglandinendoperoxiden. Ferreira und Vane^[28] haben einzelne biologische Versuche zu der sogenannten „Superfusion-Bioassay-Technik“ zusammengefaßt und weiterentwickelt. In Kombination mit dem Plättchenaggregometer hat die Superfusion-Technik zur Entdeckung des Prostacyclins durch Moncada et al. geführt^[13]. In seinen abschließenden Bemerkungen zu dem Symposium „Clinical Pharmacology of Prostacyclin“ begründete Dollery^[29] die hohen Meßwerte, wie sie mit der „Superfusion-Technik“ erhalten werden, damit, daß möglicherweise Prostacyclin während des Aufarbeitungsprozesses aus weißen Blutkörperchen entsteht.

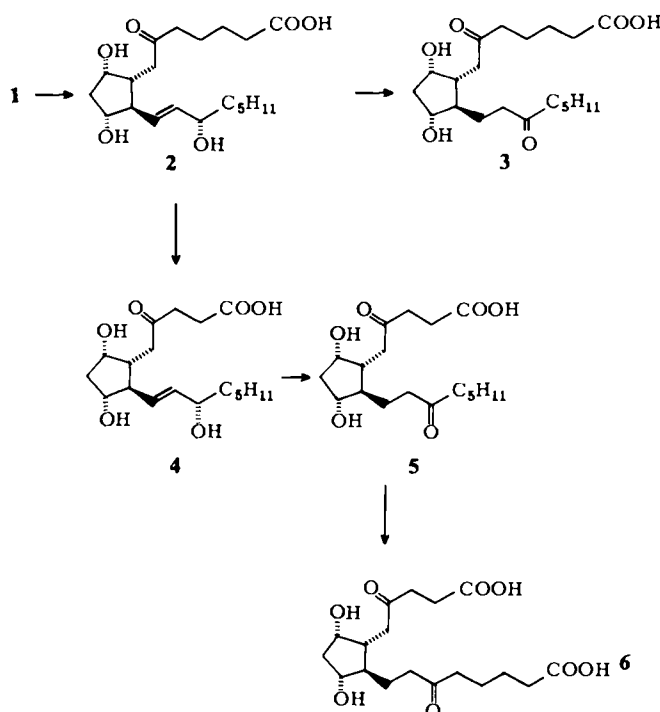
Prostacyclin wird bei pH 7.2 unter anderem zu 6-Oxo-PGF_{1 α} **2** hydrolysiert; Prostacyclin-Bestimmungen, die sich auf die Erfassung dieses Metaboliten stützen, sind möglicherweise daher zu hoch, weil **2** eine längere Halbwertszeit hat als Prostacyclin selbst und deswegen akkumuliert wird^[29].

Der Radioimmunoassay für **2** stößt wegen der möglichen Kreuzreaktionen mit anderen Prostaglandinen und ihren Metaboliten auf ähnliche Schwierigkeiten, wie sie schon bei der Analyse der klassischen Prostaglandine auftreten.

Eine verlässliche Bestimmung des Prostacyclinspiegels unter physiologischen Bedingungen ist deshalb nur bei der Anwendung der relativ aufwendigen Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) oder der Gaschromatographie kombiniert mit Elektron-Capture-Detektion (GC-EC) nach Derivatisierung des Metaboliten **2** zu erwarten. Christ-Hazelhof und Nugteren^[25] kommen anhand von GC-Messungen zum Schluß, daß weder das Humanplasma noch das Gesamtblut mehr als 20 pg/mL Prostacyclin enthält. Ein ähnliches Resultat erhielten Oates et al. bei der

Konzentrationsbestimmung von Prostacyclin-Metaboliten im Urin^[30]. Im Gegensatz dazu hatte Hensby^[31] – er ermittelte die Konzentration von **2** im Plasma mit der quantitativen GC-MS-Technik – deutlich höhere Werte (130 pg/mL bei Gesunden und 98 pg/mL bei Diabetikern) gefunden. Im Augenblick erscheint die Bestimmung von Prostaglandin-Metaboliten im Urin, wie sie z. B. von Frölich et al. erarbeitet wurde^[32], als die verlässlichste Methode zur Erfassung normaler Prostacyclinspiegel; sie benutzten ³H- und ²H-markiertes Prostacyclin sowie ³H-markiertes 6-Oxo-PGF_{1 α} und fanden, daß Dinor-6-oxo-prostaglandin-F_{1 α} der renale Hauptmetabolit von Prostacyclin und 6-Oxo-PGF_{1 α} beim Menschen ist^[33].

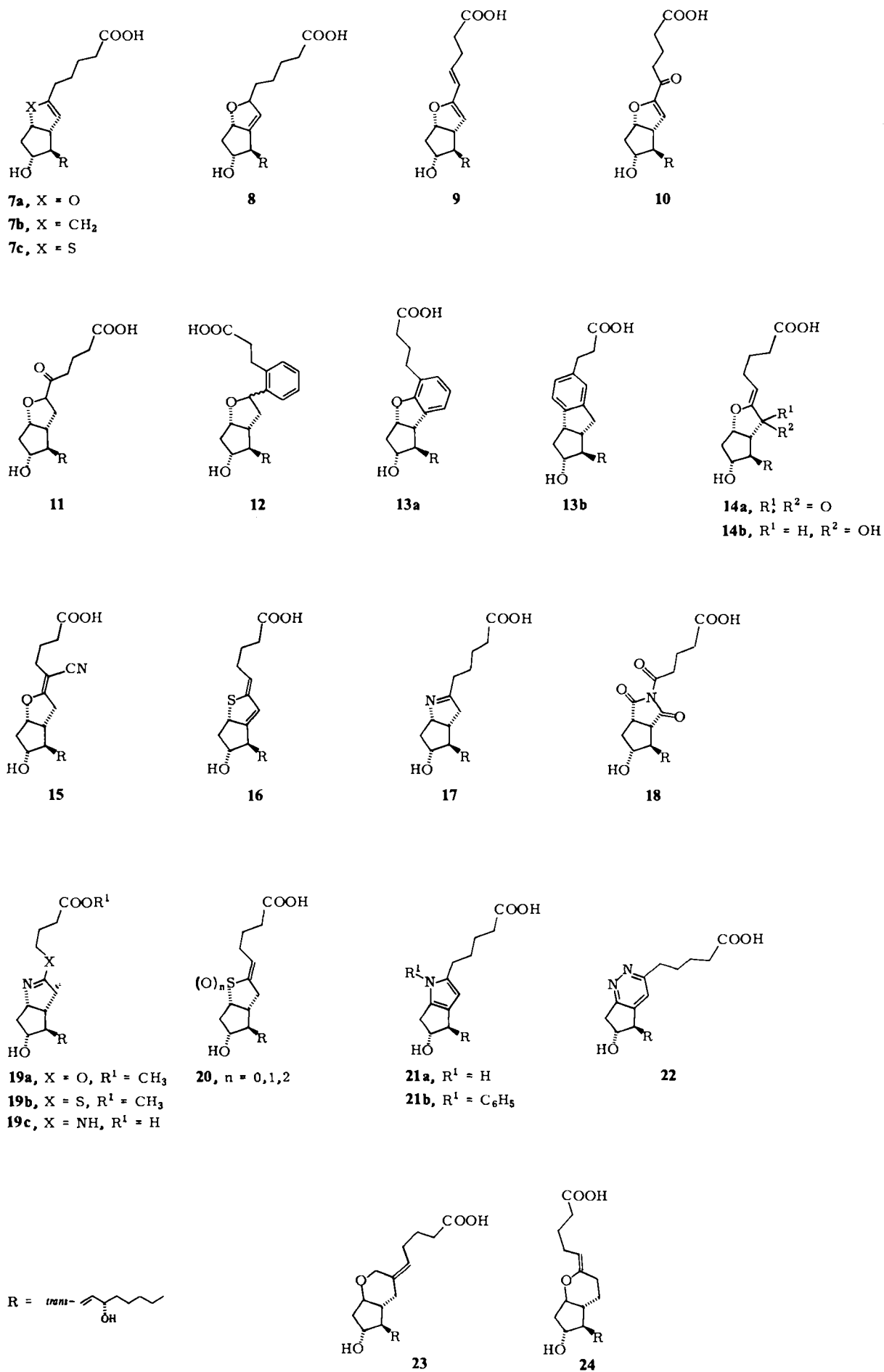
Die bisher nachgewiesenen Metaboliten von Prostacyclin und 6-Oxo-PGF_{1 α} beim Menschen sind nach Frölich et al. in Schema 3 zusammengefaßt^[34].



Schema 3. Renale Metabolisierung von Prostacyclin (PGI_2) **1** und 6-Oxo-PGF_{1 α} **2** beim Menschen. **3**: 6,15-Dioxo-13,14-dihydro-PGF_{1 α} , **4**: Dinor-4-oxo-7,9,13-trihydroxy-prosta-11-ensäure, **5**: Dinor-4,13-dioxo-7,9-dihydroxy-prostansäure, **6**: Dinor-4,13-dioxo-7,9-dihydroxy-prostan-1,18-dicarbonsäure.

2.4. Prostacyclin-Biosynthese unter pathophysiologischen Bedingungen

Störungen der Biosynthese von Prostacyclin werden mit Arteriosklerose^[35], Diabetes^[36] und Urämie^[37] in Zusammenhang gebracht. Insbesondere liegen zahlreiche Studien über den Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und veränderten Prostacyclin- und Thromboxanspiegeln vor. Eine gute Übersicht über dieses Gebiet vermittelt ein Beitrag von Szczeklik unter dem Titel „Serumlipoproteins, Lipidperoxyds und Prostacyclin Biosynthesis in Patients with Coronary Heart Disease“^[38]. Wegen der erwähnten analytischen Probleme bedürfen die Aussagen über veränderte Prostacyclinspiegel unter pathophysiologischen Bedingungen noch der Bestätigung.



Schema 4. Prostacyclin-Analoga. Weitere Prostacyclin-Analoga siehe Schema 10.

3. Synthese von Prostacyclin-Analoga

Zahlreiche Hypothesen haben sich um die biologische Bedeutung und das therapeutische Potential von Prostacyclin gebildet. So postulierten *Moncada* und *Vane*^[39, 40]: „So far, prostacyclin is the most potent and comprehensive inhibitor of all forms of aggregation. This fact, together with the endogenous nature of prostacyclin, clearly suggests that the future of antithrombotic therapy for cardiovascular disease, including myocardial infarction, deep vein thrombosis, etc., lies in the development of compounds with a prostacyclin typ of action which are long acting, orally active and probably free from the cardiovascular effects of prostacyclin“.

Als Konsequenzen, die sich für den pharmazeutisch orientierten Chemiker aus den pharmakologischen Wirkungen des Prostacyclins bezüglich seiner synthetischen Vorhaben ergeben, sind prinzipiell zwei Möglichkeiten denkbar: Die Anwendung stabiler, synthetischer Prostacyclin-Analoga (siehe Abschnitt 3.1–3.4) oder aber beliebiger Herz-Kreislauf-aktiver Verbindungen, die dieselben biochemischen Signale auslösen wie Prostacyclin (siehe Abschnitt 5). In der Zeit von 1977 bis März 1982 wurden unseres Wissens 24 Prostacyclin-Analoga (Schema 4) von verschiedenen Arbeitsgruppen synthetisiert.

3.1. Prostacyclin-Analoga, bei denen die hydrolyseempfindliche Enolether-Doppelbindung stabilisiert ist

Hayashi et al.^[41] und *Johnson* et al.^[42] synthetisierten 1978 das Prostacyclin-Isomer **7a**, bei dem die Doppelbindung aus der 5-*exo*- in die 6-*endo*-Stellung verschoben ist. Auch die entsprechenden Analoga mit $X = CH_2$ ^[43], **7b**, und $X = S$ ^[44], **7c**, wurden inzwischen von *Ikegami* et al. hergestellt. **8**, ein anderes Doppelbindungsisomer des Prostacyclins wurde von *Sih* und *Graber*^[45] synthetisiert. Eine Substanz dieser Struktur glaubten *Pace-Asiak* und *Wolfe*^[46] bereits im Jahre 1971 isoliert zu haben. Dieses Naturprodukt hat aber nach den Arbeiten von *Sih* und *Huang*^[47] wahrscheinlich eine andere Struktur. *Ohno* et al.^[48] synthetisierten gleichfalls Derivate, bei denen die Doppelbindung in den Ring verschoben ist; **9**^[48] enthält darüber hinaus eine konjugierte Doppelbindung in 4-Stellung und **10**^[49] eine Oxogruppe in 5-Stellung. Ein hydriertes Analogon zu **10**, das Tetrahydrofuran-Derivat **11**, war etwa gleichzeitig von *Ayer* et al.^[50] erhalten worden.

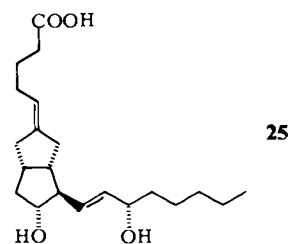
In Fortführung älterer Arbeiten haben *Sih* et al.^[51] das „Phenyl-Derivat“ **12** hergestellt. Während bei **12** die Konfiguration an C-6 offen bleibt, ist bei **13a**, das *Ohno* et al.^[52] synthetisierten, die *cis*-Konfiguration der „Doppelbindung“ durch den ankondensierten Benzolring festgelegt. Über die Synthese von **13b**, das einen ankondensierten Benzolring aufweist und bei dem das 9-ständige Sauerstoffatom durch eine CH_2 -Gruppe ersetzt ist, haben *Hayashi* et al.^[53] 1980 berichtet. Ein 7-Oxo- **14a** und ein 7-Hydroxy-Derivat **14b** haben *Tömösközi* et al.^[54] bzw. *Bannai* et al.^[55] synthetisiert. Beim Analogon **15** von *Vorbrüggen* et al.^[56] wird die verbesserte Stabilität gegen Hydrolyse durch eine 5-Cyangu Gruppe erreicht.

3.2. Prostacyclin-Analoga, in denen entweder O-9 durch ein anderes Heteroatom ersetzt ist, oder die zusätzliche Heteroatome enthalten

Neben dem schon länger bekannten Thia-Analogon **16**^[57–60] sowie dem Aza-Analogon **17**^[61] wurde 1979 von *Hayashi* et al.^[62] die Trioxo-Verbindung **18** synthetisiert; 1980 berichteten *Bartmann* et al.^[63] über **19a–19c**, die mit Prostacyclin den Fünfring und die fünfgliedrige Kohlenstoffkette gemeinsam haben, jedoch zusätzlich Heteroatome in verschiedenen Positionen enthalten. Die Heteroprostacyclin-Analoga **20**, in denen Schwefel in einer höheren Oxidationsstufe vorliegt, wurden von *Nicolaou* et al.^[64, 65], *Wakasuka* et al.^[66] und von *Ikegami* et al.^[67] hergestellt. Bei **21a**^[68a] und **21b**^[68b] ist der Tetrahydrofuranring des Prostacyclins durch einen Pyrrolring ersetzt. Allen diesen Analoga ist gemeinsam, daß C-8 des Prostanoid-Gerüsts von der Carboxygruppe durch sechs Atome getrennt ist. Dies gilt auch für das Pyridazin-Derivat **22**, welches von *Nicolaou* et al. 1979^[69] beschrieben wurde, sowie für **23**^[70], bei dem der Tetrahydrofuranring wie im isomeren **24**^[71, 72] zu einem Tetrahydropyranring erweitert ist.

3.3. Carbacyclin

Unter den Analoga des Prostacyclins verdient das Carbacyclin **25** besondere Aufmerksamkeit. Carbacyclin bewirkt am Menschen, wie *Karim* et al.^[73] 1981 berichteten, nach intravenöser Infusion (20–80 ng/kg/min) eine signifikante Inhibition der ex vivo ADP-induzierten Thrombocytenaggregation, wobei die Nebeneffekte des Prostacyclins^[74] nicht auftreten. Die orale Gabe wurde bei wirksamer Dosierung nach ersten Ergebnissen schlechter vertragen.



Mehrere Totalsynthesen des Carbacyclins wurden fast gleichzeitig beschrieben^[75, 79, 81, 90]; sie sind zum Teil ein Repetitorium der klassischen Prostaglandin-Synthesen (Schema 5). Deshalb wird auf eine ausführliche Diskussion der vielstufigen Synthesewege verzichtet und nur auf wichtige Edukte und Syntheseschritte eingegangen.

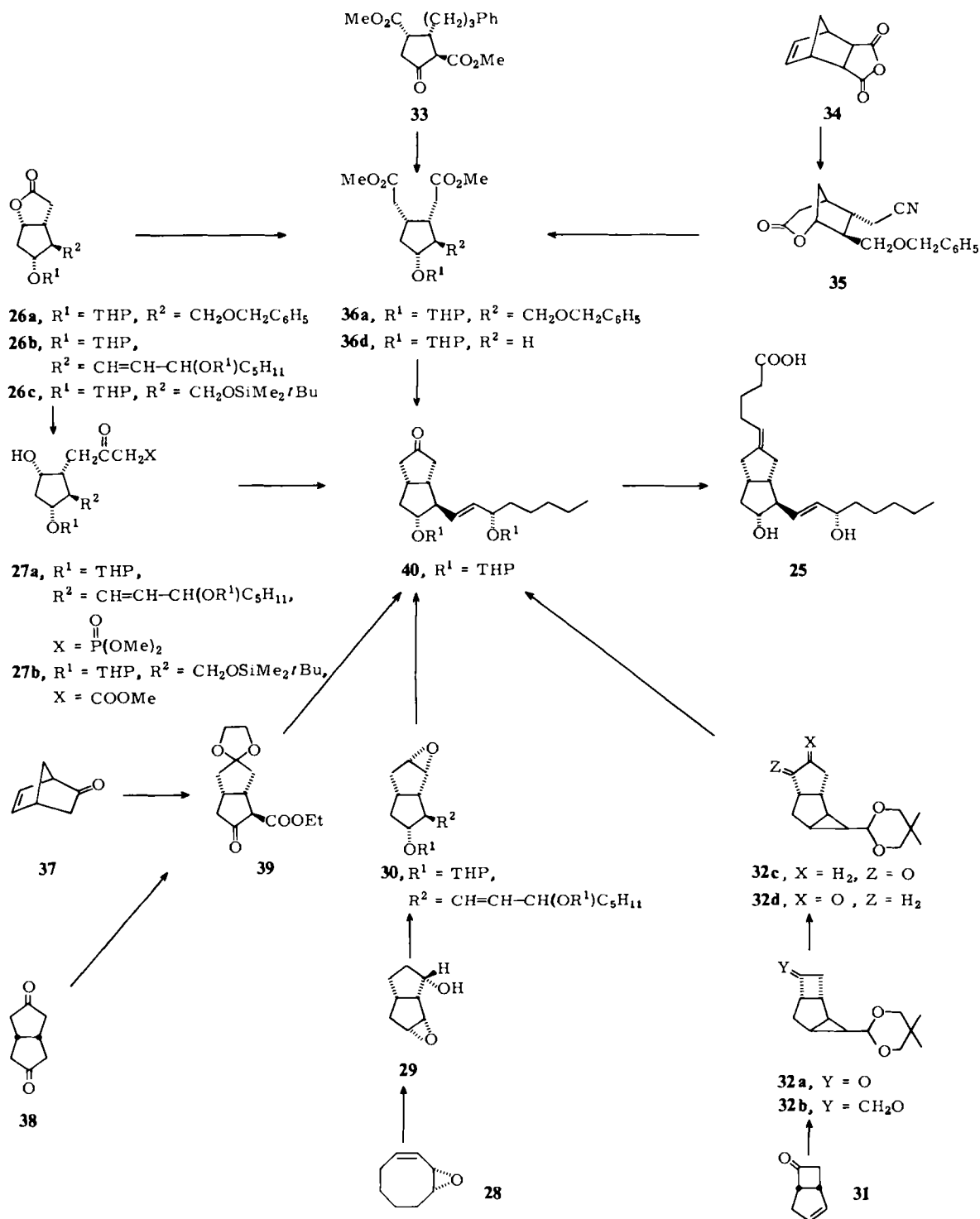
Morton und *Brokaw*^[75] verwendeten als Edukt das aus früheren Arbeiten zur Verfügung stehende Cyclobutanon-Derivat **32a**, das nach *Corey* et al.^[76] mit Dimethylsulfonium-methanid in die isomeren Spiroepoxide **32b** umgewandelt wird. Ein wesentlicher Schritt dieser Carbacyclin-Synthese ist dann eine regioselektive Ringerweiterung dieser Spiroverbindung^[77], wobei ein Gemisch der isomeren Cyclopentanone **32c** und **32d** im Verhältnis 1 : 9 entsteht. Das für die weitere Synthese benötigte Hauptprodukt **32d** kann in 60% Ausbeute kristallin isoliert werden. Die folgenden

Reaktionsschritte, Aufbau der ω -Seitenkette und stereospezifische Hydroxylierung an C-15, ergeben **40** und folgen dem Syntheseweg von *Kelly et al.*^[78]. Die Synthese beschließt eine Wittig-Reaktion an dem *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3-on **40**; wegen der Enolisierungstendenz des Ketons muß ein Überschuß an Wittig-Reagens benutzt werden.

Die Carbacyclin-Synthese von *Kojima und Sakai*^[79] enthält als letzten Schritt ebenfalls die Wittig-Kondensation

fischen Herstellung des *cis-trans*-Diesters **33** und dessen weiterer Umwandlung in **36d** auf ihre früher publizierten Arbeiten^[80].

Gandolfi^[81], *Nicolaou et al.*^[90] und *Shibasaki et al.*^[83] gingen bei ihren Carbacyclin-Synthesen vom *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion **38** aus; ein wichtiges Zwischenprodukt aller drei Synthesen ist das Monoketal **39**. Um die bei der Herstellung von **39** notwendige partielle Hydrolyse



Schema 5. Totalsynthesen von Carbacyclin **25**. THP = Tetrahydropyranyl.

an **40**; wie bei der Synthese von *Kelly et al.*^[78] entsteht das gewünschte *cis*-Isomer **25** neben dem *trans*-Isomer nur zur Hälfte. *Kojima und Sakai* stützten sich bei der stereospezi-

des Diketals von **38** zu vermeiden, beschrieben *Gandolfi et al.*^[82] 1980 ein abgewandeltes Verfahren, bei dem 5-Norbornen-2-on **37** das Edukt ist.

Die Estergruppe in **39** läßt sich mit bekannten Methoden in die ω -Seitenkette von **40** umwandeln.

In einer anderen Synthese des Carbacyclins **25** verwendeten Shibasaki et al. 1,3-Cyclooctadien^[83] als Edukt; nach Epoxidierung zu **28** wird über **29** das Epoxid **30** erhalten; oxidative Ringöffnung mit dem Collins-Reagens führt zu einem Gemisch des gewünschten *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3-on-Derivates **40** und des isomeren *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-2-on-Derivates (Verhältnis 1:2). Zwei weitere Totalsynthesen des Carbacyclins **25**^[84, 85], die ebenfalls vom 1,3-Cyclooctadien ausgehen, unterscheiden sich lediglich in dessen Umwandlung in das *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3-on-Derivat **40**.

Von Sugie et al.^[86] wurde eine vielstufige Totalsynthese durchgeführt, die auf früheren Prostaglandin-Synthesen fußt^[87a]. Sie beginnt mit der Umwandlung des 5-Norbornen-2,3-dicarbonsäureanhydrids **34** in das Lacton **35**. Die Hydrolyse des Lactons und der Nitrilgruppe in **35** mit Kaliumhydroxid und anschließende Veresterung der erhaltenen Dicarbonsäure mit Diazomethan ergibt den Diester **36a**, aus dem durch Dieckmann-Kondensation, Decarboxylierung und Aufbau der Seitenkette an C-12 die Carbacyclin-Vorstufe **40** entsteht.

Drei weitere Synthesen des Carbacyclins **25** gehen von den Derivaten **26a–26c** des kommerziell verfügbaren optisch aktiven „Corey-Lactons“ aus. Durch Ersatz des Lactonsauerstoffatoms durch eine Methylengruppe gelangt man zum zentralen Zwischenprodukt **40**. Bei der zuerst publizierten Synthese^[87b] wird das Lacton **26a** mit Natriumhydroxid geöffnet. Die anschließende Homologisierung des nach Oxidation mit Chromylchlorid erhaltenen Oxoesters ergibt das tetrasubstituierte Cyclopentan-Derivat **36a**. Dieses wird durch eine Dieckmann-Kondensation cyclisiert und zum Aufbau der ω -Seitenkette in einer Reihe weiterer bekannter Reaktionen in **40** umgewandelt. Aristoff^[88] öffnete **26b** mit Lithiomethylphosphonsäuredimethylester zu **27a**, aus dem über ein substituiertes *cis*-Bicyclo[3.3.0]octanon schließlich **40** erhalten wird. Bei der erst kürzlich beschriebenen Synthese von Skuballa und Vorbrüggen^[89] erfolgt die Ringöffnung von **26c** mit lithiiertem Essigester, die weitere Umwandlung des Zwischenproduktes **27b** führt über eine intramolekulare Michael-Addition zu **40**.

Eine kritische Bewertung aller Synthesewege muß spekulativ bleiben, denn jede Arbeitsgruppe hat auf ihre Prostaglandin-Erfahrungen zurückgegriffen, die sie im Laufe der Jahre gesammelt hatte. So mag der von Kelly und Van Rheenen^[78] beschriebene Weg vom Keton **31** über das Zwischenprodukt **40** zum Carbacyclin **25** langwierig erscheinen, aufgrund des „know-how“ kann er jedoch ebenso praktikabel sein wie die auf den ersten Blick eleganteren von **37** und **38**^[81–83, 90] ausgehenden Synthesen.

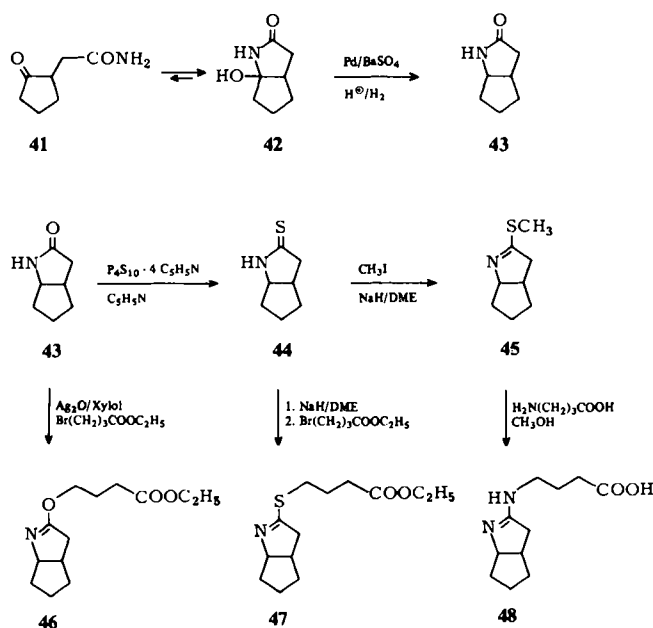
Unbestritten bleibt die herausragende Stellung von Coreys Prostaglandin-Synthesen, deren Ende der sechziger Jahre entwickelte Strategien sich auch zur Lösung von Syntheseproblemen eigneten, die mit der Entdeckung des Prostacyclins 1976 auftraten. Deshalb verdient der Syntheseweg von **26b** über **27a** und **40** zu **25** besondere Aufmerksamkeit^[88], zumal heute eine Vorstufe von **26b** in optisch aktiver Form als technisches Zwischenprodukt kommerziell erhältlich ist. Die in Schema 5 zusammengefaßten Synthesewege machen auch dem Laien auf diesem Gebiet

deutlich, daß die Prostaglandin-Chemie zumindest teilweise die Nachfolge der Steroid-Chemie angetreten hat und über die rein anwendungsorientierte Zielsetzung hinaus zum Exerzierfeld carbocyclischer Naturstoffchemie geworden ist.

3.4. Hetero-Imino-Prostacycline

Heteroanaloge des Prostacyclins, bei denen das Sauerstoffatom durch ein Stickstoff- oder ein Schwefelatom ersetzt ist, haben ungünstigere biologische Eigenschaften als Prostacyclin^[90, 91]. Um die Enolethergruppe als Ganzes durch eine isoelektronische Gruppe zu ersetzen, wurden die β -Hetero-Imino-Prostacycline **19a–19c** synthetisiert.

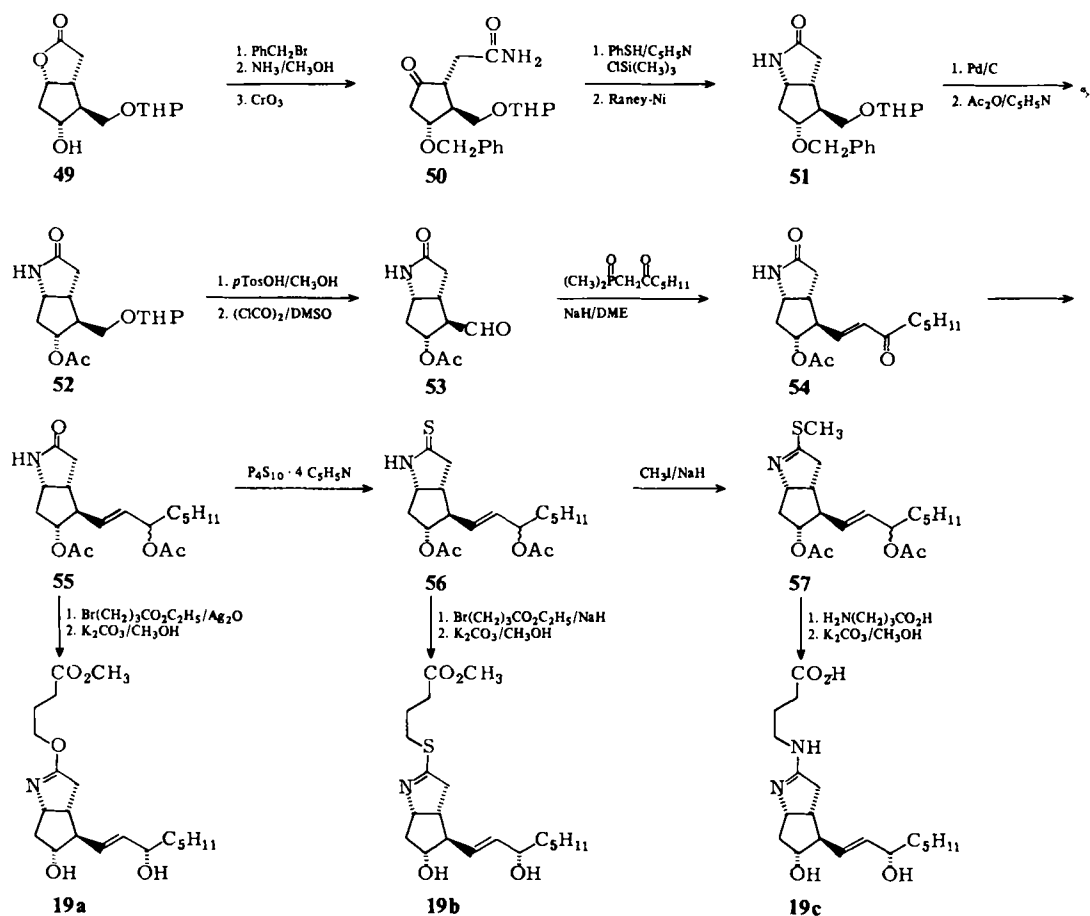
Es galt weiterhin durch Vereinfachung der Struktur zu untersuchen, welchen Einfluß die elektronenreiche Enolethergruppe auf die biologischen Eigenschaften des Prostacyclins hat. Die Schlüsselreaktion zur Herstellung solcher Hetero-Imino-Prostacycline ist die Tautomerisierung von (2-Oxocyclopentyl)essigsäureamid **41** zum Lactamol **42** (Schema 6).



Schema 6. DME = Dimethoxyethan.

Aus dem Lactamol **42** läßt sich die OH-Gruppe reaktiv entfernen, das Lactam **43** reagiert mit $P_4S_{10} \cdot 4$ Pyridin zum Thiolactam **44**. Dessen Alkylierung mit ω -Brombuttersäure-ethylester führt zu **47**, das die gewünschte β -Thia-Imino-Partialstruktur hat. Alkylierung des Thiolactams **44** mit Methyljodid und Umsetzung mit γ -Aminobuttersäure ergibt das Amidin-Derivat **48**. Der Lactimether **46** ist durch Alkylierung des Lactams **43** mit ω -Brombuttersäure-ethylester in Gegenwart von Silberoxid ebenfalls leicht zugänglich. **47** hemmt die Blutplättchenaggregation und wirkt vasodilatatorisch^[92].

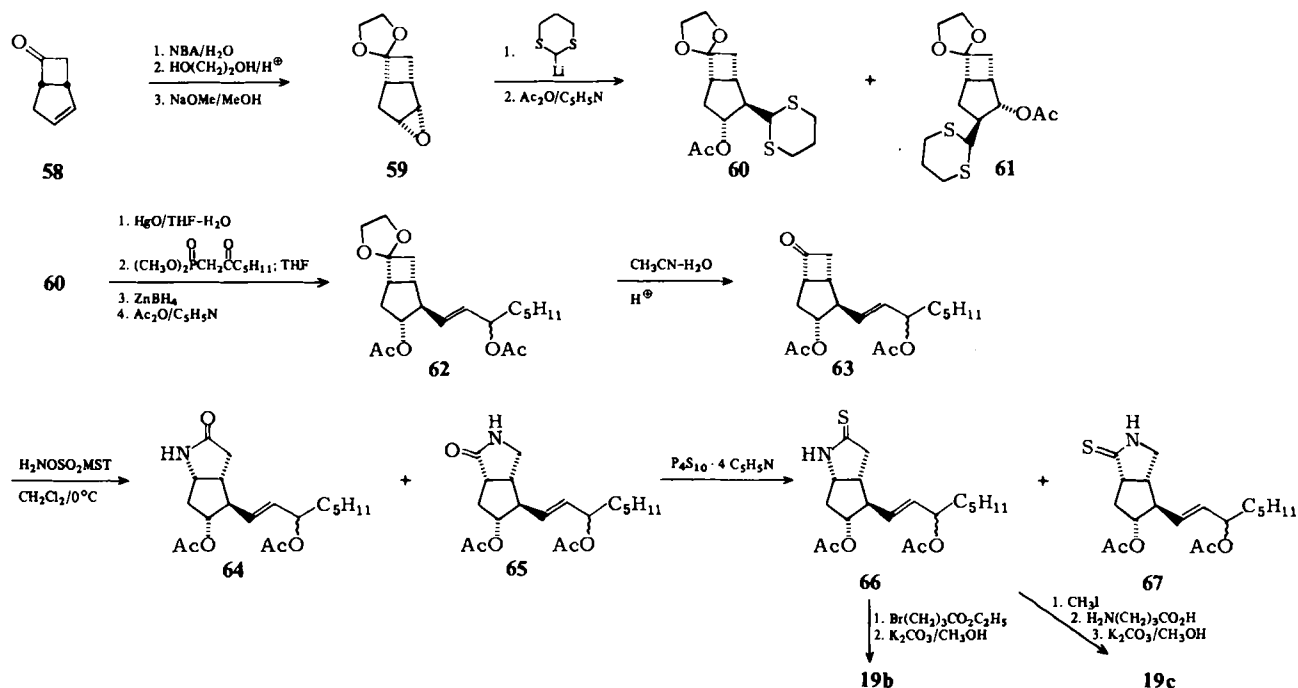
Durch Verknüpfung der Synthese des heterocyclischen Ringes mit Coreys PGF_{2 α} - und Prostacyclin-Synthese konnten die β -Hetero-Imino-Prostacycline **19a–19c**^[63] aus **49** nach Auswahl geeigneter Schutzgruppen wie in Schema 7 skizziert hergestellt werden.



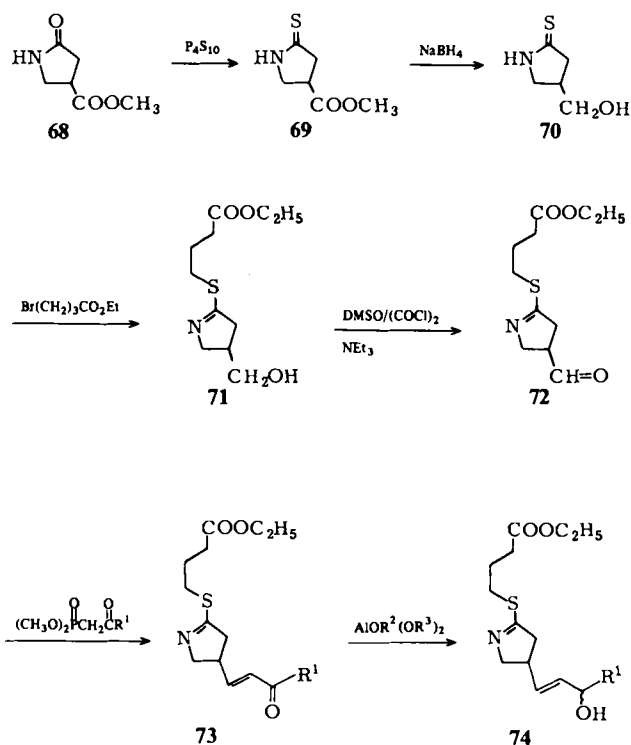
Schema 7. DMSO = Dimethylsulfoxid; THP = Tetrahydropyranyl.

Ein alternativer Weg zu β -Hetero-Imino-Prostacyclinen geht vom leicht zugänglichen Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on **58** aus (Schema 8)^[93]. Die beiden Schlüsselreaktionen dieser Synthese – der nucleophile Angriff des Lithiodithians

an **59** und die Beckmann-Umlagerung von **63** – verlaufen nicht völlig regioselektiv, die gewünschten Produkte **60** bzw. **64** sind jedoch durch Kristallisation bzw. Säulenfiltration an Silicagel leicht von **61** bzw. **65** abtrennbar.



Schema 8. NBA = *N*-Bromacetamid; THF = Tetrahydrofuran; MST = Mesityl.



R¹ = Alkyl, R² = Isopropyl, R³ = Isobornyl

Schema 9.

Auch die β -Thia-Imino-Prostacycline **74** (Schema 9) mit stark vereinfachter Molekülstruktur^[94] sind noch biologisch wirksam; bei der Synthese entstehen die beiden Enantiomere jeweils im Verhältnis 1 : 1. An narkotisierten Ratten verursachte intravenöse Gabe in Abhängigkeit von der ω -Seitenkette eine Blutdrucksenkung (ED_{25} ^[*] = 30–100 μ g/kg), und die Arachidonsäure-induzierte Thrombocytenaggregation war – wenn auch viel schwächer als durch Prostacyclin selbst – gehemmt (IC_{50} ^[*] = 10^{-5} – 10^{-6} mol/L).

4. Struktur-Wirkungsbeziehungen

Neben den Prostacyclin-Analoga, in denen die Enol-ether-Gruppierung durch chemische Variationen stabilisiert oder simuliert ist, wurden zahlreiche Modifikationen des natürlichen Prostacyclins und seiner Analoga hergestellt, in denen die ω -Seitenkette verändert ist^[95–97]. Beispiele für die Beeinflussung von Plasma-Renin-Aktivität sowie der Vasodilatation und der Hemmung der Blutplättchenaggregation durch Prostacyclin-Analoga, die in der ω -Seitenkette modifiziert wurden, beschrieben Schölkens et al.^[98, 99]. Hervorzuheben ist das 10,10-Difluor-13,14-dehydro-Derivat wegen der erhöhten chemischen Stabilität^[100]. Auch 12-Fluor-Derivate weisen gute blutdrucksenkende und thrombocytenaggregationshemmende Eigenschaften auf^[101].

Bei β -Thia-Imino-Prostacyclinen bestehen folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen^[102]:

1. Die Veresterung der Carboxygruppe beeinflusst – zumindest beim in-vitro-Versuch – im allgemeinen nicht die Wirkung.
2. Die Verlängerung oder Verkürzung der die Carboxygruppe tragenden Kette führt zu einem deutlichen Wirkungsabfall (in-vivo-Versuche an der Ratte); dies ist in Übereinstimmung mit den bei Prostaglandinen gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen^[2].
3. Die ω -Seitenkette ist breit variierbar. Figur 1 zeigt, daß Blutdrucksenkung und Blutplättchenaggregationshemmung bei einer Anzahl von Derivaten erhalten bleiben. Bei einigen Verbindungen ist jedoch der Unterschied zwischen Blutdrucksenkung und Blutplättchenaggregationshemmung größer als beim Prostacyclin oder bei **19b**, das dem Prostacyclin biologisch am meisten ähnelt.

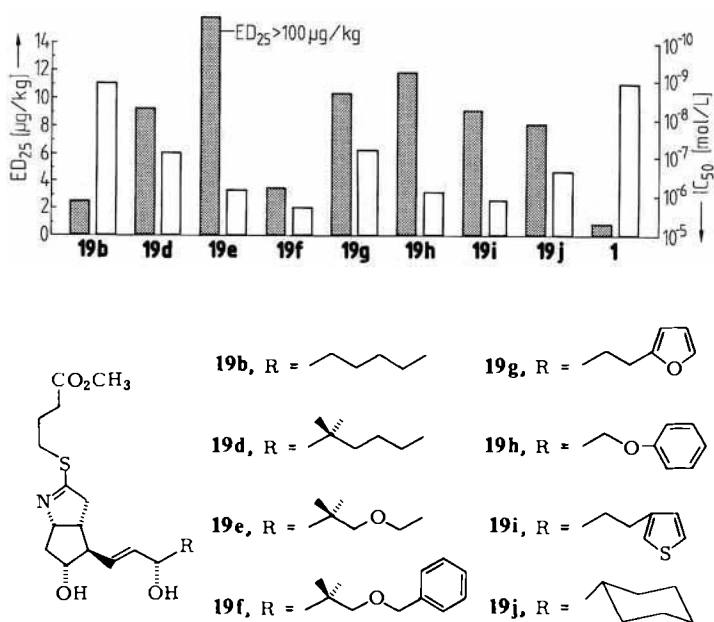


Fig. 1. Blutdrucksenkung ED_{25} bei narkotisierten Ratten (schwarz, links) und Inhibition der Arachidonsäure-induzierten Thrombocytenaggregation IC_{50} (weiß, rechts) durch Prostacyclin **1** und einige β -Thia-Imino-Prostacyclin-Analoga.

4. Wie beim Prostacyclin^[97] sind 16,16-Dimethyl-Analoga weniger wirksam als die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen; bei Prostaglandinen ist dies umgekehrt.

5. Simulierung der biologischen Aktivität von Prostacyclin durch andere Herz-Kreislauf-aktive Verbindungen

Die pharmakologischen Effekte von Arzneimitteln wurden häufig über ihren Einfluß auf Prostaglandin-, Thromboxan- und Prostacyclin-Spiegel gedeutet. So wurde über die Beeinflussung der Prostacyclin-Biosynthese durch Dipyridamol^[103], über den Einfluß von Antihypertensiva wie Reserpin, α -Methyldopa und Propranolol auf die Bio-transformation des cyclischen Endoperoxids PGH_2 zum Prostacyclin^[104], über den Einfluß von Nitroprussidnatrium auf die Prostacyclinbildung in isolierten Präparationen von Herz und Gefäßen^[105] sowie über den Einfluß von Coffein-salicylat auf die Prostacyclin-abhängige Inhibition der Thrombocytenaggregation berichtet^[106]. Die blutdruck-

[*] ED_{25} ist die effektive Dosis, die den Blutdruck um 25% senkt; IC_{50} ist die Konzentration, bei der die Arachidonsäure-induzierte Thrombocytenaggregation auf 50% vermindert ist.

senkende Wirkung der Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren vom Typ des Captoprils und die des Furosemids sind möglicherweise ebenfalls mit der Biosynthese von Prostacyclin verknüpft^[107,108]. Über die für die Geriatrie wichtige Stimulierung der Mikrozirkulation, die über eine Reduktion der Blutviskosität erreicht wird, und den möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Prostacyclin-Ausschüttung durch Pentoxifyllin wurde kürzlich berichtet^[109]. Ob man beim Patienten bei Dauertherapie kontinuierlich die Prostacyclin-Ausschüttung stimulieren kann, bedarf des experimentellen Beweises. Das Gebiet ist zu stark im Fluß, als daß im Augenblick weitergehende Aussagen gemacht werden können.

Unser Fortschrittsbericht hat sich vornehmlich mit den pharmakologischen Eigenschaften und der Synthese von Prostacyclin und seiner Analoga befaßt. Die Frage nach dem biochemischen Wirkungsmechanismus wurde ausgeklammert, denn seine ausführliche Diskussion bedürfte auch einer Einbeziehung des Thromboxans (TXA₂) (siehe Schema 1). Dieses ist der physiologische Gegenspieler des Prostacyclins (PGI₂), es hat blutplättchenaggregierende und gefäßkontrahierende Eigenschaften. Nach *Gorman*^[122] sind die Mechanismen, über die TXA₂ und PGI₂ die Konzentration von cyclischem AMP regulieren, nicht bekannt und nach *Gormans* Meinung ist es zu früh, die Bedeutung von PGI₂ und TXA₂ für die allgemeine biochemische Kontrolle der Zelle festzulegen. In Zellen, die die Prostacyclin-Synthetase enthalten, könne die Stimulierung der Cyclooxygenase zu einer Erhöhung der Konzentration von cyclischem AMP (Hemmung der Calcium-Mobilisierung) führen. Es sei nun wichtig, Zelltypen nach ihrer Fähigkeit, entweder Thromboxane oder Prostacycline zu synthetisieren, zu charakterisieren. Wenn das geschehen sei, könnte die Rolle und der Wirkungsmechanismus der als lokale Hormone bezeichneten Prostaglandine besser verstanden werden. Der von *Gorman*^[122] geforderten Klassifizierung von Zelltypen stehen allerdings große Schwierigkeiten gegenüber^[123]; zwar weiß man, daß die Prostaglandin-Synthese in diskreten renalen Kompartimenten stattfindet, doch ist die Aussagekraft dieser Befunde wegen der Transport- und Austausch-Phänomene, wie sie besonders in der Niere vorkommen, eingeschränkt.

6. Ausblick und Schlußbemerkung

Gerade der Versuch, die Funktion eines einzigen Organs – der Niere – mit dem Arachidonsäuremetabolismus im allgemeinen und den Prostaglandinen im besonderen zu korrelieren, zeigt, wie viele Faktoren die Bildung von Arachidonsäuremetaboliten beeinflussen. Darum ist es unwahrscheinlich, daß man Störungen im Arachidonsäurestoffwechsel generell mit einer Diät von ungesättigten Fettsäuren oder einer Hemmung der Cyclooxygenase oder der Thromboxan-Isomerase wird begegnen können. Ob eine Substitutionstherapie mit Prostacyclin-Analoga breit anwendbar sein wird, bleibt abzuwarten, desgleichen, ob sich die Behauptung bestätigen läßt, daß klassische Herz-Kreislauf-Therapeutica ihre Wirkung über eine Prostacyclin-Ausschüttung entfalten.

Creutzfeld^[124] hat kürzlich in einem Fortschrittsbericht über gastrointestinale Peptide festgestellt: „Trotz der Ex-

plosion in gastrointestinaler Peptidforschung in den letzten Jahren bleibt gegenüber diesem Aufwand die klinische Anwendung minimal. Jedoch ist dieses vielleicht enttäuschende Mißverhältnis nicht allein stehend, sondern ziemlich typisch für moderne Forschung und sollte uns deshalb nicht entmutigen“. Gleiches kann auch über die Prostaglandin-Forschung gesagt werden.

Die Liste der medizinischen Probleme, die über die weitere Erforschung des Arachidonsäuremetabolismus geklärt werden sollen, ist unverändert groß: Herzinfarkt, Schlaganfall, maligne Hypertonie, tiefe Venenthrombose, Transplantatkonservierung, Gefäßchirurgie, Schwangerschaftshochdruck etc.

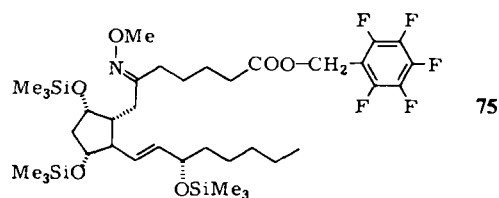
Prostaglandin-Forschung wird an universitären wie industriellen Forschungsinstituten deswegen so intensiv betrieben, weil man über die Kenntnis des Metabolismus der ungesättigten Fettsäuren zumindest Teilaspekte der Ursachen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Arteriosklerose aufklären möchte. Soeben (September 1982) ging in London ein Kongreß über „Die zweite pharmakologische Revolution“ zu Ende, auf dem auch Prostaglandine behandelt wurden. Wenngleich der Titel dem zur Nüchternheit erzogenen Chemiker etwas euphorisch erscheint, so ist doch festzustellen, daß mit der Entdeckung der Fettsäurekaskade im allgemeinen und der Prostaglandine im besonderen, insbesondere aber auch durch die Bearbeitung des Prostacyclins, Teilgebiete der Biochemie und Pharmakologie wieder in Bewegung gekommen sind. Vorrangiges Ziel dieser Arbeiten ist die kausale Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen.

7. Addendum

Nach Fertigstellung des Manuskriptes bot die fünfte Internationale Prostaglandin-Konferenz in Florenz Gelegenheit, diesen Beitrag auf den neuesten Stand zu bringen und zu überprüfen. In über 800 Einzelpräsentationen wurde eine Fülle chemischer, biochemischer, pharmakologischer und klinischer Daten vorgestellt, die insgesamt jedoch keine überraschenden Neuigkeiten offenbarten. Die wichtigsten Ergebnisse werden unter Berücksichtigung der inzwischen vorliegenden Publikationen im folgenden referiert.

Zur Analytik: Neueste Untersuchungen^[110] zeigen, daß die bisher vorhandenen Methoden zur Bestimmung von Prostacyclin PGI₂ im Plasma nicht genügend spezifisch sind. *Blair et al.*^[111] berichteten über ein neues hochselektives Verfahren zur Bestimmung von 6-Oxo-PGF_{1α}, dem stabilen Metaboliten von PGI₂ im Plasma, das auf einer Kombination Kapillarsäulen-Gaschromatographie/Massenspektrometrie (Negative Ion Chemical Ionisation) beruht. Das 6-Oxo-PGF_{1α} wird als Tris(trimethylsilyl)ether **75** bestimmt; die Carboxygruppe ist mit Pentafluorbenzyl(PFB)alkohol verestert, die Ketogruppe mit *O*-Methylhydroxylamin geschützt.

Der Vorteil dieses Derivats bei der Massenspektrometrie besteht darin, daß ein Ion mit *m/z* 614 [*M* – PFB] mehr als 50% des gesamten Ionenstroms stellt. Die Empfindlichkeit der Bestimmung wird bei 20 mL Plasma mit 0.5 pg PGI₂ pro mL Plasma angegeben. In einer Gruppe von 20 gesunden Versuchspersonen wurden mit dieser Methode Plasmaspiegel von 0.5 bis 2.49 pg/mL bestimmt.



Blair et al. schließen aus ihren Ergebnissen, daß unter normalen physiologischen Bedingungen Prostacyclin beim Menschen kein zirkulierendes Hormon ist.

Zur Synthese von Prostacyclin-Analoga: Die Ergänzung in Schema 10 gibt den Stand von Mitte Juni 1982 wieder.

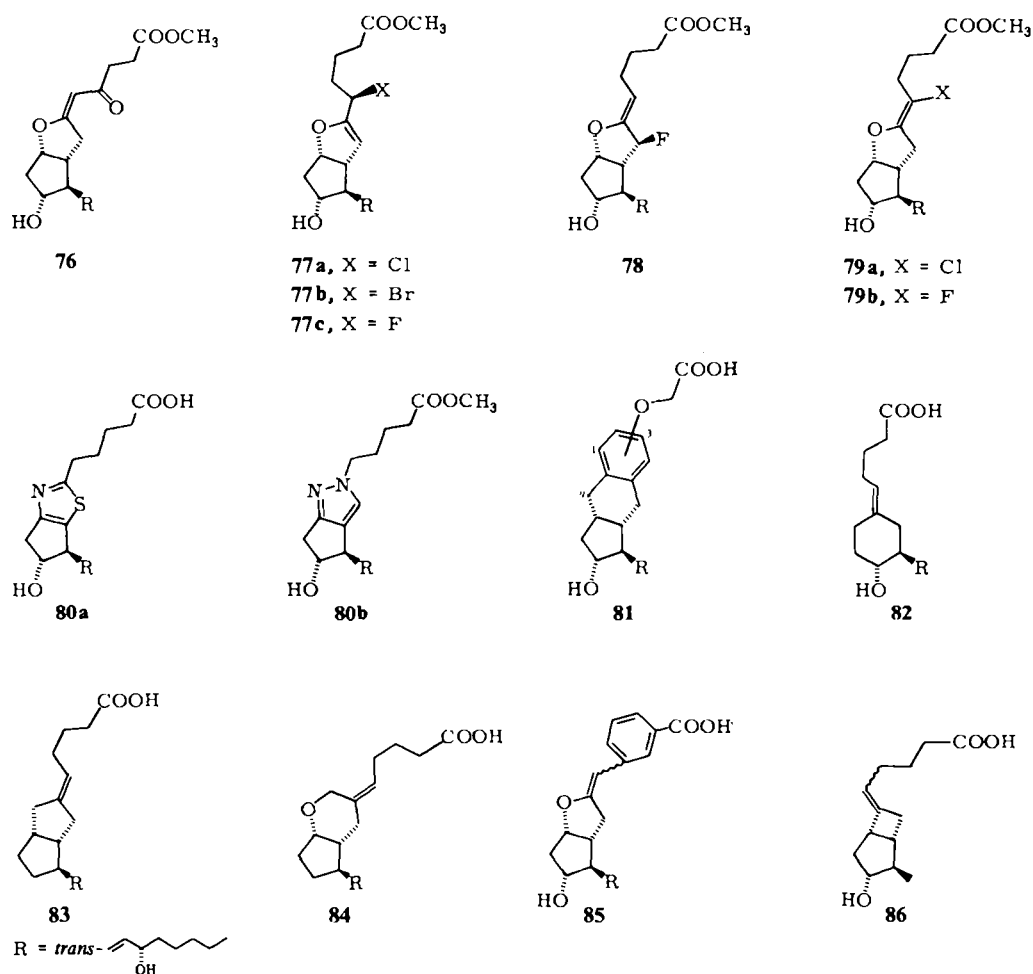
Galambos et al.^[112b] stellten auf der erwähnten Prostaglandin-Konferenz erstmals, in Erweiterung früherer Arbeiten, die zu dem 7-Oxo-PGI₂-Analogon **14a** geführt hatten, nun das entsprechende mesomeriestabilisierte 4-Oxo-PGI₂-Analogon **76** vor. Von Toru et al.^[113] wurden die in den Positionen 5 bzw. 7 des Prostacyclingerüsts mit Halogenatomen substituierten, stabilisierten Prostacyclin-Analoga **77a–77c** sowie **79a** und **79b** bzw. **78** synthetisiert.

wobei zusätzlich eine 8a,9-Doppelbindung vorhanden sein kann. Ceserani et al.^[117] stellten **82**, ein äußerst einfaches System, her. Schließlich wurde noch über das 11-Desoxy-Analogon **83** des Carbacyclins von Gandolfi et al.^[118], sowie über das 11-Desoxy-Analogon **84** von Dixon et al.^[119] berichtet. Die Prostacyclin-Analoga **85** und **86** wurden von Seipp et al.^[120] bzw. von Newton et al.^[121] synthetisiert.

Für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts danken wir Frau Dr. R. Fickert, für die Sorgfalt beim Abschreiben Frau E. Böhm und Frau U. Pöllath.

Eingegangen am 29. Juni,
in veränderter Fassung am 2. August 1982 [A 426]

- [1] M. W. Goldblatt, *Chem. Ind. (London)* 52 (1933) 1056.
[2] M. W. Goldblatt, *J. Physiol.* 84 (1935) 208.
[3] U. S. von Euler, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 175 (1934) 78.
[4] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* 77 (1965) 445; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 410.



Schema 10.

Über zwei weitere Analoga, **80a** und **80b**, bei denen der Tetrahydrofuranring des Prostacyclins durch einen Thiazolring bzw. Pyrazolring ersetzt ist, wurde inzwischen von Bradbury^[114] bzw. Noyori^[115] berichtet. Aristoff et al.^[116] beschrieben die Totalsynthese der benzoanellierten Derivate **81** mit der angegebenen Seitenkette in 1- oder 3-Stellung,

- [5] W. Bartmann, *Angew. Chem.* 87 (1975) 143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 337.
[6] I. Ernest, *Angew. Chem.* 88 (1976) 244; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 207.
[7] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* 90 (1978) 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 293.
[8] Siehe [7] und dort referierte „Übersichten über neuere Arbeiten zur Prostaglandinsynthese“: Lit. [17].

- [9] *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 6, 7, 8 (1980).
- [10] B. Samuelsson, P. Borgeat, S. Hammarström, R. C. Murphy, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 6 (1980) 1.
- [11] Siehe z. B. P. Salvati, B. J. R. Whittle, *Prostaglandins* 22 (1981) 141.
- [12] Weiterführende Literatur siehe: a) S. Moncada, J. R. Vane in J. R. Vane, S. Bergström: *Prostacyclin*, Raven Press, New York 1979, S. 5, zit. Lit.; b) siehe auch Lit. [7]; c) S. Moncada, J. R. Vane in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 1, zit. Lit.
- [13] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263 (1976) 663.
- [14] A. Szczeklik, R. J. Gryglewski, R. Nizankowski, J. Musiał, R. Pieton, J. Mruk, *Pharmacol. Res. Commun.* 10 (1978) 545.
- [15] A. Szczeklik, R. J. Gryglewski, E. Nizankowska, R. Nizankowski, J. Musiał, *Prostaglandins* 16 (1978) 651.
- [16] E. W. Spannake, A. L. Hyman, Ph. J. Kadowitz, *Prostaglandins* 22 (1981) 1013.
- [17] J. L. Data, B. A. Molony, M. M. Meinzinger, R. R. Gorman, *Circulation* 64 (1981) 4.
- [18] a) J. O'Grady, S. Warrington, M. J. Moti, S. Bunting, R. Flower, A. S. E. Fowle, A. E. Higgs, S. Moncada, *Prostaglandins* 19 (1980) 319; b) G. J. Dustin, S. Moncada, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 62 (1978) 414 P.
- [19] J. A. Henry, P. A. Trower, P. R. Smith, J. O'Grady in [12c], S. 83.
- [20] B. J. R. Whittle in [12c], S. 219.
- [21] a) S. Bunting, J. O'Grady, J. N. Fabiani, E. Terrier, S. Moncada, J. R. Vane, Ch. Dubost in [12c], S. 181; b) I. D. Walker, J. F. Davidson, A. Faichney, D. Wheatley, K. Davidson in [12c], S. 195; c) J. G. Bennett, D. B. Longmore, J. O'Grady in [12c], S. 201.
- [22] W. Förster, B. Sarembe, P. Mentz: *Prostaglandins and Thromboxanes*, Fischer Verlag, Jena 1981.
- [23] J. C. McGiff, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21 (1981) 479.
- [24] S. Moncada, R. Korb, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 273 (1978) 767.
- [25] E. Christ-Hazelhof, D. H. Nugteren, *Prostaglandins* 22 (1981) 739.
- [26] R. J. Gryglewski, R. Korb, A. Ocetkiewicz, *Nature* 273 (1978) 765.
- [27] S. Moncada, J. R. Vane, *Pharmacol. Rev.* 30 (1979) 293.
- [28] S. H. Ferreira, J. R. Vane, *Nature* 216 (1967) 868.
- [29] C. T. Dollery in [12c], S. 249.
- [30] J. A. Oates, P. Falardeau, G. A. FitzGerald, R. A. Branch, A. R. Brash in [12c], S. 21.
- [31] C. N. Hensby in [12c], S. 37.
- [32] J. C. Frölich, B. Rosenkranz, W. Kitajima, C. Fischer, L. Walker in [12c], S. 53.
- [33] B. Rosenkranz, C. Fischer, I. Reimann, K. E. Weimer, G. Beck, J. C. Frölich, *Biochim. Biophys. Acta* 619 (1980) 207.
- [34] B. Rosenkranz, C. Fischer, K. E. Weimer, J. C. Frölich, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 10194.
- [35] A. Dembinska-Kiec, T. Gryglewska, A. Zmuda, R. J. Gryglewski, *Prostaglandins* 14 (1977) 1025.
- [36] M. Johnson, H. E. Harrison, A. T. Raftery, J. B. Elder, *Lancet* 1 (1979) 325; siehe auch [12c], S. 105.
- [37] K. Silberbauer, H. Sinzinger, M. Winter, *Artery* 4 (1978) 554.
- [38] A. Szczeklik, R. J. Gryglewski, B. Domagata, A. Zmuda, J. Hartwich, E. Woźny, M. Grzywacz, J. Madej, T. Gryglewska, *Prostaglandins* 22 (1981) 795.
- [39] S. Moncada, J. R. Vane, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 591.
- [40] S. Moncada, J. R. Vane, *Clin. Sci.* 61 (1981) 369.
- [41] K. Shimoji, Y. Konishi, Y. Arai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 2547.
- [42] R. A. Johnson, F. H. Lincoln, E. G. Nidy, W. P. Schneider, J. L. Thompson, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7690.
- [43] M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 169.
- [44] M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Chem. Lett.* 1980, 1247.
- [45] J. C. Sih, D. R. Graber, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 3798.
- [46] C. Pace-Asiak, L. S. Wolfe, *Biochemistry* 10 (1971) 3657.
- [47] C. J. Sih, Fu-Chih Huang, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 643.
- [48] K. Ohno, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3003.
- [49] H. Nishiyama, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3481.
- [50] D. E. Ayer, US-Pat. 4 126-744 (Prior. 5. Dez. 77), Upjohn Co.
- [51] U. Axen, J. C. Sih, Niederländ. Pat. 7908-484 (Prior. 22. Nov. 78), Upjohn Co.
- [52] K. Ohno, H. Nishiyama, S. Nishio, Eur. Pat. 24943 (Prior. 3. Sept. 79), Toray Ind. Inc.
- [53] K. Shimoji, M. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1255.
- [54] I. Tömösközi, K. Kánai, P. Györy, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1091.
- [55] K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1417.
- [56] H. Vorbrüggen, W. Skuballa, B. Radüchel, W. Losert, O. Loge, B. Müller, G. Mannesmann, DBP 2753244 (Prior. 25. Nov. 77), Schering AG.
- [57] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7736.
- [58] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3472.
- [59] M. Shibasaki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* 1978, 559; M. Shibasaki, S. Ikegami, *ibid.* 1977, 4037.
- [60] K. Shimoji, Y. Arai, M. Hayashi, *Chem. Lett.* 1978, 1375.
- [61] G. L. Bundy, J. M. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1371.
- [62] H. Nakai, Y. Arai, N. Hamanaka, M. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 1979, 805.
- [63] W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *Angew. Chem.* 92 (1980) 850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 819.
- [64] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3486.
- [65] K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 375.
- [66] H. Wakatsuka, K. Shimoji, O. Takatsuki, S. Iguchi, S. Otsu, Y. Konishi, H. Suga, O. Takasuki, Y. Miyata, Y. Iguchi, S. Kutasatsu, H. Miyake, M. Hayashi, O. Takatsuki, DBP 2947526 (Prior. 29. Nov. 78), ONO Pharmaceuticals KK.
- [67] S. Ikegami, M. Shibasaki, M. Mori, T. Kanayama, Jap. Pat. 54066667 (Prior. 31. Okt. 77), Mitsubishi Petroch KK; *Chem. Abstr.* 91 (1979) 211254C.
- [68] a) H. W. Smith, Eur. Pat. 29341 (Prior. 15. Nov. 75), Upjohn Co.; b) M. K. Bach, J. R. Brashler, H. W. Smith, F. A. Fitzpatrick, F. F. Sun, J. C. McGuire, *Prostaglandins* 23 (1982) 759.
- [69] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 766.
- [70] W. Skuballa, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3261.
- [71] R. A. Johnson, E. G. Nidy, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3802.
- [72] Jap. Pat. 6002979 (Prior. 19. Jun. 79), ONO Pharmaceutical KK; *Chem. Abstr.* 95 (1981) 24814f.
- [73] S. M. M. Karim, P. G. Adaikan, L. C. Lau, M. Y. Tai, *Prostaglandins Med.* 6 (1981) 521.
- [74] J. O'Grady, S. Warrington, N. J. Moti, S. Bunting, R. Flower, A. S. E. Fowle, E. A. Higgs, S. Moncada in J. R. Vane, S. Bergström: *Prostacyclin*, Raven Press, New York 1979, S. 409.
- [75] D. R. Morton, Jr., F. C. Brokaw, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2880.
- [76] E. J. Corey, N. J. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3782.
- [77] M.-L. Lriverend, P. Lriverend, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 280 (1975) 791.
- [78] R. C. Kelly, V. VanRheenen, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1067.
- [79] K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3743.
- [80] K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 1976, 101.
- [81] C. Gandolfi, *Symp. Chem. Biochem. Prostanoids*, Salford, Juli 1978; siehe auch *Chem. Ber.* 15 (1979) 86.
- [82] A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, P. G. Baraldi, D. Gandolfi, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4776.
- [83] M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* 1979, 433.
- [84] M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Chem. Lett.* 1979, 1299.
- [85] M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Chem. Lett.* 1981, 1245.
- [86] A. Sugie, H. Shimomura, J. Katsube, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2607.
- [87] a) H. Shimomura, J. Katsube, N. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* 42 (1978) 131; b) Y. Konishi, M. Kawamura, Y. Arai, M. Hayashi, *Chem. Lett.* 1979, 1437.
- [88] P. A. Aristoff, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1954.
- [89] W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1080; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1046.
- [90] K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, S. Seitz, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1067.
- [91] E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3529.
- [92] B. A. Schölkens, D. Gehring, W. Jung, unveröffentlicht.
- [93] W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3647.
- [94] W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2947.
- [95] C. Gandolfi, R. J. Gryglewski, *Pharmacol. Res. Commun.* 10 (1978) 885.
- [96] P. A. Grieco, J. Yokoyama, K. Nicolaou, W. B. Barnette, J. B. Smith, M. Ogletree, A. N. Lefer, *Chem. Lett.* 1978, 1001.
- [97] N. H. Andersen, S. Imamoto, N. Subramanian, B. De, T. Eggeman, L. A. Harker, R. P. Robertson, 4th Int. Conf. Prostaglandins, Washington 1979, S. 4.
- [98] B. A. Schölkens, *Prostaglandins Med.* 4 (1980) 357.
- [99] B. A. Schölkens, W. Bartmann, G. Beck, U. Lerch, E. Konz, U. Weithmann, *Prostaglandins Med.* 3 (1979) 7.
- [100] J. Fried, D. K. Mitra, M. Nagarajau, M. M. Mehrotra, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 234; J. Fried, J. Barton, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74 (1977) 2199.
- [101] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, P. A. Grieco, W. Owens, C. C. J. Wang, J. B. Smith, *Prostaglandins* 16 (1978) 789.
- [102] W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, B. A. Schölkens, U. Weithmann, Winter Prostaglandin Conf. 1981, Clearwater Florida/USA 1.-5. März 1981.

- [103] P. Mentz, K. Pönicke, H.-U. Block, K.-E. Blass, Ch. Gießler, W. Förster in [22], S. 289.
 [104] H.-U. Block, W. Förster in [22], S. 311.
 [105] Ch. Gießler, U. Zehl, P. Mentz, K. Pönicke, W. Förster in [22], S. 313.
 [106] W. Rettkowski, K.-E. Blass, W. Förster in [22], S. 337.
 [107] J. M. Sullivan, D. R. Patrick, *Prostaglandins* 22 (1981) 575.
 [108] R. Goldstone, K. Martin, R. Zipser, R. Horton, *Prostaglandins* 22 (1981) 587.
 [109] K. U. Weithmann, *Ric. Clin. Lab.* 11 (Supplement 1) (1981) 209.
 [110] G. A. Fitzgerald, A. R. Brash, P. Faladeau, I. A. Oates, *J. Clin. Invest.* 68 (1981) 1272.
 [111] I. A. Blair, S. E. Barrow, K. A. Waddell, P. J. Lewis, C. T. Dollery, *Prostaglandins* 23 (1982) 579.
 [112] a) V. Int. Conf. Prostaglandins, Florenz, 18.–21. Mai 1982, Fondazione Giovanni Lorenzini 1982; b) G. Galambos, V. Simonidesz, I. Ivanics, G. Kovács in [112a], S. 513.
 [113] T. Toru, K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, Y. Okamiya, T. Naruchi, S. Kurozumi in [112a], S. 519.

- [114] R. H. Bradbury, K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1335.
 [115] R. Noyori in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, 3rd IUPAC Symp. Org. Synth., Pergamon, New York 1980, S. 284.
 [116] P. A. Aristoff, A. W. Harrison, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2067.
 [117] R. Ceserani, M. Colombo, M. Grossoni, L. Zuliani, N. Mongelli in [112a], S. 511.
 [118] N. Mongelli, O. Magni, R. Ceserani, C. Gandolfi in [112a], S. 126.
 [119] A. J. Dixon, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 327.
 [120] U. Seipp, W. Vollenberg, G. Michel, B. Müller, Eur. Pat. 45 842 (Prior. 8. Aug. 80), Grünenthal GmbH.
 [121] R. F. Newton, A. H. Wadsworth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 823.
 [122] R. R. Gorman, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 38 (1979) 83.
 [123] D. J. Levenson, C. E. Simmons, B. M. Brenner, *Am. J. Med.* 72 (1982) 354.
 [124] W. Creutzfeld, *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 77 (1982) 7.

ZUSCHRIFTEN

Autoren, die einen Beitrag in der Rubrik „Zuschriften“ veröffentlichen wollen, werden gebeten, sich bei der Abfassung ihres Manuskriptes an die Richtlinien zu halten, die am Anfang eines jeden Heftes nach dem Inhaltsverzeichnis wiedergegeben sind.

Addition von Alkyl-Radikalen an Alkine: Unterscheidung zwischen radikalischer und ionischer Nucleophilie**

Von Bernd Giese* und Stephen Lachhein

Bei Radikalen ist mindestens ein Orbital mit nur einem Elektron besetzt. Die Elektronenlücke wird in radikalischen Additionen an Alkene durch Bildung einer σ -Bindung aufgefüllt; trotzdem sind Alkyl-Radikale nucleophil. Diesen Widerspruch erklärt die Grenzorbital-Theorie, nach der die Wechselwirkung zwischen dem höchsten, einfach besetzten Orbital (SOMO) des Radikals und dem niedrigsten unbesetzten Orbital (LUMO) des Alkens für die Reaktionsgeschwindigkeit entscheidend ist^[1]. Auf dem Weg zum Übergangszustand verschiebt sich demnach Elektronendichte vom Radikal zum Alken. Erst nach Überschreiten des Übergangszustandes wird am angreifenden radikalischen C-Atom die Elektronenlücke aufgefüllt. Bei Nucleophilen mit freien Elektronenpaaren ist dagegen negative Ladung sowohl im Übergangszustand als auch im Produkt vom Nucleophil zum Alken verschoben. Dieser Unterschied wird in der Reaktivitätsabstufung von Alkenen und Alkinen bei radikalischen und ionischen^[2] nucleophilen Additionen sichtbar. Während Nucleophile mit freien Elektronenpaaren Alkine deutlich schneller als Al-

kene angreifen^[3], reagieren die Alkine der Tabelle 1 mit den nucleophilen Alkyl-Radikalen 3.0–5.2mal langsamer als entsprechend substituierte Alkene^[4]. Die Werte wurden mit der von uns entwickelten „Quecksilber-Methode“ erhalten^[1b].

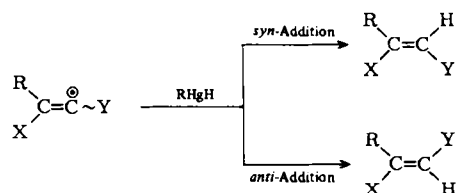
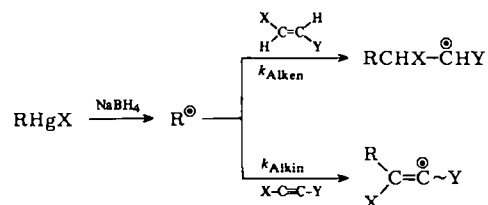


Tabelle 1. Substratselektivität ($k_{\text{Alken}}:k_{\text{Alkin}}$) und Stereoselektivität (*syn*:*anti*-Addition) von Alkyl-Radikalen R^\bullet bei 293 K sowie Gesamtausbeuten der Additionsreaktionen.

R	X	Y	$k_{\text{Alken}}:k_{\text{Alkin}}$	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Ausb. [%]
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₅	3.5	30 : 70	8
<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅	—	7 : 93	10
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	CO ₂ CH ₃	—	69 : 31	10
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	CO ₂ CH ₃	3.0	56 : 44	35
<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	CO ₂ CH ₃	—	28 : 72	41
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	—	64 : 36	21
<i>t</i> -C ₄ H ₉	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	5.2	42 : 58	54

Die geringere Additions geschwindigkeit von Alkyl-Radikalen an Alkine kann damit erklärt werden, daß das LUMO eines Alkins energetisch höher liegt als das LUMO eines Alkens^[5a]. Die Anwendbarkeit der Grenzorbital-Theorie deutet auf frühe Übergangszustände bei Additionen radikalischer Nucleophile hin. Im Gegensatz dazu reagieren nicht-radikalische Nucleophile rascher mit Alkinen als mit Alkenen^[3], weil späte Übergangszustände durchlaufen werden und die Umhybridisierung bei Reaktionen mit

* Prof. Dr. B. Giese, Dr. S. Lachhein
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der
 Technischen Hochschule
 Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.