

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 789–791 (1983)

Synthese von Leukotrien E₃

Bernd Spur*, Giacchino Falsone, Attilio Crea

Institut für Organische Chemie I der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf

Wilfried Peters

Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf

und Wolfgang König

Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Arbeitsgruppe für Infektabwehrmechanismen, Ruhr-Universität Bochum, Postfach, D-4630 Bochum
Eingegangen am 10. August 1982

Die Synthese von Leukotrien E₃ (**5b**) sowie von Leukotrien C₃ (**6b**) und Leukotrien D₃ (**7b**) aus Leukotrien A₃ (**3**) wird beschrieben.

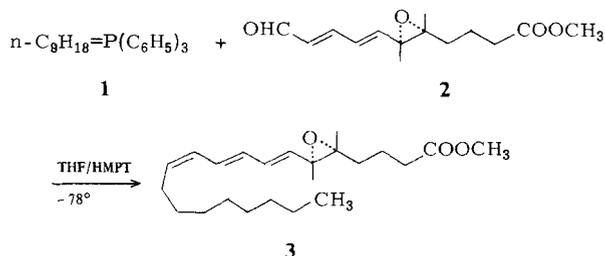
Synthesis of Leukotriene E₃

The synthesis of leukotriene E₃ (**5b**), leukotriene C₃ (**6b**) and leukotriene D₃ (**7b**) from leukotriene A₃ (**3**) is described.

Vielfach ungesättigte Fettsäuren stellen Ausgangssubstanzen für biologisch aktive Produkte dar, die als Mediatoren oder Modulatoren verschiedener Zellfunktionen dienen können. Von diesen Produkten leiten sich drei hauptsächliche Gruppen ab; Prostaglandine, Thromboxane und die kürzlich entdeckten Leukotriene, die durch Oxidation und weiterer Transformation dieser ungesättigten Fettsäuren entstehen¹⁾. Der Arachidonsäure kommt die wichtigste Rolle zu¹⁾. Die Leukotriene sind von großem Interesse²⁾, besonders die Cystein enthaltenden Leukotriene³⁾, denen die biologische Aktivität der „slow reacting substance of anaphylaxis“ (SRS-A)⁴⁾ zugeschrieben werden konnte. Diese Substanzen sind starke Bronchokonstriktoren und scheinen eine pathophysiologische Rolle bei der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp zu spielen, dazu gehören Krankheitsbilder wie der anaphylaktische Schock, das Heufieber, Asthma etc.

Vor kurzem wurden von Hammarström die Leukotriene C₃, D₃, E₃ aus Eicosatriensäure beschrieben⁵⁾. Da aus biologischem Material nur Nanogrammengen zu gewinnen sind und um die vollen biologischen Aktivitäten von Leukotrien E₃ und darüber hinaus C₃ wie D₃ zu untersuchen, wurde deren chemische Synthese durchgeführt. Die natürlichen Leukotriene A₄, C₄, D₄, E₄ hatten wir auf bekannten⁶⁻⁹⁾ und auch neuen Wegen synthetisiert¹⁰⁾.

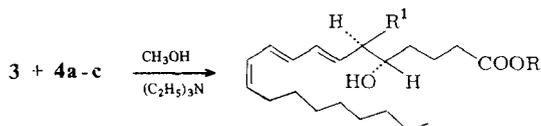
Wittig Reaktion in THF/HMPT -78° des Phosphorans **1** mit dem kristallinen *trans,trans*-Dienaldehyd **2**⁶⁻⁸⁾ lieferte nach Aufarbeitung wie bei Corey beschrieben⁶⁾ Leukotrien A₃ (**3**) in 50 % Ausbeute UV (λ max 270sh, 279, 290sh).



Sorgfältige analytische HPLC-Trennung des Reaktionsgemisches zeigte die Anwesenheit eines weiteren Isomers in 0,6% Ausb. bez. auf **3** an, über dessen Struktur separat berichtet wird. Die Zuordnung von **3** erfolgte durch die ^{13}C -NMR Spektren.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 14,10 (C-20), 21,38 (C-3), 22,68 (C-19), 28,01 (C-13), 29,28 (C-17, C-15), 29,50 (C-16), 29,63 (C-14), 31,42 (C-4), 31,91 (C-18), 33,60 (C-2), 51,60 (OCH_3), 54,53 (C-6), 60,10 (C-5), 173,65 (C-1), 124–137 (C vinyl).

Die Resonanzen des aliphatischen Bereiches konnten eindeutig den jeweiligen Strukturelementen zugeordnet werden. Schwierigkeiten traten bei der Interpretation des Triensystems auf. Der Einfluß des Oxiranrings auf die chemische Verschiebung der konjugierten C-Atome ist noch nicht geklärt. Auf der Basis eines breiteren Datenmaterials hoffen wir aber auch diese Zuordnung in nächster Zukunft zweifelsfrei treffen zu können. Reaktion von **3** mit Cystein (**4a**) modifiziert nach Lit.⁶ lieferte in 60% Ausbeute Leukotrien E_3 (**5a**). Analog wurde durch Umsetzung von **3** mit Glutathion (**4b**) bzw. Cysteinylglycin (**4c**)¹¹ die bereits von Corey erwähnten Leukotriene C_3, D_3 (**6a, 7a**) in Form der Monomethylester erhalten. Die alkalische Spaltung lieferte die freien Leukotriene¹² **5b, 6b, 7b** in quantitativer Ausbeute.



4a: Cystein **4b**: Glutathion

4c: Cysteinylglycin

5a, b 6a, b 7a, b

R^1	R	R^1	R
5a : Cystein (4a)	CH_3	6b : Glutathion (4b)	H
5b : Cystein (4a)	H	7a : Cysteinylglycin (4c)	CH_3
6a : Glutathion (4b)	CH_3	7b : Cysteinylglycin (4c)	H

Die freien Leukotriene **5b, 6b, 7b** wurden bezüglich ihrer biologischen Wirksamkeit am isolierten Meerschweinchendarm analysiert. Es zeigte sich, daß sowohl **5b, 6b, 7b** zu der langanhaltenden Kontraktion führen, die als „slow reacting substance“ (SRS) beschrieben wurde. Gleiche Aktivitäten wurden mit natürlichen und synthetischen Leukotrienen der 4-Reihe erhalten^{13,14}. Die Wirksamkeit von **5b** und **7b** wurden am gleichen Darmpräparat überprüft. Wie für Leukotrien E_4 bereits beschrieben, zeigt Leukotrien E_3 (**5b**) im Vergleich zu $-\text{D}_3$ (**7b**) eine geringere Aktivität¹⁵.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Fa. 110/4) finanziell unterstützt.

Experimenteller Teil

Die Reinheit der Produkte wurde durch HPLC nachgewiesen, die Ausb. wurde über die Extinktion ermittelt. UV: Zeis DMR-21; ¹³C-NMR: Bruker HX-90R; HPLC: Waters M-6000 A, μ -Bondapak-C₁₈-RP, 30 cm x 7,9 mm.

Leukotrien E₃-monomethylester (5a)

Zu 5 mg **3** fügt man unter Argon ein heterogenes Gemisch aus 10 mg Cystein (**4a**) in 1 ml Methanol und 1 ml Triethylamin. Nach schnellem Rühren 6 h bei RT im Dunkeln wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf -20° abgekühlt. Die klare gelbliche überstehende Lösung wird vom Niederschlag getrennt und direkt in das HPLC gegeben. Laufmittel s. Lit⁶. UV: λ max 270 sh, 279, 290 sh.

Leukotrien E₃ (5b)

Zu 1 mg **5a** fügt man 20 mg Kaliumcarbonat in 1 ml Wasser. Nach 12 h bei RT erhält man **5b** in quantitativer Ausbeute. UV: λ max 270 sh, 279, 290 sh.

Literatur

- 1 B. Samuelsson, S. Hammarström, R.C. Murphy und P. Borgeat, *Allergy Abstr.* 35, 375 (1980).
- 2 R. A. Lewis und K. F. Austen, *Nature (London)* 293, 103 (1981).
- 3 P. Borgeat und P. Sirois, *J. Med. Chem.* 24, 121 (1981).
- 4 C.H. Kellaway und E.R. Trethewie, *Q.J. Exp. Physiol.* 30, 121 (1940).
- 5 S. Hammarström, *J. Biol. Chem.*, 256, 2275 (1981).
- 6 E.J. Corey, D.A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskovski, B. Samuelsson und S. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1436 (1980).
- 7 J. Rokach, R. Zamboni, C.-K. Lau und Y. Guindon, *Tetrahedron Lett.* 1981, 2759.
- 8 I. Ernest, A.J. Main und R. Menasse, *Tetrahedron Lett.* 1982, 167.
- 9 S.R. Baker, W.B. Jamieson, S.W. Mckay, S.E. Morgan, D.M. Rackham, W.J. Ross und P.R. Shrubbsall, *Tetrahedron Lett.* 1980, 4123.
- 10 Über zwei neue Wege zum 5S: 6S-Epoxy-7-hydroxyheptensäuremethylester wird in Kürze berichtet.
- 11 J.C. Sheehan und D.-D.H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1158 (1958).
- 12 J.M. Drazen, R.A. Lewis, K.F. Austen, M. Toda, F. Brion, A. Marfa und E.J. Corey, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 78, 3195 (1981).
- 13 W. König, K.D. Bremm, K. Theobald, P. Pfeiffer, B. Szperalski, A. Bohn, P. Borgeat, B. Spur, A.E.G. Crea und G. Falsone in *Proceedings of the 5th Europ. Immunology Meeting, Istanbul 1982*, im Druck.
- 14 P.J. Piper, L.G. Letts, M.N. Samhoun, J.R. Tippins und M.A. Palmer in *Leukotrienes and other Lipoygenaseproducts*, ed. by B. Samuelsson and R. Paoletti, Vol. 9, p. 169, Raven Press, New York 1982.
- 15 K. D. Bremm, H.J. Brom, W. König, B. Spur, G. Falsone und A.E.G. Crea, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, eingereicht zum Druck.