

7. Eicosanoide

7.1 Arachidonsäure-Metabolismus

Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren dienen im Organismus als Vorstufen einer Vielzahl reaktiver Regulationsstoffe, die sich von der *Arachidonsäure*, (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-Eicosatetraensäure (2.1.3), und wahrscheinlich auch weiteren mehrfach-ungesättigten C₂₀-Fettsäuren ableiten. Mit ihren 20 C-Atomen werden sie als *Eicosanoide* zusammengefaßt. Arachidonsäure wird auf zwei Wegen, dem Cyclooxygenase- und dem Lipoxygenase-Weg enzymatisch metabolisiert, wobei kaskadenartig eine Reihe biologisch aktiver Metaboliten entstehen (Abb. 61). Die Aufklärung von Struktur und Funktion der Eicosanoide geht im wesentlichen auf Arbeiten von S. BERGSTRÖM, B. SAMUELSSON, und J.R. VANE (Medizin-Nobelpreise 1982) zurück.

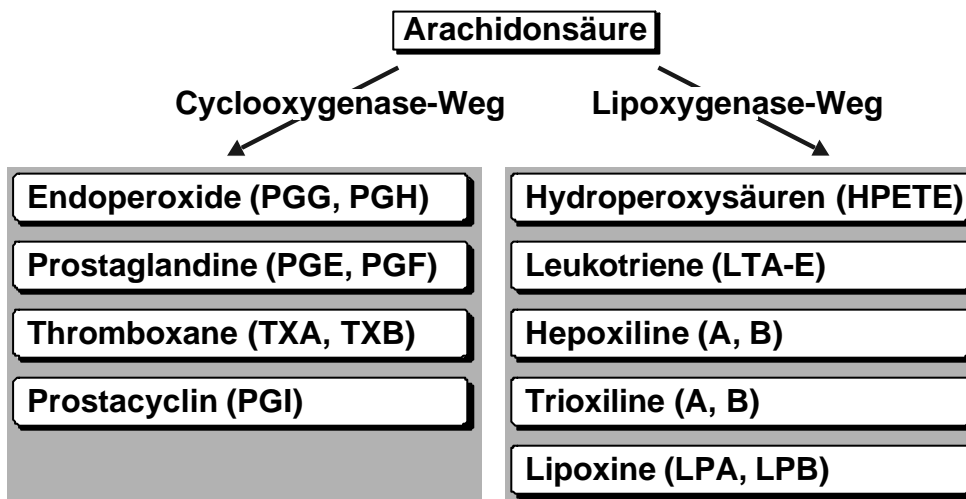


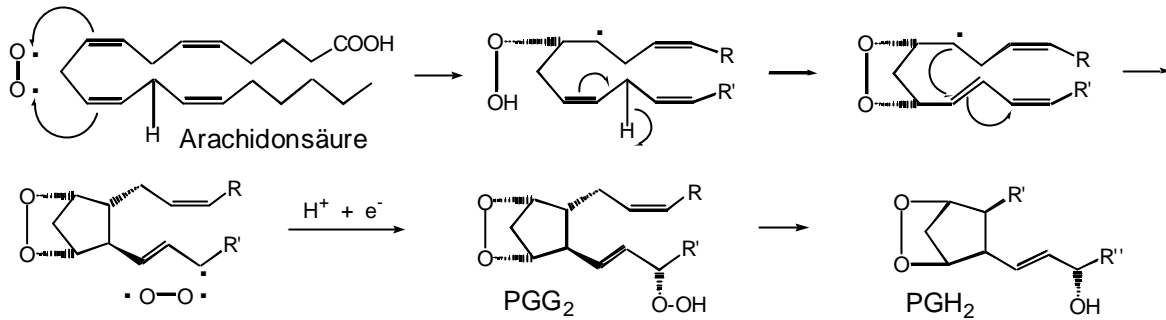
Abbildung 7-1. Cyclooxygenase- und Lipoxygenase-Weg des Arachidonsäure-Metabolismus.

Durch *Cyclooxygenase* entstehen cyclische Metaboliten, Primärprodukte sind die Endoperoxide, die anschließend enzymatisch zu Prostaglandinen, Thromboxanen bzw. Prostacyclinen umgewandelt werden. Durch Lipoxygenasen entstehen acyclische instabile, mehrfach-ungesättigte Hydroperoxysäuren, die weiter zu Leukotrienen, Hepoxilinen, Trioxilinen und Lipoxinen metabolisiert werden. Die Prostaglandine, Thromboxane, Prostacycline und die Leukotriene nehmen eine Mittelstellung zwischen klassischen Hormonen und Transmittersubstanzen ein und werden als "lokale Hormone" bezeichnet wurden.

7.2 Cyclooxygenase-Weg

7.2.1 Endoperoxide als Vorstufen zu Prostaglandinen, Thromboxanen und Prostacyclinen

Bei der Bildung der *Endoperoxide* werden durch *Cyclooxygenase* [COX] zwei Moleküle Sauerstoff radikalisch unter Bildung des *Endoperoxids* PGG_2 an Arachidonsäure angelagert. Aus PGG_2 entsteht durch die Peroxidase-Aktivität der Cyclooxygenase das PGH_2 (vgl. 7.5 Biosynthese der Eicosanoide). Aspirin hemmt die Cyclooxygenase und möglicherweise weitere Enzyme und verhindert die Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandinen (7.2.2), Thromboxanen (7.2.3) und Leukotrienen (7.3.1)



7.2.2 Prostaglandine

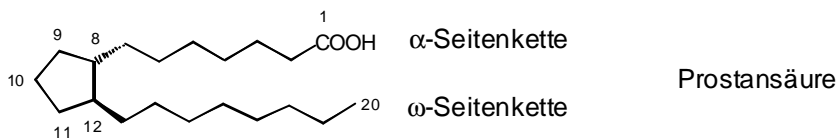
7.2.2.1 Vorkommen, Funktion und Struktur

Prostaglandine sind eine Familie hormonähnlicher Substanzen und stellen gemeinsam mit den Leukotrienen sicher die pharmakologisch bedeutsamste Gruppe der Eicosanoide dar. Sie besitzen im tierischen Organismus eine Reihe regulatorischer Aktivitäten, ihre Entdeckung erfolgte 1935 durch den schwedischen Physiologen U.S. VON EULER und durch GOLDBLATT als saure, lipidlösliche Substanz in der Prostata drüse und in Samenbläschen von Schafen und Menschen. Prostaglandine sind nahezu ubiquitär im Gewebe und Organen von Säugetieren in sehr geringen Konzentrationen [0.001 - 1 $\mu\text{g/g}$] vorhanden, höhere Konzentration [100 - 300 $\mu\text{g/g}$] erreichen sie in der Samenflüssigkeit. Mit bis zu 1.5% des Trockengewichtes kommen sie in Hornkorallen der Karibik vor und sind auch in höheren Pflanzen nachgewiesen worden.

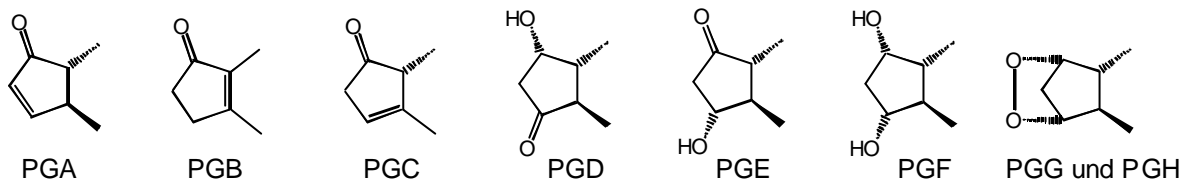
Prostaglandine beeinflussen in geringsten Konzentrationen den Blutdruck und wirken auf die Kontraktion glatter Muskulatur ein. Sie beeinflussen die Herzfrequenz und das Schmerzempfinden, stimulieren die Uterusmuskulatur und fördern die Bildung von cyclischem AMP. Sie werden in der Gynäkologie zur Einleitung der Wehen und zum klinischen Schwangerschaftsabbruch eingesetzt. Die *Prostaglandine E* [PGE] lähmen die Uteruskontraktion, wirken gefäßerweiternd, lindern Bronchialasthma und dienen zur Behandlung von Erkrankungen des peripheren Gefäßsystems. *Prostaglandine F* [PGF] hingegen stimulieren die Uteruskontraktion, erhöhen den Blutdruck und bewirken Fruchtaustreibung. PGE -Analoga sind aufgrund ihres cytoprotektiven Effektes zum Schutz des Magen-, Herz-, Leber- und Gehirngewebes gegenüber aggressiven Agenzien interessant geworden. Durch Dimethyl- PGE_2 können auch Leber- und Nierenzellen vor Nekrosen geschützt werden, wie sie z.B. durch CCl_4 verursacht werden.

Prostaglandine können Antagonisten bestimmter Hormone sein, so wird in der Tierzucht PGF_{2α} zur Zyklus-Synchronisation bei Massentierhaltung eingesetzt und vereinfacht die künstliche Besamung. Da der medizinische Bedarf an Prostaglandinen mengenmäßig gering ist, wird er auch durch Extraktion von Gorgonia-Korallen [*Plexaura homomalla*] der Karibik, die in Symbiose mit PGA₂-produzierenden Mikroorganismen leben, abgedeckt.

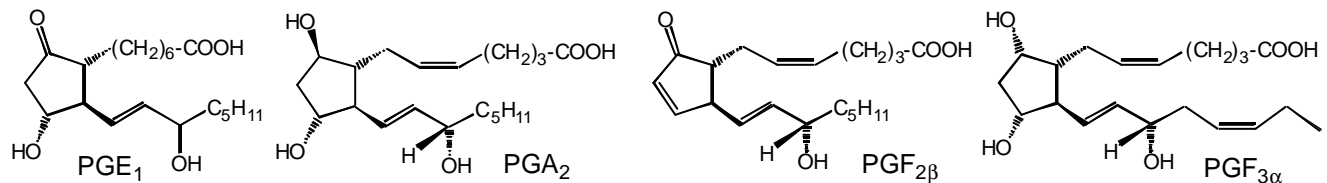
Die Strukturaufklärung der Prostaglandine gelang 1962 durch Gaschromatographie, Massenspektroskopie und Röntgenstrukturanalyse [S. BERGSTRÖM]. Sie ließen sich mittels Elektrophorese reinigen und PGE₁ und PGF_{1α} in kristalliner Form isolieren. Ihr Grundgerüst ist das der Prostansäure, einem Cyclopentanderivat mit zwei *trans*-konfigurierten Seitenketten.



Je nach Art und Zahl der Sauerstofffunktionen sowie der Doppelbindungen unterscheidet man über 20 verschiedene, natürliche Prostaglandine, deren Bezeichnungen sich von der Struktur des Cyclopentanrings und der Seitenketten ableiten.



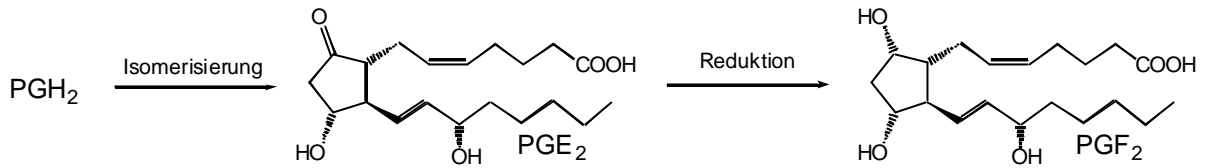
Die Zahl der Doppelbindungen in den Seitenketten wird durch einen Index nach der Grundbezeichnung angegeben, so hat z.B. PGE₁ eine Doppelbindung (in der ω-Seitenkette), PGA₂ zwei Doppelbindungen in der α- und ω-Seitenkette, PGF₃ drei Doppelbindungen in C-5-, C-13- und C-17-Position. Der Suffix α oder β bei den PGFs gibt an, ob die Hydroxygruppe an C-9 *cis*- (= α) oder *trans*-ständig (= β) zur α-Seitenkette steht.



Formel 7-1. Beispiele der Strukturformeln für PGE₁, PGA₂, PGF_{2β} und PGF_{3α}.

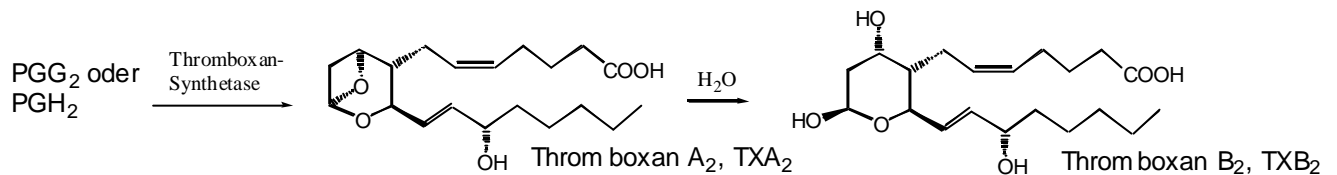
7.2.2.2 Die Biosynthese der Prostaglandine

Die ersten Stufen der Prostaglandin-Biosynthese sind die Addition von Sauerstoff an Arachidonsäure und anschließende Cyclisierung zu den Endoperoxiden. Aus PGH_2 entsteht durch Isomerisierung das PGE_2 , dessen Reduktion zu PGF_2 führt.



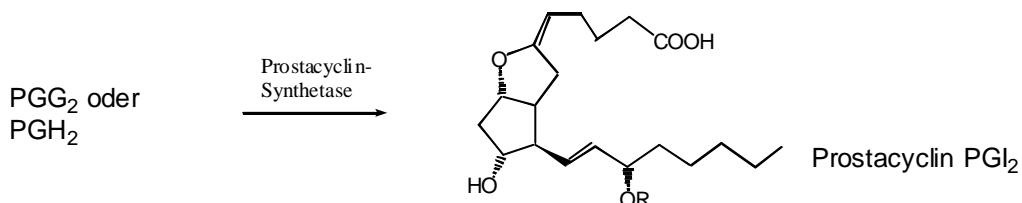
7.2.3 Thromboxane

In den Blutplättchen [*Thrombocyten*] entstehen aus den Endoperoxiden PGG_2 oder PGH_2 durch die Thromboxan-Synthetase die *Thromboxane*, die Acetale [*TXA-Typ*] oder Halbacetale [*TXB-Typ*] darstellen. Sie wurden 1969 erstmals von VANE aus Tierlungen isoliert, kommen in allen Geweben vor, am besten untersucht ist die Funktion in Thrombocyten. Das chemisch labile TXA_2 bewirkt Blutplättchenaggregation, verengt die Herzkranzgefäße [vasokonstriktorische Wirkung] und geht durch Hydrolyse in stabiles TXB_2 über.



7.2.4 Prostacycline

Als weiterer Cyclooxygenase-Metabolit der Arachidonsäure entsteht aus den Endoperoxiden das chemisch instabile Prostacyclin PGI_2 . Es senkt den Blutdruck, entspannt die Blutgefäße und verhindert die Blutplättchenaggregation. PGI_2 wird bei der Nierendialyse und bei Herz-Lungen-Operationen zur Prophylaxe gegen Blutplättchenverlust eingesetzt. Prostacyclin ist der physiologische Gegenspieler von TXA_2 und erweitert die Herzkranzgefäße [vasodilatatorisch].



7.3 Lipxygenase-Weg

7.3.1 HPETE und Leukotriene

Durch 5-, 12- oder 15-Lipoxygenasen entstehen auf dem Lipoxygenase-Weg aus Arachidonsäure als Primärprodukte mehrfach ungesättigte 5-, 12- bzw. 15-Hydroperoxysäuren HPETE [Hydroperoxyeicosatetraensäuren] (Abb. 6-2).

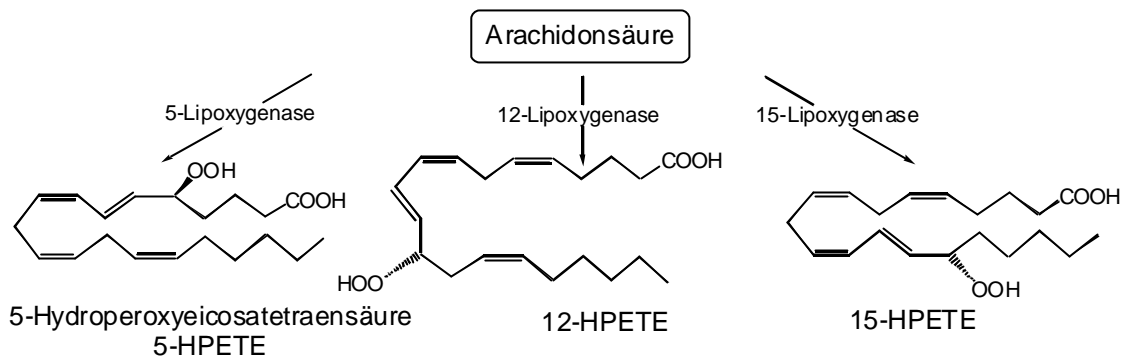
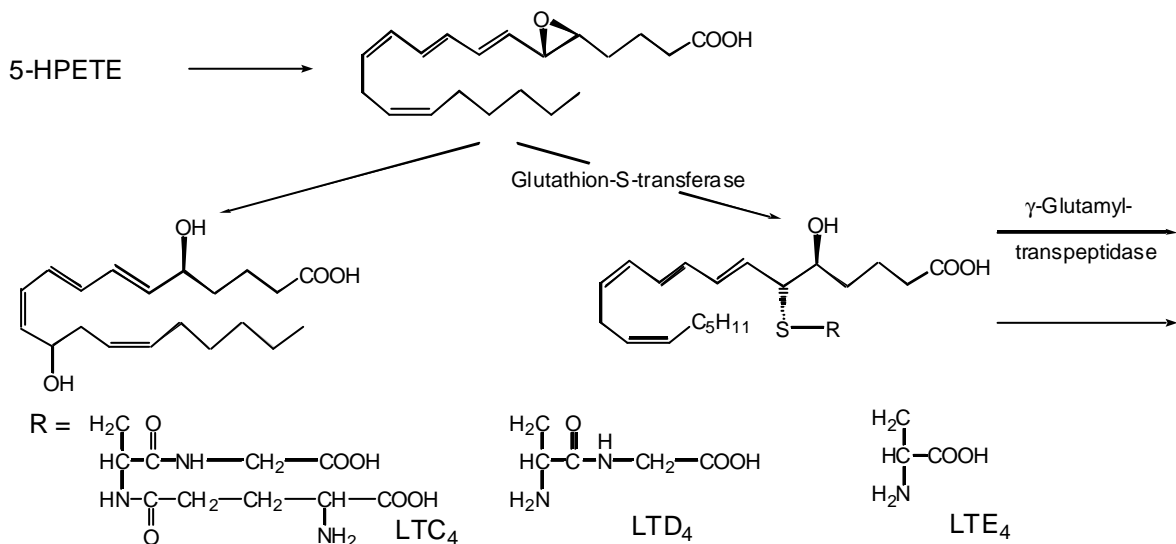


Abbildung 7-2. Primärprodukte des Lipoxygenase-Weges.

Aus 5-HPETE entsteht das Epoxid *Leukotrien A₄* [*LTA₄*] (Halbwertszeit 3.5 min), aus dem die *Leukotriene B* [*LTB*] und *Leukotriene C* [*LTC*] gebildet werden. Abspaltung einzelner Aminosäurereste von *LTC* führt zu den *Leukotrienen D* [*LTD*] und *Leukotrienen E* [*LTE*] (Formel 7-2).

Leukotriene werden in den Leukocyten gebildet und als Mediatoren u.a. für allergische und entzündliche Erkrankungen mitverantwortlich gemacht. *LTC₄* und *LTD₄* entfalten eine starke spasmogene Wirkung an den Bronchiolen von Affe und Mensch. Die Leukotriene sind etwa 1.000 mal aktiver als Histamin. Bei den nach Stimulierung der Mastzellen freigesetzten Mediatoren [*slow reacting substance of anaphylaxis SRS-A*] handelt es sich um ein Gemisch, das neben der Hauptkomponente *LTD₄* noch *LTC₄* und *LTE₄* enthält.



Formel 7-2. Leukotriengenese aus 5-HPETE.

7.3.2 Hepoxiline, Trioxiline und Lipoxine

Zur Mitte der 80er Jahre sind die Hepoxiline, Trioxiline und Lipoxine bekannt geworden, die sich von 12-HPETE und 15-HPETE (Abb. 7-3) ableiten. Die *Hepoxiline* (von: Hydroxyepoxid) sind als Mediatoren an der Insulinwirkung beteiligt und werden in den LANGERHANSschen Inseln gebildet. Unter Einwirkung einer Epoxid-Hydratase entstehen aus ihnen die Trihydroxyderivate *Trioxiline*. Die *Lipoxine* sind konjugierte Tetraene und regulieren die Leukocytenfunktion, Lipoxin B₄ z.B. ist ein Suppressor der Killerzellen.

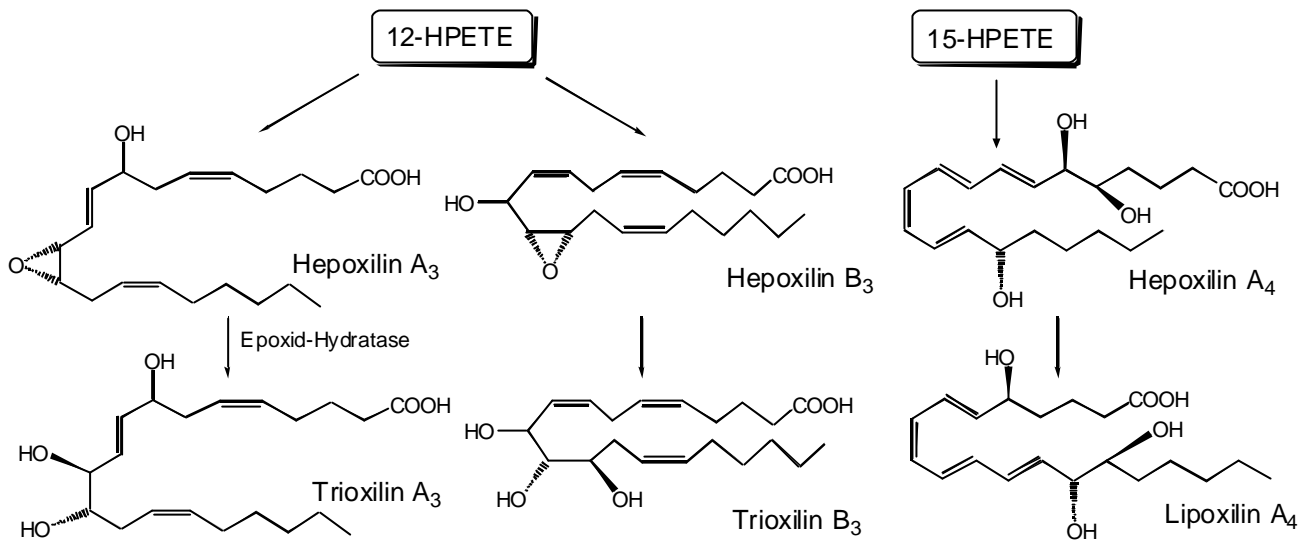
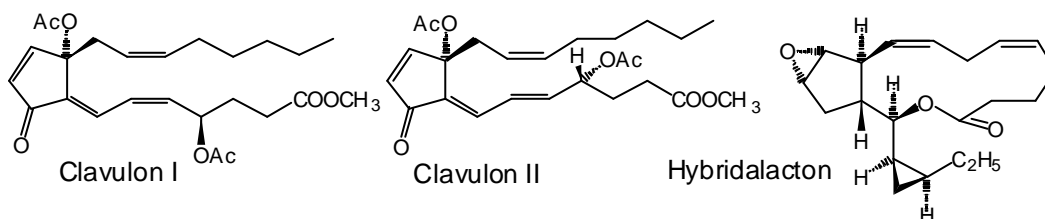


Abbildung 7-3. Produkte der 12- und 15-Lipoxygenase.

7.4 Prostanoide aus marinen Organismen

Clavulone sind eine ungewöhnliche Familie von Prostanoiden aus der Koralle *Clavularia viridis*, die auf nicht-radikalischem und nicht-Endoperoxid-Biosyntheseweg gebildet werden. *Hybridalacton* ist ein marines Eicosanoid aus *Laurencia hybrida*.



7.4 Synthese von Prostaglandinen und anderen Eicosanoiden

1967 wurde die erste Synthese eines Prostaglandins publiziert (JUST, SIMONOVICH). Das therapeutische Potential dieser Verbindungen gab Anlaß zu einer Vielzahl berühmter Synthesearbeiten (z.B. E.J. COREY, R.B. WOODWARD, *etc.*) und Versuchen zur Entwicklung leistungsfähiger Partial- und Totalsynthesen.

7.4.1 Enzymatische Umwandlung von Arachidonsäure

Eicosanoide lassen sich in kleinem Maßstab enzymatisch oder partialsynthetisch aus Arachidonsäure herstellen.

a) Bei Inkubation von Arachidonsäure mit Samenbläschen vom Schaf, die Cyclooxygenase enthalten, entsteht ein Gemisch aus PGG₂ und PGH₂, das sich chromatographisch auftrennen läßt.

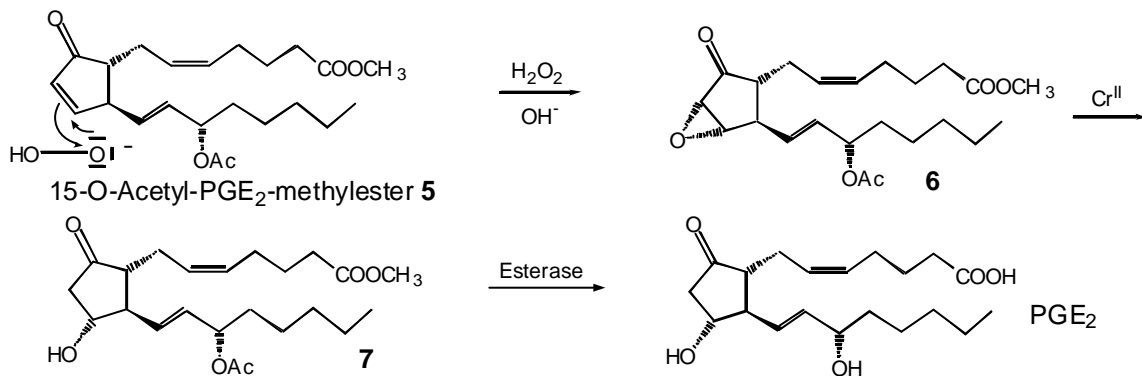
b) Gibt man katalytische Mengen bestimmter Metallionen zu, degradiert dieses Gemisch zu PGE₂ oder PGF₂.

c) Inkubiert man gleichzeitig mit Blutplättchen-Mikrosomen, entsteht Tromboxan TXA₂ neben PGD₂.

d) Die Inkubation mit Rinderaorta-Mikrosomen führt zu Prostaglandin PGI₂.

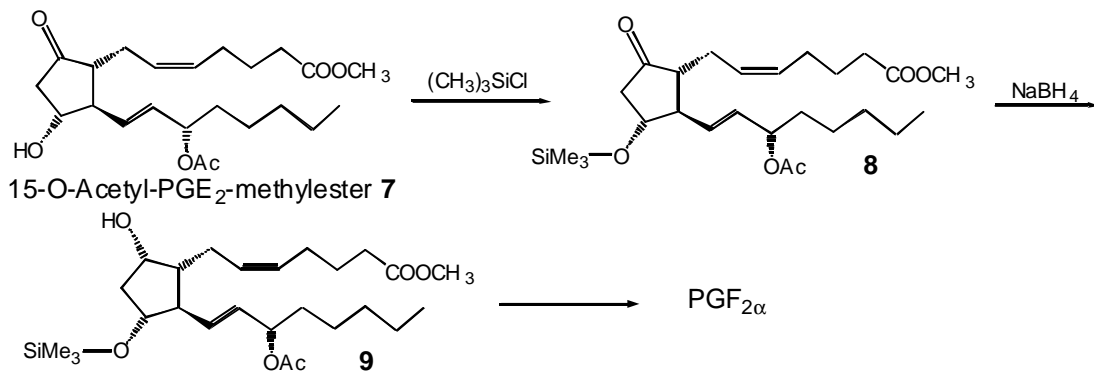
7.4.2 Partialsynthese von PGE₂ und PGF_{2α}

Der partialsynthetische Zugang zu Prostaglandinen ist vom PGA₂-Derivat **5** möglich, das in den Gorgonien-Knollen (bis zu 1.5 %) vorkommt. Epoxidierung gibt ein Gemisch der α- und β-10,11-Epoxide **6**. Reduktive Ringöffnung mit Cr^{II} gibt den 11-Alkohol **7**, dessen enzymatische Hydrolyse zu PGE₂ führt.



Formel 7-3. Partialsynthese von PGE₂.

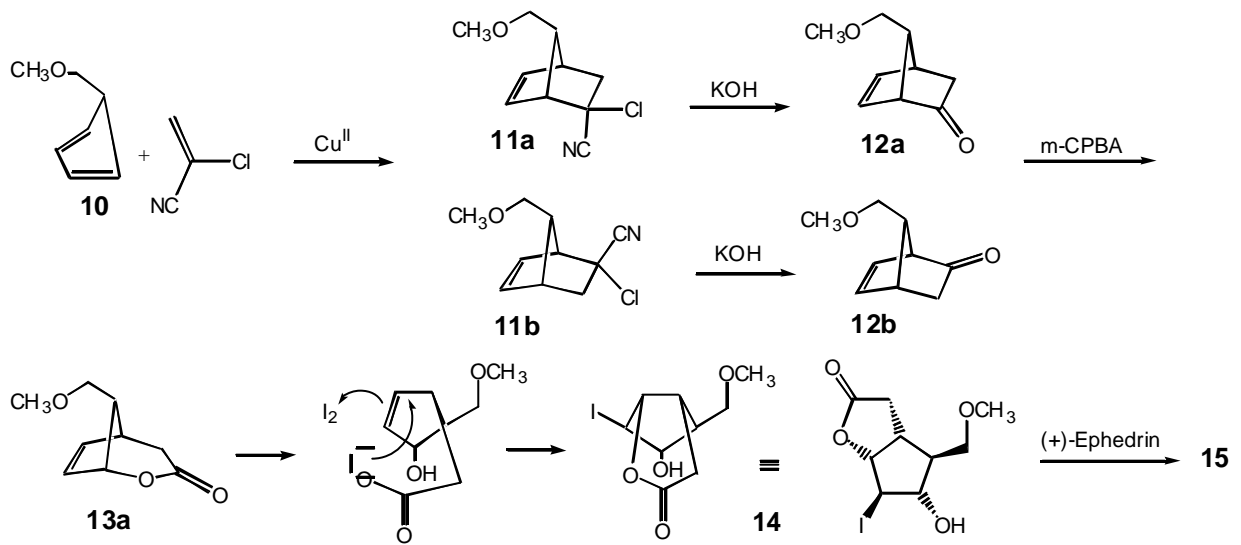
Ausgehend von PGE-Derivat **7** ist PGF_{2α} durch Reduktion der Ketogruppe erhältlich. **7** wird zu **8** silyliert, das reduzierende NaBH₄ muß wegen der sperrigen α-TMS-Gruppe von der β-Seite angreifen, wodurch 9α-Alkohol **9** entsteht. Die Abspaltung der Schutzgruppe ergibt PGF_{2α}.



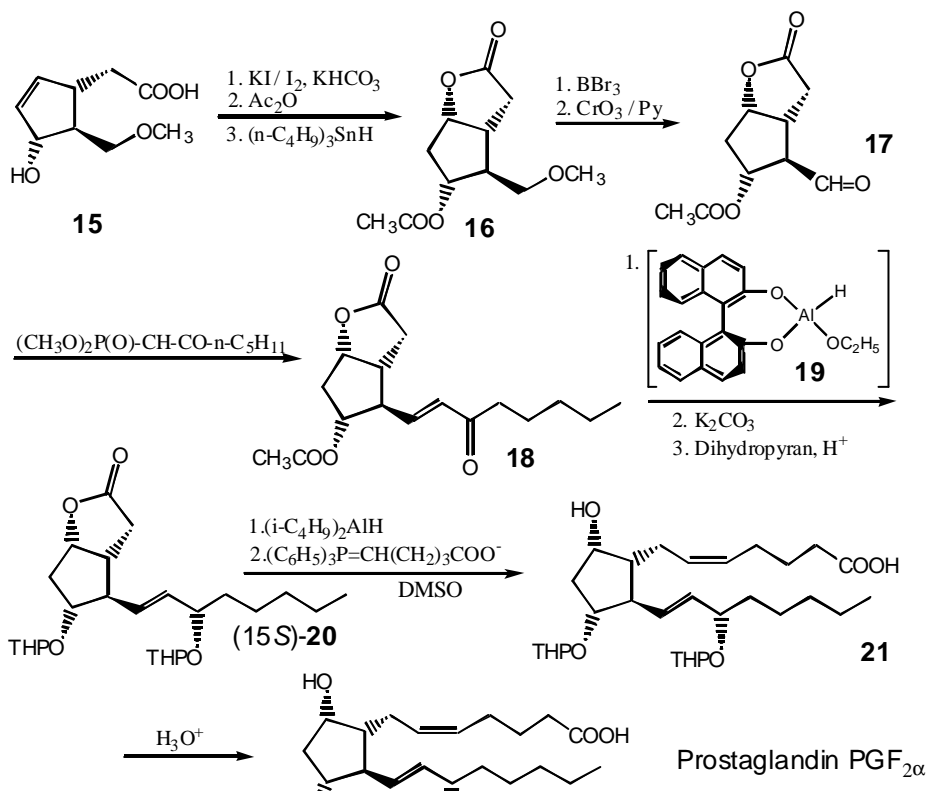
Formel 7-4. Partialsynthese von PGF_{2α}.

7.4.3 Totalsynthesen von $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_1 und PGE_2

Von den vielen *Totalsynthesen* ist vor allem die von E.J. COREY hervorzuheben, die im kg-Maßstab durchführbar ist. DIELS-ALDER-Reaktion von Methoxymethylcyclopentadien **10** mit 2-Chloracrylnitril ergibt die racemischen Bicycloheptene **11a** und **11b**. Verseifung liefert die enantiomeren Ketone **12**, die nach BAYER-VILLIGER-Oxidation die Lactone **13** ergeben. Die Iodlacton-Cyclisierung beginnt mit dem Angriff von Iod an die Doppelbindung, wonach das Carboxylatanion nucleophil am Alken angreifen kann (**14**). Die Öffnung des Lactons zur Säure ermöglicht die Racematspaltung mit (+)-Ephedrin zu **15**.



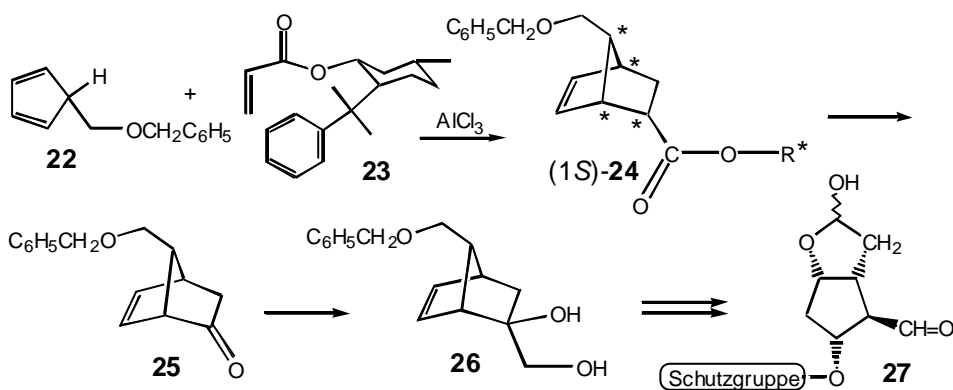
In Formel 7-5 ist die gesamte Totalsynthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ wiedergegeben. Iodlacton-Cyclisierung von **15**,



Acetylierung und Dehalogenierung des entstandenen Iodacetats mit Tributylzinnhydrid führt zum "COREY-Lacton" **16**. Etherspaltung und Oxidation führt zum "COREY-Lactonaldehyd" **17**. (*E*)-Selektive HORNER-Olefinierung von **17** mit Dimethyl-2-oxoheptylphosphonat gibt **18**, Reduktion mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ein Gemisch der 15 α - und 15 β -Alkohole. Neuere Verfahren unter Verwendung des chiralen Aluminiumhydridreagenz (*S*)-BINAL-H **19** ergeben fast ausschließlich das (1*S*)-Derivat. Abspaltung der Acetylgruppe, Schutz der 11- und 15-Hydroxygruppe als Tetrahydropyranylether (**20**) und milde Reduktion liefert ein Hemiacetal, dessen WITTIG-Reaktion mit 5-Carboxypentyltriphenylphosphoran die (*Z*)-Doppelbindung in **21** gibt. $\text{PGF}_{2\alpha}$ wird anschließend durch saure Entschützung erhalten, Oxidation von **20** und anschließende Schutzgruppenabspaltung führt zu $\text{PGE}_{2\alpha}$.

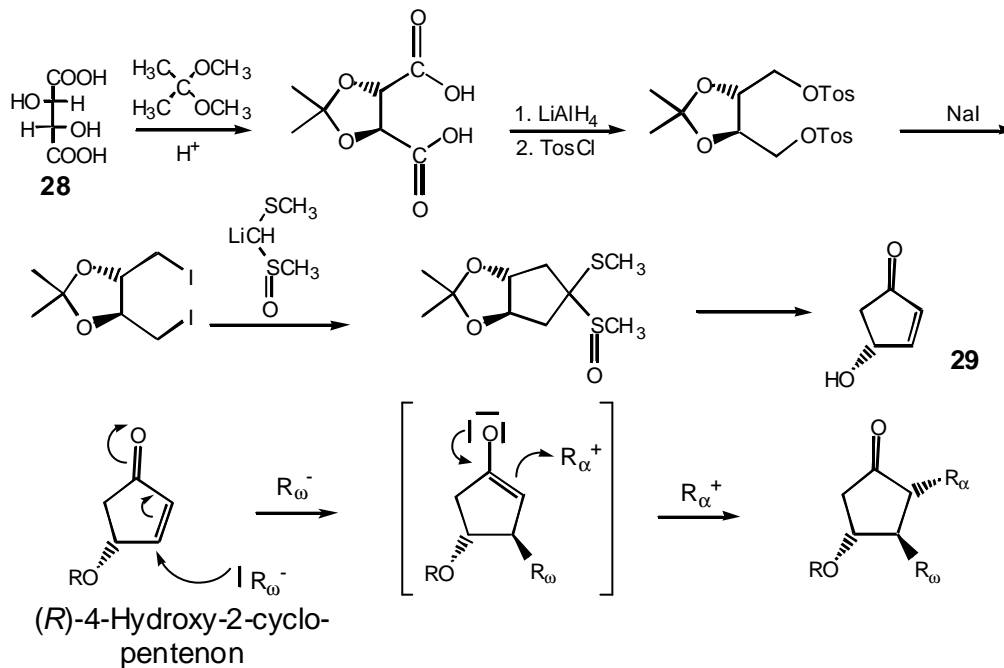
Formel 7-5. Totalsynthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nach E.J. COREY.

Durch asymmetrische DIELS-ALDER-Synthese konnte die COREY-Synthese erheblich verbessert werden. Addition des 8-Phenylmenthylesters **23** an das Diensystem **22** läßt vor allem das (1*S*)-Produkt **24** entstehen, anschließende Abbaureaktion und Abspaltung des chiralen Hilfsreagenz liefert das bicyclische Keton **26** als Zwischenprodukt für die Dialdehyd-**27**-synthese.



Von Interesse ist eine biomimetische Synthese [COREY, 1984], die von mehrfach ungesättigten Alkoholen ausgeht.

Neue Verfahren zur Prostaglandinsynthese umgehen einen schrittweisen Aufbau des Zielmoleküls durch Kombination passend gewählter Molekülfragmente. 1984 gelang NOYORI und SUZUKI mit der sog. *Dreikomponenten-Kopplung* in einer Eintopfreaktion die beiden Seitenketten gleichzeitig in (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon als Cyclopentan-Synthon einzuführen. Am Cyclopent-2-enonring ist ein nucleophiler Angriff am β -C-Atom und ein elektrophiler am α -C-Atom möglich, wobei sich Organokupferverbindungen als Nucleophile und Aldehyde als elektrophile Komponenten eignen. Der optisch aktive Cyclopentenonbaustein **29** lässt sich u.a. aus D-Weinsäure **28** herstellen.



Der Aufbau von PGE₁ gelingt durch Reaktion des Enons **30** mit dem Vinylkupferreagenz **31**, das aus 1-Iod-3-oxy-1-octen mit Lithium und Kupferiodid hergestellt wird. Im zweiten Schritt reagiert das entstandene THP-Enol mit dem Aldehydester **32** zum PGE₁-Derivat **33**. Die ω -Seitenkette in **33** ist β -ständig angeordnet, da der THP-Ether **30** des Cyclopentenons den Angriff des Kupferreagenz von der Oberseite induziert. Über den Mesylester wird die C-7-OH-Funktion eliminiert (**34**), Reduktion der Doppelbindung ergibt die α -ständige Seitenkette in **35**. Die THP-Schutzgruppen werden mit Essigsäure und der Ester mit Schweineleberesterase zu PGE₁ gespalten (Formel 6-6).

Die Biosynthese der Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane über den Cyclooxygenase-Weg (7.2) ist in Abb. 6.4 und die der Leukotriene über den Lipoxygenase-Weg (7.3) in Abb. 7-5 schematisch nochmals dargestellt.

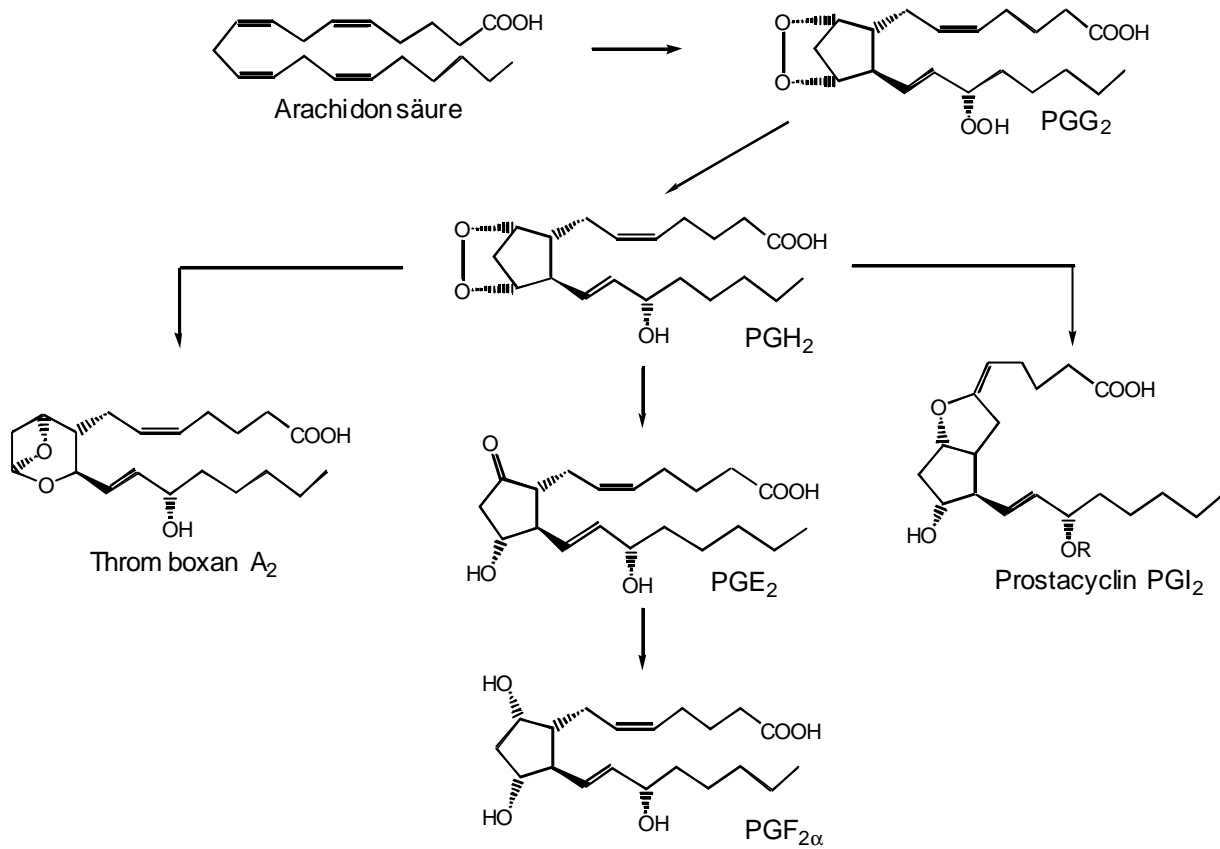


Abb. 7-4. Biosyntheschema für Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane

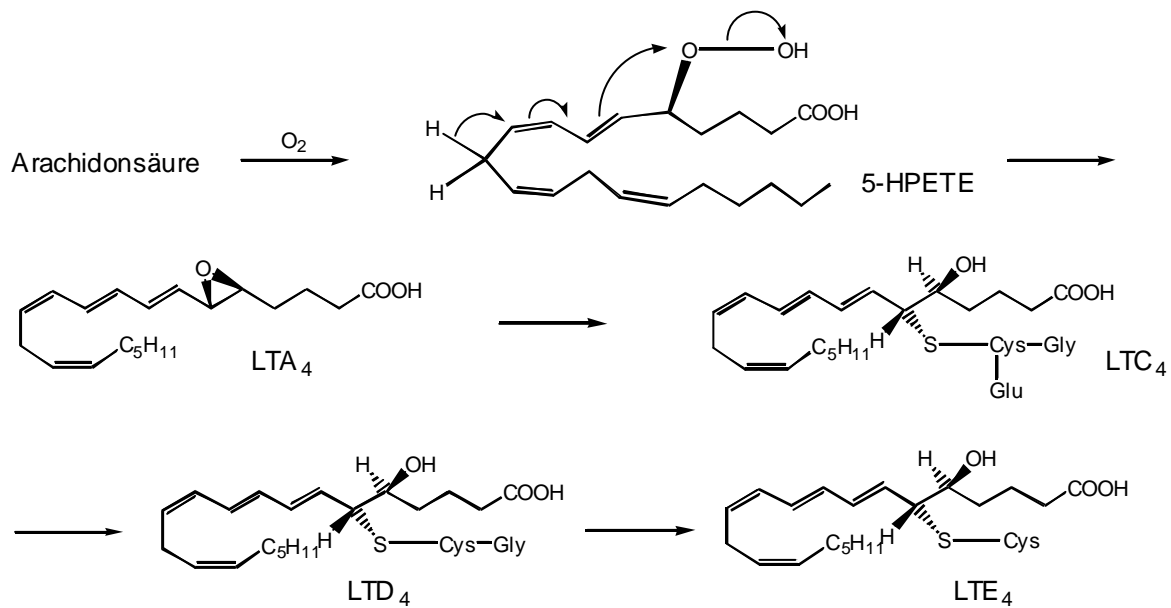


Abb. 7-5. Biosynthese der Leukotriene.