

antimonbromid, also einer reversiblen Bildung von **1** aus  $\text{Me}_2\text{SbSbMe}_2$  und  $\text{Me}_2\text{SbBr}$ . In der Gasphase sind die Komponenten getrennt. In den Massenspektren treten die üblichen Signale von  $\text{Me}_2\text{SbSbMe}_2$  und  $\text{Me}_2\text{SbBr}$  auf<sup>[11]</sup>. Vom chemischen Verhalten her ist also die Beschreibung von **1** als Addukt, in dem dative Bindungen<sup>[16]</sup> vorliegen, gerechtfertigt. Die beobachtete Äquivalenz der Dimethylantimongruppen läßt sich darauf zurückführen, daß dative und kovalente Sb-Sb-Bindungen bei **1** nicht zu unterscheiden sind. Außer der reversiblen Dissoziation in die Edukte wurden bei **1** auch irreversible Zerfallsvorgänge unter Bildung von  $\text{Me}_3\text{SbBr}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{Sb}$  und  $(\text{MeSb})_x$  beobachtet. Auch die Bildung dieser Produkte wird vor dem Hintergrund des strukturellen Befundes verständlich, denn sowohl die reversiblen als auch die irreversiblen Zerfallsvorgänge können als reduktive Eliminierung<sup>[17]</sup> beschrieben werden.

#### Arbeitsvorschrift

Alle Arbeiten müssen unter Argon durchgeführt werden. Zu 0.50 g (1.65 mmol) Tetramethyldistibian [18] werden langsam 0.21 g (0.91 mmol) Dimethylantimonbromid aus einer Spritze zugegeben. Nach der Zugabe entsteht etwas schwarzer Niederschlag, und es bilden sich gelbe Kristalle von **1** (Ausbeute: 0.18 g, 51.4%, Schmp. 42 °C). Die Verbindung ist unter Tetramethyldistibian einige Tage bei Raumtemperatur haltbar.

Eingegangen am 9. November 1995,  
veränderte Fassung am 9. Februar 1996 [Z 8538]

#### Stichworte:

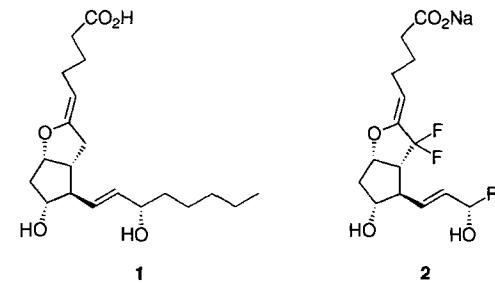
Antimonverbindungen · Strukturaufklärung

- [1] H. J. Breunig, K. H. Ebert, S. Gülec, M. Dräger, D. B. Sowerby, M. J. Begley, U. Behrens, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *427*, 39–48.
- [2] H. J. Breunig, M. Denker, K. H. Ebert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 875–876.
- [3] Kristallabmessungen  $0.7 \times 0.2 \times 0.15$  mm, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe  $P2_1/m$ , Zellabmessungen  $a = 851.30(10)$ ,  $b = 1096.60(10)$ ,  $c = 1137.6(2)$  pm,  $\beta = 110.510(10)^\circ$ ,  $V = 0.9947(2)$  nm $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 2.561$  Mg m $^{-3}$ ,  $2\theta_{\text{max.}} = 55^\circ$ , Siemens-P4-Vierkreisdiffraktometer, Mo $K\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71073$  pm, Scannodus  $\omega/2\theta$ ,  $T = 173(2)$  K, Zahl der gemessenen Reflexe 3198, Zahl der unabhängigen Reflexe 2394, Absorptionskoeffizient 9.367 mm $^{-1}$ , Absorptionskorrektur semiempirisch aus  $\psi$ -Scans, Strukturlösungsverfahren Direkte Methoden, Strukturlösungsprogramm SHELXS-86, Verfeinerungsverfahren Vollmatrix-kleinste-Quadrate-Verfeinerung an  $F^2$ , Verfeinerungsprogramm SHELXL-93, Zahl der freien Parameter 76, Wasserstoffatome geometrisch positioniert und mit einem Reitermodell verfeinert, endgültige  $R$ -Werte ( $> 2\sigma$ ),  $R_1 = 0.0297$ ,  $wR_2 = 0.0682$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-404399 angefordert werden.
- [4] S. Samaan in *Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Metallorganische Verbindungen As Bi* (Hrsg.: H. Kropf), Thieme, Stuttgart, 1978, S. 479.
- [5] K. Issleib, H. Hammann, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1965**, *339*, 289–297.
- [6] A. J. Ashe III, E. G. Ludwig, Jr., J. Olksyzsyn, I. C. Huffman, *Organometallics* **1984**, *3*, 337.
- [7] O. Mundt, H. Riffel, G. Becker, A. Simon, *Z. Naturforsch. B* **1984**, *39*, 317–322.
- [8] M. Ates, H. J. Breunig, K. Ebert, S. Gülec, R. Kaller, M. Dräger, *Organometallics* **1992**, *11*, 145–150.
- [9] H. J. Breunig, M. Denker, K. H. Ebert, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 87–92.
- [10] R. A. Bartlett, H. V. Rasika Dias, H. Hoppe, B. D. Murray, M. M. Olmstead, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *108*, 6921–6926.
- [11] N. C. Norman, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1994**, *87*, 167–176.
- [12] M. Hall, D. B. Sowerby, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *347*, 59–70.
- [13] W. S. Sheldrick, C. Martin, *Z. Naturforsch.* **1991**, *46*, 639–646.
- [14] M. Hall, M. Nunn, M. J. Begley, D. B. Sowerby, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 1231–1238.
- [15] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1966.
- [16] A. Haaland, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1017–1032; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 992–1007.
- [17] **1** kann als Stibonium-Ion des Typs  $[\text{R}^1\text{R}^2\text{Sb}]X$  verstanden werden. Die reduktive Eliminierung von  $\text{R}^1\text{X}$  führt zu  $\text{R}^1\text{R}^2\text{Sb}$ . Wird  $\text{R}^2\text{X}$  eliminiert so entsteht  $\text{R}^1\text{R}^2\text{Sb}$ . Mit  $\text{R}^1 = \text{Me}_2\text{Sb}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  und  $\text{X} = \text{Br}$  (koordiniert an  $\text{Me}_2\text{SbBr}$ ) beschreibt die  $\text{R}^1\text{X}$ -Eliminierung den reversiblen Zerfall zu  $\text{Me}_2\text{SbBr}$  und  $\text{Me}_3\text{Sb}_2$ , die  $\text{R}^2\text{X}$ -Eliminierung den irreversiblen Abbau von **1** zu  $\text{Me}_3\text{SbBr}_2$  und  $\text{MeSb}$  ( $\text{SbMe}_2$ ) $_2$ . Das ungeladene Tristibian zerfällt weiter zu  $(\text{MeSb})_x$  und  $\text{Me}_3\text{Sb}_2$ .
- [18] H. J. Breunig, V. Breunig-Lyriti, T. P. Knobloch, *Chem.-Zeit.* **1977**, *101*, 399–400.

## Synthese von neuartigen difluorierten Prostacyclinen – Erhöhung der Stabilität durch Fluorosubstituenten\*\*

Takashi Nakano, Mayumi Makino, Yoshitomi Morizawa und Yasushi Matsumura\*

Fluor weist infolge seiner geringen Atomgröße und der hohen Elektronegativität einzigartige physikalische Eigenschaften auf<sup>[1]</sup>. Bei der Entwicklung von Arzneimittlwirkstoffen ist die Fluorierung von biologisch aktiven Substanzen wie Steroiden<sup>[2]</sup>, Nucleinsäuren<sup>[3]</sup>, Aminosäuren und Peptiden<sup>[4]</sup> sowie Prostaglandinen und Thromboxanen<sup>[5]</sup> von großer Bedeutung. Zu den attraktivsten Zielverbindungen zählt Prostacyclin **1**, das die Aggregation der Blutplättchen verhindert, die Blutgefäße erweitert und so zur Stabilisierung des Kreislaufs beiträgt<sup>[6]</sup>. Die therapeutische Anwendbarkeit von **1** wird allerdings durch dessen Instabilität erheblich eingeschränkt. In den letzten zehn Jahren gab es zwar zahlreiche Ansätze, um stabilere Prostacycline mit ähnlicher biologischer Wirkung herzustellen<sup>[7]</sup>, doch steht man erst am Anfang der Entwicklung von Prostacyclin-Mimetica. Für die molekularbiologische Forschung, z.B. die Strukturaufklärung von Prostacyclin-Rezeptoren<sup>[8]</sup>, die zum besseren Verständnis der Wirkungsweise dieser Verbindungen beitragen kann, müssen selektivere Agonisten bereitgestellt werden.



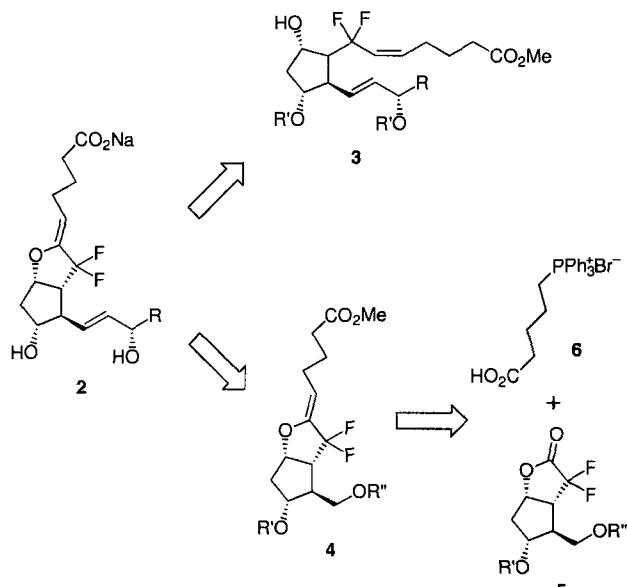
Fluorprostacycline wurden als stabile, biologisch aktive Zielverbindungen konzipiert<sup>[9]</sup>. Wir hingegen interessieren uns für die Synthese neuartiger Prostacyclin-Mimetica **2** mit zwei Fluoratomen in Position 7. Durch den starken elektronenziehenden Effekt der Fluoratome sollte die Hydrolyse der benachbarten, säurelabilen Vinylethergruppe deutlich langsamer ablaufen. Hier beschreiben wir nun die direkte und effiziente Synthese des neuartigen 7,7-Difluorprostacyclins **14** (siehe Schema 3), das erstaunlich stabil ist und die Blutplättchen-Aggregation inhibiert<sup>[10]</sup>.

Retrosynthetisch führten wir **2** auf fluorhaltige Bausteine zurück (Schema 1), aus denen sich die charakteristische Difluor-Vinylether-Einheit bilden lassen sollte. Die übliche Cyclisierung des Prostaglandin-F<sub>2 $\alpha$</sub> -Derivats **3** erschien wenig erfolgversprechend, da die Elektronendichte der Doppelbindung und damit auch deren Reaktivität durch die benachbarten Fluoratome stark verringert ist. Stattdessen wählten wir den Vinylether **4** als Schlüsselzwischenverbindung, die als Ausgangsverbindung für die Synthese vieler analoger Verbindungen mit unterschiedlichen  $\omega$ -Seitenketten verwendet werden kann. Die  $\alpha$ -Seiten-

[\*] Y. Matsumura, T. Nakano, M. Makino, Dr. Y. Morizawa  
Research Center, Asahi Glass Co., Ltd.  
1150 Hazawa, Kanagawa-ku, Yokohama 221 (Japan)  
Telefax: Int. +45/334-6079  
E-mail: yasushi@age.co.jp

[\*\*] Wir danken Dr. Arata Yasuda für hilfreiche Diskussionen.

ketten lässt sich direkt durch eine stereoselektive Wittig-Reaktion mit dem Difluorlacton **5**, das sich durch Fluorierung des gut zugänglichen Corey-Lactons herstellen lässt, und dem Phosphoniumsalz **6** einführen.

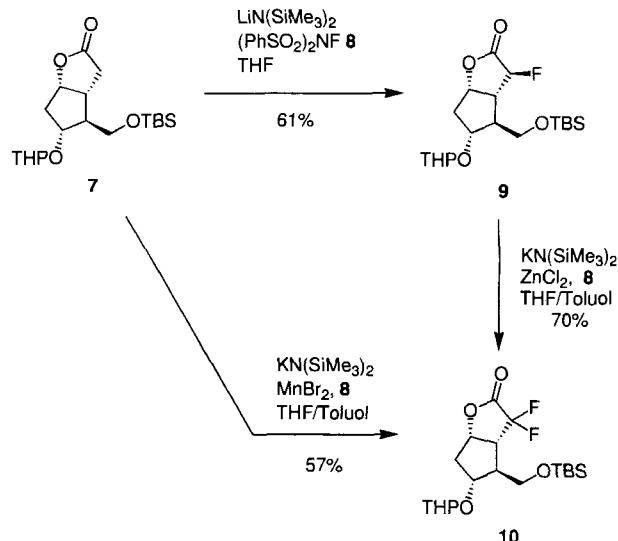


Schema 1. Retrosynthese von **2**.

Die elektrophile Fluorierung wird gern angewendet, um aus komplizierten Molekülen monofluorierte Synthesebausteine herzustellen. Zwar wurden in den letzten Jahren viele neue Fluorierungsmittel vorgestellt<sup>[11]</sup>, die selektive zweifache Fluorierung von Carbonylverbindungen wurde allerdings bislang selten berücksichtigt, da sie sich wegen der geringen Reaktivität der  $\alpha$ -Fluorenolat-Zwischenstufe schwierig gestaltet<sup>[12]</sup>. Von den zahlreichen Fluorierungsmitteln, die wir getestet haben, war *N*-Fluorbenzolsulfonsäureimid **8**<sup>[11b]</sup> für unser Vorhaben geeignet. Die Reaktion des Corey-Lactons **7** mit Lithium-*N,N*-bis(trimethylsilyl)amid in THF und anschließende Fluorierung mit **8** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  lieferte auch mit Base und Fluorierungsmittel im Überschuss nur das monofluorierte Lacton **9** (61 % Ausbeute; Schema 2). Erst nach Metall-Austausch mit Zink(II)-chlorid konnte ein zweites Fluoratom in **9** eingeführt und das Difluorlacton **10** erhalten werden (70 % Ausbeute).

Nach mehreren erfolglosen Versuchen fanden wir schließlich heraus, daß die Fluorierung des Corey-Lactons **7** mit **8** in Gegenwart von Mangan(II)-bromid direkt zum zweifach fluorierten Produkt führt (57 % Ausbeute).

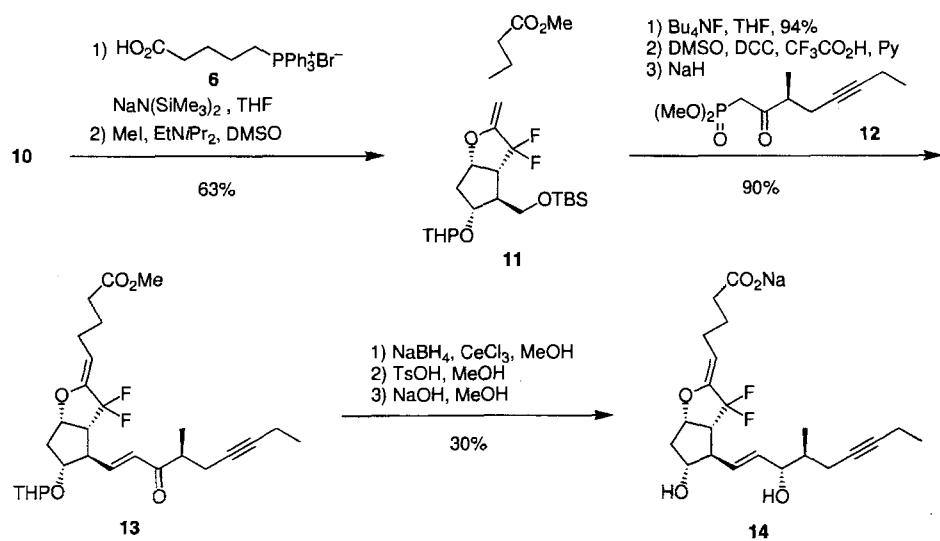
Die Wittig-Reaktion<sup>[13]</sup> des Difluorlactons **10** mit dem Phosphoniumsalz **6** und Natrium-*N,N*-bis(trimethylsilyl)amid in THF lieferte den entsprechenden Vinylether als *Z/E*-Isomerengemisch (87:13; Schema 3). Nach Veresterung der Säurefunktion unter Bildung von **11** wurde die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe abgespalten und der primäre Alkohol nach Moffatt zum Aldehyd oxidiert. In der anschließenden Horner-Emmons-Reaktion mit dem bekannten Phos-



Schema 2. Synthese des Bausteins **10**. THP = Tetrahydropyranyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

phonat **12**<sup>[7c]</sup> entstand das Enon **13** in 90 % Ausbeute. Die Reduktion der Carbonylfunktion und die folgende Abspaltung der THP-Schutzgruppe führten zur 1:1-Mischung aus dem (15*S*)- und dem (15*R*)-Alkohol<sup>[14]</sup>. Das gewünschte, polarere (15*S*)-Isomer wurde abgetrennt, hydrolysiert und in das Natriumsalz **14** überführt. Der (15*R*)-Alkohol wurde durch Oxidation mit Mangandioxid und erneute Reduktion zu einem Gemisch aus den diastereomeren Alkoholen umgesetzt und so schrittweise ebenfalls in **14** umgewandelt.

Durch HPLC-Untersuchungen zur Stabilität von **14** wurde auch nach 30 d in leicht saurem Puffer (pH = 6.5) bei  $25^{\circ}\text{C}$  keine Zersetzung festgestellt<sup>[15]</sup>. Das natürliche Prostacyclin **1** weist unter gleichen Bedingungen nur eine Halbwertszeit von 76.2 s auf<sup>[16]</sup>. Die hohe Stabilität von **14** ist in Einklang mit den Ergebnissen einer Untersuchung zur säurekatalysierten Hydratation von  $\alpha$ -Trifluormethylvinylethern in wäßriger Lösung<sup>[17]</sup>. Die Protonierung der Doppelbindung der Vinylether-Einheit ist bei der Hydrolyse von **14** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und sollte durch die benachbarte Difluormethylengruppe deutlich verlangsamt sein<sup>[18]</sup>.



Schema 3. Synthese des 7,7-Difluorprostacyclins **14**. DMSO = Dimethylsulfoxid, DCC = *N,N*'-Dicyclohexylcarbodiimid, Py = Pyridin, Ts = Tosyl.

Unter den bekannten Prostacyclin-Derivaten inhibiert **14** bei In-vitro-Tests die ADP-induzierte Aggregation menschlicher Blutplättchen am effektivsten ( $IC_{50} = 0.07 \text{ ng mL}^{-1}$ ). Außerdem bindet **14** sehr selektiv an Prostacyclin-Rezeptoren und weist eine geringe Affinität zu einigen Subtypen der Prostaglandin-E-Rezeptoren auf<sup>[19]</sup>.

## Experimentelles

**9:** 7.14 mL 1,1,1,3,3-Hexamethyldisilazan (33.8 mmol) wurden in 60 mL THF gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  unter Röhren mit 18.7 mL  $n$ BuLi in Hexan (1.66 M) versetzt. Zu dieser Lösung gab man nach 40 min 10 g **7** (27 mmol) in 40 mL THF und rührte 50 min. Nach der Zugabe von 10.7 g **8** (33.9 mmol) in 100 mL THF rührte man die Mischung 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$ . Anschließend wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und mit AcOEt extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan/AcOEt, 10/1 bis 5/1): 6.40 g **9** (61%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 1.45–2.51 (m, 8 H), 2.94 (m, 1 H), 3.47–3.87 (m, 4 H), 4.63 (m, 1 H), 4.92–5.19 (m, 2 H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -178.9$  (m).

**10:** *Fluorierung von 9:* Zu einer Suspension aus 25.9 g Zink(II)-chlorid (190 mmol) und 240 mL THF gab man 33.4 g **9** (86.1 mmol) in 240 mL THF. Die Mischung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und 269 mL 0.5 M Kalium-*N,N*-bis(trimethylsilyl)amid in Toluol sowie eine Lösung von 33.9 g **8** (108 mmol) in 240 mL THF zugegeben. Nach 1 h Röhren bei  $-78^\circ\text{C}$  ließ man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen. Dann wurde sie mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert und mit AcOEt extrahiert. Aus den Extrakten konnten nach Trocknung und Verdampfung des Lösungsmittels durch Kieselgelchromatographie (Hexan/AcOEt, 10/1 bis 5/1) 24.3 g Difluorlacton **10** isoliert werden (70%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.06$  (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.25–2.29 (m, 8 H), 2.63 (m, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 3.48–3.84 (m, 4 H), 4.22 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 5.11 (m, 1 H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -94.3$  (m),  $-115.5$  (m); HR-MS:  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>): 407.2065, gef. 407.1957.

*Difluorierung von 7:* Zu einer Suspension von 68.7 g Mangan(II)-bromid (320 mmol) in 500 mL THF wurden 101 g **8** (320 mmol) in 500 mL THF gegeben. Dann wurde die Mischung auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 29.6 g **7** (30 mmol) in 200 mL THF und 800 mL 0.5 M Kalium-*N,N*-bis(trimethylsilyl)amid (400 mmol) in Toluol versetzt. Nach 2 h bei  $-60^\circ\text{C}$  ließ man die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  kommen, gab 1000 mL gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu und extrahierte mit AcOEt. Kieselgelchromatographisch (Hexan/AcOEt, 10/1) wurden nach der üblichen Aufarbeitung der Extrakte 18.4 g **10** (57%) erhalten.

**11:** 5.45 g **6** (12.3 mmol) wurden in 12 mL THF suspendiert und bei Raumtemperatur mit 24.6 mL 1 M Natrium-*N,N*-bis(trimethylsilyl)amid in THF versetzt. Man erhitzte die Reaktionsmischung 1 h auf  $70^\circ\text{C}$ , gab nach dem Abkühlen 1 g **10** (2.46 mmol) in 8 mL THF zu und rührte 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das THF abdestilliert, ein pH-Wert von 4 eingestellt und mit Hexan/AcOEt (1/1) extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in 9 mL DMSO aufgenommen und mit 1.29 mL *N,N*-Diisopropylethylamin und 0.77 mL Methyliodid versetzt. Nach 18 h Röhren bei Raumtemperatur gab man die Mischung in Wasser und extrahierte die wäßrige Phase mit Hexan/AcOEt (1/1). Nach Aufarbeitung und kieselgelchromatographischer Reinigung (Hexan/AcOEt 10/1) wurde der Vinylether **11** (757 mg, 63%) als *Z/E*-Isomerengemisch (87:13) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.05$  (s, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 1.25–2.42 (m, 15 H), 2.81 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.46–3.90 (m, 4 H), 4.14 (m, 1 H), 4.60–4.78 (m, 3 H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>): *Z*-Isomer:  $\delta = -84.1$  (m),  $-116.1$  (m), *E*-Isomer:  $\delta = -85.4$  (m),  $-109.7$  (d,  $J = 259$  Hz); HR-MS:  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>F<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>): 447.2014, gef. 447.2001.

**13:** 21.9 g **11** (43.5 mmol) wurden in 300 mL THF gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  mit 66.8 mL 1 M Bu<sub>4</sub>NF in THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der freie Alkohol mit Hexan/AcOEt (1/1) an Kieselgel von den Ausgangsverbindungen abgetrennt (15.9 g, 94%). 9 g des Alkohols (23.1 mmol) wurden in 160 mL Benzol gelöst und nacheinander 36 mL DMSO, 2.12 mL Pyridin, 0.28 mL Trifluoressigsäure und 14.8 g DCC (71.7 mmol) bei  $0^\circ\text{C}$  zugegeben. Der Niederschlag, der sich während der Reaktion (3 h Röhren bei Raumtemperatur) bildete, wurde abgetrennt, die Lösung in Wasser gegeben und mit AcOEt/Hexan (15/85) extrahiert. Die organischen Phasen wurden im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand (der Aldehyd) in 300 mL 1,2-Dimethoxyethan (DME) aufgenommen. Zu einer Suspension aus NaH (60% Dispersion, 1.06 g, 26.5 mmol) in 500 mL DME wurden bei  $0^\circ\text{C}$  6.57 g **12** (26.7 mmol) in 75 mL DME gegeben und diese Mischung nach 1 h Röhren bei  $0^\circ\text{C}$  mit der Aldehydlösung versetzt. Nach weiteren 30 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit AcOEt extrahiert. Kieselgelchromatographisch (Hexan/AcOEt, 4/1) wurden 10.9 g **13** (90%) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.10$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.19–1.21 (m, 3 H), 1.48–2.96 (m, 21 H), 3.67 (s, 3 H), 3.42–4.15 (m, 3 H), 4.60–4.87 (m, 3 H), 6.36 (m, 1 H), 6.82 (m, 1 H); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -84.4$  (m),  $-115.4$  (m); HR-MS:  $m/z$  ber. für C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>F<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 508.2636, gef. 508.2573.

**14:** Zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 10 g **13** (19.7 mmol) in 350 mL MeOH wurden 11.2 g CeCl<sub>3</sub> · 7 H<sub>2</sub>O (30.1 mmol) und 1.14 g NaBH<sub>4</sub> (30.1 mmol)

gegeben und 30 min gerührt. Dann ließ man die Mischung auf Raumtemperatur kommen, versetzte sie mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahierte mit AcOEt. Nach dem Trocknen und Einengen blieben 11 g Alkohol zurück, der in 330 mL MeOH gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.38 g pTsOH · H<sub>2</sub>O versetzt wurden. Nach 1 h Röhren gab man 4.4 g NaHCO<sub>3</sub> zu und trennte das Gemisch nach dem Verdampfen des Lösungsmittels an Kieselgel (Hexan/AcOEt, 1/1 bis 1/2). Man erhielt 3.1 g des unpolaren (*15R*)-Alkohols (37%), 3.3 g des polareren (*15S*)-Alkohols (39%) und 0.4 g eines Isomerengemisches. 0.64 g des (*15S*)-Isomers (1.5 mmol) wurden in 22.5 mL MeOH gelöst und mit 22.5 mL 1 N NaOH versetzt. Nach 13 h Röhren bei Raumtemperatur säuerte man die Reaktionsmischung mit 0.1 N HCl an. Die Reinigung an einer Merck-LiChroprep-RP-2-Säule (MeOH/H<sub>2</sub>O, 1/1) lieferte 507 mg Säure (82%), die mit 1 N NaOH in das weiße, pulvrige Natriumsalz **14** überführt wurde. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3406, 2975, 2938, 1562, 1408, 1300, 1243, 1043, 1017, 971 \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.70–2.78 (m, 15 H), 2.63 (m, 1 H), 3.89–3.99 (m, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 5.58–5.68 (m, 2 H); <sup>19</sup>F-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = -85.7$  (m),  $-118.7$  (d,  $J = 248$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 13.1, 14.9, 15.5, 23.0, 25.5, 27.4, 38.7, 40.1, 41.8, 51.3, 52.8, 76.6, 77.8, 78.6, 82.0, 83.5, 102.1, 125.6$  (t,  $J$  (C, F) = 247 Hz), 132.5, 134.9, 150.0, 182.7; HR-MS:  $m/z$  ber. für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>F<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> – Na): 411.1983, gef. 411.1998.

Eingegangen am 20. November 1995 [Z 8570]

## Stichworte:

Fluorierungen · Prostacycline

- [1] *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Hrsg.: R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii), Elsevier, Amsterdam, 1993.
- [2] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.
- [3] D. E. Bergstrom, D. J. Swartling in *Fluorine-Containing Molecules, Structure, Synthesis and Applications* (Hrsg.: J. F. Lieberman, A. Greenberg, W. R. Dolbier, Jr.), VCH, New York, 1988, S. 259.
- [4] *Fluorine-containing Amino Acids: Synthesis and Properties* (Hrsg.: V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok), Wiley, Chichester, 1995.
- [5] A. Yasuda in Lit. [1], S. 275.
- [6] *Therapeutic Applications of Prostaglandins* (Hrsg.: J. Vane, J. O'Grady), Edward Arnold, London, 1993.
- [7] a) W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1080. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 1046; b) M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3493; c) W. Skuballa, E. Schillinger, C. S. Stuerzebecher, H. Vorbrüggen, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 313; d) K. Ohno, H. Nishiyama, H. Nagase, K. Matsumoto, M. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4489; e) W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 751.
- [8] a) T. Namba, H. Oida, Y. Sugimoto, A. Kakizuka, M. Negishi, A. Ichikawa, S. Narumiya, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 9986; b) Y. Boie, T. H. Rushmore, A. Darmon-Goodwin, R. Grygorczyk, D. M. Slipetz, K. M. Metters, M. Abramovitz, *ibid.* **1994**, *269*, 12173.
- [9] a) J. Fried, D. K. Mitra, M. Nagarajan, M. M. Mehrotra, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 234; b) K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3807; c) Y. Matsumura, T. Shimada, T. Nakayama, M. Urushihara, T. Asai, Y. Morizawa, A. Yasuda, *ibid.* **1995**, *51*, 8771; d) T. Asai, Y. Morizawa, T. Shimada, T. Nakayama, M. Urushihara, Y. Matsumura, A. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 273.
- [10] Y. Matsumura, T. Nakano, M. Makino, Y. Morizawa, vorgetragen auf dem AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 95, Tokyo, 1995.
- [11] a) W. E. Barnette, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452; b) S. H. Lee, J. Schwartz, *ibid.* **1986**, *108*, 2445; c) S. Singh, D. D. DesMarteau, S. S. Zuberi, M. Witz, H.-N. Huang, *ibid.* **1987**, *109*, 7194; d) E. Differding, R. W. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1248; e) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563; f) E. Differding, G. M. Ruegg, R. W. Lang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1779; g) F. A. Davis, W. Han, *ibid.* **1991**, *32*, 1631; h) E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187; i) G. S. Lal, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791.
- [12] a) H. Molines, M. H. Massoudi, D. Cantacuzene, C. Wakselman, *Synthesis* **1983**, 322; b) J. T. Welch, J. S. Plummer, T.-S. Chou, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 353.
- [13] Wittig-Reaktion perfluorierter Ester und Amide: a) H. J. Bestmann, H. Dornauer, K. Rostock, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2011; b) J. P. Begue, D. Bonnet-Delpont, D. Mesureur, G. Nee, S. W. Wu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3807.
- [14] Die Zuordnung der Konfiguration basiert auf der Kenntnis des chromatographischen Verhaltens von Prostaglandin-Zwischenstufen.
- [15] Die Verbindung **14** ist unter gleichen Bedingungen ca. 1000mal stabiler als 7-Fluor-2,4-methylen-17,20-dimethylprostacyclin [9c, d].
- [16] M. J. Cho, M. A. Allen, *Prostaglandins* **1978**, *15*, 943.
- [17] A. D. Allen, F. Shahidi, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2516.
- [18] W. Kirmse, A. Wonner, A. D. Allen, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8828.
- [19] C.-S. Chang, M. Negishi, T. Nakano, Y. Morizawa, Y. Matsumura, A. Ichikawa, *Prostaglandins*, im Druck.