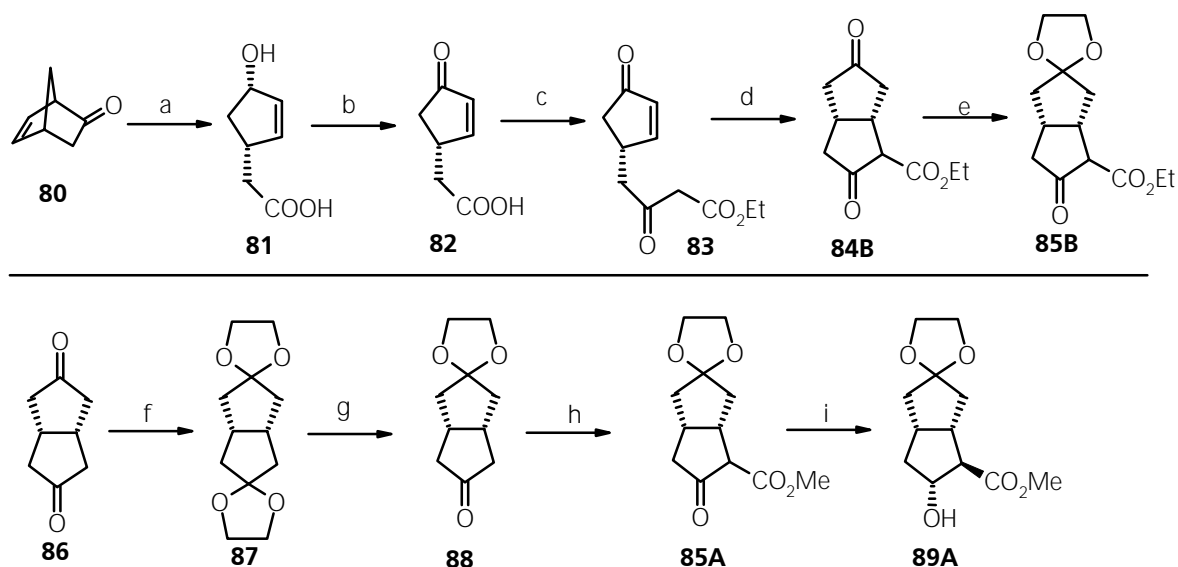


II. Allgemeiner Teil

II.1. Synthese von 6a-Carbaprostacyclinen

Die Synthese von 6a-Carbaprostacyclin (**26**) ausgehend von Norbornen-2-on (**80**) ist erstmals von Gandolfi ^[138c] beschrieben worden.



Reaktionsbedingungen: a) i) NaOH, H₂O₂, 70 %; ii) Jones-Oxidation, 95 %; c) Carbonyldiimidazol, Magnesium-monoethylmalonat, THF, 24 h, RT, 67 %; d) K₂CO₃, EtOH, RT, 2 h, 89 %; e) 2-Methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan, p-TsOH, 95 %; f) Ethylenglycol, p-TsOH, Benzol, rfx.; g) AcOH-THF-H₂O (3:1:1), 45 °C, 1 h, 70 %; h) NaH, katalyt. EtOH, (MeO)₂CO, RT, 81 %; i) NaBH₄, EtOH, -45 °C, 91 %;

Schema 13 Carbacyclinsynthesen nach Gandolfi und Nicolaou

Eine Baeyer-Villiger-Oxidation von Norbornen-2-on (**80**) produzierte in hohen Ausbeuten die Hydroxysäure **81**, die nach Oxidation und Kondensation mit Malonsäuremonoethylester den β -Ketoester (\pm)-**83** gab. Unter basischen Bedingungen erhielt man aus **83** in einer Michael-Addition **84**, das zu (\pm)-**85B** ketalisiert wurde ^[138a].

Eine kurze racemische Carbacyclinsynthese wurde von Nicolaou ^[139] beschrieben und nutzte die Vorstufe (\pm)-**89A**. Zeitgleich ist auch von Ikegami et al. dieser Zugang publiziert worden ^[140a]. Die α -Alkylierung des Monoketals **88** unter basischen Bedingungen mit Dimethylcarbonat kann nach Nicolaou in 81 % Ausbeute (60 % nach Ikegami) erzielt werden. Das Monoketal **88** ist durch Hydrolyse des Diketals **87** ^[139,140a,164a] oder durch Ketalisierung von **86** mit 1 Äquivalent Ethylenglycol zugänglich. Letztere Methode erzeugt ein statistisches Gemisch ^[141] aus **86**, **87** und **88**. Sowohl Serratos et al. ^[142] als auch Piers ^[143] bzw. Weiss und Cook ^[144] wenden diese Methode bei der Ketalisierung von **86** mit 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (Neopentylglycol) an.

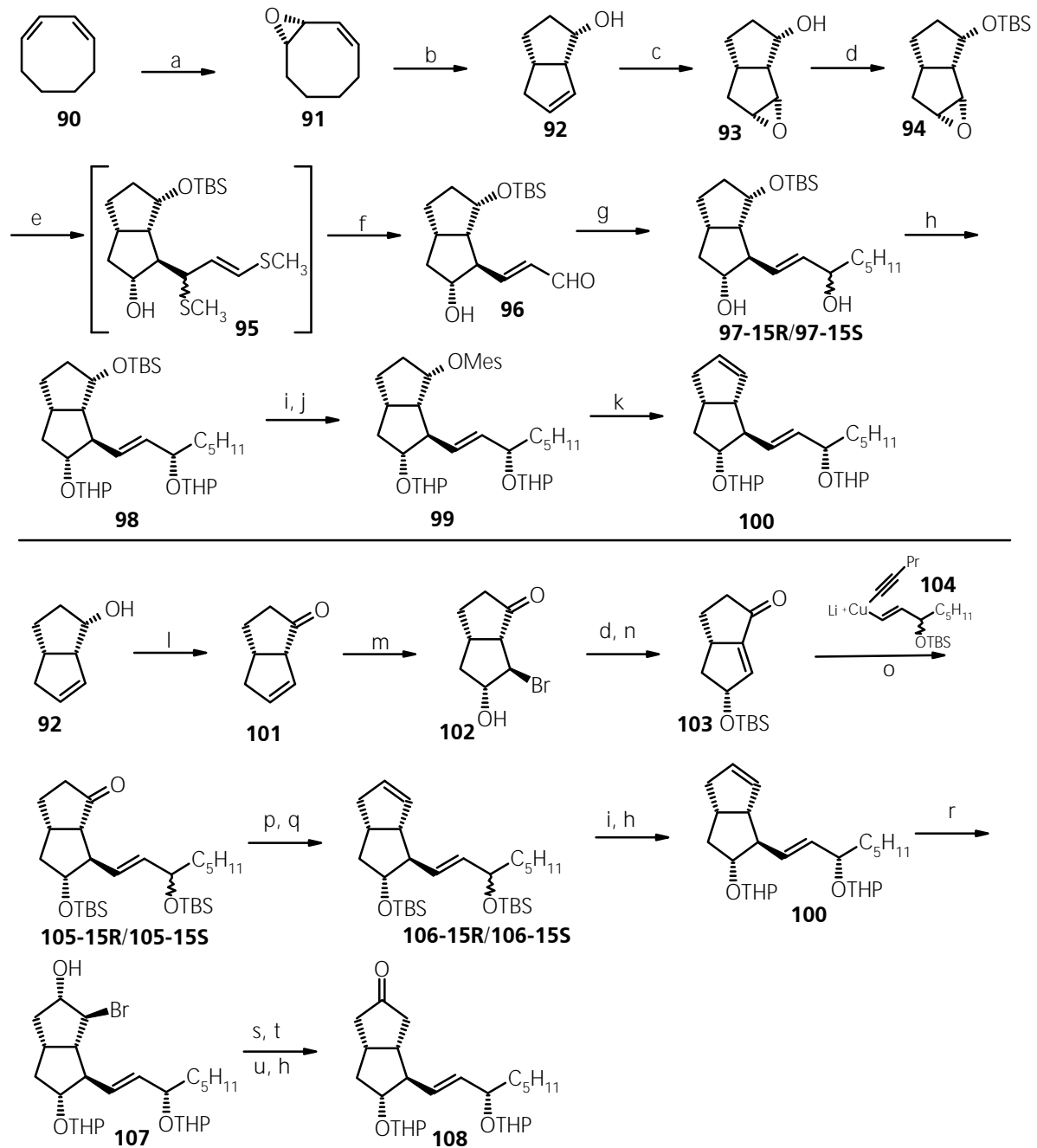
Durch α -Alkylierung des Monoketals **88** unter dem Einfluß chiraler Basen läßt sich **85** auch in chiraler Form erhalten ^[145,288a].

Ikegami et al. haben weitere Synthesen von Carbacyclinen publiziert ^[140a,140c]. Diese racemischen Synthesen nutzen (\pm)-**92** als Baustein, der in größeren Mengen aus **90** erzeugt werden kann. Der Aufbau des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts erfolgt nach Crandall ^[147a,147b] durch Basen-vermittelte Epoxidöffnung von **91**. Die Epoxidöffnung des mono-Epoxides von Cycloocta-1,3-dien ^[146,147c] mit Lithiumdiethylamid erfolgt unter α -Deprotonierung und erzeugt durch transannularen Ringschluß in einen Carben-ähnlichen Übergangszustand in hohen Ausbeuten den konfiguratив einheitlichen Alkohol (\pm)-**92**. Hodgson berichtete, daß enantioselektive α -Deprotonierung mit chiralen Lithiumbasen auch enantioselektive Synthesen von Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsten aus achiralen Epoxiden möglich macht ^[288b] (Übersicht zu enantioselektiven Deprotonierung mit chiralen Basen ^[288a,288c,289a]). Darüber hinaus sind Racematspaltungen von (\pm)-**92** und ähnlichen Substraten bekannt ^[148,149]. Damit sind alle racemischen Synthesen prinzipiell auch enantioselektiv möglich. In einer neuen Arbeit von Horikawa wird von der enantioselektiven Synthese von **92** in hohen Ausbeuten aus Cycloocta-1,5-dien berichtet (Chiralitätserzeugung durch enantioselektive enzymatische Acetathydrolyse) ^[150].

In der ersten Synthese von Ikegami ^[140a] wurde das Epoxid (\pm)-**93** durch eine stereoselektive Epoxidierung nach Sharpless (katalyt. Vandanylacetylacetonat, tert.-Butylhydroperoxid) erhalten. Nach Anbringung der Schutzgruppe wurde das Epoxid (\pm)-**94** durch 1,3-Bis(methylthio)allyllithium geöffnet und das Additionsprodukt **95** (sowie das Regioisomere) nach der hydrolytischen Aufarbeitung vom regioisomeren Aldehyd (22 %) abgetrennt. Der in 44 % Ausbeute erhaltene Aldehyd **96** wurde durch Addition von n-Pentyllithium in ein Gemisch der C-15-Epimere (\pm)-**97-15R**/ \pm)-**97-15S** (15S:15R = 8:2) umgewandelt. Nach Abtrennung des unerwünschten 15-R-Epimers wurden THP-Schutzgruppen angebracht und die Silylschutzgruppe abgespalten. Der Alkohol wurde in das Mesylat **99** übergeführt und dieses zu **100** eliminiert. Eine ursprünglich veröffentlichte Variante der 1,2-Carbonyltransposition von **105-15R**/**105-15S** zu **108** war aber wegen der geringen Gesamtausbeute nicht brauchbar ^[140a].

Die von Ikegami publizierte zweite Synthese ^[140c] zu **100** nutzte ebenfalls **92** als Startmaterial. Die Synthese des dazu benötigten Enons (\pm)-**103** wurde von Ikegami in sechs Stufen aus (\pm)-**92** beschrieben ^[140b,140c] (inklusive Schutzgruppenoperation), konnte aber von Haslinger ^[151] auf 4 Stufen reduziert werden. Durch 1,4-Addition des Cuprates **104** an (\pm)-**103** wurde stereoselektiv die ω -Seitenkette eingeführt ^[140b,140e]. Die Carbonylfunktion in (\pm)-**105-15R**/**105-15S** konnte durch eine Shapiro-Reaktion ins Olefin **106-15R**/**106-15S** umgewandelt werden ^[140c]. Um die C-15-Epimeren **106-15R**/**106-15S** zu trennen, wurden die Silylschutzgruppen abgespalten. Nach

Schutz der Hydroxylgruppen als THP-Ether wurde aus (\pm)-**100** das Bromhydrin (\pm)-**107** erzeugt, daß nach Dehalogenierung und Oxidation zu **108** umgewandelt wurde. In weiteren Schritten wurde die δ -Seitenkette angebracht.

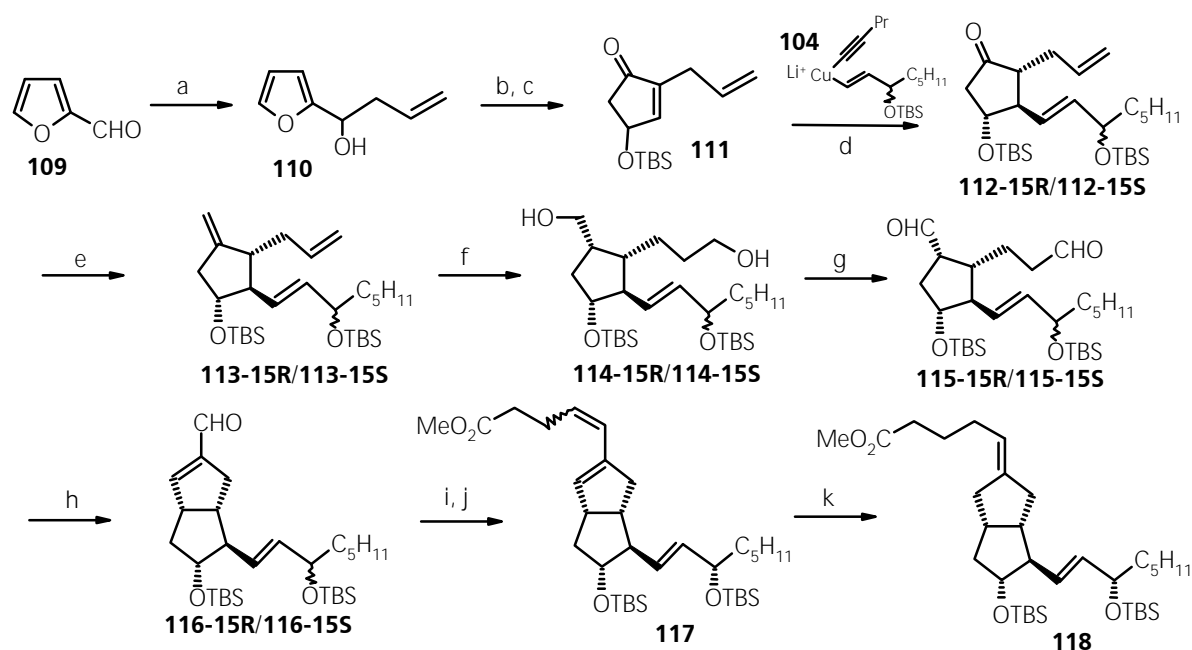


Reaktionsbedingungen: a) AcOOH, Na₂CO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 78 %; b) Et₂NLi, Et₂O, reflux., 67 %; c) katalyt. VO(acac)₂, tBuOOH, 3 h, reflux., 75 %; d) TBSCl, Imidazol, DMF; e) 2 Äqu. 1,3-bis(methylthio)allyllithium, THF, -25 °C, 1 h; f) 4 Äqu. HgCl₂, 5.5 Äqu. CaCO₃, CH₃CN-H₂O (4:1), 50 °C, 2 h, 44 % **96**, 22 % Regioisomer; chromatographische Trennung; g) n-Amyllithium, THF, -78 °C; chromatographische Trennung der C-15-Epimere (15S:15R = 8:1); h) DHP, p-TsOH; i) TBAF, THF, 12 h, RT; j) 2 Äqu. MsCl, 2 Äqu. NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min; k) 10 Äqu. KOH, EtOH, reflux., 5 h, 40 – 50 %; l) Collins-Oxidation, CH₂Cl₂, 0 °C, > 95 %; m) N-Bromacetamid, Aceton-H₂O; 82 %; n) DBU, Toluol, RT, 4 h, 80 %; o) Cuprat **104**, Et₂O, -78 °C, 73 %; p) p-Ts-NH-NH₂, EtOH, reflux., 6 h; q) 4 Äqu. BuLi, -78 °C, 1.25 h; r) NBS, DMSO-H₂O (100:1), RT, 20 min; s) Bu₃SnH, AIBN, Benzol, reflux., 10 min; t) PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, 84 % über r), s), t); u) AcOH-H₂O-THF (3:1:1); Abtrennung des regioisomeren Ketons;

Schema 14 Carbacyclinsynthesen nach Ikegami et al.

Da (\pm)-**103** leicht aus (\pm)-**92** zugänglich ist, wurden von Ikegami mit (\pm)-**105-15R/105-15S** noch weitere Synthesen von Carbacyclinen veröffentlicht [140e,140f].

Von Shibasaki et al. ist eine weitere Synthese von Carbacyclin (**26**) bekannt [140g]. Diese Synthese startet von Furfural (**109**), das nach Grignard-Reaktion von Allylbromid **110** erzeugt. Eine Nazarov-Umlagerung, die von Piancatelli und Scretti [212,213,223,227] und anderen Autoren [217,219] zur Synthese ähnlicher Bausteine genutzt wurde, erzeugte nach Anbringung einer Schutzgruppe das Cyclopentanon (\pm)-**111**. Eine 1,4-Addition mit dem Cuprat **104** gab die Verbindungen **112-15R/112-15S**, bei dem die ω -Seitenkette bereits angebracht ist.



Reaktionsbedingungen: a) Allylmagnesiumbromid, THF; b) Amberlyst H-15, pH-Puffer; c) TBSCl, Imidazol, DMF; d) Cuprat **70**, 50 %; e) Zn-CH₂Br₂-TiCl₄, 90 %; f) i) 9-BBN, ii) H₂O₂, NaOH, 85 %; g) Swern-Oxidation; h) Dibenzylammonium-Trifluoracetat, 85 % nach g) und h); i) 3-Carboxytriphenylphosphoniumbromid, KOtBu, THF; j) CH₂N₂, MeOH; chromatographische Trennung der C-15-Epimere; k) (MBZ)Cr(CO)₃, Aceton, H₂, 70 atm, 120 °C, 15 h, 100 %;

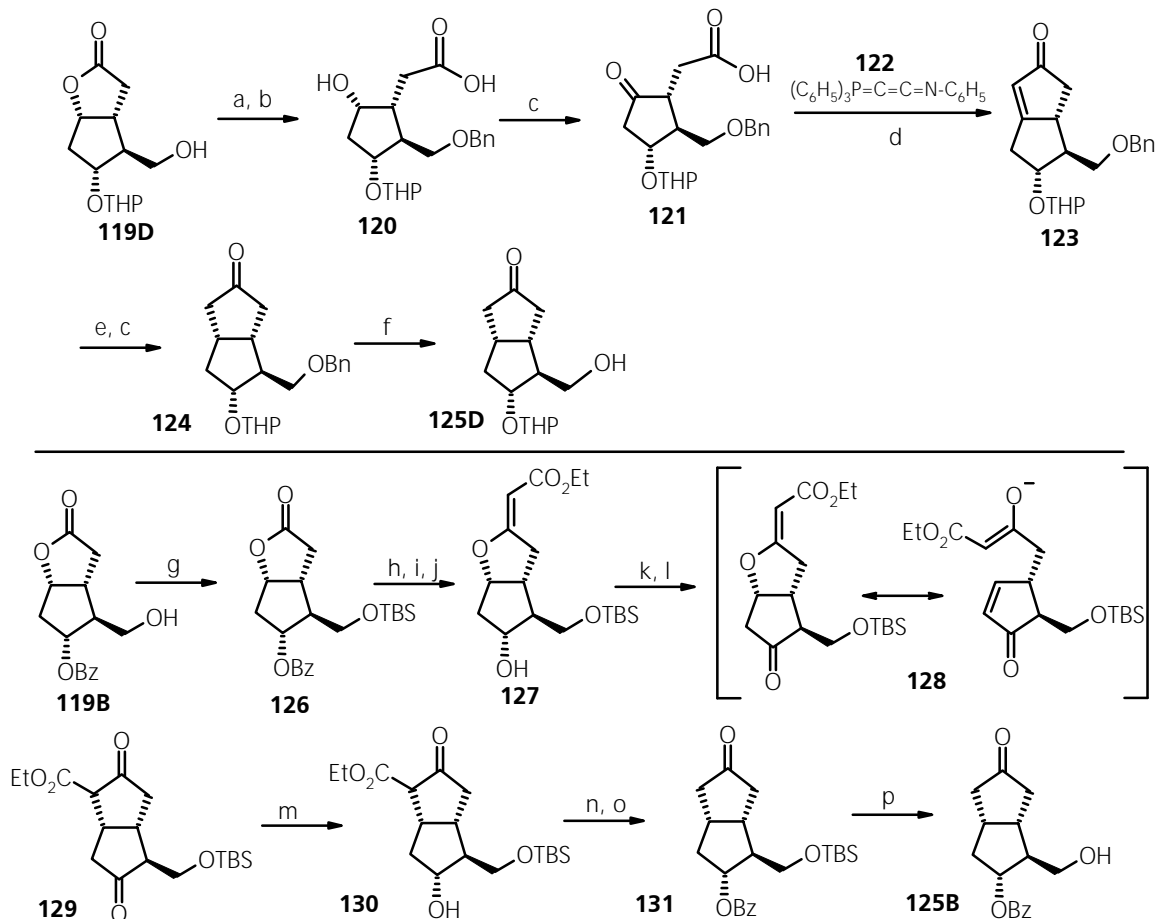
Schema 15 Carbacyclinsynthesen nach Ikegami et al.

(\pm)-**116-15R/116-15S** eignete sich durch Funktionalisierung nicht nur zur Synthese von **118**, sondern auch zur Synthese von Isocarbacyclin **27** [140h,140i], 4-Thiaprostacyclin [140j] und 9(O)-Thiaprostacyclin (**25**) [140j].

Die Corey-Lactonalkohole **119B/119D** können auch zur Synthese von Carbacyclinen eingesetzt werden (Schema 16). Zwei derartige Synthesen sind bei der Schering AG entwickelt worden.

In der ersten [152b,153a] bei der Schering AG entwickelten Synthese wurde der Corey-Lactonalkohol **119D** nach Benzilylierung durch Base geöffnet und nach vorsichtiger Neutralisation mit Citronensäure der freigelegte sekundäre Alkohol zum Keton oxidiert. Die γ -Ketocarbonsäure **121** kann

mit dem von Bestmann ^[154,155] eingeführten kumulierten Ylid Triphenyl[(phenylimino)ethenyliden]phosphoran (**122**) eine intramolekulare Wittig-Reaktion eingehen. Das Enon **123** ist in ca. 40–50 % Gesamtausbeute aus **119** zugänglich. Die Carbacyclinvorstufe **125D** erhält man nach Hydrierung der Doppelbindung und reduktiver Abspaltung der Benzylschutzgruppe.



Reaktionsbedingungen: a) NaH, BnBr THF; b) i) OH⁻, RT, 17 h; ii) H₃O⁺; c) Jones-Oxidation, -30 °C, 4 h; d) Phosphoran **122**, Ethylacetat, reflux., 3 h; dann Toluol-EtOH, reflux., 10 h, 40 % von a) bis d); e) MeOH, NaBH₄, -15 °C, 73 % nach Reoxidation; f) H₂, Pd/C; g) TBSCl, Imidazol, DMF; h) LiCH₂CO₂Me, THF, -70 °C; i) p-TsOH, Toluol, RT; j) MeOH, K₂CO₃; k) Collins-Oxidation; l) DBN, THF, 0 °C; m) NaBH₄, MeOH, 0 °C; n) DABCO, Toluol, reflux.; o) BzCl, Pyridin, 0 °C, 10 min; p) AcOH-THF-H₂O (65:35:10), RT;

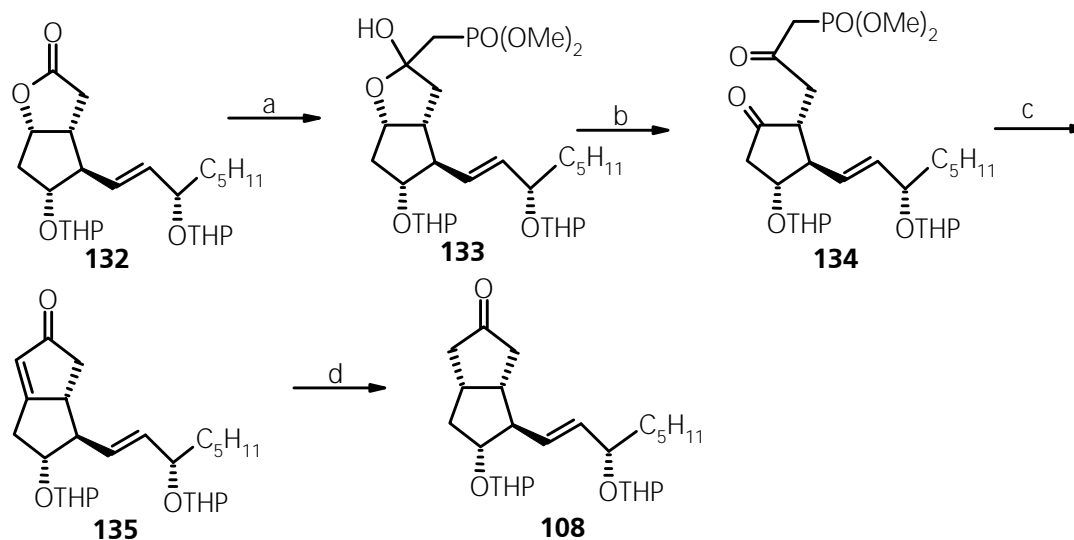
Schema 16 Carbacyclinsynthesen aus dem Corey-Lacton der Schering AG

In der zweiten Schering Synthese ^[153b,153c] wurde nach Anbringen von Schutzgruppen an **119B** das Enollacton **127** durch Addition von Lithiummethylacetat und Dehydratisierung erzeugt. Die freigelegte sekundäre OH-Funktion an C-11 in **127** wurde zum Keton **128** oxidiert. Unter dem Einfluß von DBN öffnet sich das Enollacton und geht als **128** eine intramolekulare Addition an das entstandene Michael-System unter Bildung des Bicyclo[3.3.0]octans **129** ein. Die Synthese wurde durch eine NaBH₄-Reduktion, einer Decarboxylierung des β-Ketoesters **130** unter dem Einfluß von DABCO in feuchtem Toluol ^[156] und anschließender Schutzgruppenmanipulation

abgeschlossen. Einige Schritte der hier gezeigten Synthese können als „Eintopf-Reaktion“ durchgeführt werden, die Gesamtausbeute der Stufen von **126** bis **125B** beträgt ca. 43 %. Diese Synthese von Carbacyclinvorstufen über eine intramolekulare Michael-Addition wurde in dieser Form auch von Gandolfi^[138a,138b] (siehe Schema 13) genutzt.

Ein limitierender Faktor ist der hohe Preis für käufliches Corey-Lactonalkohol **119**, was eine Synthese im größeren Maßstab erschwert. Die Synthese von Corey-Lactonalkohol **119**^[157] in enantiomerenreiner Form benötigt zusätzliche Schritte. Alternativ dazu bietet sich eine enzymatische Racematspaltung von (±)-11-Acetoxy-Corey-Lactonalkohol an^[157k].

Den Ringschluß durch eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[158] nutzte auch Aristoff in seiner Synthese von Carbaprostaglandinen^[159]. Die Prostaglandinvorstufe **132** enthält bereits die ω-Seitenkette. Es ist nur die Transformation der Lactoneinheit in ein Cyclopentanon erforderlich. Diese Reaktion gelang nach Addition von Lithiummethyldimethylphosphonat an die Carbonylgruppe, bei der das Halbacetal **133** erhalten wurde, das nach Oxidation mit Collins-Reagenz^[160] den offenkettigen β-Ketoester **134** gab. Die Anwendung von normalen Bedingungen der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (z. B. NaH in DME) waren in diesem und anderen Fällen nicht erfolgreich^[159a,159b,161a]. Die Cyclisierung konnte nur mit Kaliumcarbonat und Kronenether in Toluol erzielt werden^[159a,159b,159c]. Die Methode des Kronenetherzusatzes während einer Wittig-Reaktion wurde bereits von Boden beschrieben^[237b].



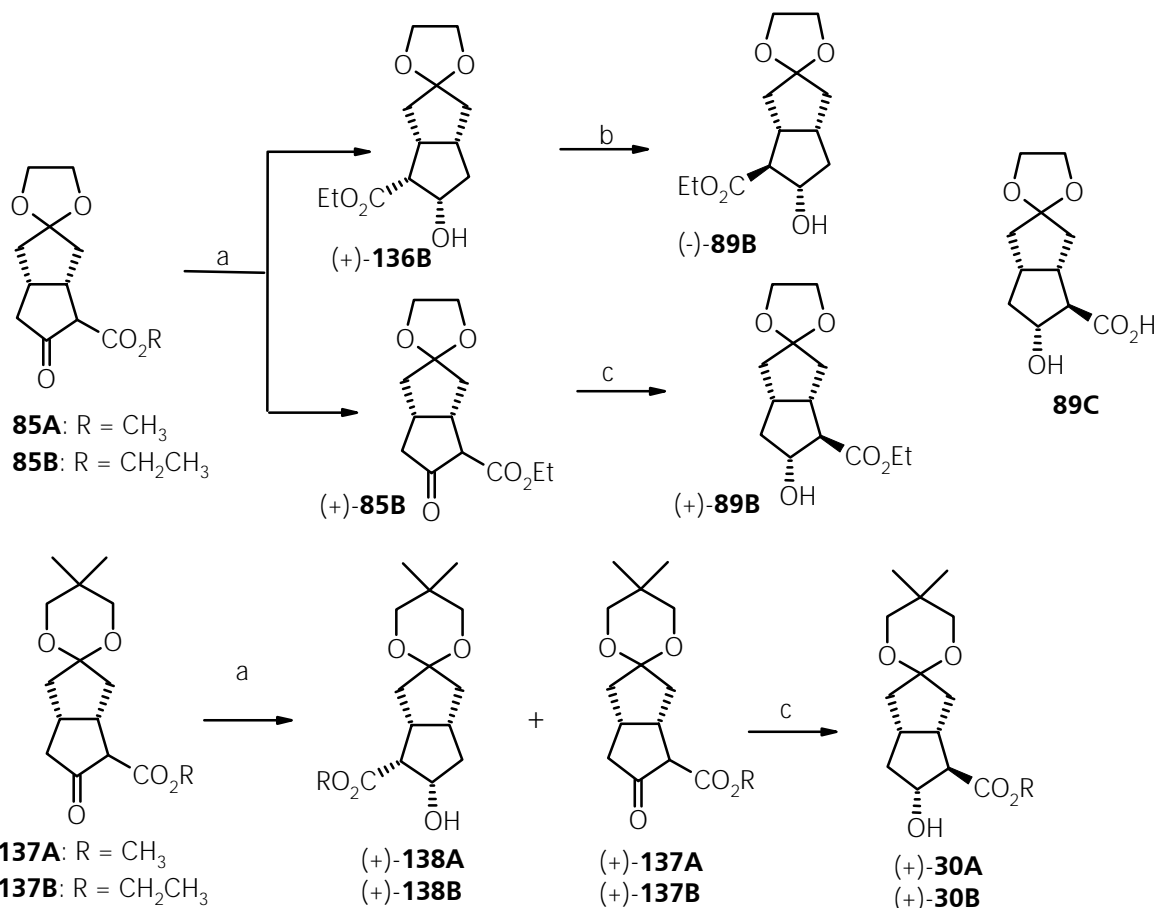
Reaktionsbedingungen: a) $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$, THF, -78°C , 79 %; b) Collins-Oxidation, 64 %; c) 1 Äqu. K_2CO_3 , 2 Äqu. 18-Krone-6, Toluol, 75°C , 6 h, 65 %; d) Triethylammoniumformiat, 5 % Pd/C, Toluol, 85°C , 30 min, 100 %;

Schema 17 Carbacyclinsynthesen nach Aristoff

Eine ähnliche Sequenz mit intramolekularer Wittig-Reaktionen hat bereits Altenbach^[162] zur Cyclopentananellierung^[163] eingeführt. In späteren Synthesen von Carbacyclinanaloga wendete

Aristoff ^[159c] eine Cyclopentananellierung an, die Enollactone in Carbacyclen umwandelt und als Fujimoto-Belleau-Reaktion ^[312] zur Aufbau von Cyclohexenonen bekannt geworden ist (siehe hierzu auch Kapitel II.6.2.1).

Mori und Tsuji ^[164] beschrieben unter Verwendung des β -Ketoethylesters (+)-**85B** eine enantiomerenreine Synthese von 6a-Carbacyclin. Der racemische β -Ketoethylester (\pm)-**85B** wurde nach Nicolaou und Ikegami durch α -Alkylierung des Monoketals **88** mit Diethylcarbonat in 91 % Ausbeute erhalten. Die sich anschließende mikrobakterielle reduktive Racematspaltung von (\pm)-**85B** mit *Saccharomyces baillii* KI 0116 produzierte (+)-**89B** in Enantiomerenüberschüssen zwischen 92 bis 94 % ^[164a]. Die alternativ beschriebene mikrobakterielle Reduktion mit *Bäckerhefe* (*Saccharomyces cerevisiae*) erzeugte (+)-**89B** mit 62 % ee. Anwendung dieser Methode auf den Methylester (\pm)-**85B** oder (\pm)-**137A** bzw. (\pm)-**137B** produzierte jeweils Produkte mit geringerer optischer Reinheit ^[164a]. Da die erste Methode aufwendiger ist, wählten Tsuji und Mori trotz der geringeren optischen Reinheit die zweite mikrobakterielle Reduktion, da auf einer späteren Stufe durch Umkristallisation diese erhöht werden konnte ^[164b].



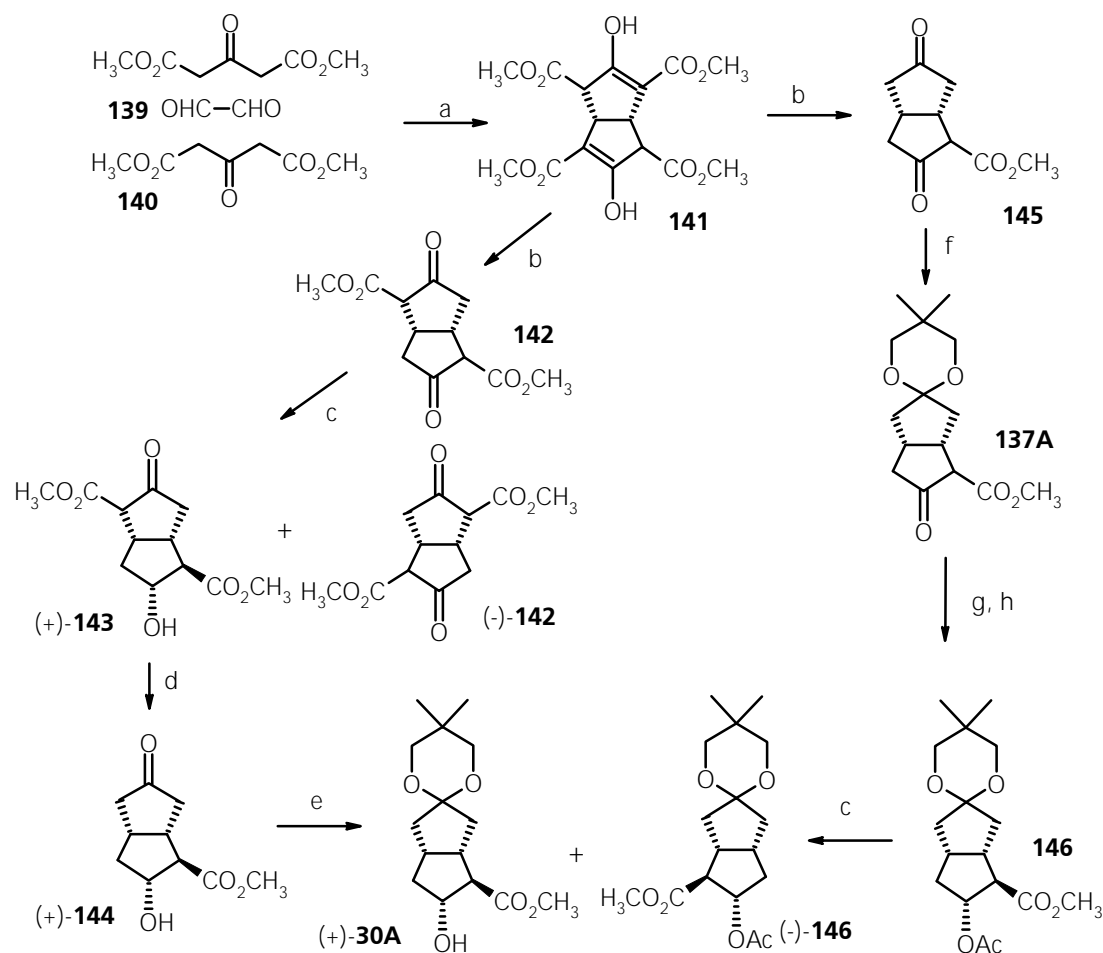
Reaktionsbedingungen: *Saccharomyces baillii* KI 0116 oder *Saccharomyces cerevisiae*, siehe Literatur [164]; b) NaOH, EtOH, RT, 72 %; c) NaBH₄, EtOH, -15 °C, 76 %;

Schema 18 Racemattrennung von Carbacyclinvorstufen nach Mori und Tsuji

Die β -Hydroxyester (+)-**136A**, (+)-**138A**, (+)-**138B**, die durch die Racematspaltung als „Nebenprodukt“ gebildet wurden, würden sich für die angestrebte Synthese von all-*cis*-Carbacyclinen eignen, doch gehören sie der falschen enantiomeren Reihe an. **136/138** läßt sich leicht durch Basen-Katalyse zu (-)-**89/(-)-30** epimerisieren ^[164a].

Von Sakai et al. ist eine klassische Racematspaltung an der β -Hydroxysäure (\pm)-**89C** beschrieben, die durch Verseifung von (\pm)-**89A/(\pm)-89B** erhalten werden kann ^[168c].

Die in Schema 19 angegebenen Patentsynthesen wurden bei der Schering AG, Berlin, entwickelt, um (+)-**30A** in großen Mengen in enantiomerenreiner Form zugänglich zu machen ^[153b,153d].



Reaktionsbedingungen: a) **139** und NaOH, dann **140** zutropfen; b) 1 Äqu. Citronensäure, H₂O, 85 °C, 90 min, 45 % **142**, 52 % **145**; c) siehe Literatur [153b,153d]; d) DABCO, Toluol, rfx.; e) 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, (MeO)₃CH, p-TsOH; f) 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan, p-TsOH; g) MeOH, NaBH₄, -15 °C; h) Ac₂O, Pyridin;

Schema 19 Patentsynthesen von enantiomerenreinem **30** durch Weiss-Reaktion

Zum Aufbau des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts eignet sich sehr gut die Weiss-Reaktion ^[165]. Die Reaktion von Glyoxal **139** mit zwei Äquivalenten Acetondicarbonsäuredimethylester **140** erzeugt den Tetraester **141**, der in Enolform vorliegt. Die Verseifung von **141** unter kontrollierten Bedingungen produziert ein Gemisch des Diesters (\pm)-**142** und Monoesters (\pm)-**145**, die getrennt werden können ^[166]. Der Diester (\pm)-**142** kann mit *Rhizopus oryzae* CBS 32947 oder *Rhizopus oryzae* ATCC 34102 einer mikrobiologischen Racematspaltung zu (+)-**143** unterzogen werden. Dabei wird (-)-**142** von diesen Mikroorganismen nicht angegriffen. Die erzielten Enantiomerenüberschüsse in dieser mikrobakteriellen Reduktion liegen aber nur bei 60–80 % ^[153b,153d,167a].

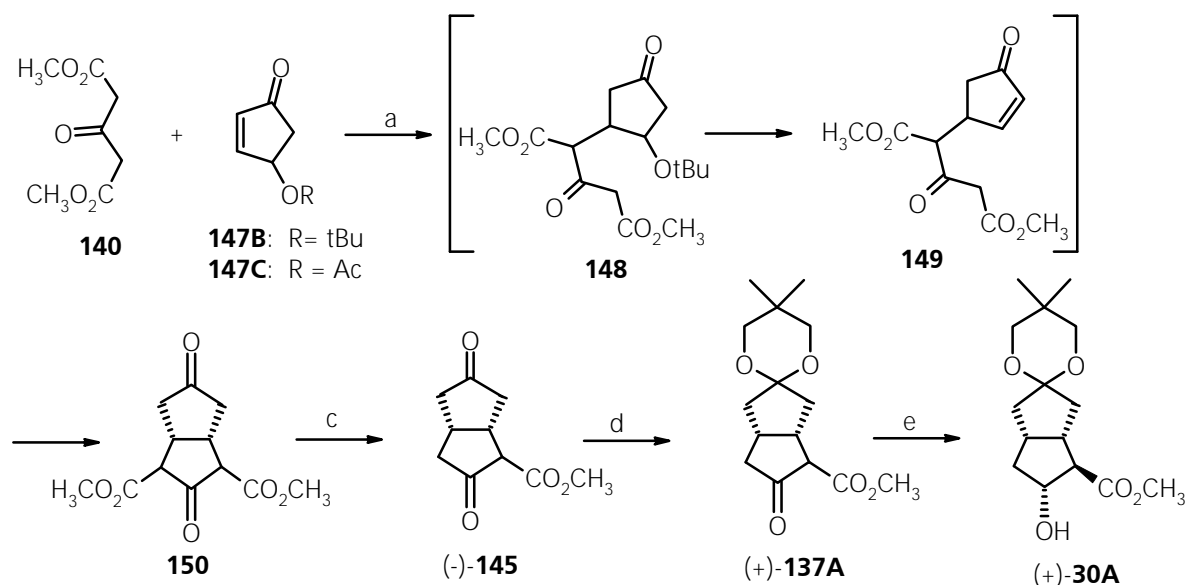
Es wurden weiteren Synthesen entwickelt, bei dem der Monoester (\pm)-**145** nach Ketalisierung, anschließender Reduktion und Acetylierung in den racemischen β -Acetoxyester (\pm)-**146** übergeführt wird. Die von Sakai et al. ^[168] getesteten Enzyme konnten (\pm)-**146** nicht mit befriedigender Enantiomerenreinheit spalten.

Die enzymatische Verseifung der Acetatfunktion in (\pm)-**146** wurde bei der Schering AG mit weiteren Enzymen getestet, wobei mit zwei Enzymen sehr gute Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten. Ebenso gut gelang die enantioselektive Verseifung mit dem Mikroorganismus *Alcaligenes spec.* ATCC 21030. Mit diesem Mikroorganismus wurde ein Stamm gefunden, der die Racematspaltung von (\pm)-**146** für technische Ansätze in brauchbarer optischer Reinheit und Ausbeuten ausführt. (+)-**30A** wird auf diesem Weg im technischen Maßstab in einer Ausbeute von 40 % und einer optischen Reinheit von 98 % bei der Schering AG produziert ^[153b,153d,167b].

Eine neuere Arbeit von Node ^[169] nutzt den Tetraester **141** in einer Lipase-katalysierten Asymmetrisierung und Racemattrennung. Die Autoren beschreiben Enantiomerenüberschüsse von 83–98 % bereits nach der ersten Lipase-katalysierten Asymmetrisierung des Tetraesters **141** und können die optische Reinheit nochmals erhöhen, wenn das Produkt des ersten Desymmetrisierungsprozesses einer zweiten Lipase-katalysierten Racematspaltung ausgesetzt wird. In diesem Falle sind (-)-**142** und (+)-**142** mit jeweils 100 % ee zugänglich. Diese Methode ist den bisherigen Synthesen dadurch überlegen, daß durch Wahl der Enzyme kaum das unerwünschte Enantiomer gebildet wird und damit keine Entsorgung des nicht gewünschten Enantiomeren anfällt.

Bei der Schering AG wurde eine dritte Synthese entwickelt, um die Produktion von optisch aktiven Carbacyclinvorstufen zu gewährleisten. Diese Synthese nutzt den gut zugänglichen meso-Diester **150** als Substrat für eine enzymatische bzw. mikrobakterielle Asymmetrisierung ^[153b,153d]. Der Zugang zu **150** wurde von Winterfeld ^[170] beschrieben und nutzt (\pm)-**147C** als Substrat in einer doppelten Michael-Addition von Acetondicarbonsäurediester **140**. Dr. Skuballa konnte zeigen, daß statt (\pm)-**147C** in dieser Reaktion auch (\pm)-**147B** eingesetzt werden kann ^[171]. (\pm)-**147B** ist durch radikalische Addition von tert.-Butylhydroperoxid an Cyclopentadien (**47**) mit

anschließender Oxidation in großen Mengen besser und günstiger zugänglich als (\pm)-**147C** (siehe Schema 46, und Kapitel II.5.1). Nach Oxidation von **308/309** (vgl. Schema 46, Seite 66) mit Jones-Reagenz bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ kann Acetondicarbonsäureester **140** in einer doppelten Michael-Addition addiert werden (intermediär entsteht nach Abspaltung der tert.-Butoxyschutzgruppe **149**, das eine zweite Michael-Addition zu **150** eingeht). Die Ausbeute an **150** ausgehend von **147B** beträgt ca. 60 % ^[171b]. Die Asymmetrisierung von **150** erfolgt mit dem Enzym α -Chymotrypsin in ca. 60 % (> 95 % ee) Ausbeute unter gleichzeitiger Decarbomethoxylierung zu (-)-**145**, doch dessen Instabilität führt zu Ausbeuteverlusten in nachfolgenden Schritten, so daß (+)-**30A** nur in einer Ausbeute von etwa 30-40 % erhalten wird ^[153b,153d,167c].

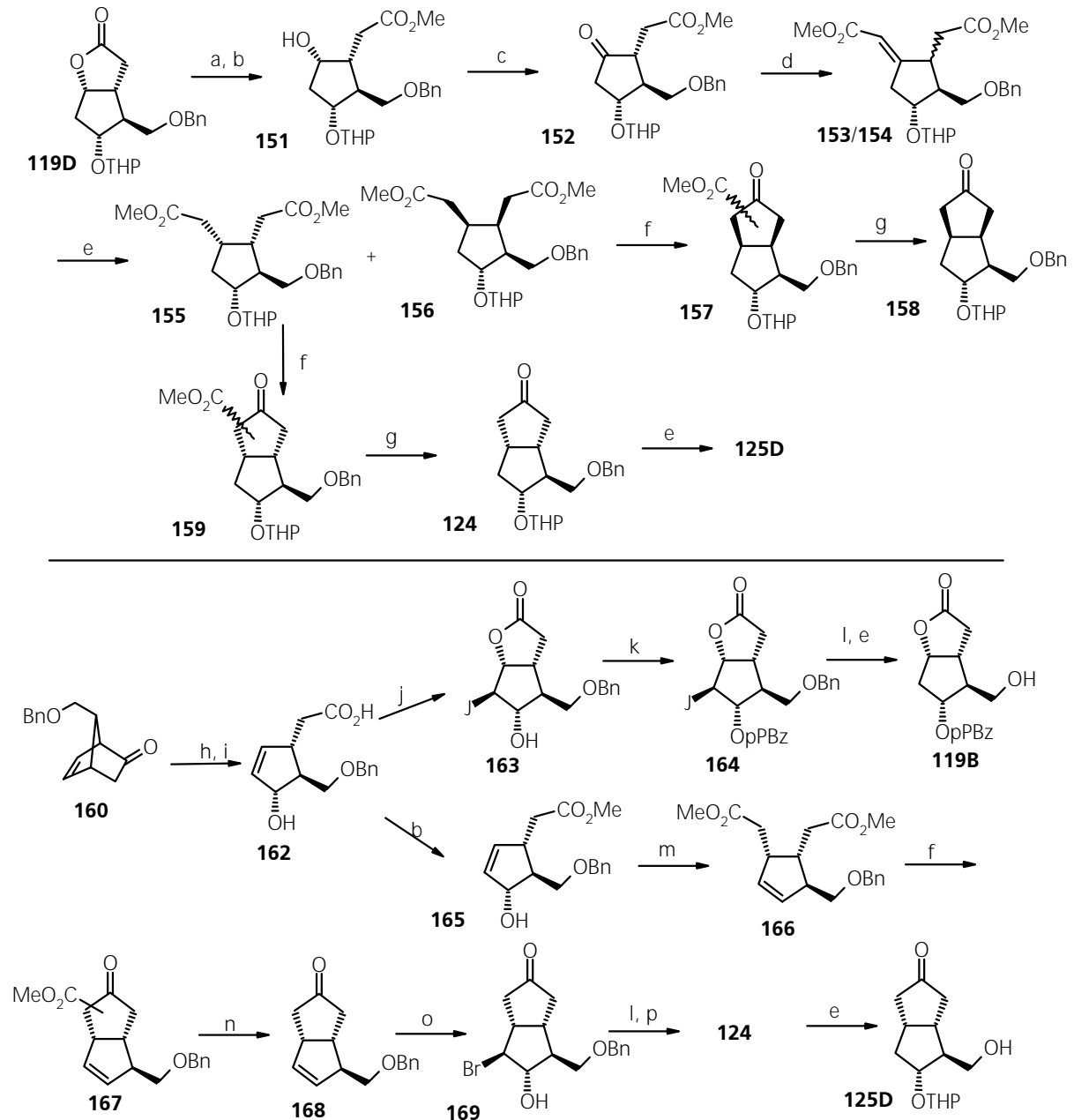


Reaktionsbedingungen: a) MeOH, K_2CO_3 , RT, 59 % ^[171b]; c) siehe Literatur ^[153b,153d]; d) 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan, p-TsOH; e) MeOH, NaBH_4 , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$;

Schema 20 Synthese von (+)-**30A** über den meso-Diester **150**

Von Hayashi ^[172] et al. wurden 1979 zwei Carbacyclinsynthesen veröffentlicht, die in Schema 21 angegeben sind. In der ersten Synthese wurde benzylierter Corey-Lactonalkohol **119D** basisch zum Methyl ester **151** umgeestert. Die sekundäre OH-Gruppe wurde mit Chromylchlorid in tert.-Butanol-Pyridin oxidiert und die Carbonylfunktion mit Lithiumtrimethylsilylmethylacetat zu dem α,β -ungesättigten Ester **152** kondensiert. Auf der Stufe des Ketons **152** oder durch die basischen Bedingungen während der Wittig-Reaktion fand eine teilweise Epimerisierung am α -C-Atom statt, der die Bildung von **155/156** bei der Hydrierung von **153/154** nach sich zog. Nach Dieckmann-Kondensation wurde das Gemisch der entsprechenden β -Ketocarbonsäuren **157/159** (bzw. **158/124**) chromatographisch getrennt. **159** erzeugte nach Decarbomethoxylierung und Debenzylierung den Carbacyclinbaustein **125D**.

Die zweite Synthese von Hayashi galt der gleichen Carbacyclinvorstufe **125D** und startet von **160**. **160** ist durch Kupfer-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Chloracrylnitril (**161**) an Cyclopentadienylmethoxybenzylether und hydrolytischer Abspaltung des Chlornitrils zugänglich. **160** wurde bereits von Corey ^[157] beschrieben, da nach Baeyer-Villiger-Oxidation die Hydroxysäure **162** zugänglich ist, die als Zwischenprodukt der Synthese des Corey-Lactonalkohols **119B** auftritt.

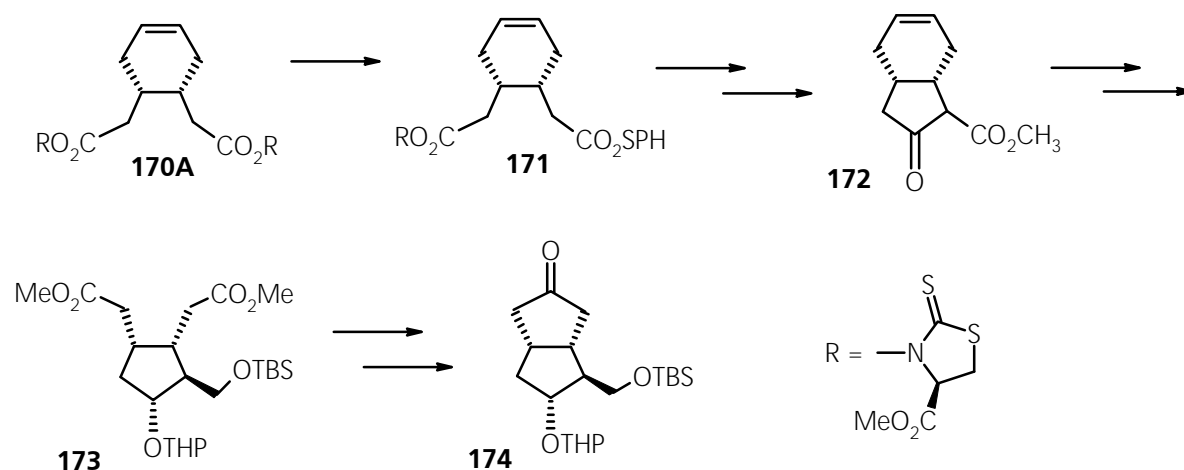


Reaktionsbedingungen: a) i) KOH, RT, 17 h; ii) H₃O⁺ bis pH 5; b) CH₂N₂, Et₂O-MeOH; c) CrO₂Cl₂, t-BuOH-Pyridin, -78 °C, CCl₄, 40 min, 79 %; d) LiCH₂C(OSiCH₃)OCH₃, -78 °C, 46 %; e) H₂, 5 % Pd/C, EtOH, 1.5 h, 91 %; f) i) K₂CO₃, Benzol, 70 °C, 4 h, 74 % **157** und **159**; ii) Chromatographische Trennung von **157** und **159**; g) HMPA-H₂O, 175 °C, 15 min; h) MCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 95 %; i) NaOH, 0 °C, dann CO₂; j) I₂-KI, 0 °C, 12 h; k) p-PbZCl, Pyridin; l) Bu₃SnH, AIBN, Benzol, reflux.; m) (EtO)₃CCH₃, Hydrochinon, reflux., 56 %; n) DMSO, NaCl, 120 °C; o) NBS, DMSO-H₂O; p) DHP, katalyt. p-TsOH, CH₂Cl₂, 0 °C;

Schema 21 Carbacyclinsynthese nach Hayashi et al.

162 wurde zum Methylester **165** verestert. Unter Nutzung des Allylsystems kann **165** durch Claisen-Umlagerung in **166** umgewandelt werden. Nach Cyclisierung zu **167** und Decarboxylierung wurde die verbleibende Doppelbindung zum Bromhydrin **169** funktionalisiert. Radikalische Dehalogenierung und Schutzgruppenmanipulation erzeugte schließlich **124**.

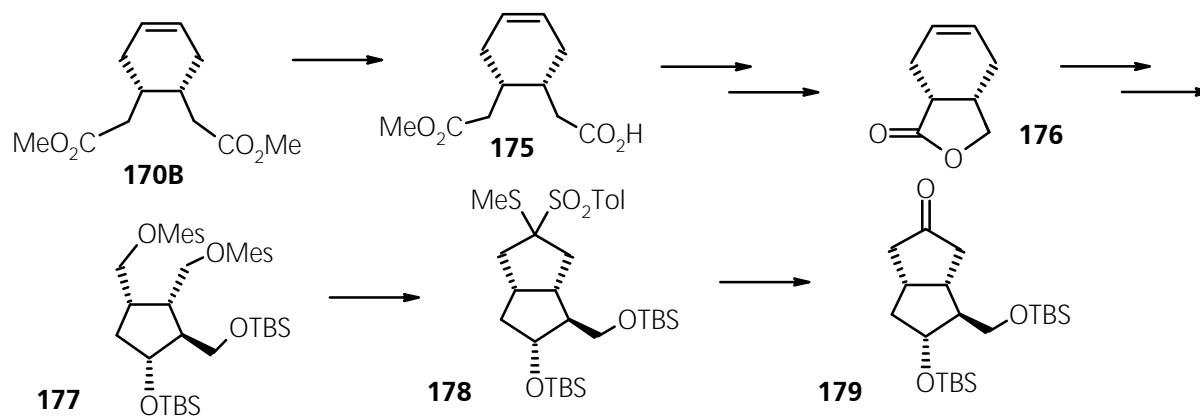
Nagao et al. ^[173] beschrieben eine enantiomerenreine Synthese von Carbacyclin aus dem *meso*-Diamid **170A**, das durch Thiophenolat aufgrund chiraler Information im Amid eine asymmetrische Spaltung eingeht. Während der Cyclopentanonring in **172** durch eine regioselektive Dieckmann-Kondensation aufgebaut wird, gelang die Synthese des oberen Cyclopentanonrings in **174** durch Lemieux-Spaltung des Cyclohexenylrings in **172**. Mit dem Diester **173** wurde ebenfalls eine Dieckmann-Kondensation durchgeführt. Nagao publizierte auch eine Isocarbacyclin-synthese ^[173b] nach diesem Konzept und veröffentlichte wenig später weitere Zugänge zu derartigen chiralen Synthesebausteinen, die allerdings durch enzymatische Racematspaltung gewonnen wurden ^[173c].



Schema 22 Synthesekonzept von Nagao et al. für Carbacyclinsynthesen

Gais et al. ^[174] nutzten in einer Synthese von Carbacyclinen ebenfalls die Asymmetrisierung des *meso*-Diesters **170B**, Chiralität wurde durch enzymatische Asymmetrisierung von **170B** erzeugt ^[275] (Schema 23).

In Folgeschritten wurde aus **175** das Dimesylat **177** erzeugt. **177** konnte mit einem umgepolten Formyläquivalent eine doppelte Alkylierung zu **178** eingehen. Nach Freilegung der Carbonylfunktion durch Hydrolyse wurde **179** isoliert.



Schema 23 Synthesekonzept von Gais et al. für Carbacyclinsynthesen

Eine neuere Synthese von **179** gelang Suh ^[175] durch eine Palladium-katalysierte Cyclisierung acyclischer Vorstufen.

Von Gais ^[174c] und Rehwinkel ^[176] sind Reaktionen zur stereoselektiven Einführung der δ -Seitenkette (E-Konfiguration) bekannt geworden.

Der Zugang des Bicyclo[3.3.0]octangerüsts für Carbacyclinsynthesen durch die Pauson-Khand-Reaktion wurde von Magnus und Becker ^[177] publiziert. Diese Reaktion wurde auch zur Synthese ähnlicher oder verwandten Verbindungen von Pauson ^[178] und auch Graska ^[179,180a] genutzt.

Von Schinzer ^[181] ist ein Übersichtsartikel zur Synthese von Carbacyclinen erschienen. Übersichten zu wichtigen Prostaglandin-/Carbacyclinsynthesen gibt auch Riefling ^[152] und Übersicht zum Aufbau pentacarbacyclischer Ringe (inklusive Carbacycline) Paquette ^[163b].

Weitere wichtige Carbacyclinsynthesen sind von Morton et al. ^[182], Sakai ^[183a] und Katsube ^[184] publiziert worden. Die letztgenannte Arbeit von Katsube verdient in diesem Zusammenhang Aufmerksamkeit, da sie eine der wenigen Synthesen von 6 α -Carbacyclin ist, bei der auf einer Zwischenstufe während der Anbringung der ω -Seitenkette eine Epimerisierung an C-12 durchgeführt wurde (vgl. Schema 25, Seite 43).

II.2. Synthese von *iso*-Prostaglandinen und *iso*-Carbacyclinen

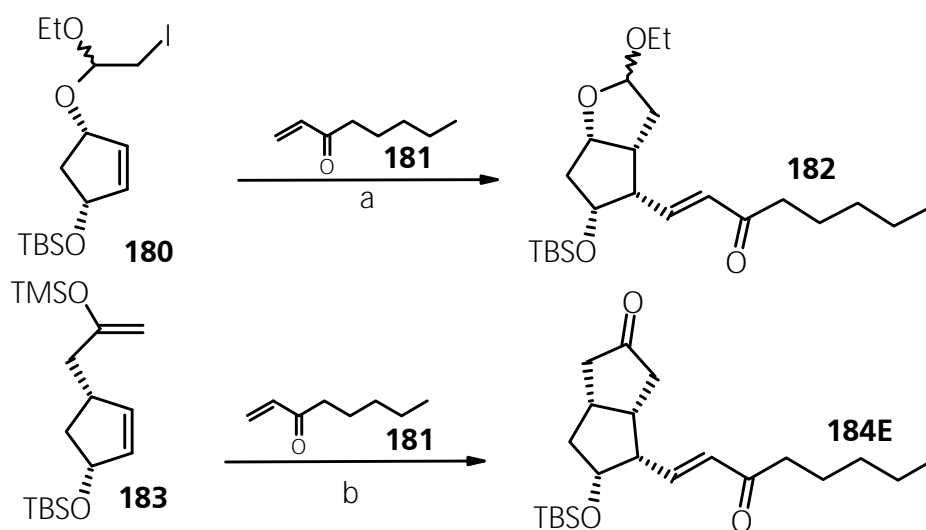
Eine Upjohn-Arbeitsgruppe^[185b] berichtete bereits 1968 von der Synthese von 8-*iso*-PGE₁, das in natürlicher Quelle kurz vorher nachgewiesen wurde^[185a]. Wenige weitere und ältere Synthesen von 8-*iso*-Prostaglandinen sind ebenfalls bekannt^[186, 187].

Wenige Arbeitsgruppen berichten von der gezielten Synthese epimerer Prostaglandine. Eine der ersten Totalsynthesen von 12-*iso*-Prostaglandin ist von Brown publiziert worden^[193a].

Von Weinges et al. sind im Zeitraum 1983-1986 Synthesen von enantiomerenreinen 12-*iso*-Prostaglandinen veröffentlicht worden^[188].

Erst durch den Nachweis, daß sich epimere Prostaglandine auch *in vivo* bilden, wurden Anstrengungen zu neuen Synthesen unternommen.

Von Larock wurden Synthesen zu 12-*iso*-Prostaglandinen und 12-*iso*-Carbacyclin veröffentlicht^[189]. Diese Synthesen beruhen auf einer Palladium-vermittelten Tandem-Alken-Insertion (Schema 24). Diese Synthese von Larock^[189c] ist bis jetzt die einzige bekannte Synthese von 12-*iso*-Carbacyclin, hat aber den entscheidenden Nachteil, daß 1.5 Moläquivalente Palladiumacetat eingesetzt werden müssen, so daß diese Synthese nicht ökonomisch ist.

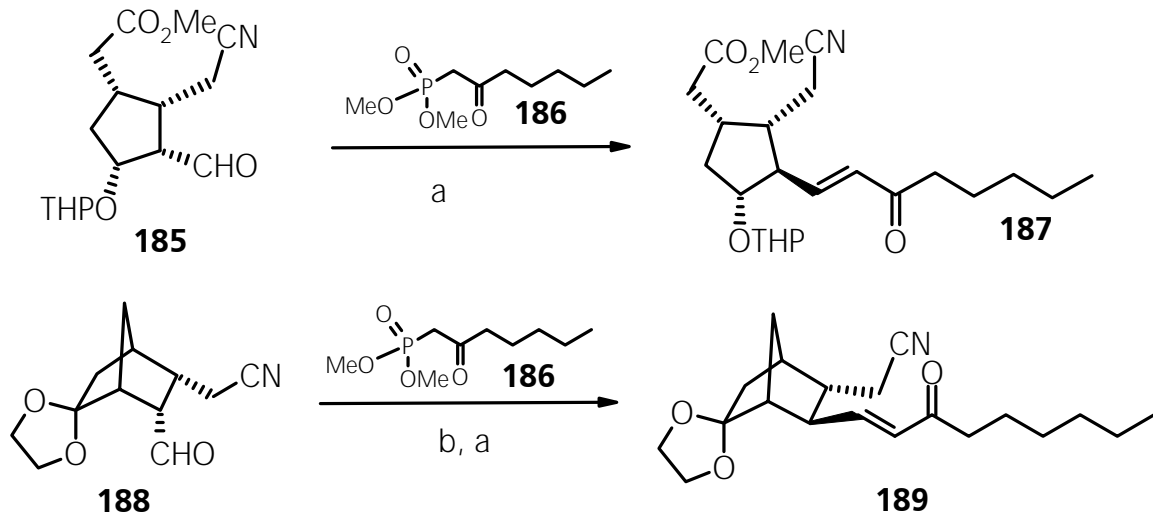


Reaktionsbedingungen: a) 1.5 mol-äqu. Pd(OAc)₂, 4 mol-äqu. Ethylvinylether, 20 mol-äqu. **181**, 2 mol-äqu. NaOAc, 0.2 mol-äqu. NaI, ohne Lsgm., 72 %; b) 1.5 mol-äqu. Pd(OAc)₂, 20 mol-äqu. **181**, 2 mol-äqu. K₂CO₃, 0.2 mol-äqu. NaI, CH₂Cl₂, 62 % **184E**;

Schema 24 Pd-vermittelte Tandem-Alken-Insertion zur Synthese von 12-*iso*-Prostaglandinen bzw. 12-*iso*-Carbacyclin

In der schon erwähnten Carbacyclinsynthese von Katsube et al.^[184] (Schema 25) wurde an der Carbacyclinvorstufe **185** eine Epimerisierung während der Anbringung der ω-Seitenkette durch

Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion eingeplant, teilweise wurde allerdings auch Eliminierung bei diesem Schritt beobachtet. In der zweiten Synthese der gleichen Autoren an der Vorstufe **188** wurde ebenfalls eine Epimerisierung angestrebt, ohne daß eine Eliminierung eintrat. Diese Synthese kann ohne den Epimerisierungsschritt deshalb als formale Synthese von 12-*iso*-Carbacyclin angesehen werden.



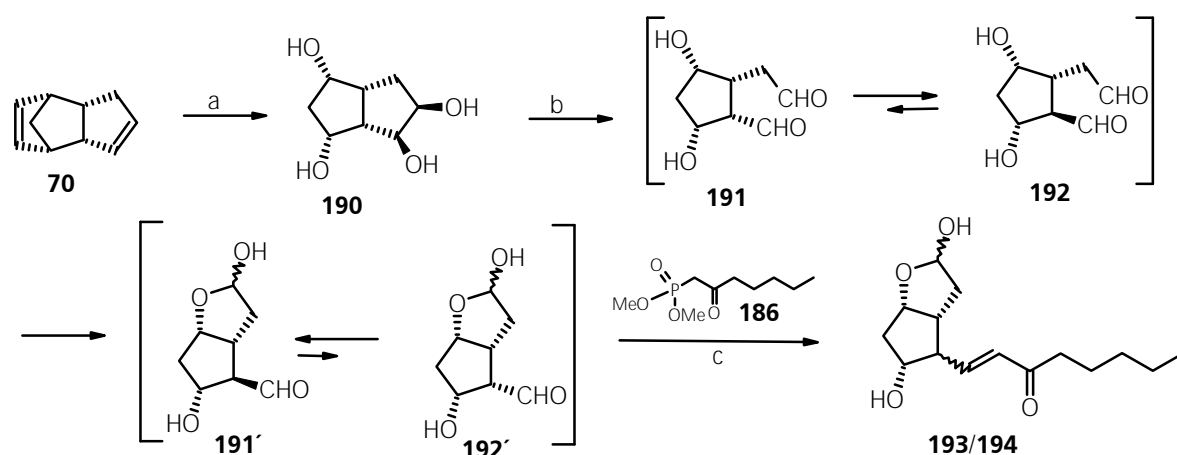
Reaktionsbedingungen: a) NaH, DME, RT; b) Piperidin-Eisessig

Schema 25 Synthese von Carbacyclinvorstufen nach Katsube

II.3. Prostaglandinsynthesen durch Epimerisierung der 12 α -Konfiguration

Bei der Syntheseentwicklung für natürliche Prostaglandine und deren synthetischer Analoga wurden auch Zugänge zu 12-*iso*-Prostaglandinen eröffnet. Die Synthese epimerer Prostaglandine war jedoch nicht angestrebt, da gezielt Prostaglandinen mit natürlicher Konfiguration gewünscht waren.

Eine Prostaglandinsynthese, bei denen eine Epimerisierung des 12 α -Aldehyds bewußt genutzt wurde, ist erstmals von Turner et al. publiziert worden (Schema 26) ^[190].



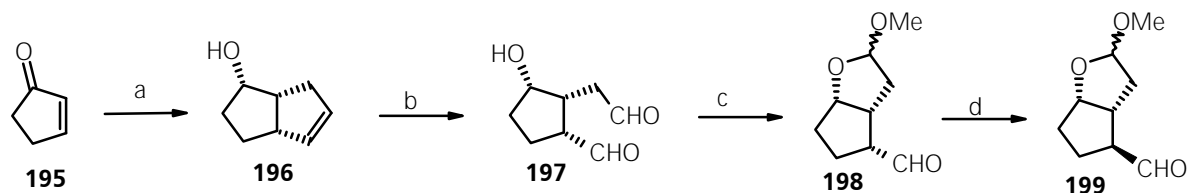
Reaktionsbedingungen: a) 7 Stufen von **70**, siehe Literatur [190]; b) t-BuOH-H₂O (9:1), NaIO₄, K₂CO₃, RT; c) NaH, DME, RT, (12 β :12 α = ca. 4:1 bis 3:1);

Schema 26 Synthese von Prostaglandinen nach Turner et al.

Das Tetrol **190** - aus Dicyclopentadien (**70**) zugänglich - erzeugte nach Glycolspaltung ein Produkt, das laut DC nahezu einheitlich war und eine kleinere Menge des α,β -ungesättigten Aldehydes anzeigte. Glycolspaltung in Anwesenheit eines Überschuß an K₂CO₃ dagegen zeigte im DC zwei deutlich von einander getrennte Flecken an, die dem 12 α - und 12 β -Aldehyd zugeordnet wurden. Die Horner-Emmons-Reaktion mit dem Phosphonat **186** (NaH, DME, RT) mit dem Gemisch der beiden Aldehyde produzierte die epimeren Enone (12 β :12 α = ca. 4:1 bis 3:1). Da DC-einheitlicher Aldehyd **191** (Glycolspaltung unter neutralen Bedingungen) in der Horner-Emmons-Reaktion auch ein Gemisch epimerer Enone gab, schloß Turner daraus, daß eine Epimerisierung auf der frühen Stufe der Reaktion stattfand ^[190].

In einer Synthese von 11-Deoxyprostaglandinen nach Corey ^[191] (Schema 27) wurde ebenfalls an einem Bicyclo[3.3.0]octangerüst eine Doppelbindung oxidativ gespalten und der Aldehyd mit

12 α -Konfiguration unter Katalyse von Bortrifluorid-Diethyletherat teilweise epimerisiert. Eine vollständige Epimerisierung wurde an **197** unter dem Einfluß von DBU erreicht. Wegen fehlendem Substituenten an C-11 ist eine Epimerisierung hier unproblematisch.

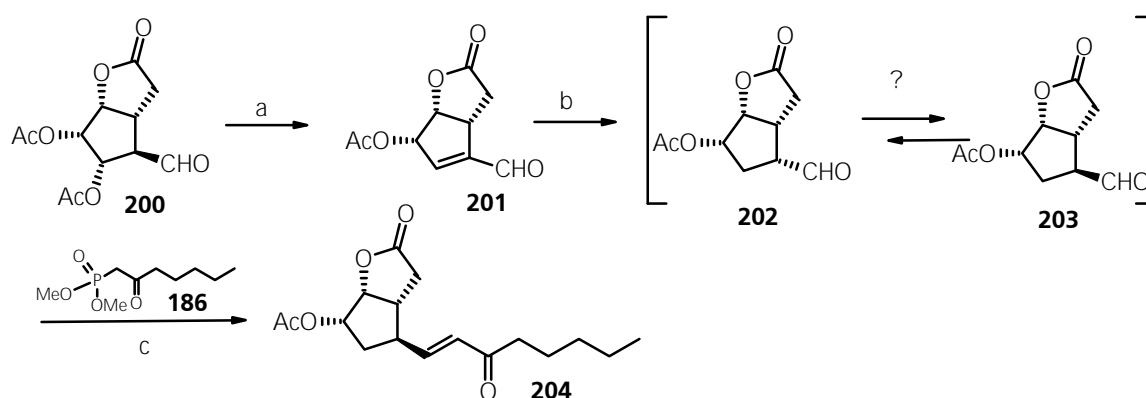


Reaktionsbedingungen: a) 6 Stufen von **195**, siehe Literatur [191]; b) OsO₄, NaIO₄; c) MeOH, BF₃ x OEt₂; d) DBU, CH₂Cl₂, 12 h, RT;

Schema 27 Synthese von 11-Deoxyprostaglandinen nach Corey

In einer 11-Deoxy-Prostaglandinsynthese von Crabbé et al. [192] (Schema 28) erfolgt leicht eine Essigsäureabspaltung des 11 α -Acetoxyaldehydes **199** unter Einfluß von Pyridin als Base. In der Synthese wurde eine Eliminierung bewußt eingeplant.

Durch nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung gewann man **202**. Da die Hydrierung von **201** von der konvexen (sterisch weniger gehinderten) β -Seite erfolgt, nahm der Autor für das Hydrierungsprodukt **202** 12 α -Konfiguration an. Dennoch wurde das Produkt der nachfolgenden Horner-Emmons-Reaktion als ein einheitliches Enon (**204**) beschrieben, das durch NMR-Untersuchungen 12 β -Konfiguration aufwies. Epimerisierung fand wahrscheinlich erst während der Horner-Emmons-Reaktion statt.

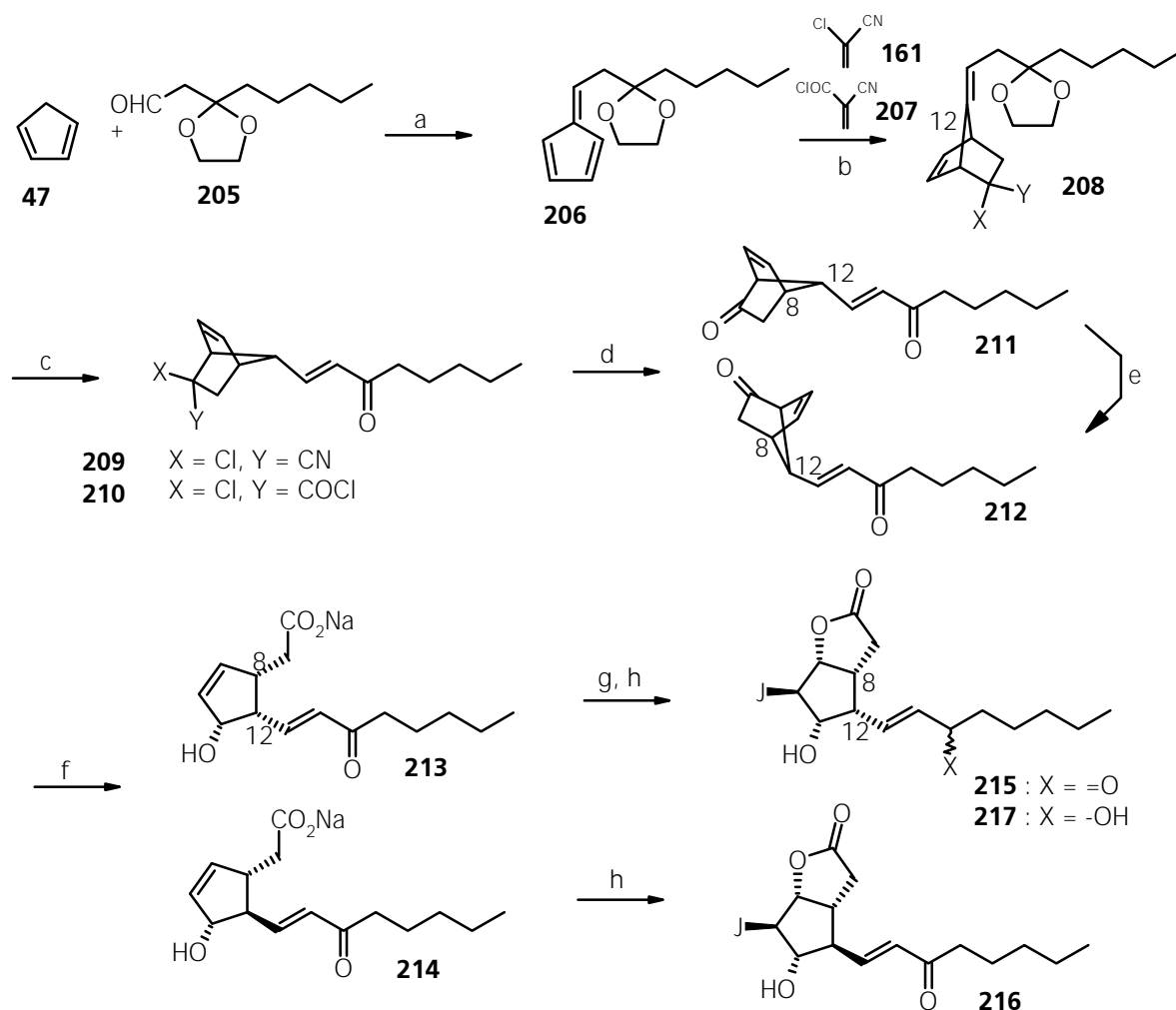


Reaktionsbedingungen: a) Pyridin, einige min.; b) H₂, 5 % Pd/C, DME, RT; c) NaH, DME, RT;

Schema 28 Synthese von 10-Oxo-Prostaglandinen nach Crabbé

1974 wurde von Brown ^[193a] eine Synthese von racemischen 12-*iso*-PGF_{2α}-Analoga mit veränderter ω-Seitenkette beschrieben. Der von Brown eingeschlagene Syntheseweg beruht auf einer Diels-Alder-Reaktion von Fulvenen mit Ketenäquivalenten, insbesondere Chloracrylnitril (**161**). Dieser Zugang zu natürlichen Prostaglandinen ^[193b,193c,193d] beinhaltet eine über ein Enamin erzielte Epimerisierung einer Vorstufe mit 12α-Konfiguration zur natürlichen 12β-Konfiguration ^[193e]. Auf dieser Vorstufe war die Epimerisierung nicht durch eine Eliminierung gefährdet, da sich in β-Stellung zur Carbonylgruppe (noch) kein Substituent befindet.

1979/1981 wurde von Fujisawa ^[194a,194b,194c] der von Brown eingeschlagene Weg ebenfalls zur Synthese von natürlichen Prostaglandinen als auch zu Vorstufen von 12-*iso*-Prostaglandinen genutzt.



Reaktionsbedingungen: a) basischer Anionenaustauscher, MeOH-THF, einige d, RT, 68 %; b) Chloracrylnitril (**161**) oder 2-Chloracryloylchlorid (**207**), Et₂O, 21 h, RT, 88-90 %; c) nur für **210**: NaN₃, dann Erhitzen und NaOAc, 43 %; d) für **209**: 2 N H₂SO₄, 1,4-Dioxan, rfx., 52 % (nur **211**); für **210**: 2 N HCl, THF, rfx., 75 % (**211**:**212** = 3:2); e) KOtBu, Dicyclohexano-18-Krone-6, 91 % (**211**:**212** = 3:2); f) i) MCPBA, CH₂Cl₂, RT, 62 % für **212**, 11 % für **211**; ii) NaOH, MeOH-H₂O, 0 °C; g) Reduktion mit TIBA; h) KI-I₂, NaHCO₃, H₂O, RT, 68 % für **214**;

Schema 29 Synthese von 12-*iso*-Prostaglandinvorstufen nach Fujisawa et al.

Fujisawa führte die ω -Seitenkette (als 3-Ethylendioxyketal von 3-Oxooctenal (**205**) bereits bei der Kondensation mit Cyclopentadien (**47**) ein.

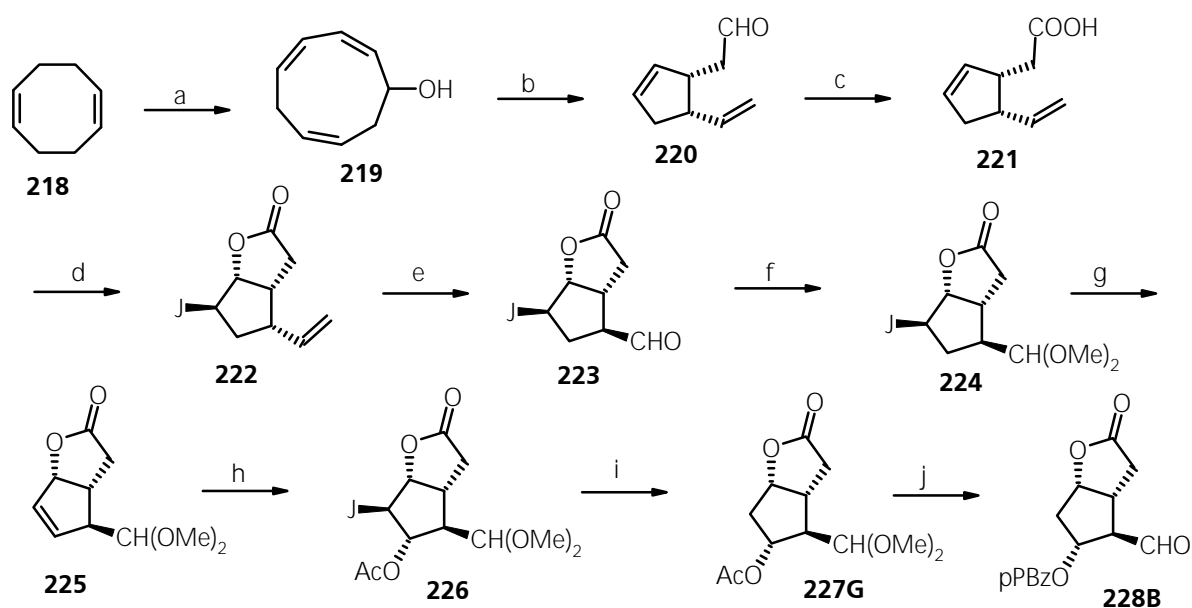
Das Fulven **206** gab nach Diels-Alder-Reaktion mit Chloracrylnitril (**161**) das gewünschte Produkt **208**, doch dessen saure Hydrolyse erzeugte in 52 % Ausbeute ausschließlich **209**, eine Vorstufe zu 12-*iso*-Prostaglandinen. Da die Synthese von natürlichen Prostaglandinen angestrebt wurde, setzte man das Fulven **206** in einer Diels-Alder-Reaktion mit 2-Chloracryloylchlorid um. Das Diels-Alder-Produkt **210** wurde nach Umsetzung mit NaN_3 durch einen Curtius-Abbau in die Ketoenone **211** und **212** ($12\alpha:12\beta = 3:2$) abgebaut. Nach Trennung von **211/212** wurden diese in einer Baeyer-Villiger-Oxidation umgesetzt, dabei reagierte **212** mit natürlicher 12β -Konfiguration in 62 %, **211** aber nur in maximal 11 % Ausbeute zu den entsprechenden Lactonen. Darüber hinaus konnte das Ketoenon **211** mit Kalium-tert.-butoxid in Anwesenheit von Kronenether zu einem Drittel in das thermodynamisch stabilere Enon **212** epimerisiert werden. Basische Öffnung der Lactone und Halolactonisierung erzeugte die Prostaglandinvorstufen **215** bzw. **216**. Diese Reaktionssequenz wurde auch mit einem (patentierten) homochiralen Ketal ^[194f] von 3-Oxooctanal ausgeführt ^[194d,194e]. Die Halolactonisierung von **214** zu dem Iodhydrin **216** wurde nur für das Enon **214** mit 12β -Konfiguration beschrieben. Die analoge Reaktionssequenz von **213** wurde bei 12α -Konfiguration im Patent allerdings erst nach Reduktion des Enons **213** zum Allylalkohol **217** beschrieben.

Wegen der geringen Ausbeute einiger Schritte ist dieser Zugang zu 12-*iso*-Prostaglandinen nicht vorteilhaft.

Ein von Paquette ^[195] publizierter Zugang (Schema 30) zu natürlichen Prostaglandinen beinhaltet die Epimerisierung einer 12α - zu einer 12β -Konfiguration auf einer Vorstufe zum Corey-Lactonaldehyd. Eine Eliminierung zum α,β -ungesättigten Aldehyd ist hier nicht möglich, da die C-11-Sauerstofffunktion erst auf einer späteren Stufe eingeführt wurde.

Die Synthese nutzte *cis*-2,4,7-Cyclononatrienol **219**, das aus *cis*-1,5-Cyclooctadien (**218**) zugänglich ist. Das Cyclopentengerüst **220** wurde elegant durch eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung erhalten. Die Epimerisierung des Iodlactons **222** wurde sofort nach Ozonolyse auf der Stufe des erhaltenen Aldehydes säurekatalysiert durchgeführt und der Aldehyd **223** als Dimethylacetal **224** isoliert.

Der von Brown ^[193e] bzw. Paquette publizierte Zugang sollte ohne den Epimerisierungsschritt einen schnellen Zugang zu racemischen 12-*iso*-Prostaglandinen erlauben.

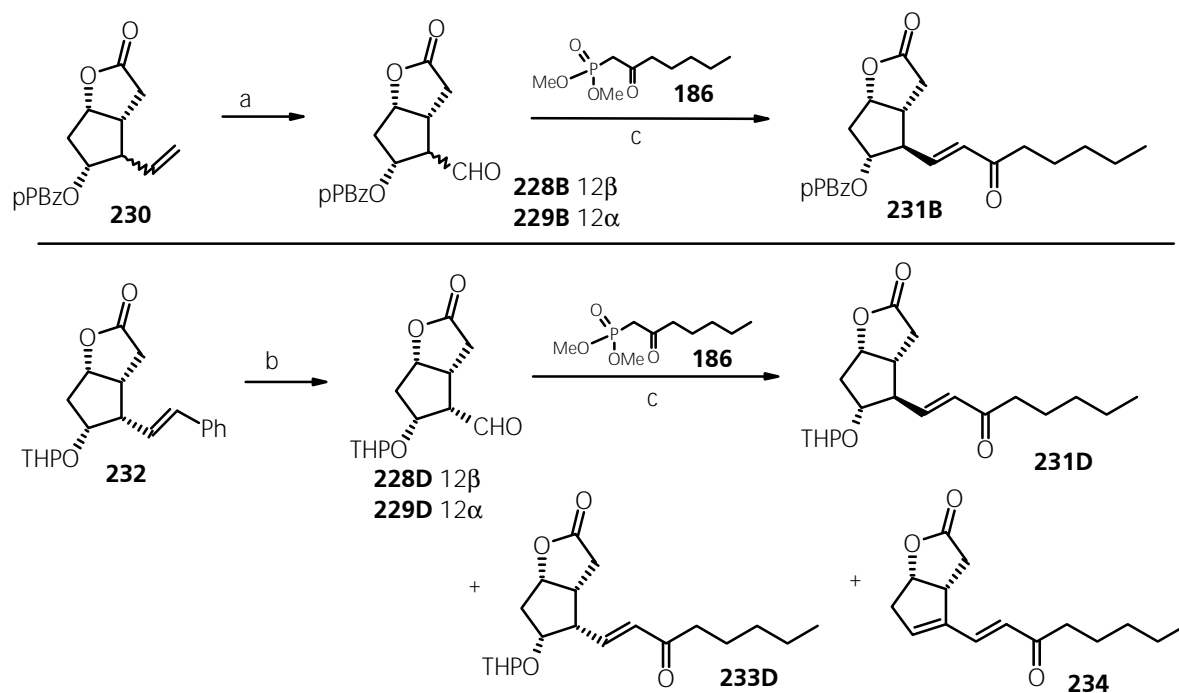


Reaktionsbedingungen: a) siehe Literatur [196]; b) 1.2 mol-äqu. KH, THF, RT, quant. Umsatz; c) 1.2 mol-äqu. Ag_2O , 7 mol-äqu. NaOH, H_2O , 75 %; d) KI-I_2 ; THF- H_2O ; e) i) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78°C ; ii) 1.5 mol-äqu. DMS; iii) konz. HCl, CHCl_3 -(2 % iPrOH); f) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, 24 h, RT; 70 % über d) e), f); g) 1.25 mol-äqu. DBU, THF, rflx. 5 h, 90 %; h) 1 mol-äqu. I_2 , 1.2 mol-äqu. AgOAc, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, RT, 20 h, 80 %; i) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Benzol, rflx.; j) i) K_2CO_3 , MeOH, RT, 30 min; ii) p-PBzCl, Pyridin-Toluol, RT, 24 h; iii) konz. HCl, CHCl_3 -(2 % iPr-OH), 60 % nach i), j);

Schema 30 Synthese des Corey-Lactonaldehyds nach Paquette et al.

In einer Synthese von Ghosez ^[197] wurde ebenfalls ein Gemisch epimerer C-12-Aldehyde **228B/229B** erzeugt. Ghosez beobachtete eine Epimerisierung in die stabilere 12β -Konfiguration bei Anbringung der ω -Seitenkette durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (Schema 31).

De Clercq ^[198a] beobachtete während der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion an dem C-11 THP-geschützten Aldehyd **228D/229D** nur eine teilweise Epimerisierung zu **231D** (**231D:233D** ca. 2:1 in 55 % Ausbeute) aber auch die Eliminierung zu **234**. Wurde die oxidative Spaltung der Doppelbindung in **232** bereits unter leicht basischen Bedingungen durchgeführt, so wurde nach Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ausschließlich das Dienon **234** isoliert.



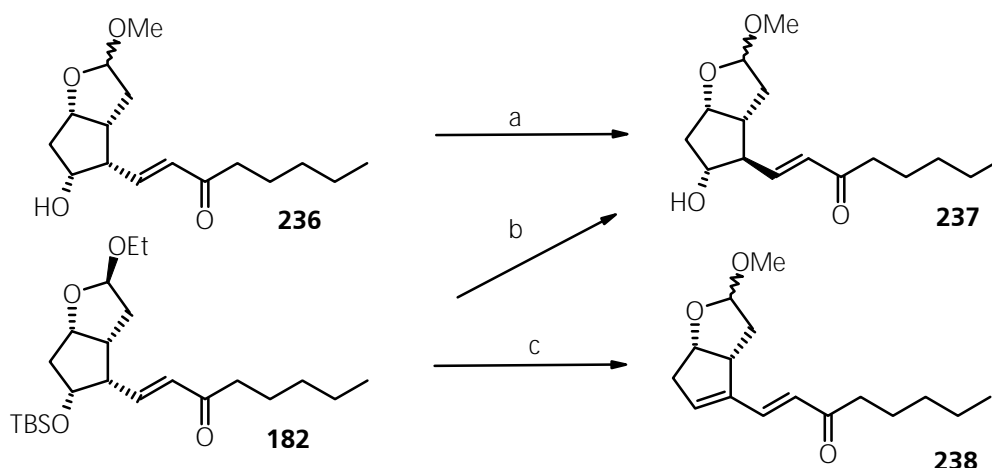
Reaktionsbedingungen: a) O_3 , MeOH- CH_2Cl_2 , dann DMS; b) OsO_4 , $NaIO_4$; c) NaH, DME, 0 °C bis RT;

Schema 31 Honer-Emmons-Olefinierung nach Ghosez und De Clercq

In deutlicher Kritik zu der Arbeit von Ghosez stehen die Beobachtungen von Renaud et al. Renaud bereitet den all-*cis*-Corey-Lactonaldehyd **229B** durch radikalische Addition von Malonylradikalen an 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-on (**246**)^[199a]. Dieser Zugang zum all-*cis*-Corey-Lactonaldehyd wurde auch zur Synthese von 12-*iso*-Prostaglandinen^[199b] und Isothromboxanen^[199c] genutzt (vgl. Schema 35, Seite 53).

Renaud beobachtete unter den von Ghosez beschriebenen Bedingungen der Horner-Emmons-Reaktion am 12 α -Aldehyd **229B** keine Epimerisierung sondern ausschließlich Eliminierung zum Dienon **234** (Schema 32). Dagegen lieferte die Horner-Emmons-Reaktion an 12 β -**228B** in hohen Ausbeuten das gewünschte Enon **231B**, wie dies aus den bekannten Synthesen von natürlichen Prostaglandinen bekannt ist. Da Ghosez ein Gemisch epimerer Aldehyde einsetzte, muß bezweifelt werden, ob unter den beschriebenen Bedingungen auch der 12 α -Aldehyd **229B** unter Epimerisierung das 12 β -Enon **231B** gibt. Möglicherweise lag der 12 α -Aldehyd in dem beschriebenen Gemisch nur zu einem geringen Anteil vor, so daß der Verlust durch Eliminierung von **229B** in der Gesamtausbeute nicht auffiel.

eingesetzt (vgl. Schema 30, das 11-Acetoxyacetal **227G** dagegen eliminiert unter diesen Bedingungen bereits ^[195]).



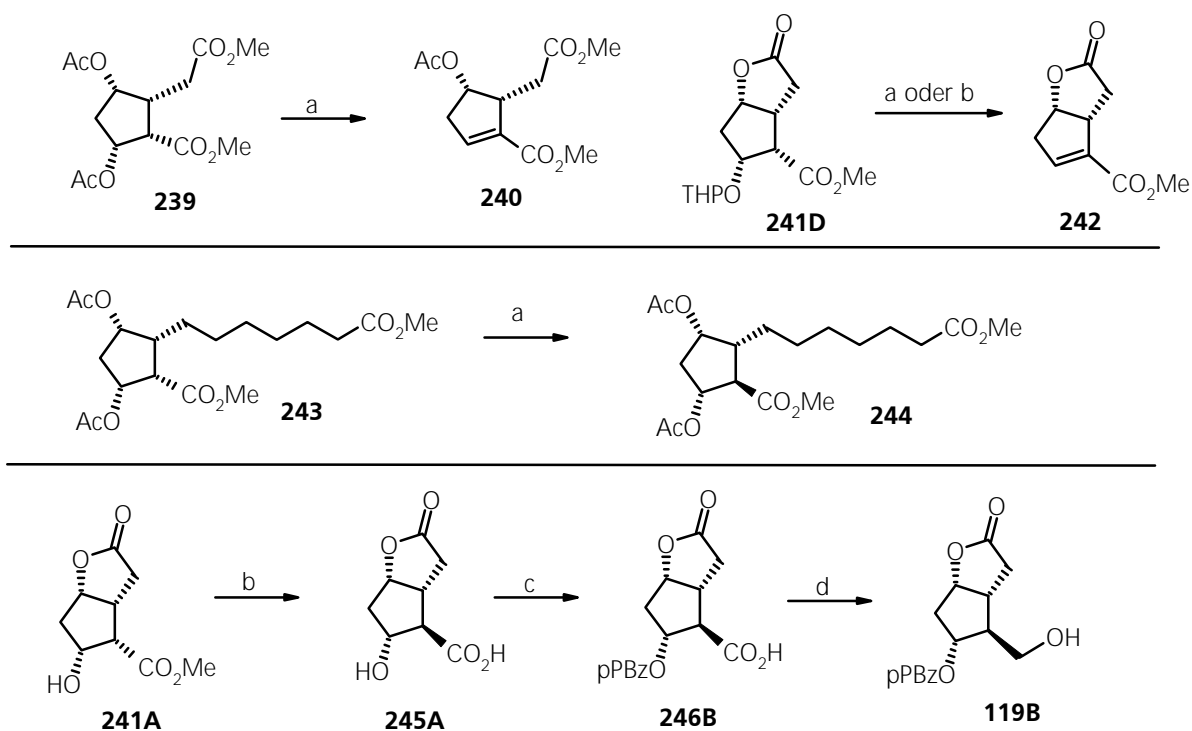
Reaktionsbedingungen: a) AcOH-Morpholin (75:25), DME-H₂O (2:1), 70-75 °C.; b) ca. 0.016 mol/l HCl, MeOH, RT, 3 d, 53 %; c) ca. 0.06 mol/l HCl, MeOH, RT, 3 d, 77 %;

Schema 33 Reaktionsverhalten der Enone **236** und **182**

Seltener ist eine Epimerisierung auf der Stufe des Enons beschrieben. Nur Corey ^[37b] beschrieb die erfolgreiche Epimerisierung des 12 α -konfigurierten Enons **236** in das stabilere 12 β -**237**. Die Epimerisierung gelang durch Erwärmung eines Essigsäure-Morpholin-Gemisches (75:25) in DME-Wasser (2:1) bei 70-75 °C. Die Anwendung anderer basischer Bedingungen führte zur Zersetzung. Ähnliche Bedingungen (Piperidin-Eisessig) wurden von Katsube ^[184] in der Epimerisierung von **188** genutzt (vgl. Schema 25).

Larock ^[189a] beschrieb eine erfolgreiche säurekatalysierte Abspaltung der Silylschutzgruppe an der Hydroxylgruppe an C-11 auf der Stufe des Enons **182** nur bei einer Säurekonzentration von 0.016 mol/l (53 % Ausbeute). Höhere Säurekonzentrationen (ca. 0.06 mol/l) dagegen bildeten unter Eliminierung das Dienon **238**.

De Clercq konnte eine Epimerisierung unter basischen Bedingungen nur in bestimmten Fällen erreichen ^[198a]. So wurde ausschließlich Eliminierung an **239** und **241D** unter verschiedenen Bedingungen beobachtet. Mit Kaliumacetat in Methanol konnte an **243** eine Epimerisierung ohne Eliminierung erzielt werden. Ebenfalls ohne Eliminierung gelang die Epimerisierung an **241A**, da durch die freigelegte OH-Funktion an C-11 der Fluchtgruppencharakter deutlich reduziert wurde. Im Einklang steht diese Beobachtung mit dem Ergebnis von Turner ^[190], der nur ca. 10-20 % Eliminierung während der Horner-Emmons-Reaktion beobachtet, wenn die OH-Funktion an C-11 ungeschützt vorliegt (vgl. auch Schema 26).



Reaktionsbedingungen: a) KOAc, MeOH; b) K₂CO₃, MeOH-H₂O; c) p-PbZCl; d) Reduktion mit LAH;

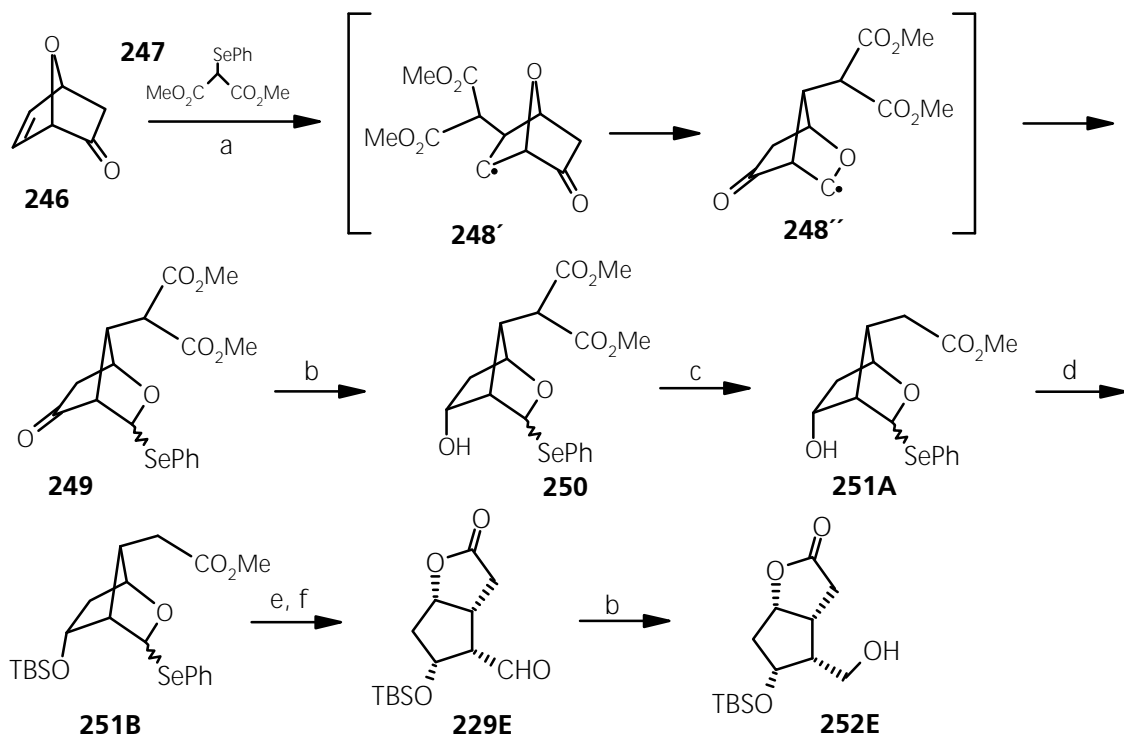
Schema 34 Reaktionsverhalten von 12 α -konfigurierten Prostaglandinvorstufen

Da bei 12 α -Konfiguration sehr leicht Eliminierung zur α,β -ungesättigten Carbonylverbindung eintritt, ist die Anwesenheit einer Esterschutzgruppe an C-11 zur Synthese von 12-*iso*-Prostaglandinen nicht vorteilhaft. Die richtige Wahl einer Schutzgruppe an C-11 ist sowohl für den Erfolg der Epimerisierung auf der Stufe der Carbonylgruppe als auch der Horner-Emmons-Reaktion entscheidend.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß eine Eliminierung unter Baseneinfluß im Falle von 12 α -konfigurierten C-13-Carbonylgruppen deutlich bevorzugt ist, wenn eine zur Eliminierung neigende Schutzgruppe an der C-11-OH-Funktion angebracht ist. Besonders leicht tritt Eliminierung im Falle eines C-11-Esters auf (Acetoxy, p-Phenylbenzoyl, Benzoyl), leicht eliminiert auch eine THP-geschützte OH-Funktion. Eine freie OH-Funktion an C-11 reduziert das Risiko einer Eliminierung. Eine C-11-OH-Silylschutzgruppe dagegen scheint eine Eliminierung zu verhindern. Deshalb verwenden sowohl Mulzer^[202] als auch Renaud^[199b] sowie Rokach^[205] in ihren 12-*iso*-Prostaglandinsynthesen fast ausschließlich Silylschutzgruppen.

II.4. Synthesen von Isoprostanen durch Radikalcyclisierungen

Nach den bereits erwähnten Synthesen von Isoprostanen durch Brown ^[193a], Weinges ^[188], Fujisawa ^[194a] und Larock ^[189], die keine praktische Bedeutung erfahren haben, sind gezielte Isoprostansynthesen erst nach der Entdeckung ihrer biologischen Bedeutung entwickelt worden. Da es an guten Zugängen zu dieser Stoffklasse mangelte, haben Renaud ^[199a,199b], Rokach ^[201] und Mulzer ^[202] neue Synthesewege beschrieben, das 12-*iso*-Corey-Lacton darzustellen. Diesen drei Zugängen ist gemeinsam, daß Radikale synthetisch genutzt wurden. Renaud nutzte die Radikaladdition von Phenylselenyldimethylmalonat an **247** zum stereoselektiven Aufbau von **229E** (Schema 35). Die Addition von Phenylselenyldimethylmalonat ist mit einer Radikalumlagerung **248'** → **248''** verbunden.

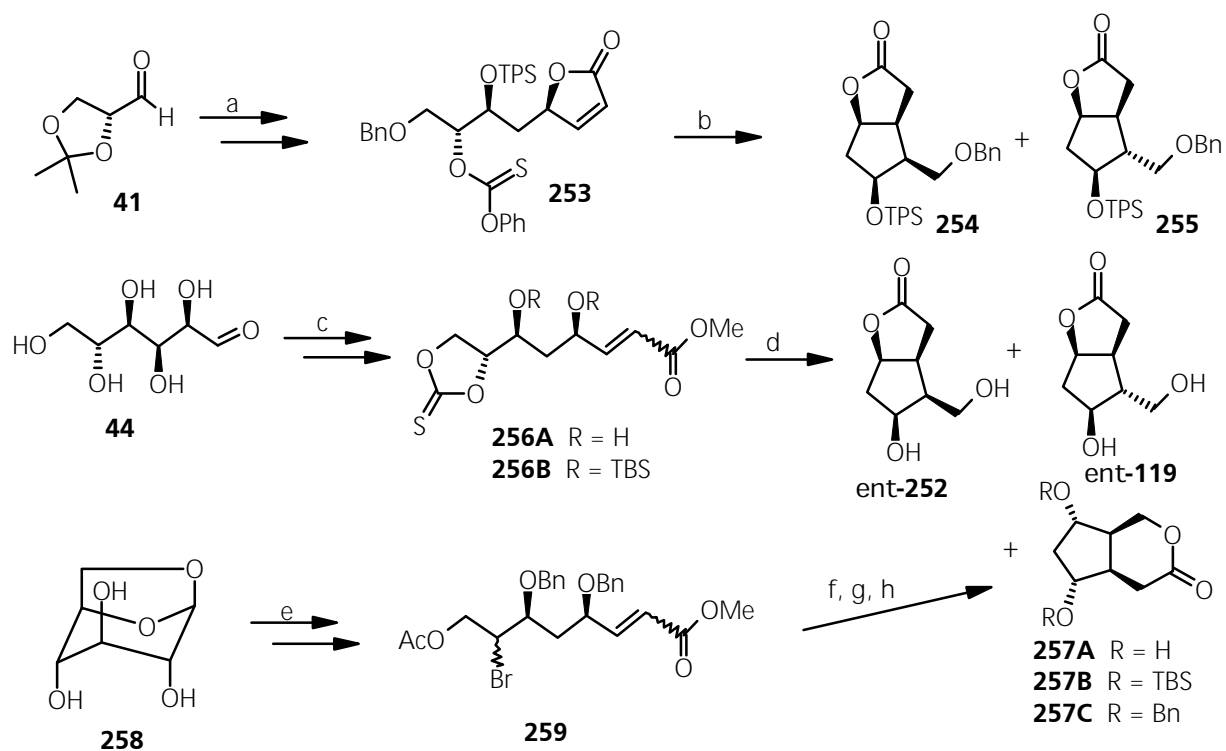


Reaktionsbedingungen: a) 300 W-UV-Lampe, Benzol, 12 h, 73 %; b) MeOH, NaBH₄, -10 °C, 98 %; c) i) MeOH, 1 N NaOH, 2 h, RT; ii) DMSO, 130 °C, 30 min, 86 %; d) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 88 %; e) H₂O₂, Aceton-H₂O (6:1), 1 h, RT; f) PPTS, CHCl₃, 40 °C, 88 % über 2 Stufen (e, f);

Schema 35 Synthese des all-*cis*-Corey-Lactons nach Renaud

Der benötigte Baustein 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-on (**246**) ist in enantiomerenreiner Form zugänglich, so daß die Synthese von Renaud auch enantiomerenrein durchgeführt werden kann. Die in Schema 36 angeführten Radikalcyclisierungen von Rokach bzw. Mulzer unterscheiden sich nur in der Wahl der chiralen Startmaterialien und dem Schutzgruppenmuster. Den Synthe-

sen ist gemeinsam, daß die acyclischen C-8 Bausteine **253**, **256** bzw. **259** radikalisch cyclisiert werden. Da Rokach D-Glucose (**44**) und Mulzer D-(R)-2,3-Isopropylidenglycerinaldehyd (**41**) als chirales Startmaterial wählen, gehören die erhaltenen Cyclisierungsprodukte der „falschen“ enantiomeren Reihe an, es wird *ent*-Corey-Lactonalkohl (*ent*-**119**) gebildet. Da der von Rokach eingeschlagene Weg in die „richtige“ enantiomere Reihe nur mit teurer L-Glucose (*ent*-**44**) gelingt, ist L-(S)-2,3-Isopropylidenglycerinaldehyd (*ent*-**41**) aus billiger L-Ascorbinsäure ^[203a,203b] bzw. 5,6-O-Isopropyliden-L-gulono- γ -lacton ^[203c] zugänglich. Von Miftakhov ^[204a] wurde das Dibenzylbromid **259** aus Levoglucosan (**258**) in 8 Stufen aufgebaut. **259** konnte durch Radikalcyclisierung in 54 % Ausbeute cyclisiert werden, nach Debenzylierung und Lactonisierung erhielt man **257A**. Die in Schema 36 gezeigten Synthesen sind neben den Arbeiten von Weinges ^[188] die einzigen enantiomerenreinen ex-chiral-pool-Synthesen von all-*cis*-Prostaglandinen bzw. deren Vorstufen.



Reaktionsbedingungen: a) 7 Stufen von **41** (siehe [202]); b) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Toluol, 110 °C, 2 h, 50 % **254**, 34 % **255**; c) 7 Stufen von **44** für **256A**; 8 Stufen von **44** für **256B** (siehe [201]); d) i) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Benzol, 80 °C, 1 h, für **256A**: 47 % Gesamtausbeute an *ent*-**252**, *ent*-**119**, **257A** (57:23:20); für **256B**: 41 % **237B** (wenige % andere Produkte); e) 8 Stufen von Levoglucosan (**258**) (siehe [204a]); f) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, Toluol, 110 °C, 6 h, 54 % des Cyclisierungsproduktes; g) 10 % Pd/C, H_2 , 20 h, RT; h) i) NaOMe, MeOH, 30 min, RT; ii) Amberlite-H⁺; 37 % Gesamtausbeute **237A** über 3 Stufen (f, g, h);

Schema 36 Radikalcyclisierungen zu all-*cis*-Prostaglandinvorstufen

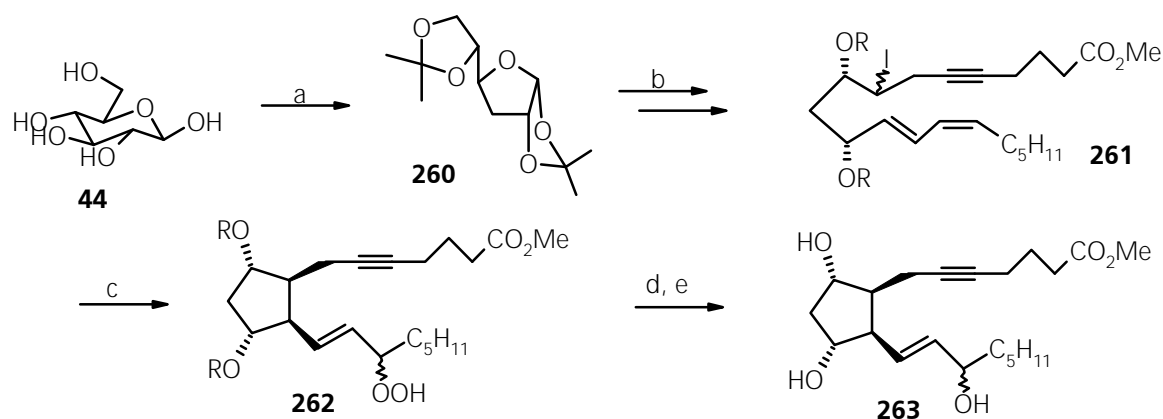
Mulzer gibt als Ausbeute des Radikalcyclisierungsschrittes 85 % an, während Rokach in dieser Sequenz nur 47 % angibt. Bei Cyclisierung von **253** erhielt man darüber hinaus ein Produktverhältnis von 60:40 zugunsten des gewünschten all-*cis*-Corey-Lactons, während Rokach bei Verwendung von **256A** die Produkte *ent*-**252**:*ent*-**119**:**257A** in einer Verteilung von 57:23:20 isolierte. Wurde dagegen **256B** eingesetzt, so verschob sich das Produktverhältnis zugunsten von **257B** (41 %). Diese Radikalcyclisierungsprodukte wurden als Startmaterialien in Isoprostansynthesen eingesetzt.

Diesen Zugang nutzt Rokach, um 8-*iso*-PGF_{2α} (iPF_{2α}-III) ^[201b], 12-*iso*-PGF_{2α} (8,12-*iso*-iPF_{2α}-III) ^[201c], sowie Isoprostane vom Regiotyp IV (iPF_{2α}-IV) ^[201e] und VI (iPF_{2α}-VI) ^[201d] zu synthetisieren. Rokach nutzt den synthetischen Zugang zu 8,12-*iso*-iPF_{2α}-IV ^[201f], um deren Vorkommen im Urin nachzuweisen ^[30,201f]. Dieser Zugang wurde von Rokach in Übersichtsartikeln zusammengefaßt: mit synthetischen-chemischen Schwerpunkt ^[205a] sowie mit Schwerpunkt auf der biologischen Bildung und Nomenklatur ^[205b].

In einer neueren Publikation wurde von Miftakhov ^[204b] ein Zugang zu den postulierten 9-LO Prostanoiden publiziert. Die von Miftakov et al. genannten 9-LO-Prostanoide sind identisch mit den *trans*-substituierten Isoprostanen vom Typ iP-VI. 9-LO-Prostanoide werden nach Miftakov als solche Isoprostane bezeichnet, die als Endprodukt der postulierten 9-Lipoxygenase-Oxidation von Arachidonsäure gelten. Dieser Zugang ist eine Modifikation "klassischer" Prostaglandinsynthesen mit dem Corey-Lactonalkohol als Startmaterial der Synthese, aber mit veränderten Seitenketten.

Die von Rossi ^[206] in Schema 37 angegebene Isoprostansynthese unterscheidet sich von den bisherigen Isoprostansynthesen darin, daß der Cyclisierungsschritt gegen Ende der Synthese durchgeführt wurde, wenn der gesamte C-20-Grundkörper vollständig aufgebaut vorliegt. Rossi baut den entsprechenden C-20-Synthesebaustein **261** in einer ex-chiral-pool-Synthese aus D-Glucose (**44**) in 14 Stufen auf.

Dieser Zugang unterscheidet sich von den bisherigen Radikalcyclisierungen darin, daß Sauerstoff als Radikalfänger eingesetzt wird, um die C-15-OH-Gruppe als Hydroperoxid einzuführen (55 % Ausbeute an 15R- und 15S-Alkohol nach Reduktion). Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhielt man 5,6-Dehydro-8-*iso*-Prostaglandinmethylester **263**.

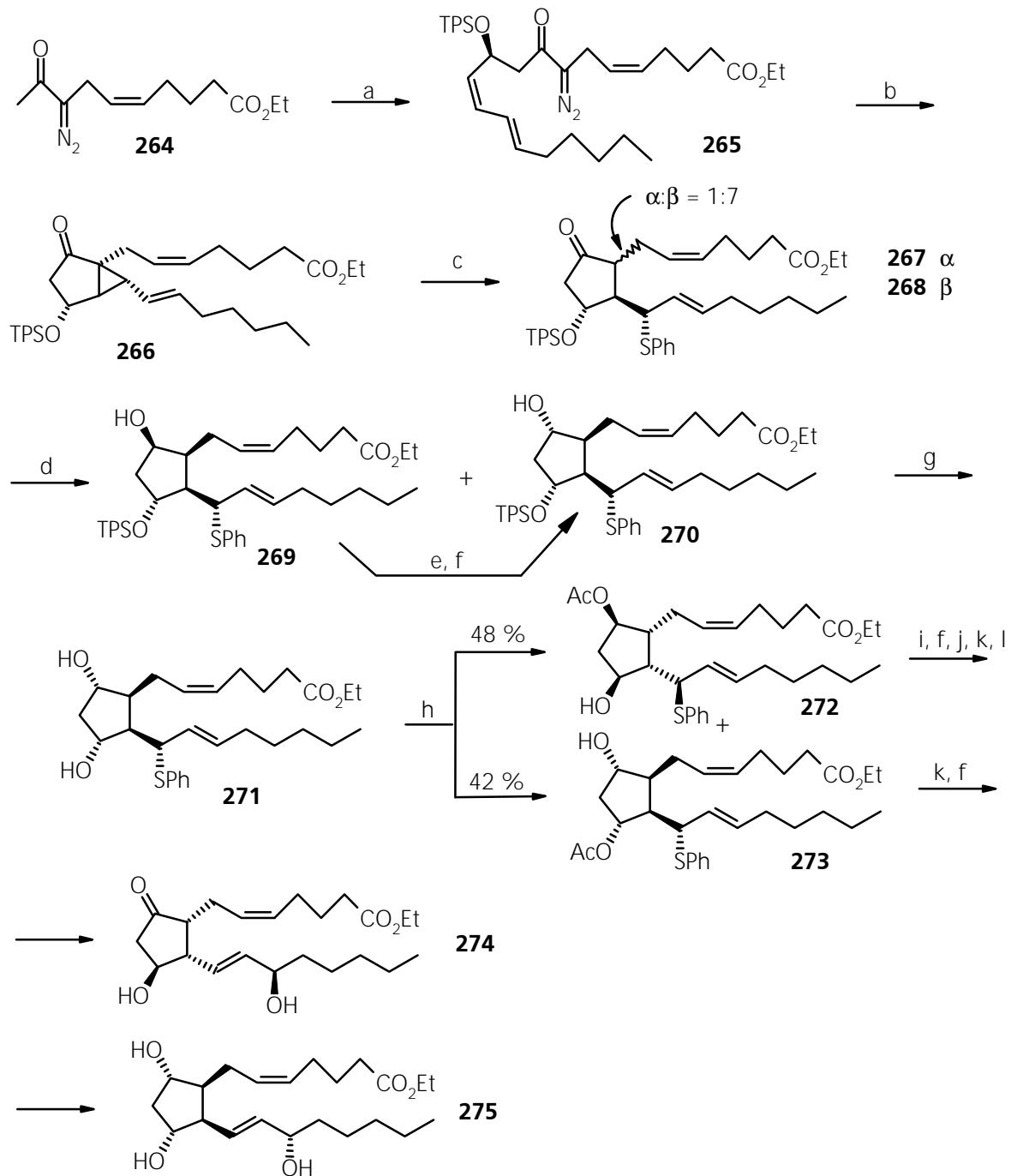


Reaktionsbedingungen: a) Aceton, H^+ ; b) 13 Stufen (siehe [206]); c) 1.2 Mol-äqu. nBu_3SnH , 1 Mol-äqu. $BF_3 \cdot OEt_2$, O_2 , Xylol, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 55 % **262**; d) 1.1 Mol-äqu. PPh_3 ; e) TBAF, THF, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 90 %;

Schema 37 5,6-Dehydro-Isoprostansynthese nach Rossi

Der Cyclisierungsschritt in den von Taber ^[207] publizierten Synthesen von Isoprostanen beruht auf einer intramolekularen Carbeninsertion von α -Diazoketonen (Schema 38). Das entstandene Cyclopropan **266** ließ sich durch Lewis-säurekatalysierte Öffnung mit Thiophenol zu **267** und **268** umsetzen, **267** konnte abgetrennt werden. Da die Natriumborhydrid Reduktion an **268** nicht stereospezifisch verläuft, mußte die Konfiguration an C-9 in **269** durch Mitsunobu-Reaktion und Verseifung des p-Nitrobenzoesäureesters korrigiert werden. Der in C-13 eingeführte Thioether kann durch Mislow-Umlagerung in hohen Ausbeuten völlig stereospezifisch in die C-15-OH-Funktion umgewandelt werden.

Die Mislow-Umlagerung - auch bekannt als allylische Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung - ist eine [2.3]-sigmatrope Umlagerung, die konzertiert, reversibel und intramolekular abläuft ^[208]. Ein α -konfigurierter Thioether erzeugt bei Umlagerung an einer *trans*-Doppelbindung den α -konfigurierten Allylalkohol, auch kann man aus dem β -konfigurierten Thioether nach Umlagerung an einer *cis*-Doppelbindung den α -konfigurierten Allylalkohol erhalten. Diese Methode der stereospezifischen Einführung der C-15-OH-Funktion ist bereits früher bei Prostaglandinsynthesen von Davis genutzt worden ^[209]. Kojima et al. ^[210] nutzten diese Umlagerung zur stereospezifischen Einführung der C-15-OH-Funktion in der Synthese von Carbacyclinen. Taber konnte **271** durch eine enzymatische Racematspaltung in enantiomerenreiner Form erhalten ^[207c]. Damit sind Isoprostane (8-*iso*-F₂-Prostaglandine **275**, isomere D₂-Prostaglandine **274**) nach diesem Konzept auch enantiomerenrein zugänglich.



Reaktionsbedingungen: a) KHDMS, THF, -78 °C, 40 min, dann 2,4-Decadienal, LiBr, -78 °C, 1 h; TPSCI, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 38 %; b) Rh₂(oct)₄, CH₂Cl₂, RT, 15 min, 70 %; c) Thiophenol, BF₃ x OEt₂, CH₂Cl₂, -78 °C, 2.5 h, 90 %; d) NaBH₄, EtOH, 1 h, 76 % **269:270** = 1:1; e) p-NO₂BzOH, PPh₃; DEAD, Benzol, RT, 19 h, 74 %; f) K₂CO₃, EtOH, 2 h; g) TBAF, THF, RT; h) Amano lipase AK, Vinylacetat, RT, 48 % **272** (> 99 % ee) und 42 % **273** (> 99 % ee); i) TESCI, Imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 100 %; j) Dess-Martin Periodinan-Oxidation^[627], CH₂Cl₂, RT; k) MCPBA, CH₂Cl₂, -78 °C; dann (MeO)₃P, MeOH, -78 °C → RT, 87 %; l) 52 % aqu. HF-Pyridin, CH₃CN, RT, 85 %;

Schema 38 Isoprostansynthese nach Taber

II.5. Synthese von Cyclopentenolen

II.5.1. Racemische Synthesen

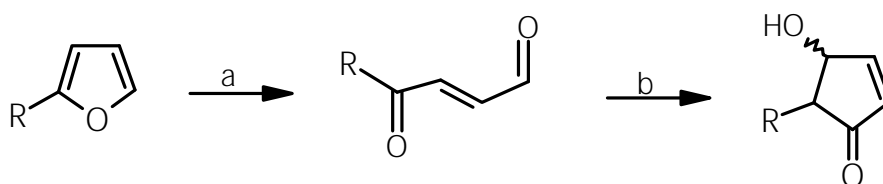
Bei Literaturdurchsicht kann der Zugang zu Cyclopentenolen in drei große Gruppen einteilt werden.

1. Intramolekulare Cyclisierung (Aldoladdition; intramolekulare Horner-Emmons- bzw. Wittig-Reaktion ^[211], radikalische Cyclisierung, Nebengruppenmetall-katalysierte Cyclisierungen) entsprechender acyclischer Vorstufen.
2. Umlagerung von Furanderivaten zu Cyclopentenonen mit nachfolgender Reduktion der Carbonylgruppe
3. Derivatisierung von Cyclopentadien (**47**)

Furanderivate eignen sich gut wegen ihres niedrigen Preises als Startmaterialien für Fünfringsynthesen. Derartige Synthesen von alkylsubstituierten 4-Hydroxycyclopentenonen sind von Piancatelli bekannt ^[212].

Ein einfacher Zugang zu Cyclopentenonen ist durch folgende Reaktionen möglich:

- Oxidation von 2-Alkylfuranen mit PCC erzeugt unter Isomerisierung der Doppelbindung in hohen Ausbeuten E-substituierte 1,4-Dicarbonylverbindungen ^[213], die sich basenkatalysiert unter photochemischer Isomerisierung der Doppelbindung zu entsprechend substituierten Cyclopentenonen cyclisieren lassen.

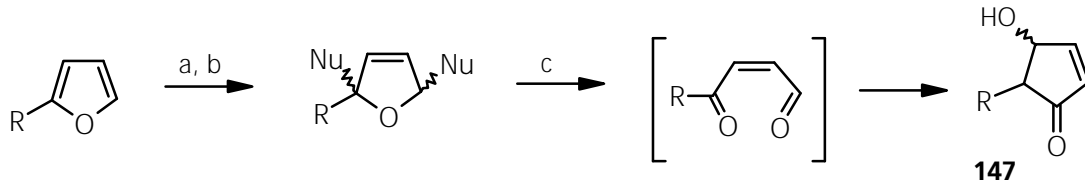


Reaktionsbedingungen: a) PCC; b) hv, Base

Schema 39 4-Hydroxycyclopentenone durch 1,4-Oxidation von Furanen mit PCC

Auch die gesättigten 1,4-Dicarbonylverbindungen ergeben in hohen Ausbeuten Cyclopentenone ^[213,214].

1,4-Addition von Brom an Furan oder Furanerivate und Substitution des Halogens gegen Nucleophile eröffnet den Zugang zu 2,4-disubstituierten Dihydrofuranerivaten ^[215,216]. Die säurekatalysierte Hydrolyse produziert (±)-4-Hydroxycyclopent-2-enone ((±)-**147**) ^[215c].

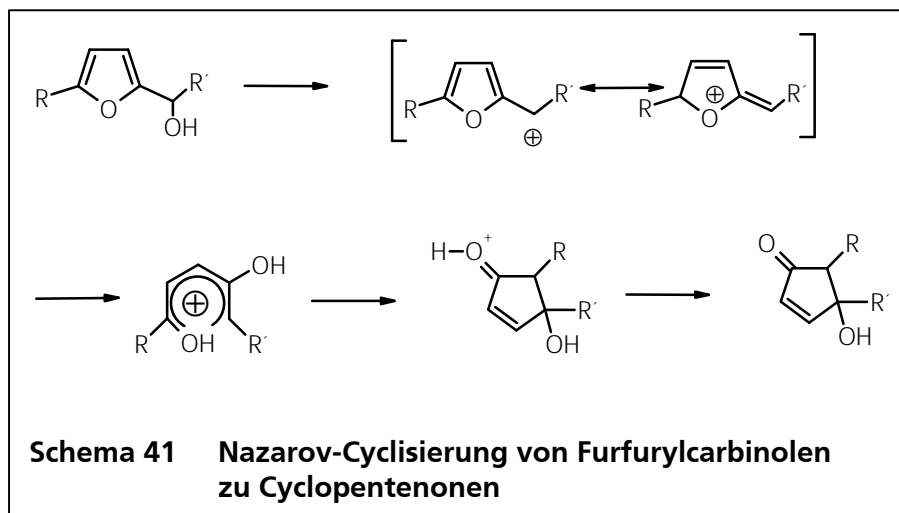


Reaktionsbedingungen: a) Br₂, b) Nu⁻; c) pH 3-4;

Schema 40 4-Hydroxycyclopentenone durch 1,4-Oxidation von Furan mit Brom

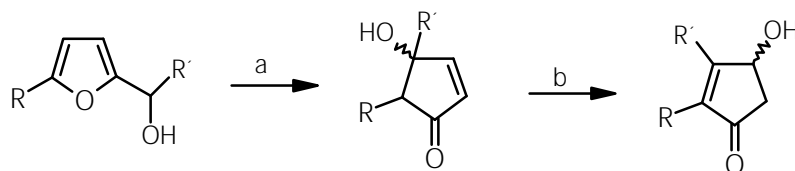
Die hydrolytische Spaltung des Dihydrofuranringes und intramolekulare Aldoladdition wird im pH-Phosphatpuffer (oder besser mit saurem Ionenaustauscher ^[213d,217]) durchgeführt. Ohne Isomerisierung der Doppelbindung bei Öffnung des 1,4-Dihydrofurans erfolgt eine Cyclisierung zum Carbocyclus. In einer ähnlichen Reaktion lassen sich auch Furfurylcarbinole in substituierte 4-Methoxycyclopentenone überführen ^[213d]. Diese Reaktion kann vielfältig zur Synthese von Cyclopentenolen genutzt werden ^[218,219,220,221]. Auf diese Weise können funktionalisierte racemische ^[222] Prostaglandinvorstufen erhalten werden, bei denen die δ-Seitenkette bereits ganz oder teilweise angebracht ist.

Die Lewis- oder Brønsted-säurekatalysierte Erzeugung eines mesomeriestabilisierten Kations ^[223] leitet eine als Nazarov-Reaktion (Schema 41 ^[224,225]) bekannte Cyclisierung von Furfurylcarbinolen zu Cyclopentenonen ein. Da Furfurylcarbinole leicht durch Grignard-Addition an Furfural (**109**) erhältlich sind, läßt sich die Nazarov-Cyclisierung synthetisch nutzen, um z. B. Furfurylalkohol



(**276**) bei pH 4.1 in einem pH-Phosphatpuffer in 53 % Ausbeute zu (±)-4-Hydroxycyclopent-2-enon ((±)-**147A**) zu cyclisieren ^[226]. Durch basenkatalysierte Isomerisierung von 4,5-dialkylsubstituierten

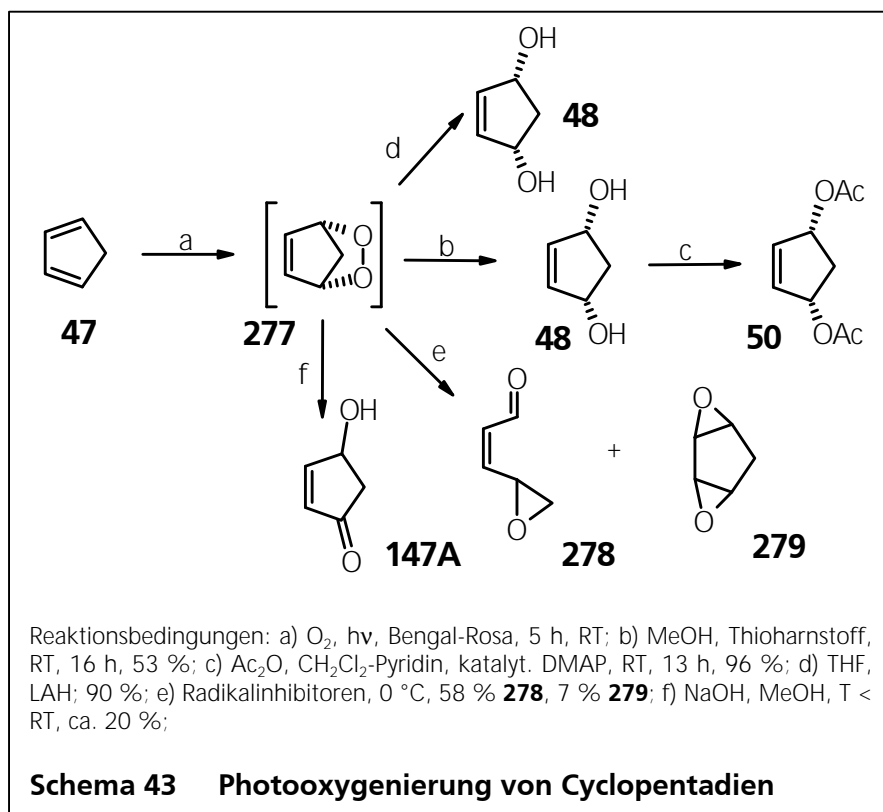
Cyclopentenone lassen sich leicht 2,3-dialkylsubstituierten Cyclopentenonen erhalten. Damit wird die synthetische Anwendung dieser electrocyclischen Reaktion erweitert ^[227].



Reaktionsbedingungen: a) H^+ , b) Nu^- ; b) Base;

Schema 42 4-Hydroxycyclopentenone durch Nazarov-Umlagerung von Furan carbinolen

Die Abgrenzung dieser Reaktion von der säurekatalysierten Aldoladdition von 2,4-disubstituierten Dihydrofuranen zu 4-Hydroxycyclopentenonen ist nicht möglich und mit dieser möglicherweise identisch (vergleiche hierzu ^[309], Schema 54). Diese Reaktion wurde in der Totalsynthese von Steroiden ^[227c], Prostaglandinen ^[227d] oder Carbacyclinen ^[140g,140h,140i] genutzt.



Schema 43 Photooxygenierung von Cyclopentadien

Der einfachste Zugang zu Cyclopentenolen ist durch Derivatisierung von Cyclopentadien (**47**) gegeben (Schema 43). Da Cyclopentadien bereits den gewünschten Carbocyclus aufweist, entfallen Probleme bei der Cyclisierung acyclischer Vorstufen. Synthesen mit Cyclopentadien (**47**) als Startmaterial sind darüber hinaus sehr ökonomisch. Wird die

hohe Stereoselektivität der 1,4-Addition von Singulett-Sauerstoff in einer [4+2]-Cycloaddition synthetisch genutzt, ist *cis*-konfiguriertes Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48**) nach Reduktion von **277** Hauptprodukt. Bei ionischer 1,4-Addition an das Dien dagegen erhält man *cis/trans*-Gemische. Die von Schenck bearbeitete Photooxygenierung von Cyclopentadien (**47**) wurde ursprünglich bei -100 °C durchgeführt ^[228]. Das Intermediat Endoperoxid **277** ist nur bis ca. -30 °C stabil, bei 0 °C bildet sich neben polymeren Produkten *cis*-4,5-Epoxypent-2-enal (**278**) und *cis*-1,2;3,4-Diepoxycyclopentan (**279**) ^[229] (sog. Kornblum-DeLa Mare-Reaktion ^[230]). Tanaka ^[231] beschreibt,

daß diese Reaktion auch bei Raumtemperatur durchführbar ist, wenn das Endoperoxid *in situ* reduziert wird. Als Reduktionsmittel bieten sich Triphenylphosphin, Lithiumaluminiumhydrid und Thioharnstoff an. Erstes führt zur Bildung von 3,4-Epooxycyclopenten (**280**)^[232], zweites kann in protischen Lösungsmitteln wie Methanol nicht eingesetzt werden und letzteres bildet bei der Oxidation schwer abtrennbare schwefelhaltige Produkte.

Ein käuflicher Erwerb von **48** oder **50** scheidet wegen des hohen Preises^[233] aus. Die Produktion von Singulett-Sauerstoff^[234] erfolgt *in situ* durch Einsatz von Bengal-Rosa^[235] als Sensibilisator, der sich durch eine hohe Quantenausbeute ($\theta = 0.76$ in Methanol^[236]) auszeichnet.

Die Synthese von **48** wird durch mehrere Faktoren eingeschränkt:

- Ausbeute an Diol aus der Photooxygenierung nur ca. 40-50 %
- Synthese in den vorhandenen, handelsüblichen Belichtungsapparaturen ist wegen des geringen Volumens des Reaktionsraumes (ca. 400 ml, max. Durchsatz pro Tag etwa 40 mmol) sehr zeitaufwendig. Die Photooxygenierung kann nur in hoher verdünnter Lösung des Cyclopentadiens (ca. 0.1 mol/l) in Methanol erfolgen, um Dimerisierung bzw. Polymerisation des Cyclopentadiens gering zu halten.
- Die benutzte Apparatur läßt sich wegen der Ablagerung von polymeren Produkten an der Brennzzone der Lampe nur einmal benutzen und erfordert anschließend eine aufwendige Reinigung an schwer zugänglichen Stellen.
- Während der Reaktion tritt eine Trübung der Lösung durch polymeres Material bzw. Zersetzungsprodukte des Thioharnstoffes ein, die Ausbeute an **48** wird wegen verminderter Lichtdurchlässigkeit der Lösung herabsetzt.
- Der Ersatz des Methanols durch andere Lösungsmittel brachte keine Ausbeuteverbesserung. Bengal-Rosa - durch Phasentransfer-Katalysator, Kronenether^[237a] oder durch Derivatisierung^[235] in aprotischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan in Lösung gebracht - hat gegenüber Methanol den Nachteil, daß Dichlormethan eine deutlich geringere Wärmekapazität hat und folglich eine stärkere Kühlung erforderlich ist. Unter diesen Bedingungen der Photooxygenierung findet hauptsächlich die unerwünschte Dimerisierung des Cyclopentadiens statt.

Durch Abänderung der von Tanaka angegebenen Reaktionsbedingungen konnten größere Mengen des benötigten Diols **48** produziert werden.

Die Durchführung der Reaktion in einem handelsüblichen 4-Liter-Dreihalskolben brachte zwei Vorteile mit sich. Einerseits ist eine Reinigung des Reaktionsgefäßes erleichtert, andererseits wurde durch Verzehnfachen des Reaktionsvolumens ein höherer Stoffumsatz erzielt. Durch Kühlung der Reaktionslösung auf -30 °C oder darunter läßt sich die Abscheidung von polyme-

rem Material an der Brennzzone der Lampe aber auch die Eintrübung der Reaktionslösung verhindern oder einschränken. Damit ist eine verbesserte Lichtdurchlässigkeit der Lösung während der Reaktionsdauer gewährleistet. Nachteilig ist der hohe Verbrauch an Kühlmittel, um die starke Wärmeentwicklung der Lampe zu kompensieren. Wegen hoher Kosten der Anfertigung einer geeigneten Apparatur (entsprechendes Volumen, sowie Wasserkühlmantel aus Quarzglas für die Lampe) wurde der Nachteil des hohen Kühlmittelverbrauchs in Kauf genommen.

Die Durchführung der Photooxygenierung ist auf einen 100-Grammansatz beschränkt, da die Abtrennung des Thioharnstoffes bzw. dessen Oxidationsprodukte Schwierigkeiten bereitet, Zwanenburg^[343a] beschrieb eine Synthese von **48** in einem derartig großen Ansatz unter Reaktionskühlung auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, Curran^[272a] stößt mit dieser Größe an die Grenzen der Durchführbarkeit dieses Prozesses.

Das Rohprodukt aus der Photooxygenierung kann direkt zu **50** weiter verarbeitet werden. Nach destillativer Abtrennung von Methanol wurde der ölige rote Schlamm in Wasser aufgenommen und filtriert. Das gut in Wasser lösliche Diol wurde so von polymeren und schwefelhaltigen Nebenprodukten teilweise abgetrennt. Nachdem das Wasser abdestilliert und von Methanol weitgehend verdrängt wurde, wurde der zähe Rückstand mit einem Überschuß an Acetanhydrid bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt (Methylenchlorid-Pyridin als Lösungsmittel). Nach vollständigen Umsatz von **48** zum Diacetat **50**, wurde nach wäßriger Aufarbeitung enthaltener N,N'-Diacetamidthioharnstoff durch Filtrieren mit Essigester/Hexan-Gemisch über eine kurze mit Kieselgel gefüllte Filterfritte abtrennt. Aufgrund deutlicher Polaritätsunterschiede konnte das Thioharnstoffderivat vom gewünschten Diacetat abgetrennt werden. Diese Trennung ist vor der destillativen Reinigung erforderlich, da in der Rohmischung das Thioharnstoffderivat mit destilliert. Destillation des Eluates im Vakuum lieferte reines **50** von über 99 % gaschromatographischer Reinheit.

II.5.2. Weitere Synthesen von *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48**) und *cis*-2-Cyclopentenyl-1,4-diacetat (**50**) durch Olefin-Oxidation

Die Bromaddition an Cyclopentadien (**47**), von Thiele ^[238] erstmals untersucht, erzeugt *cis*-1,4-Dibromcyclopent-2-en (**285**) und etwas *trans*-1,4-Dibromcyclopent-2-en (**286**). Das *cis*/*trans*-Verhältnis kann durch Lösungsmittel- und Temperatureinflüsse beeinflusst werden ^[239,240].

1,4-Dibromcyclopent-2-en (**285/286**) ist auch durch allylische Bromierung von Cyclopenten (**281**) in 63 % Ausbeute zugänglich ^[241]. Nucleophile Substitution des Broms gegen Acetat bei Verwendung von Kaliumacetat in Eisessig-Acetanhydrid, wie von Owen und Smith ^[242] beschrieben., liefert ein Gemisch aus 1,2- und 1,4-Cyclopentenyl-diacetaten (**291/292/50/284**), bestätigt durch Sable, Cocu und Posternak ^[243a,243b]. Durch Erhöhung der Nucleophilie des Acetations kann hauptsächlich das S_N2-substituierte Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat (**50**) mit nur geringen Mengen der S_N2'-Substitutionsprodukte **291/292** erhalten werden. Owen und Smith bzw. Grens und Vanags ^[244] setzten teures Tetraethylammoniumacetat als "nucleophiles Acetat" ein, Kurozumi und Tanaka et al. ^[245a] beschrieben bei Verwendung eines Phasentransfer-Katalysators in einem Zweiphasensystem (flüssig/flüssig) das Produkt zu 95 % aus *cis*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat (**50**) und 5 % Cyclopent-3-en-1,2-diacetaten (**291/292**) bestehend. Von den selben Autoren wird das Produktverhältnis nach dieser Methode später als eine 54:46-Mischung aus *cis*- und *trans*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetaten (**50/284**) ^[245c] beschrieben. Curran erhielt auf diesem Weg ebenfalls ein nicht trennbares 1:1-Gemisch aus *cis*/*trans*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetaten (**50/284**) ^[246].

Ein interessanter Zugang zu *cis*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat (**50**) wurde von Bäckvall ^[247] durch Palladium-katalysierte 1,4-Addition an 1,3-Diene beschrieben, erfordert aber den Einsatz von 8 Mol-% Pd(OAc)₂ und ist deshalb in größeren Ansätzen kostenintensiv. Ökonomisch dagegen ist die anodische Acetoxylierung von Cyclopentadien (**47**), in 45 % Ausbeute erhält man ein regio- und stereochemisch uneinheitliches Gemisch aus *cis*/*trans*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat (**50:284** = 1:1), daneben 6 % Cyclopent-3-enyl-1,2-diacetate (**291/292**) ^[248].

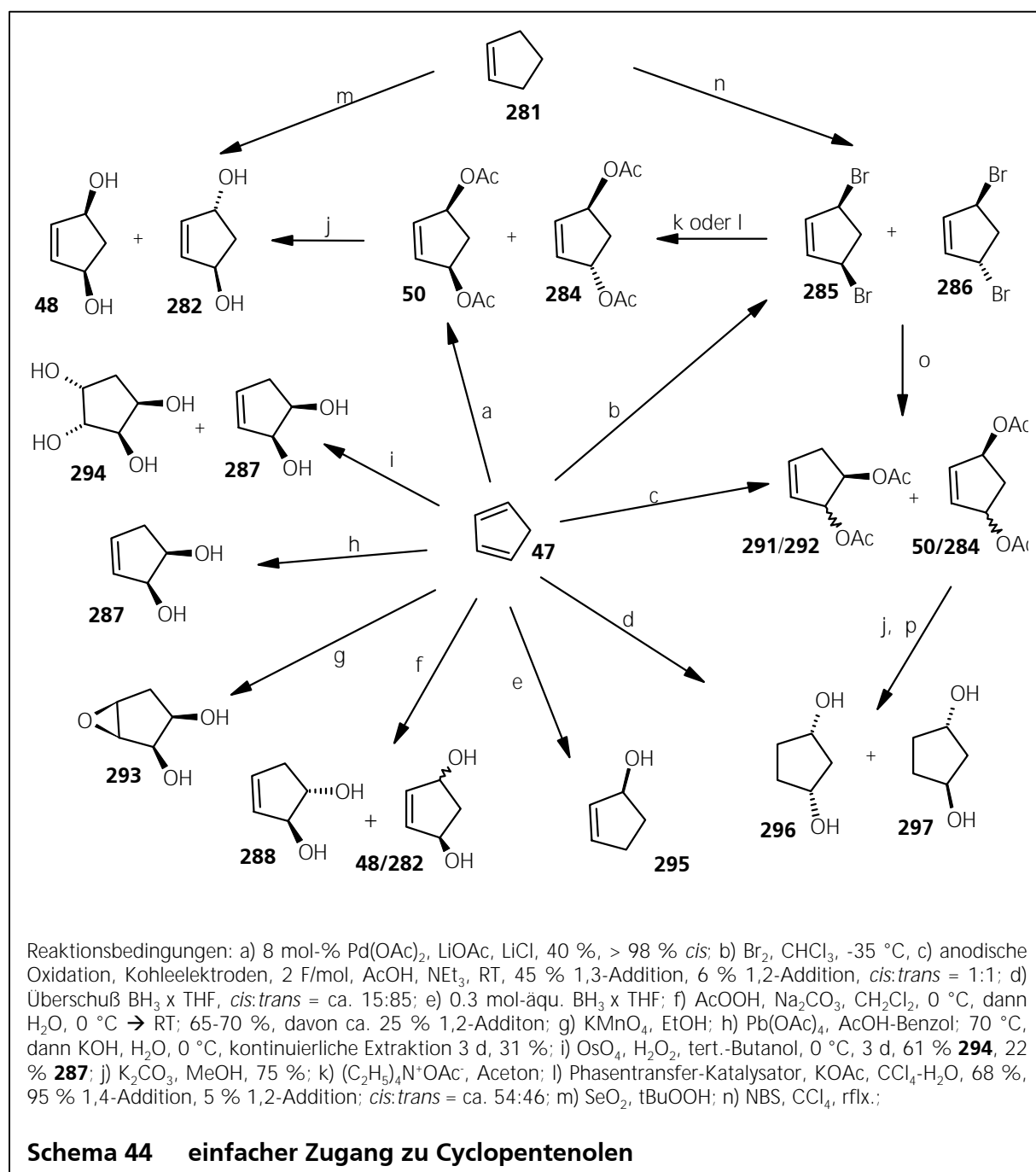
Umsetzung von Cyclopentadien (**47**) mit Blei(IV)-acetat produzierte *cis*-Cyclopent-3-en-1,2-diol (**287**) ^[240].

Sable ^[243b] findet bei der Oxidation von Cyclopentadien mit Kaliumpermanganat hauptsächlich das 3,4-Epoxy-cyclopentan-1,2-diol (**293**), dessen Bildung durch einen intramolekularen Angriff des *cis*-Cyclopentenyl-1,2-diol-Manganat(V)-Komplexes auf die verbleibende Doppelbindung erklärt wird ^[243d]. Solche Mangan(V)-Komplexe oder auch Mangan(IV)-Komplexe werden auch von Wolfe, Ingold und Lemieux ^[249] diskutiert. Ähnliche Ergebnisse findet Hudlicky ^[250] bei der Oxidation von 1,4-Cyclohexadienen mit Kaliumpermanganat.

Bei der Osmiumtetroxid-katalysierten Reaktion von Cyclopentadien (**47**) mit Wasserstoffperoxid in tert.-Butanol erhält man nach Milas und Maloney^[251] hauptsächlich öliges *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48**) und Cyclopentan-1,2,3,4-tetrol (**294**).

Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu neuen Ergebnissen der asymmetrischen Dihydroxylierung an Cyclopentadien^[252]. Gereinigtes *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48**) ist ein kristalliner Stoff mit Schmelzpunkt 59-60 °C^[228,231,243a], deshalb muß bezweifelt werden, ob die Osmylierung nach Milas und Maloney tatsächlich das 1,4-Additionsprodukt **48** ergibt, wahrscheinlicher ist die Bildung von **287** und **294**.

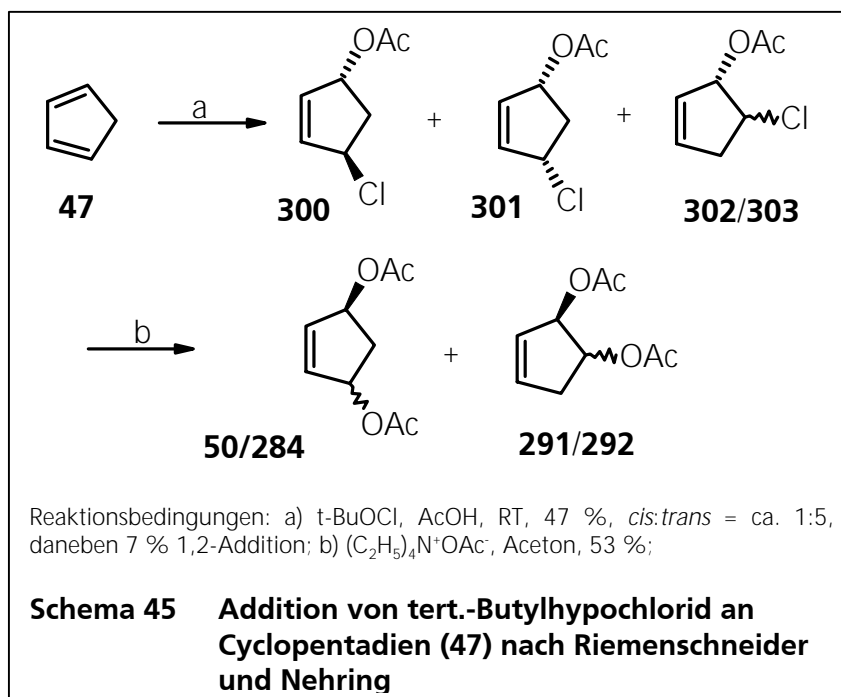
Weitere Synthesen von Cyclopentendiolen sind durch allylische Oxidation von Cyclopenten (**281**) mit Selendioxid^[253] oder der Umsetzung von 'Wolframerperoxid' mit Cyclopentadien^[242] gegeben, die allerdings kein regio- und stereochemisch einheitliches Produkt ergeben.



Schema 44 einfacher Zugang zu Cyclopentenolen

Die direkte Hydroborierung von Cyclopentadien (**47**) ist von Winstein et al. [254] beschrieben und erzeugt Cyclopenten-3-ol (**295**). Die asymmetrische Hydroborierung von Cyclopentadienderivaten ist von Partridge [255] untersucht worden. Die erschöpfende Hydroborierung von Cyclopentadien wird von der Fa. Syncom kommerziell durchgeführt und liefert ein 15:85-Gemisch aus *cis*/*trans*-Cyclopentan-1,3-diol (**296/297**) [256]. Bekannt ist auch die oxidative Abspaltung des Borans aus dem Hydroborierungsprodukt mit Sauerstoff um Cyclopent-3-enhydroperoxid zu erhalten, das dann in weiteren Schritten zu 4-Bromcyclopent-2-enon oder 4-Acetylcyclopent-2-enon ((±)-**147C**) führt [257].

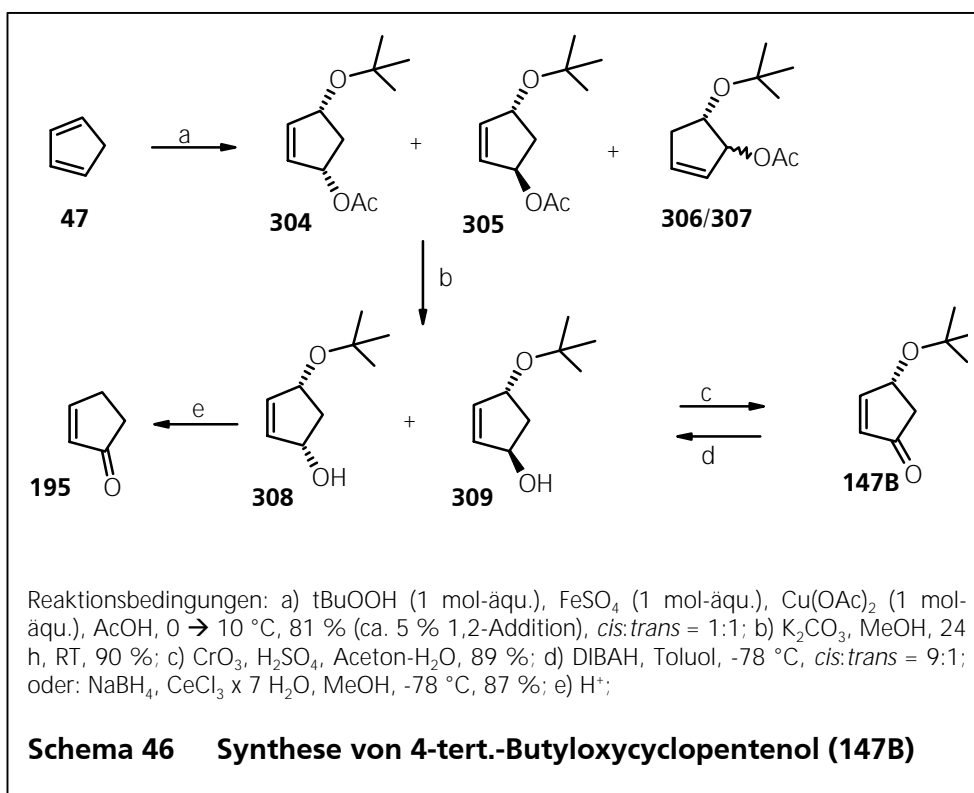
Durch elektrophile Addition von tert.-Butylhypochlorit in Anwesenheit von Essigsäure an Cyclopentadien (**47**) erhält man **300** und **301** im Verhältnis 5:1, daneben 7 % 1,2-Additionsprodukte **302/303** in einer Gesamtausbeute von 47 % [258a], das sich in ein nicht regio- und stereochemisch einheitliches Gemisch aus Cyclopent-2-



enyl-1,4-diacetaten (**50/284/291/292**) überführen läßt (Schema 45) [258b,258c].

Durch radikalische Addition von tert.-Butylhydroperoxid an Cyclopentadien (**47**) erhält man nach Haubenstock, Mennitt und Butler [259] in etwa 80 % Ausbeute hauptsächlich das 1,4-Additionsprodukt **304/305** und 5 % der 1,2-Additionsprodukte **306/307**. Die Korrektur der Konfiguration erfolgt in zwei zusätzlichen Schritten. Das 1:1-Gemisch aus *cis*- und *trans*-5-tert.-Butyloxy-cyclopentenyl-3-acetat (**304/305**) [260a] wird nach Verseifung der Acetatschutzgruppen und Jones-Oxidation zu 4-tert.-Butyloxycyclopent-2-enon (**147B**) oxidiert (alternativ sind Oxidationen mit PCC und aktiviertem Braunstein beschrieben). **147B** kann mit DIBAH oder unter Luche-Bedingungen [482] zu einem 9:1-Gemisch aus *cis*- und *trans*-4-tert.-Butyloxy-2-cyclopentenol (**308/309**) reduziert werden [261] (Schema 46, vgl. dazu auch Tabelle 1, Seite 68).

Auch Cumylhydroperoxid lässt sich radikalisch an Cyclopentadien (**47**) addieren^[260b,262]. Bei der säurekatalysierten Abspaltung der t-Butylschutzgruppe an **308/309** tritt Umlagerung zum Cyclopent-2-enon (**195**) ein^[260a].



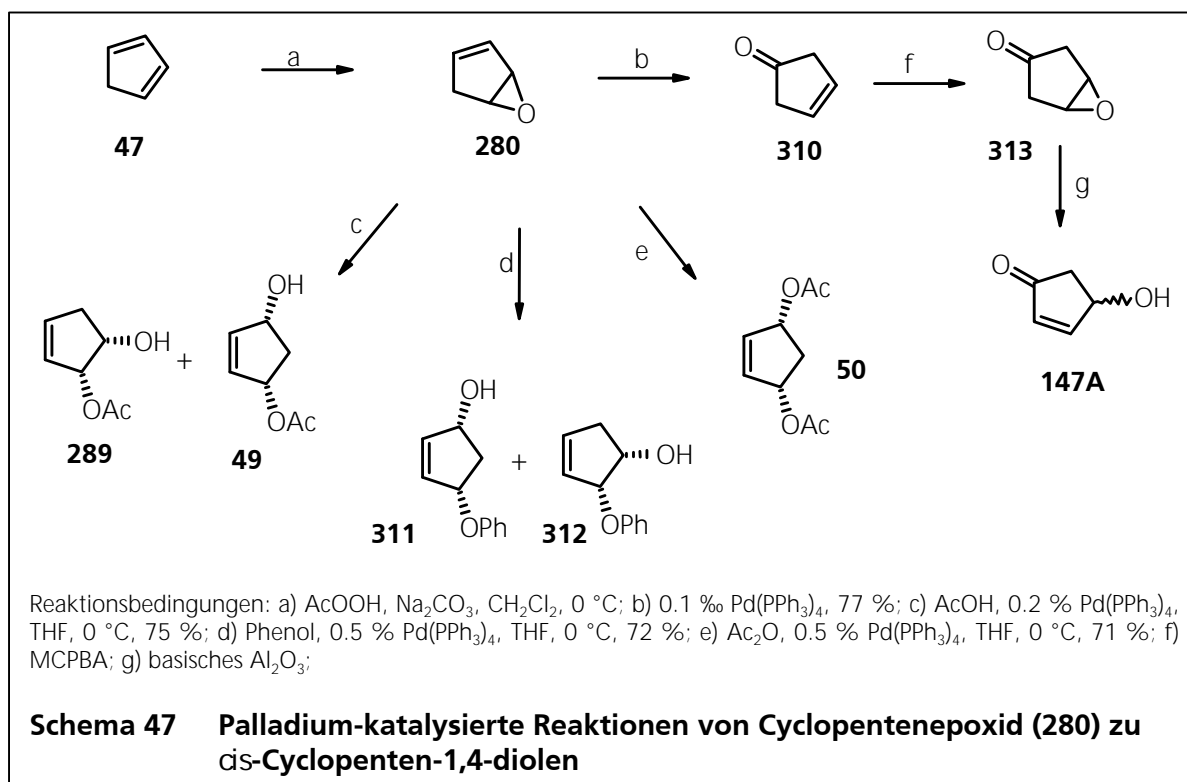
Cyclopentenole lassen sich auch durch Epoxidöffnung von 3,4-Epoxycyclopent-1-en (**280**) synthetisieren^[263,264].

Führt man die Epoxidöffnung ohne Palladium-Katalysator nur mit Wasser aus (Schema 44), erhält man ein Produktgemisch aus Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48/282**) und etwa 25 % Cyclopent-3-en-1,2-diol (**287/288**)^[264].

Die Epoxidierung von Cyclopentadien (**47**) ist von Korach^[264a] 1960 beschrieben worden, die Ausbeute konnte durch präparative Veränderungen verbessert werden^[147c,264c]. Die Palladiumkatalysierte Öffnung von 3,4-Epoxycyclopent-1-en (**280**) eröffnet einen präparativ wertvollen Zugang zu mono- und di-geschützten *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diolen. Die Palladiumkatalysierte Epoxidöffnung mit Essigsäure erzeugt **49**^[263a,263c], mit Phenolen **311**^[263a,264,265,266c] und mit Acetanhydrid **50**^[263a] (Schema 47).

Durch die intermediäre Bildung des Palladium- π -Allylkomplexes wird die Bildung anderer Isomere unterdrückt und es werden fast ausschließlich *cis*-1,4-Additionsprodukte gebildet^[267].

Im Falle der Bildung von **49** erhält man auch etwa 5 % *cis*-2-Acetyloxycyclopent-3-en-1-ol (**289**), das sich nur schwer abtrennen lässt. Im Falle der Bildung von **311** erhält man ca. 7 % *cis*-2-Phenoxycyclopent-3-en-1-ol (**312**), das sich durch präparative Säulenchromatographie abtrennen lässt.



Ein Nachteil dieser Reaktion ist die Bildung von Cyclopent-3-enon (**310**) als Nebenprodukt, das man ausschließlich bei Palladium-katalysierter Umlagerung in Abwesenheit eines weiteren Nucleophils erhält ^[268].

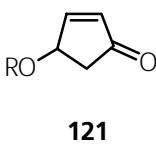
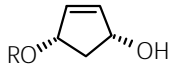
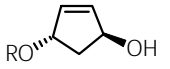
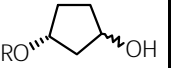
Ein weiterer Zugang zu *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol (**48**) wird durch Reduktion von (±)-4-Hydroxycyclopent-2-enon (**147A**) eröffnet. Winterfeld hat einen Übersichtsartikel zur Synthese von Hydroxycyclopentenonen und deren Anwendung in der organischen Synthese mit Literatur vor 1982 publiziert ^[269].

(±)-4-Hydroxycyclopent-2-enon (**147A**) und OH-geschützte Derivate lassen sich leicht durch folgende Synthesen in großen Mengen darstellen:

- Palladium-katalysierte Isomerisierung von 3,4-Epoxy-cyclopent-1-en (**280**) zu Cyclopent-3-enon (**310**), dessen Epoxidierung zu 3,4-Epoxy-cyclopentanon (**313**) und Epoxidöffnung mit basischem Aluminiumoxid ^[268] (Schema 47).
- Nazarov-Cyclisierung von Furfurylalkohol (**276**), siehe Schema 41.
- (±)-4-tert.-Butyloxycyclopent-2-enon (**147B**) durch radikalische 1,4-Addition (siehe Schema 46).
- (±)-4-Acetyloxycyclopent-2-enon ((±)-**147C**) läßt sich durch radikalische Bromierung von Cyclopentenon (**195**) mit NBS und Substitution des Bromids durch Silberacetat ^[170,270] darstellen.

- (±)-4-Acetylcyclopent-2-enon ((±)-**147C**) gewinnt man auch durch Epoxidierung von Cyclopent-2-enylacetat ((±)-**270C**), mit anschließender Palladium-katalysierter Epoxidöffnung zu 4-Hydroxycyclopent-2-enylacetat ((±)-**49**) und Oxidation mit PCC in Dichlormethan.

Bisherige Synthesen des enantiomerenreinen 4-tert.-Butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentenons ((±)-**147D**) dagegen bereiten besonders in größerer Menge Schwierigkeiten ^[271,295]. Deshalb übertrifft die von Curran ^[272] kürzlich publizierte Synthese die bisherigen Methoden. Nachteilig ist, daß das enantiomerenreine **147D** durch eine Racematspaltung dargestellt wurde. Curran testete nach Anbringen von Schutzgruppen an 4-Hydroxycyclopentenon ((±)-**147A**) (dargestellt durch Nazarov-Umlagerung von Furfurylalkohol) die Stereo- bzw. Chemoselektivität verschiedener Reduktionsmittel. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Reduktion entsprechend geschützter 4-Hydroxycyclopent-2-enone zusammengestellt. Die Stereoselektivität ist stark von der Größe der angebrachten Schutzgruppe abhängig. Nur O-TBS und O-Trityl geschützte Derivate weisen gute Stereo- und Chemoselektivitäten in der Reduktion auf. Bei Anbringung anderer Schutzgruppen ist die Trennung der Stereoisomeren in größerem Maßstab aufwendig.

Tabelle 1 Reduktion von Hydroxyl-geschützten 4-Hydroxycyclopent-2-enonen nach Curran et al.				
 121	Bedingungen			
Edukt	Reagenz (Äqu.), Lösungsmittel, Temperatur			
R = H (±)- 147A	NaBH ₄ , CeCl ₃ (1), MeOH/THF (1:1), 0 °C	7	1	1
R = t-Bu (±)- 147B	LiAlH ₄ , Lil (2), Toluol/TBME (2:1), -20 °C	9	1	Spur
R = Ph ₃ C (±)- 147F	LiAlH ₄ , Lil (2), Toluol/TBME (4:1), -20 °C	30	1	Spur
R = TBS (±)- 147D	Red-Al®, NaI (0.5), TBSOH (0.2-0.25) Toluol/TBME (2:1), -30 °C	32	1	Spur
R = TBS (±)- 147D	LiAlH ₄ , Lil (0.5), TBSOH (0.2-0.25) Toluol/TBME (2:1), -30 °C	35	1	Spur
R = TBS (±)- 147D	NaBH ₄ , CeCl ₃ (2), MeOH, -20 °C	8	1	0
R = TBS (±)- 147D	DIBAH, Toluol, -40 °C	9	1	0
R = TMS (±)- 147E	LiAlH ₄ , Lil (5), Toluol/TBME (5:1), -20 °C	7	1	Spur

II.5.3. Enantiomerenreine Synthesen von Cyclopentenolen

Wegen der hohen Bedeutung von optisch aktiven Cyclopentenolen in der organischen Synthese wird hier ein Überblick der Synthesen über die enzymatische Asymmetrisierung gegeben.

Enzyme werden nach der Enzym Kommission je nach katalysierten Reaktionstyp in sechs Hauptklassen eingeteilt ^[273]:

Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen und Ligasen

Enzyme der Gruppen 1. bis 4. - besonders die hydrolytischen Enzyme - haben bereits eine breite Anwendung in der organischen Synthese erfahren ^[274].

Einerseits besteht die Möglichkeit der enzymatischen Racematspaltung, die aber bestenfalls zu einer Ausbeute von 50 % des gewünschten Enantiomeren führt. Andererseits ist die Asymmetrisierung von *meso*-Verbindungen ein attraktiver Zugang, gezielt beide Enantiomere zu erhalten.

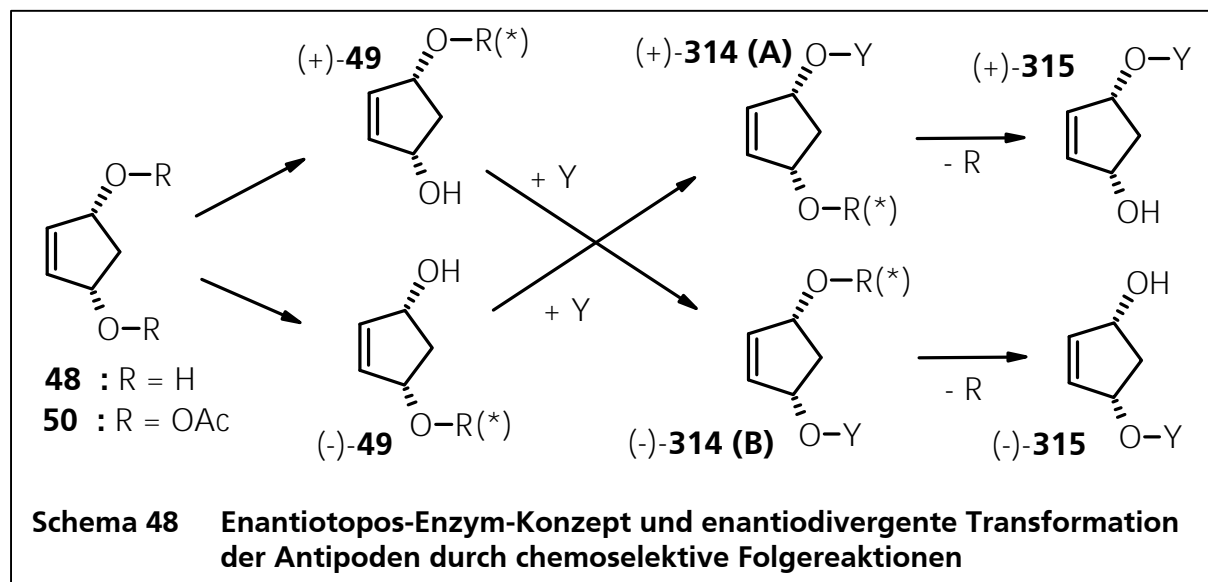
II.5.3.1. Enzymatische oder chemische Asymmetrisierung von *meso*-Verbindungen

Die in der Gruppe 2 enthaltenen Hydrolasen können nur ein Enantiomer durch Differenzierung der enantiotopen Gruppen in einer prochiralen bzw. *meso*-Verbindung produzieren. Allgemein läßt sich eine *meso*-Verbindung durch zwei Methoden in eine enantiomerenreine Verbindung umwandeln:

- Lipase-katalysierte enantioselektive Umesterung eines Diols mit Vinylacetat oder
- enantioselektive Hydrolyse der Ester von *meso*-Verbindungen
- Asymmetrisierung durch chirale Reagentien auf chemischen Wege

Prinzipiell besteht die Möglichkeit der enantiodivergenten Transformation eines Antipoden in den anderen durch chemoselektive Folgereaktionen, wie in Schema 48 angedeutet. Dieses Konzeptes läßt sich auch für die Desymmetrisierung z. B. an *meso*-**50** durch asymmetrische Katalyse anwenden. Die Zerstörung der Symmetrie in **48** bzw. **50** erzeugt also entweder (+)-**49** oder (-)-**49** in theoretisch quantitativer Ausbeute in enantiomerenreiner Form. Die chiralen Bausteine (+)-**49** oder (-)-**49** können durch chemoselektive Folgereaktionen in entsprechende Bausteine des Enantiomeren ((-)-**314** bzw. (+)-**314**) umgewandelt werden (Enantiodivergenz). Dieses Konzept wurde in ähnlicher Form von Gais et al. ^[275] zur Synthese von chiralen Cyclohexanderivaten angewandt.

Das in Schema 48 angedeutete Konzept läßt sich auch anwenden, sobald eine *meso*-Verbindung **48** mit einer chiralen Hilfsgruppe R* (R = chiral) umgesetzt wird und das erhaltene Diastereomergemisch aus **314A** und **314B** getrennt werden kann. Chemoselektive Folgeschritte wiederum führen das unerwünschte Diastereomer nach Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe R* in das gewünschte Enantiomer über.



Obwohl viele Methoden der enzymatischen Asymmetrisierung an **48** bzw. **50** bekannt sind, beschreiben die meisten Arbeiten die enantiomerenreine Synthese von (+)-(1S,4R)-4-Acetylcyclopent-2-en-1-ol ((+)-**49**). (+)-**49** wird für die Synthese von natürlichen Prostaglandinen benötigt, während der Antipode (-)-**49** nur in wenigen anderen Synthesen Verwendung findet. In Tabelle 2 und Tabelle 3 sind die von verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlichten Ergebnisse der enzymatischen Asymmetrisierungen an **48** bzw. **50** zusammengestellt.

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, sind die bekannten Synthesen für den benötigten Antipoden (-)-**49** nicht besonders effektiv, was die Ausbeute oder die optische Reinheit betrifft. Die direkte Synthese von (-)-**49** in hoher optischer Reinheit ist durch die enantioselektive enzymatische Veresterung von **48** mit Vinylacetat durch Johnson ^[276a] bekannt geworden. Theil setzte die Lipase von *Mucor sp.* in der enantioselektiven enzymatischen Acetylübertragung mit Vinylacetat ein und erhielt (-)-**49** mit einer akzeptablen optischen Reinheit von 94 % ^[280a,280d]. Alternativ wurde von Theil die enantioselektive enzymatische Acetylübertragung mit 2,2,2-Trichlorethylacetat bzw. mit 2,2,2-Trichlorethylpropylat untersucht, die das gewünschte Enantiomer mit hoher optischer Reinheit aber in mäßiger chemischer Ausbeute produzieren soll ^[280b,280c,280d].

In einer neueren Arbeit von Curran et al. ^[272] wurde die von Theil publizierte enantioselektive enzymatische Acetylübertragung mit Vinylacetat wiederholt, doch konnte die Asymmetrisierung

mit *Mucor sp.* nicht nachvollzogen werden und die Asymmetrisierung mit anderen Enzymen erzeugte eine maximale Ausbeute von 40 % des gewünschten Enantiomeren.

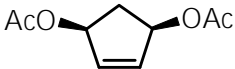
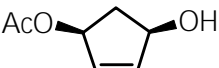
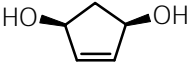
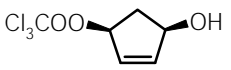
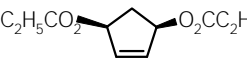
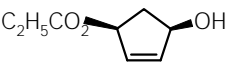
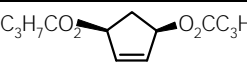
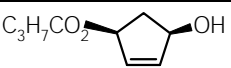
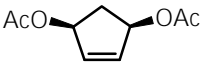
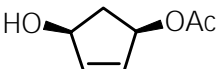
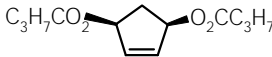
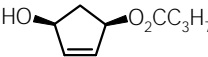
Tabelle 2 Enzymatische Asymmetrisierungen zu (-)-49							
Enzym	Substrat	Produkt	ee	Ausbeute	Literatur		
Acetylerase (E.C. 3.1.1.6.)			4	79	[278a]		
Acetylerase (bacillus subtilis)			6	93	[278a]		
Bacillus subtilis var. Niger			35	56	[277]		
α -Chymotrypsin (E.C. 3.4.21.1)			42	73	[278a]		
Saccharomyces cerevisiae (Bäcker Hefe)			74	87	[278a]		
PLE (pig liver esterase) (E.C. 3.1.1.1.)			86	86	[278a,279]		
PLE (pig liver esterase) (E.C. 3.1.1.1.) immob. auf Eupergit	> 98 ^[a]	68	[278b]				
CAL-B (Candida antarctica lipase B)			> 99	48	[276a]		
Mucor sp., Lipase			94	85	[280a,280d]		
Amano PS			50–86	68–97 ^[b]	[280d]		
Yarrowia sp. 181 H			84	63	[280d]		
Candida sp. 382			> 99	53	[280d]		
Lipozyme			n. b. ^[c]	< 5	[280d]		
PPL (porcine pancreatic lipase)			> 99	48 - 58	[280b,280c, 280d]		
PLE (pig liver esterase)					66	52	[278a]
PLE (pig liver esterase)					30	Spur	[278a]
^[a] nach einmaliger Umkristallisation aus Ether / Hexan (2:1) ^[b] stark von der Reaktionsdauer anhängig ^[c] n. b. = nicht bestimmt							

Tabelle 3 Enzymatische Asymmetrisierungen zu (+)- 49					
Enzym	Substrat	Produkt	ee	Ausbeute	Literatur
CRL, <i>Candida rugosa</i> (=cylindracea) lipase (E.C. 3.1.1.3.)			50	82	[278a]
CRL, <i>Candida rugosa</i> (=cylindracea) lipase (E.C. 3.1.1.3.)			8	60	[278a]
Mucor sp., Lipase			> 99	85	[280a]
PPL (porcine pancreatic lipase)			92 - 99	57 - 90	[278c,281, 282,343a]
PLC (<i>Pseudomonas cepacia</i> lipase)			98	90	[276b]
EEACE (Electric eel acetyl cholinesterase, E.C. 3.1.1.7.)			> 99	94	[283]
CAL-B (<i>Candida antarctica</i> lipase B)			> 99	90	[276]
PPL (porcine pancreatic lipase)			95	62	[343a]

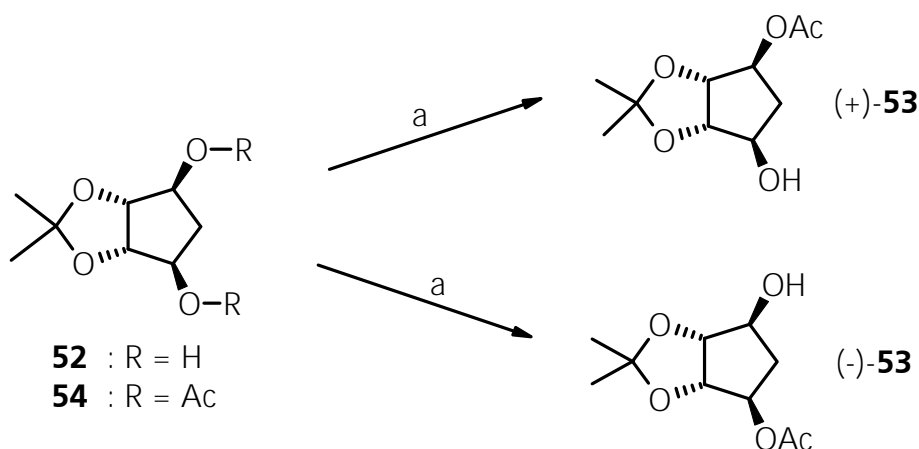
Kurozumi und Tanaka et al. untersuchten die enzymatische Asymmetrisierung an einem 1:1-Gemisch aus *cis/trans*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat ^[245b,245c].

Effiziente Esterspaltungen zu (+)-**49** mit hoher optischer Reinheit und hohen Ausbeuten sind meist nur mit Enzymen möglich, die sehr teuer sind (z.B. EEACE). Für die Darstellung größerer Mengen von (+)-**49** würden Kosten von mehreren Tausend DM allein durch das Enzym entstehen. Für die Erzielung einer optimalen optischen Reinheit waren die apparativen Voraussetzungen (z. B. Autobüretten, Ultrazentrifugen, Gaschromatographen etc.) nicht gegeben. Alternativ bot sich nur die Asymmetrisierung mit PPL (etwa 90 % Ausbeute bei 94 % ee) an, dabei kann der ee nach Umkristallisation auf Kosten der Ausbeute (57 %) auf 99 % erhöht werden ^[282,343a].

Eine mögliche enzymatische Asymmetrisierung sollte deshalb auf einer späteren Stufe vorgenommen werden, um die Ausbeuteverluste an wertvollem chiralen Material durch die chemischen Folgeschritte möglichst gering zu halten.

Johnson ^[266a,266b] und Deardorff ^[283] beschrieben die Asymmetrisierung von **50** bzw. **54** durch das sehr teure Enzym Electric eel acetyl cholinesterase (erster Eintrag in Tabelle 37). Theil bemerkte, daß Anstrengungen unternommen wurden, **54** mit verschiedenen Enzymen zu asymmetrisieren ^[280d], jedoch wurden keine Angaben über die getesteten Enzyme gemacht. Die in Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse der Asymmetrisierungen an **54** bzw. **52** sind in Tabelle 37, Tabelle

38, Tabelle 39 und Tabelle 40 zusammengestellt. Diese Arbeiten wurden in den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin durchgeführt ^[C].



Reaktionsbedingungen: a) enzymatische Asymmetrisierung (vgl. Anhang, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39 und Tabelle 40);

Schema 49 enzymatische Asymmetrisierung an **52** bzw. **54**

Wie Tabelle 37 (Anhang, Seite 467) zu entnehmen ist, wurde die Asymmetrisierung an **54** mit 88 Enzymen getestet. Einige Ansätze enthielten gleiche oder ähnliche Enzyme, jedoch kann durch verschiedenen Ursprung und Charge oftmals ein unterschiedliches Ergebnis bezüglich Reaktionsdauer und Ausbeute (Aktivitätsunterschiede) erzielt werden. Darüber hinaus wurde versucht, **52** mit 51 Enzymen durch enzymatische Acetylübertragung von Vinylacetat zu asymmetrisieren (Anhang, Tabelle 38, Seite 471). In dem Screening wurden auch Asymmetrisierungen an **54** durch neun Lipase-produzierende mikrobiologische Systeme (Anhang, Tabelle 39, Seite 473) oder mit Hilfe von 29 lebenden Mikroorganismen (Anhang, Tabelle 40, Seite 474) getestet.

Die Asymmetrisierungsversuche an **54** bzw. **52** zeigen, daß nur wenige Enzymsysteme **54** bzw. **52** als Substrat akzeptieren. Jene Systeme, bei denen die Reaktionsgeschwindigkeit der Esterhydrolyse zu gering ist, wurden nicht weiter bearbeitet. Auch solche Systeme, die eine deutliche Menge an dem Diol **52** bildeten, wurden nicht weiter berücksichtigt. Problematisch war stets, daß **53** und **52** ähnliche R_f -Wert aufweisen, so daß sich **52** im präparativen Maßstab nicht bzw. unvollständig durch präparative Säulenchromatographie abtrennen läßt. Eine präparative Trennung durch HPLC macht diesen Syntheseweg deshalb nicht attraktiv.

^[C] Herrn Dr. L. Zorn (Schering AG) bin ich sehr zum Dank für die Durchführung der Experimente und der Zusammenstellung der Ergebnisse verpflichtet.

Bei der Asymmetrisierung von **48** bzw. **50** treten diese präparativen Schwierigkeiten nicht auf, da das Monoacetat **49** sich gut vom Diol **48** und Diacetat **50** abtrennen läßt.

Nur in drei Systemen waren diese Schwierigkeiten nicht oder nur in geringem Maße gegeben (Ansätze 2, 56, 60, Tabelle 37), doch leider wurden in diesen Fällen nur das falsche Enantiomer gebildet. In dem Ansatz Nr. 60 wurde die optische Reinheit bestimmt, diese war gering.

Im Ansatz Nr. 31 aus Tabelle 38 wurde ein System gefunden, in dem durch enzymatische Acetylübertragung den gewünschten (-)-Antipoden in einem akzeptablen ee von 92.6 % gebildet wurde. Die Umsetzung in den präparativen Maßstab scheiterte aber daran, daß der Hersteller das Enzym nicht mehr liefern konnte.

Eine von Dugamel und Herman entwickelte Methode ist die Asymmetrisierung von 1,4-Diolen durch die enantioselektive Acetylierung mit Hilfe chiraler Basen ^[284]. Diese Methode wird von Oriyama et al. neuerdings zur Asymmetrisierung an 1,2-Diolen genutzt ^[285]. Yamada wendet diese Desymmetrisierung an 1,3-Diole an ^[286].

Ein weiterer Zugang wurde von Asami ^[287] durch die enantioselektive Epoxidöffnung von geschützten *cis*-3,4-Epoxycyclopentanol zu entsprechenden Derivaten von *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol durch chirale Basen eröffnet. Die heute eingesetzten chiralen Lithiumbasen erlauben Epoxidöffnungen mit hohem ee ^[288,289].

II.5.3.2. Chemische oder enzymatische Racematspaltung

Neben der Asymmetrisierung von *meso*-Verbindungen, können enantiomerenreine Verbindungen durch Racematspaltung erhalten werden. Eine Racematspaltung hat dem Nachteil, daß 50 % des nicht gewünschten Enantiomeren für die weitere Synthese meist nicht genutzt werden kann. Bei entsprechender Wahl der Schutzgruppen besteht jedoch die Möglichkeit der Überführung des unerwünschten Enantiomeren in das gewünschte, wie dies in Schema 48 verdeutlicht ist. Terashima ^[290] konnte **48** mit einer chiralen Hilfsgruppe versehen und das entstandene Diastereomeregemisch trennen. Chemoselektive Folgeschritte produzierten wahlweise (-)-**49** oder (+)-**49**. Die Racematspaltung eines 1:1-Gemisches aus *cis/trans*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat wurde ebenso untersucht ^[245c,291].

Curran et al. ^[272] beschrieben eine Methode der enzymatischen Racematspaltung von (±)-**49D**. Racemisches (±)-**49D** wurde einer Lipase-katalysierten Acetylübertragung mit Vinylacetat ausgesetzt. Das Enzym der Wahl ist billiges Pancreatin (PPL) oder auch Lipozyme IM.

Schneller und De Clercq ^[265] haben an (±)-**311** eine Racematspaltung ausgeführt (siehe Schema 62). Zur Racematspaltung von (±)-**311** wurde *Pseudomonas cepacia* Lipase eingesetzt. Densel-

ben Zugang nutzte auch Johnson ^[266c,266d] (siehe Schema 53 und Schema 62); er setzte zur enzymatischen Racematspaltung Amano PS-30 (rohe *Pseudomonas cepacia* Lipase) ein ^[266c,266d].

Nachteilig ist, daß die Racematspaltung zur Erzielung optimaler Ergebnisse hinsichtlich der optischen Reinheit kontinuierlich gaschromatographisch zu überwachen ist, so daß diese Methode wegen fehlenden apparativen Voraussetzungen in unseren Laboratorien nicht angewendet werden konnte.

Optisch aktive Cyclopentendiole erhält man außerdem durch Reduktion von 4-Hydroxycyclopenten-1-on ((±)-**147A**). Grebe ^[292] untersuchte die Reduktion von (±)-**147A** mit chiralen Reagentien um optisch aktive Cyclopentendiole zu erhalten; (zur Synthese von (±)-**147** siehe Seite 59, sowie Schema 46, Seite 66 und Seite 67).

Vorteilhafter ist jedoch, enantiomerenreine 4-Hydroxycyclopentenone zu reduzieren. Die Reduktion des Enons ist meist nicht ganz stereo- und chemoselektiv, wie die Arbeit von Curran ^[272] zeigt (vgl. Tabelle 1). Trotz dieses Nachteils ist diese Methode derzeit der effizienteste Zugang zu (-)-(1R,4S)-**147D** in größeren Mengen. (-)-**147D** nach dieser Methode herzustellen ist zeitaufwendig und kostenintensiv, da der Einsatz teurer Chemikalien in größeren Mengen notwendig ist.

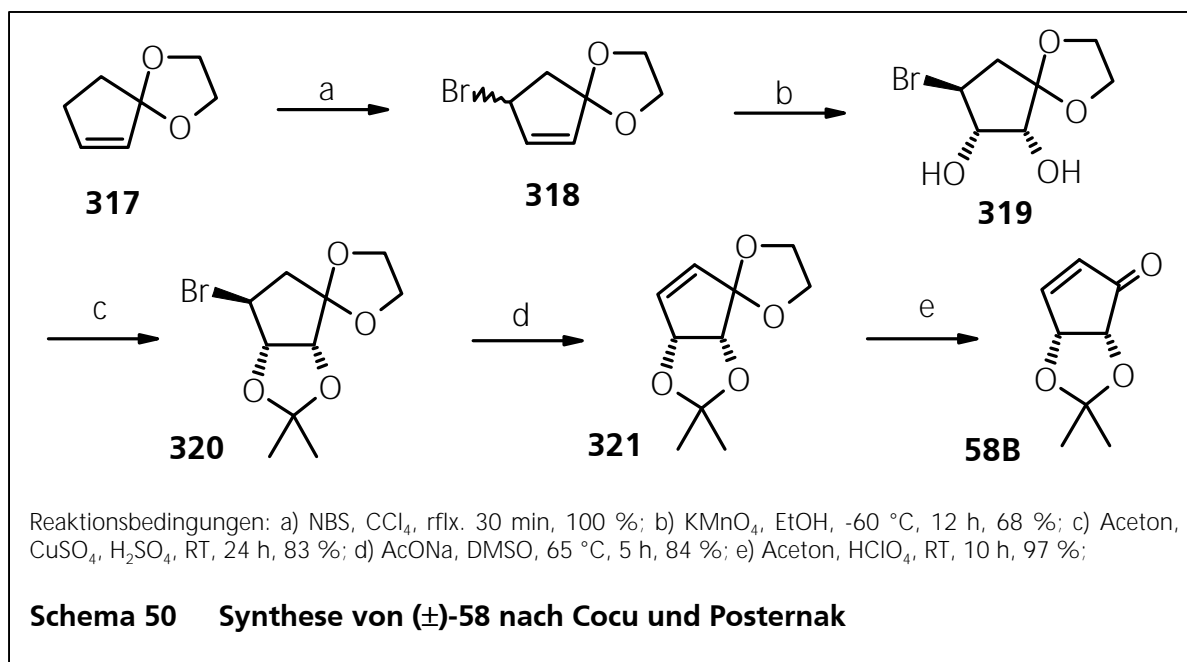
II.5.3.3. Weitere Synthesemöglichkeiten enantiomerenreiner 4-Hydroxycyclopentenone

- Racematspaltung von 4-Hydroxycyclopentenonen mit Hilfe chiraler Sulfide ^[293];
- enzymatische Racematspaltung ^[271,272,294,295];
- Racematspaltung mit Hilfe enantiomerenreiner Propargylalkohole ^[296];
- Racematspaltung geeigneter Vorstufen mit Hilfe von Champhansäurester ^[309c];
- enzymatische Asymmetrisierung geeigneter Vorstufen ^[342];
- Oxidation enantiomerenreiner Cyclopentenole (vgl. hierzu Kapitel II.5.3);
- enantiomerenreine Darstellung durch ex-chiral-pool Synthesen ^[297,298];
- Epoxidöffnung von *meso*-3,4-Epoxycyclopentanon (**313**) durch chirale Chrom(III)-Komplexe ^[299]; **313** ist über die Palladium-katalysierte Umlagerung ^[268] von 3,4-Epoxycyclopent-1-en (**280**) in großen Mengen zugänglich (vgl. Schema 47, Seite 66).
- Eine weitere Asymmetrisierung von *meso*-Verbindungen ist die Übergangsmetall-katalysierte Alkylierung unter dem Einfluß von chiralen Liganden ^[300]. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von Nishiyama ^[345], die den chiralen Baustein (-)-**311** in einem vorzüglichen ee von >99.5 % produzieren soll. Die hohe optische Reinheit wurde unter Verwendung eines von Trost ^[300] eingeführten Bis-Phosphino-Liganden **316** erzielt (vgl. hierzu Schema 64, Seite 89).

II.6. Synthesen von 4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (**58**)

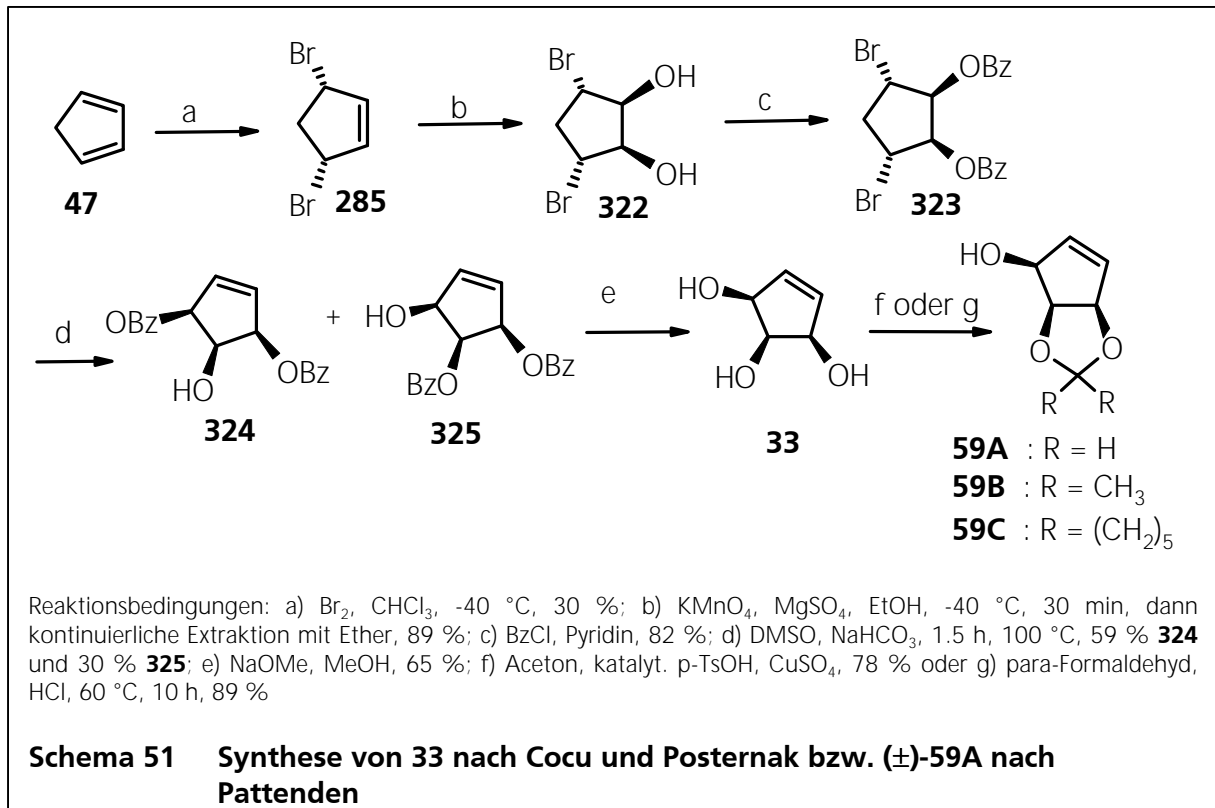
II.6.1. Racemische Synthesen

Die ersten racemischen Synthesen von 4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon ((\pm) -**58**) gehen auf die Arbeiten von Cocu und Posternak zurück, die 1972 veröffentlicht wurden ^[243g,243h] (Schema 50). Cocu nutzte das als Ethylenglykolketal geschützte Cyclopentenon **317** ^[301] als Startmaterial. Die allylische Bromierung von **317** produzierte das instabile Allylbromid **318**, das sofort mit Kaliumpermanganat *cis*-dihydroxyliert wurde. Das vicinale Diol **319** wurde als O-Isopropylidenketal geschützt und nach Dehydrobromierung von **320** und Ketalsspaltung 4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (**58**) erhalten.

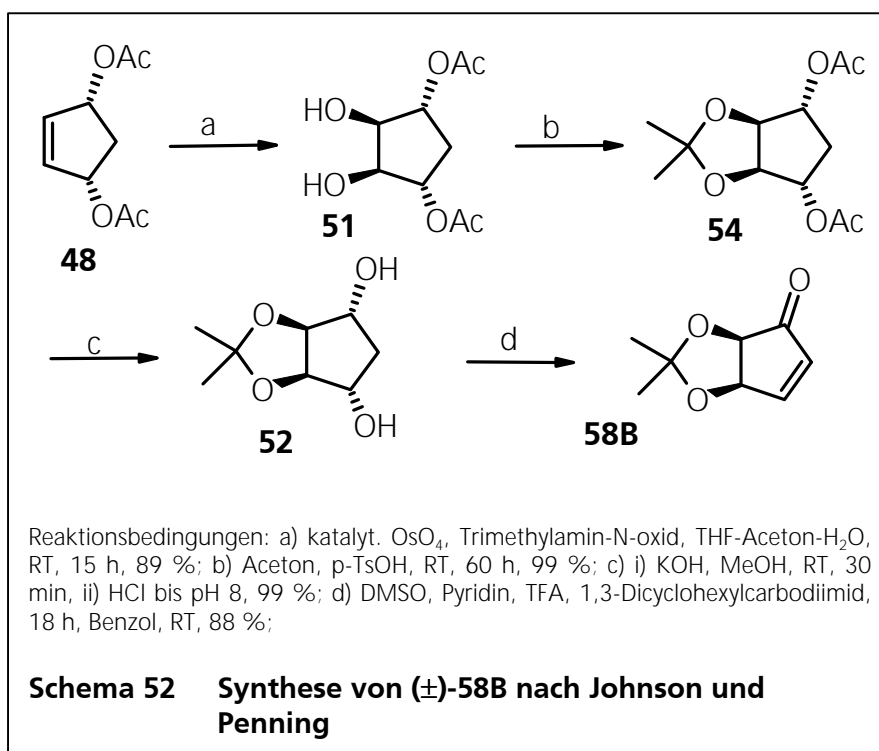


Über fünf Stufen erhält man in ca. 43 % Rohausbeute das gewünschte Produkt **58B**.

Cocu und Posternak ^[243e] veröffentlichten 1970 eine Synthese des Triols **32** (Schema 51). Die Bromierung von Cyclopentadien (**47**) erfolgt größtenteils unter *cis*-1,4-Addition. Nach Dihydroxylierung von **285** mit Kaliumpermanganat werden die freien OH-Funktionen benzyliert und **323** in wasserfreiem DMSO mit NaHCO₃ zu **324** und **325** umgesetzt. Nach Abspaltung der Benzoatschutzgruppen wurde in 12 % Gesamtausbeute **33** erhalten. Pattenden ^[302a,302b] nutzte diesen Zugang in seiner Synthese der Cyclopentantetrol-Einheit von Funiculosin.



Die racemische Synthese von (±)-**58B** wurde von Johnson in einer vorläufigen Mitteilung 1986^[266a] und mit experimentellen Vorschriften 1988 veröffentlicht^[266b] (Schema 51). Auch in dieser Synthese wurde billiges Cyclopentadien (**47**) als Startmaterial verwendet, das durch Photooxygenierung zu *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol umgesetzt wird (siehe Schema 43). Johnson folgt dem



Konzept einer von Deardorff kurz zuvor publizierten Methode, welcher das Enon (+)-**58B** in enantiomerenreinen Form dargestellt hat^[283b]. In der racemischen Synthese von (±)-**58B** (Schema 52) wurde das Diacetat **50** mit Osmiumtetroxid (katalytisch) und N-Methylmorpholin-N-oxid als Oxidationsmittel^[303] osmyliert.

Das vincinale Diol wurde als Isopropylidenketal geschützt und die Acetatschutzgruppen verseift. Das 1,3-Diol **52** konnte unter Pfitzner-Moffatt-Bedingungen ^[304] in racemisches 4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (\pm)-**58B** überführt werden. Andere Oxidationsmethoden sind für diesen letzten Schritt nicht geeignet.

Ein Nachteil dieser Methode ist der im größeren Maßstab nicht einfache Zugang des durch Photooxygenierung erhältlichen **50**. Ein großer Vorteil dieser Synthese liegt in der Produktisolierung der ersten Stufen, die auf Destillation und Kristallisation beruhen. Auf der letzten Stufe ist eine chromatographische Reinigung des Enons **58B** erforderlich. Dieser Prozeß ist im größeren Maßstab durchführbar.

II.6.2. Enantioselektive Synthesen

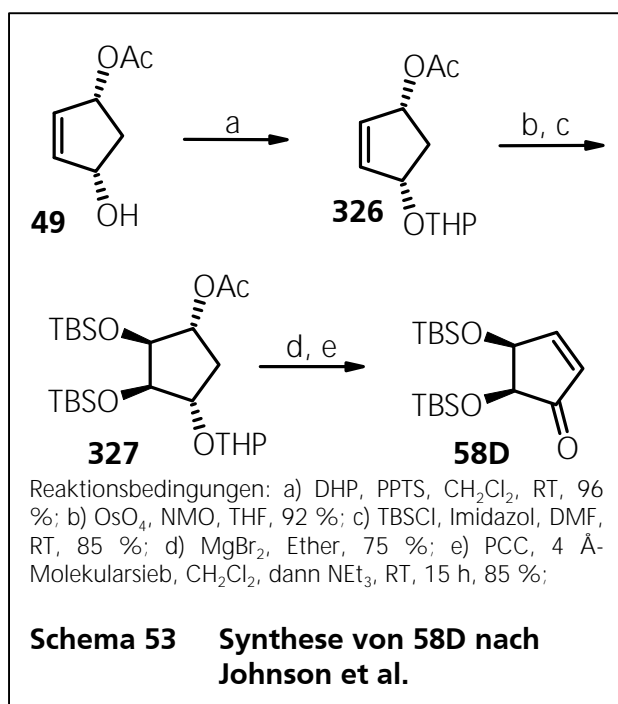
II.6.2.1. Synthesen des (+)-Enantiomeren

Die erste enantioselektive Synthese von (+)-**58** wurde von Deardorff publiziert ^[283b], die der enzymatischen Asymmetrisierung von **50** folgt. Eine weitere Synthese von (+)-**58B** beruht auf der von Johnson veröffentlichten Racematspaltung von (\pm)-**58B** ^[266a,266b].

Die von Johnson zur Racematspaltung von Ketonen eingeführten optisch aktiven Sulfoximine ^[305a,305b] sind zwar kommerziell erhältlich, doch in Anbetracht des hohen Preises und der benötigten Mengen wäre eine vierstufige Synthese aus Methylphenylsulfon ^[306] und Trimethyloxonium-

tetrafluoroborat und eine Racematspaltung mit (+)-Camphersulfonsäure notwendig gewesen ^[305c,305d]. Bei diesem Verfahren würde jeweils ca. 50 % des wertvollen N,S-Dimethylphenylsulfoximins als auch des Enons (\pm)-**58B** durch die beiden Racemattrennungen verloren gehen.

Die in Schema 53 gezeigte Synthese eignet sich je nach Ursprung des Monoacetates **49** sowohl für racemische, als auch enantiomerenreine Synthesen von **58B**. Das mono-Acetat **49** ist in racemischer Form durch Palladium-katalysierte Epoxidöffnung von **280** mit Essigsäure (vgl. Schema 47), als auch nach Asymmetrisierung (vgl. Tabelle 2, Tabelle 3)

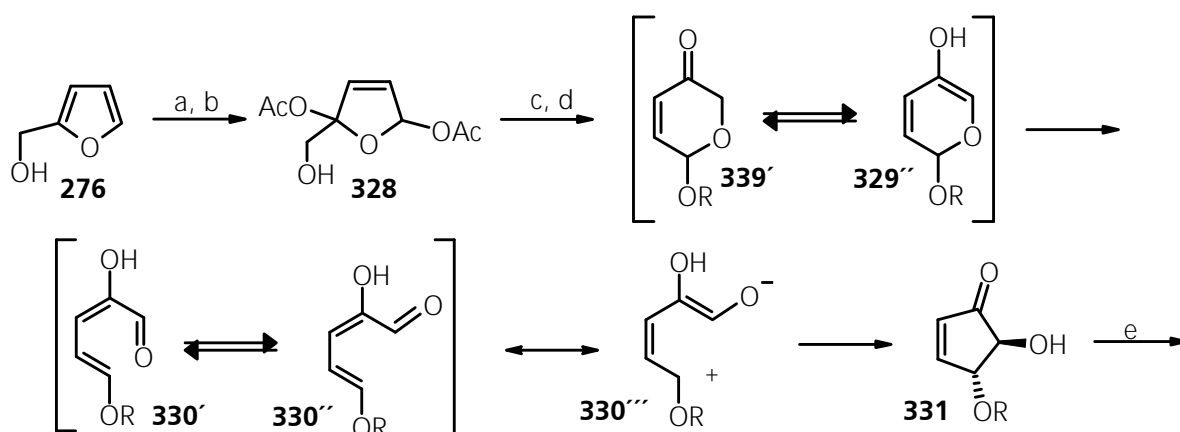


von **48/50** in enantiomerenreiner Form mit *Pseudomonas cepacia* lipase erhältlich. Zwanenburg^[343a] verfolgte diesen Syntheseweg, über den das enantiomerenreine mono-Acetat (+)-**49** aus **50** durch Asymmetrisierung mit PPL dargestellt wird. Die in Schema 53 angegebene Synthese wurde von Johnson publiziert^[266d]. Um die Aufarbeitung nach der Osmylierung zu erleichtern, wurde die freie OH-Funktion in **49** als THP-Ether geschützt. Die Oxidation im letzten Schritt der enantioselektiven Synthese wurde von Johnson hier mit PCC beschrieben. Im Gegensatz dazu erfolgte die Oxidation in der Synthese des O-Isopropyliden-Analogons nach Jones-Oxidation^[266b]. Zwanenburg^[343a] konnte jedoch diese Vorschrift nicht in den von Johnson publizierten Ausbeuten (95 %) anwenden und gab eine Ausbeute von 35 % an. In späteren Synthesen^[266c,266d] von **58** setzt Johnson dann ebenfalls PCC als Oxidationsmittel ein.

Die Verwendung der tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppe in **58D** anstelle der O-Isopropylidenschutzgruppe kann zur Epimerisierung der Konfiguration des α -ständigen C-Atoms an der Carbonylgruppe genutzt werden. Johnson synthetisierte auf diesem Weg *trans*-4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (**331**).

Auch Hirama et al.^[307] stellten eine enantiomerenreine Synthese von *trans*-4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon vor (**331**).

Die von Caddick^[308] publizierte Synthese von *trans*-4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (**331**) nutzt die von Hoffmann^[309] beschriebene Ringkontraktion von 6-Alkoxy-2,3-dihydro-6H-pyran-3-onen (**329**) unter dem Einfluß von Lewis-Säuren. Diese Reaktion entspricht einer intramolekularen Aldoladdition von **330'''** zu **331**, läßt sich aber ebenso als electrocyclischer Ringschluß (Nazarov-Reaktion, vgl. Schema 41) formulieren.

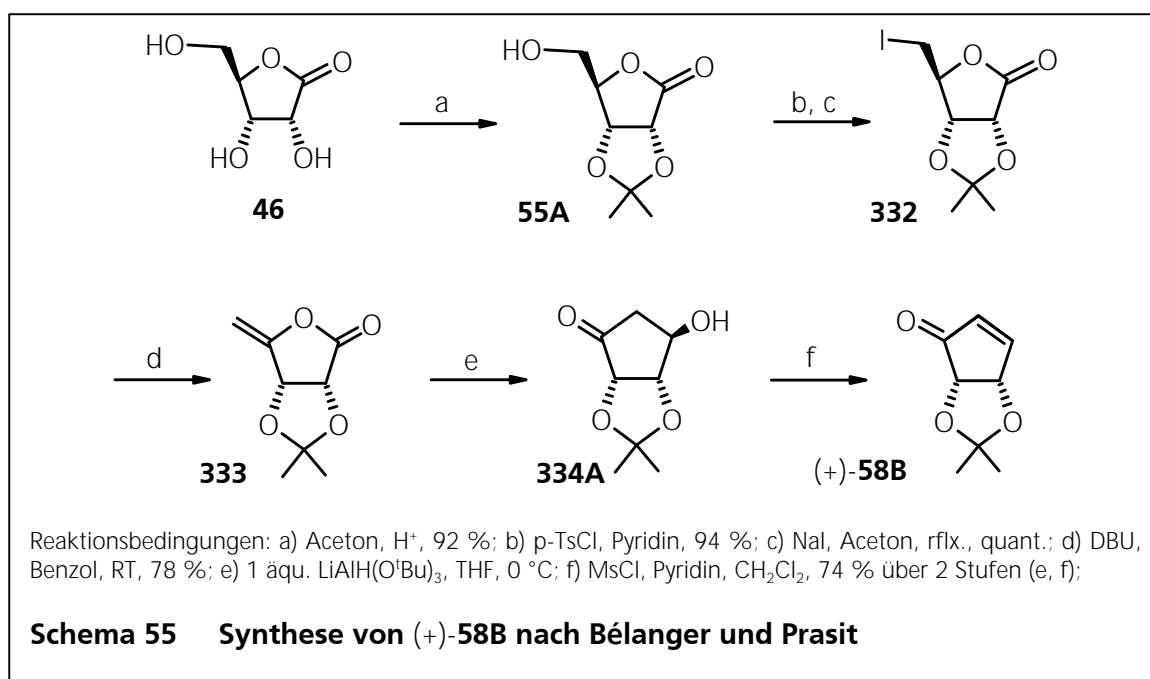


Reaktionsbedingungen: a) NBS, NaHCO₃, H₂O, 0 °C, 92 %; b) Ac₂O, Pyridin, 0 °C, 67 %; c) katalyt. SnCl₄ oder ZnCl₂-Etherat, R-OH, CH₂Cl₂, RT, ca. 60 %; d) 5 mol-äqu. NEt₃, DMF, 80 °C, 75-85 %; e) Racematspaltung, siehe Literatur [309c];

Schema 54 Synthese von *trans*-4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon **331**

Die Cyclisierung verläuft allerdings mit höheren Ausbeuten, wenn Triethylamin als Base in DMF^[308] angewandt wird. Der Mechanismus einer intramolekularen Aldoladditionsreaktion ist wahrscheinlicher. Die Synthese von 6-Alkoxy-2,3-dihydro-6H-pyran-3-onen (**329**) aus Furfurylalkoholen wurde von Achmatowicz und Zamojski^[310] beschrieben. *trans*-4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon (**331**) ist auf diesem Weg auch enantiomerenrein durch Racematspaltung zugänglich. Auffallend ist die hohe Stereoselektivität der intramolekularen Aldoladdition, die Bildung des *cis*-Dihydroxyisomeren wird nicht beobachtet.

Ein Zugang durch ex-chiral-pool Synthese von (+)-**58B** ist von Bélanger und Prasit^[311] veröffentlicht worden:



D-Ribono- γ -lacton (**46**) wurde als chirales Startmaterial verwendet und als 2,3-O-Isopropylidenketal (**55A**) geschützt. Dieses wurde nach Tosylierung und Iodierung mit DBU in das Enollacton **333** überführt. Nach Reduktion zum Lactol wird dieses durch das basische Milieu zum β -Hydroxycyclopentanon **334A** cyclisiert. Diese Cyclisierung - als Fujimoto-Belleau-Reaktion^[312] bekannt - ist eine gut dokumentierte Reaktion zum Aufbau von Cyclohexenonen aus cyclischen Enollactonen. Diese 5-(*enolendo*)-*exo*-trig Cyclisierung ist nach den Baldwin-Regeln^[337] nicht bevorzugt, jedoch ist hier die Cyclisierung von **333** zu **334A** auf den Einfluß des komplexierten Aluminiums zurückzuführen. (+)-**58** ist somit über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von ca. 50 % zugänglich.

Die Umwandlung von Kohlenhydraten in Cyclopentanone und Cyclohexenone ist eine etablierte Methode zum Aufbau hoch funktionalisierter 5- und 6-gliedriger Carbacyclen^[313]. Versuche von

Ferrier ^[314], Cyclopentanone aus C-6-Bausteinen in einer ähnlichen 5-(*enolendo*)-*exo*-tet Cyclisierung unter dem Einfluß von Quecksilber(II)-ionen durchzuführen, schlugen fehl. Statt dessen wurden mit hoher Ausbeute in einer 6-(*enolendo*)-*exo*-trig-Cyclisierung Cyclohexanone gebildet. Dieses Ergebnis entspricht den Baldwin-Regeln ^[337].

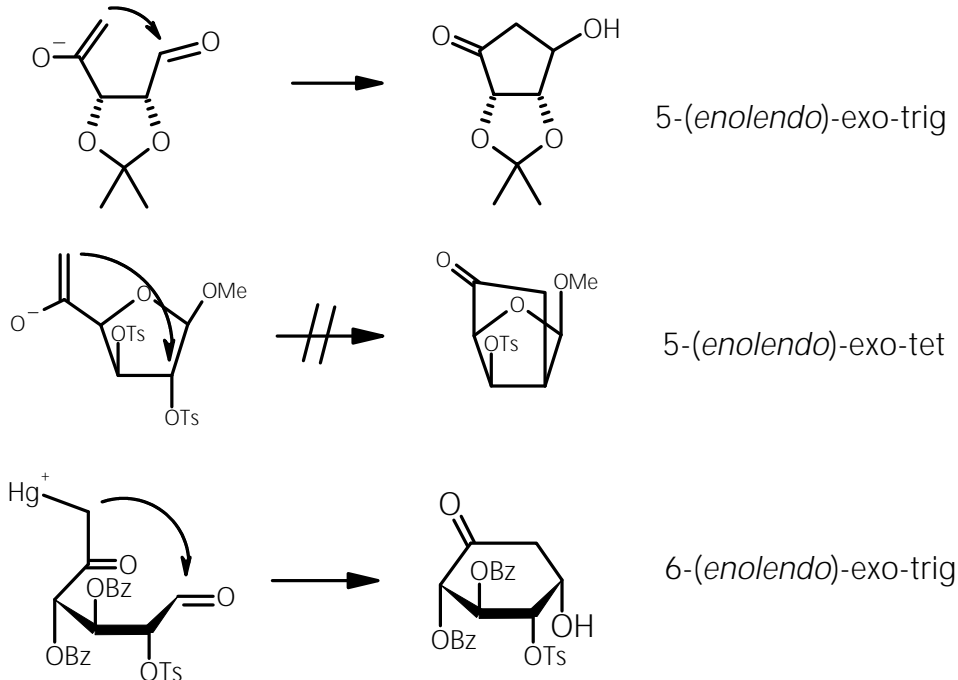
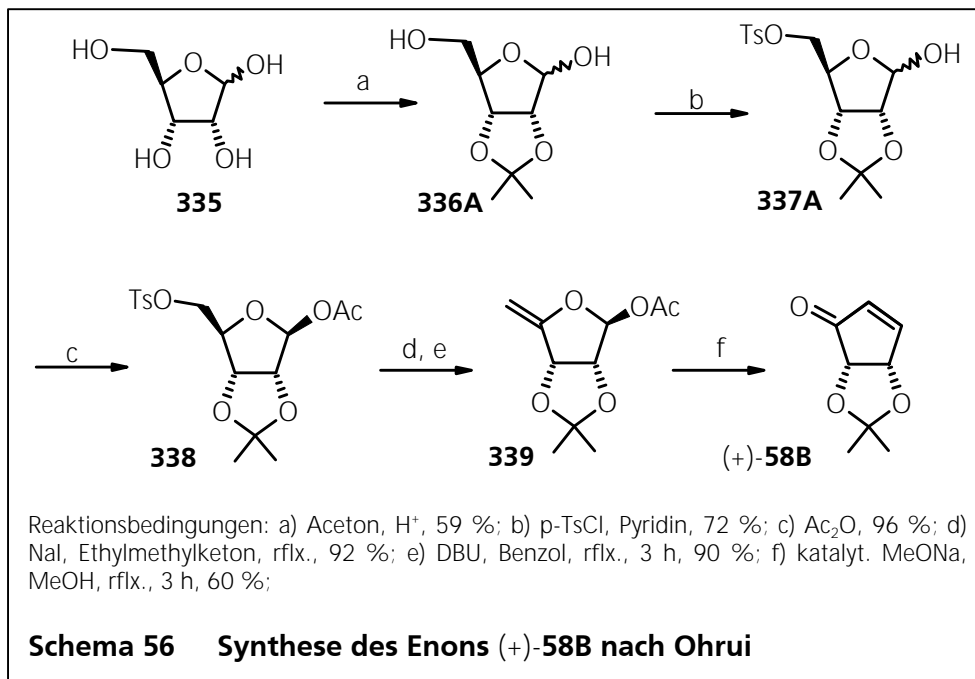


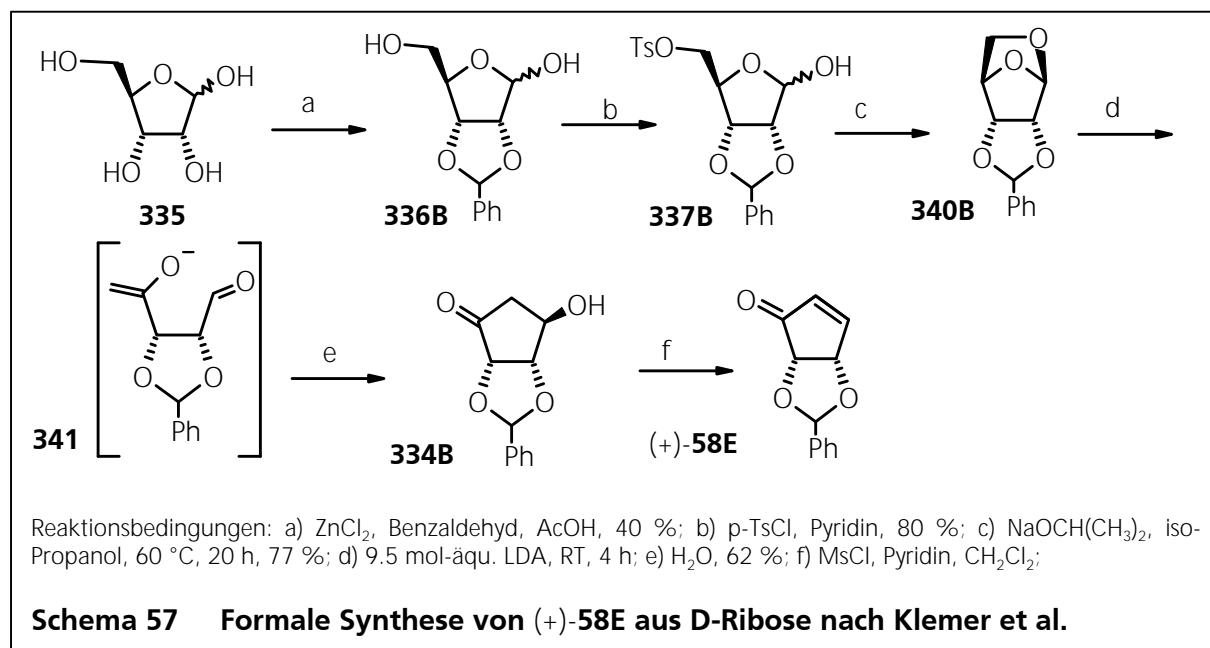
Abbildung 4 Cyclisierungen unter Berücksichtigung der Baldwin-Regeln

In einer von Ohruï publizierte Synthese von (+)-**58B** wurde D-Ribose (**335**) als Synthon genutzt ^[315]. D-Ribose wurde nach Hughes ^[316] zum 2,3-O-Isopropylidenketal **336A** ketalisiert und dieses



Enollactol **339** eliminiert. Bei Behandlung von **339** mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat in Methanol erhielt man (+)-**58B** (Gesamtausbeute über 6 Stufen 20 %).

Die Instabilität von **337** ist durch die intramolekulare Substitution des Tosylats durch die freie Hydroxylgruppe am anomeren Zentrum bedingt ^[317b]. Unter Baseneinfluß erfolgt die Bildung von 1,5-Anhydro-2,3-O- β -D-ribofuranosen wie **340B** aus **337B** in hohen Ausbeuten ^[317a].



Diese Reaktion wurde von Klemer et al. genutzt, um Cyclopentanole zu synthetisieren ^[318]. Durch die Arbeit von Klemer (Schema 57) ist eine formale Synthese von (+)-**58** gelungen. Als Intermediat der LDA vermittelten Öffnung von **340B** tritt der Ketoaldehyd **341** (als Enolat) auf. Dieses Zwischenprodukt tritt auch in der Synthese von Bélanger und Prasit oder Ohrui auf. Das Produkt der Aldoladdition **334B** kann durch wäßrige Aufarbeitung abgefangen werden und ist das 2,3-O-Benzylidenanalogon zu **334A**, das gemäß Bélanger und Prasit formal in **58E** umgewandelt werden könnte.

Einige Nachteile dieser Synthesen sind bereits auf den ersten Stufen erkennbar.

Obwohl Kiso und Hasegawa ^[319a] in ihren Synthesen hohe Ausbeuten am thermodynamisch stabilsten Produkt - der 2,3-O-Isopropyliden-D-ribofuranose (**336A**) (91 % unter kinetischer Kontrolle (DMP, p-TsOH, DMF, RT) - berichten, erhalten Gelas und Horton ^[319b] ebenfalls unter kinetischen Bedingungen (Isopropenylether, p-TsOH, DMF, RT) hauptsächlich das kinetisch stabilste Produkt 3,4-O-Isopropyliden-D-ribofuranose (**342**) (ca. 40-50 % Ausbeute). Morgenlie beobachtete die Bildung von **336A** in 17 % ^[319c] unter kinetischen Bedingungen (wasserfreies CuSO_4 ohne Säurezusatz, zur Katalisierung vgl. auch ^[320]). Barton ^[321] wandte die ursprüngliche Variante

von Hughes ^[316] an (Aceton, *p*-TsOH) und berichtete die Bildung von **336A** in 78 % (gegenüber 59 % von Hughes). Auch 1,2-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranose (**343**) tritt als Produkt bei der Ketalisierung mit Aceton auf ^[316, 319b]. Nach Levene und Stiller ^[322] erhält man bei der Ketalisierung von Ribose (Aceton, H₂SO₄) unter anderem auch **340A** und **344** (vgl. auch ^[317a, 319b]). Abgesehen von den zu erwartenden geringen Ausbeuten an den gewünschten Ketalen eignet sich D-Ribose wegen ihres hohen Preises hinsichtlich einer ökonomische Synthese nicht als Startmaterial.

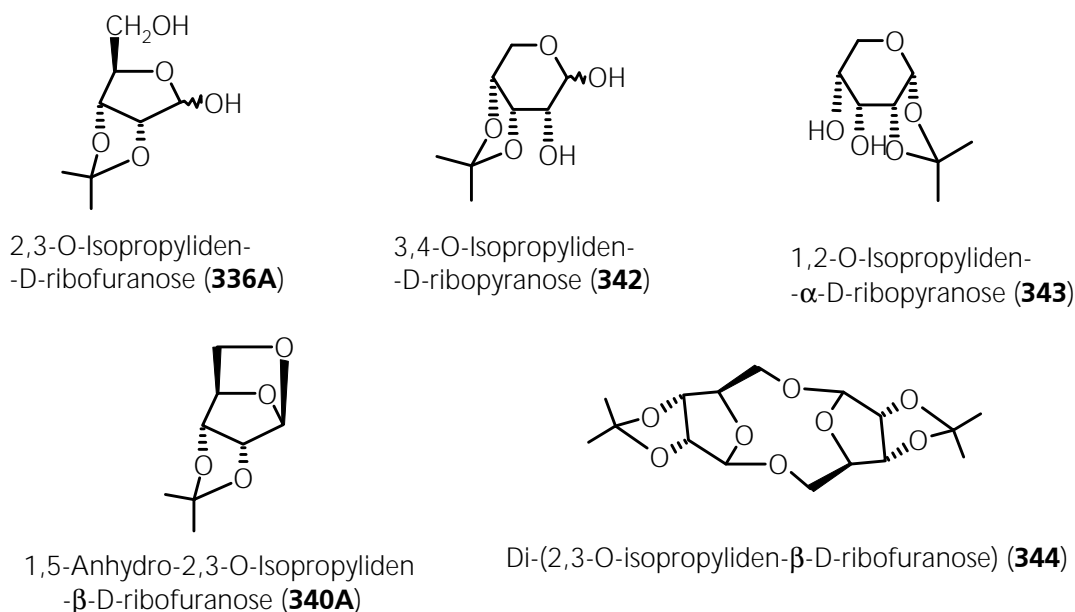


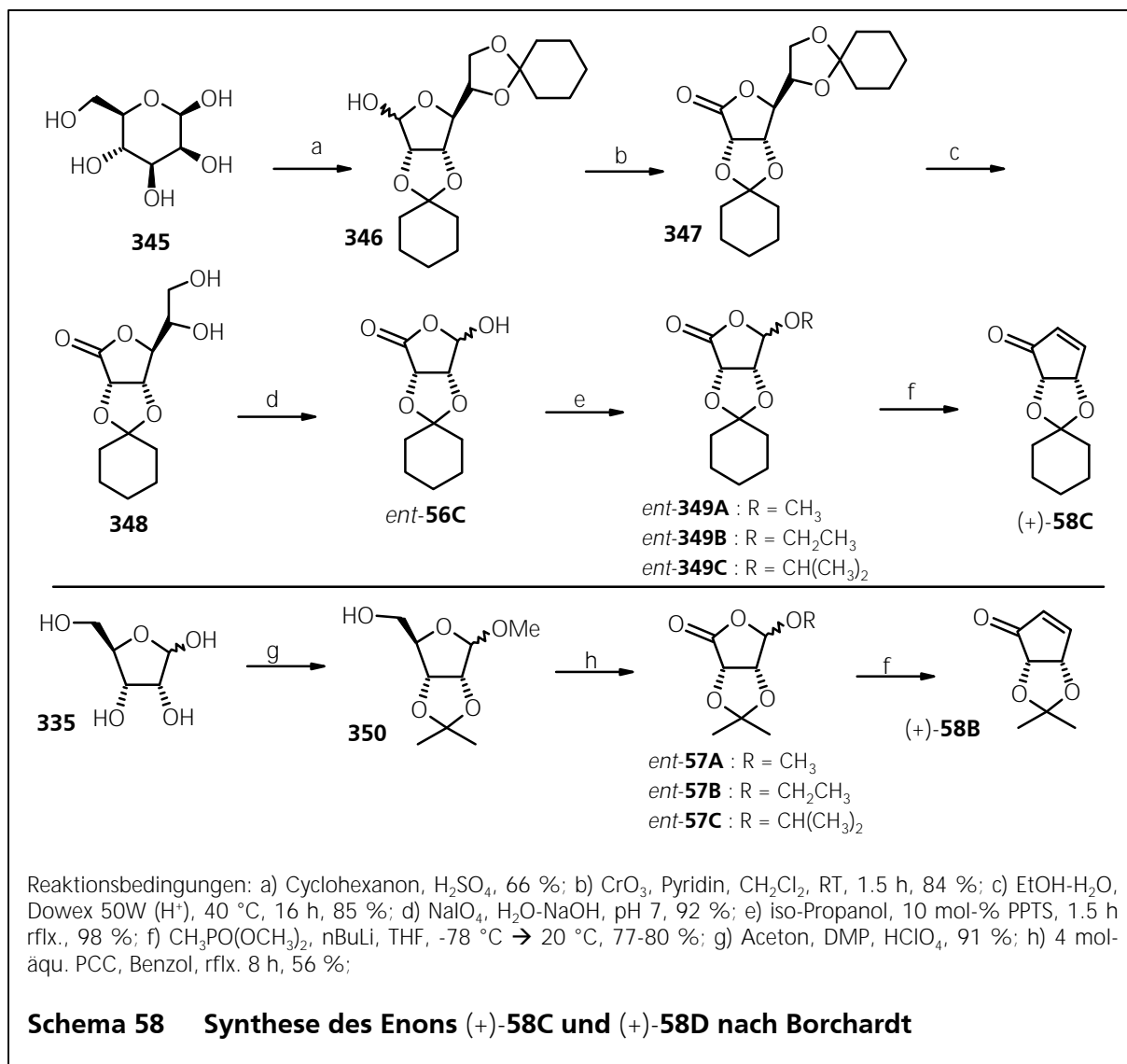
Abbildung 5 Formeln der O-Isopropylidenketale von D-Ribose

Bei der Acetalisierung mit Benzaldehyd treten entsprechende O-Benzylidenacetale auf, die gewünschte 2,3-O-Benzyliden-D-ribofuranose (**336B**) ist nur in geringer Ausbeute erhältlich ^[317c, 323], hauptsächlich bildet sich ein Gemisch von Di-O-benzylidenacetalen ^[324] (Übersicht ^[320]).

In den von Borchardt entwickelten Synthesen wurden D-Mannose (**345**) bzw. D-Ribose (**335**) als ex-chiral-pool Synthone genutzt. Diese Zucker können zum Schlüsselsynthon D-Erythruronolacton/-glycosid (*ent*-**56**/*ent*-**57**) abgebaut werden.

Die erste Synthese nutzte D-Mannose (**345**) als chirales Startmaterial, die als Di-O-cyclohexylidenlactol **346** ^[325] geschützt wurde. Das Lactol **346** konnte mit Collins-Reagenz ^[160] zum Lacton **347** oxidiert werden. Selektive Abspaltung der terminalen Cyclohexylidenschutzgruppe und anschließende Glycolspaltung erzeugte D-Erythruronolacton (*ent*-**56C**) ^[326a]. In einer weiteren Synthese von Borchardt wurde D-Ribose (**335**) mit Dimethoxypropan in das bekannte 2,3-O-Isopropyliden-D-ribofuranosemethylglycosid (**350**) ^[327] umgewandelt. Die Behandlung von *ent*-**350** mit vier Moläquivalenten PCC in siedendem Benzol ^[328] produzierte in 57 % Ausbeute D-Erythruronolactonmethylglycosid (*ent*-**57A**) ^[326b]. Auch *ent*-**56C** kann durch Glycosidierung in das

Glycosid *ent*-**349C** überführt werden. Ausgehend von D-Mannose (**345**) erhielt Borchardt das gewünschte Cyclopentenon in einer Gesamtausbeute von ca. 33 % über 6 Stufen bzw. von 40 % über 3 Stufen ausgehend von D-Ribose (**335**).

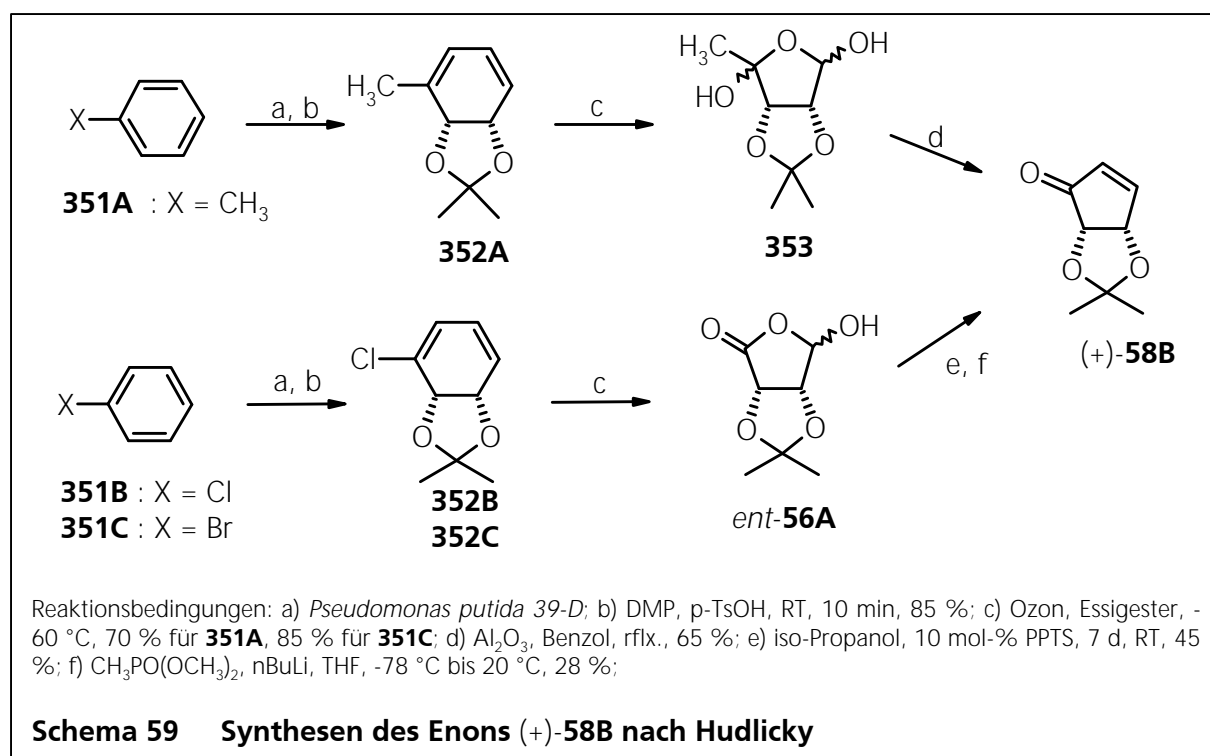


Schlüsselschritt in Borchardt's Synthesen ist die Tandem-Cyclisierung von Erythruronsäureglycosiden mit dem Anion des Methanphosphonsäuredimethylesters. Diese Tandem-Cyclisierung ist in ähnlicher Form als Fujimoto-Belleau-Reaktion ^[312] bekannt. Fried et al. ^[329] wendeten Lithiummethyl dimethylphosphonat bzw. Methyltriphenylphosphoran als C-1-Baustein für die Cyclisierung von Enollactonen zur Synthese von Cyclohexenonen erstmals an. In einer späteren Arbeit japanischer Autoren ^[330] wurde das von Corey ^[331] eingeführte lithiierte Wittig-Analogon zu einer ähnlichen Cyclisierung verwendet.

Hudlicky ^[332] nutzte in seinen Synthesen von (+)-**58C** die enantioselektive Oxidation von Aromaten mit einem mutierten Stamm von *Pseudomonas putida* oder eines geklonten Stammes von

Escherichia coli JM109 (pDTG601) aus. Die erhaltenen chiralen Bausteine werden in vielfältiger Weise in enantiospezifischer organischer Synthese^[333] und in Kohlenhydratsynthesen^[334] genutzt.

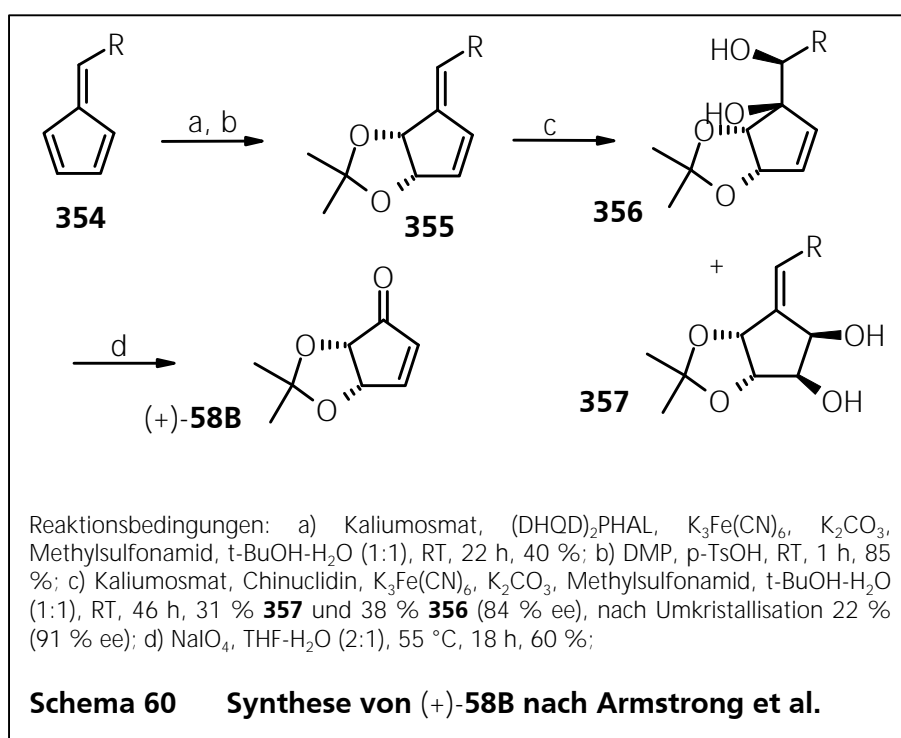
Die vicinalen Diole können als Isopropylidenketale geschützt durch Ozonolyse weiter umgesetzt werden. In ca. 60-70 % Ausbeute sind die Zuckerbausteine **353** oder *ent*-**56A** zugänglich. Cyclisierungen zu (+)-**58B** erfolgen entweder durch intramolekulare Aldolkondensation oder intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion. Beide Varianten zeigten in Hudlicky's Händen unerwartete Probleme. In einer Mitteilung räumt Hudlicky ein, daß die intramolekulare Aldoladdition von **353** oft wegen der nicht reproduzierbaren Bereitung des für die Cyclisierung verwendeten



Aluminiumoxids problematisch sei^[335]. Eine andere Arbeitsgruppe berichtete über ähnliche Probleme bei der intramolekularen Aldolkondensation zur Bildung von Cyclopentenonen^[336]. Als Hauptgrund dieser Schwierigkeiten gilt einerseits die konformative Freiheit des intermediär gebildeten Ketoaldehyds, aber auch die Dehydratisierung des Hemiacetals **353**, die stark von der Aktivität des Katalysators abhängt. Nach den Regeln von Baldwin^[337] ist diese 5-(*enolendo*)-*exo*-trig Cyclisierung nicht bevorzugt (vgl. Abbildung 4, Seite 81). Die Arbeit von Klemer (vgl. Schema 57) zeigt, daß der gewünschte Carbocyclus nur gebildet werden kann, wenn der intermolekulare Angriff eines externen Nucleophils zugunsten der intramolekularen Aldoladdition zurückgedrängt wird (hier die Öffnung von **340B** durch die nicht nucleophile Base LDA). Die Arbeiten von Ohruï und Klemer zeigen an den erzielten Ausbeuten an, daß die Cyclisierung zum Cyclopentenon schwierig ist.

Hudlicky präsentierte eine alternative Synthese von **58B**. Ozonolyse von *cis*-Chlorbenzoldiol **352B** bzw. *cis*-Brombenzoldiol **352C** lieferte nach Aufarbeitung jeweils das D-Erythruronolacton ent-**56A**, das nach Borchardt zu (+)-**58B** cyclisiert wurde. Diese Alternative wirft Probleme bei der Glycosidierung mit Isopropanol von ent-**56A** zu ent-**57C** auf. Diese Schwierigkeiten wurden auch in dieser Arbeit beobachtet. Die von Borchardt an dem 2,3-O-Cyclohexylidenketal ent-**56C** beschriebene Methode der Glycosidierung ist nicht geeignet, die Glycosidierung des 2,3-O-Isopropylidenketals ent-**56A** in guten Ausbeuten zu erreichen (siehe Kapitel III.3).

Neben diesen Schwierigkeiten ist der hohe Preis der chiralen Bausteine aus der mikrobiellen aromatischen Dihydroxylierung ein großer Nachteil. Darüber hinaus wird das für die geplante Synthese unbrauchbare (+)-Enantiomere produziert.

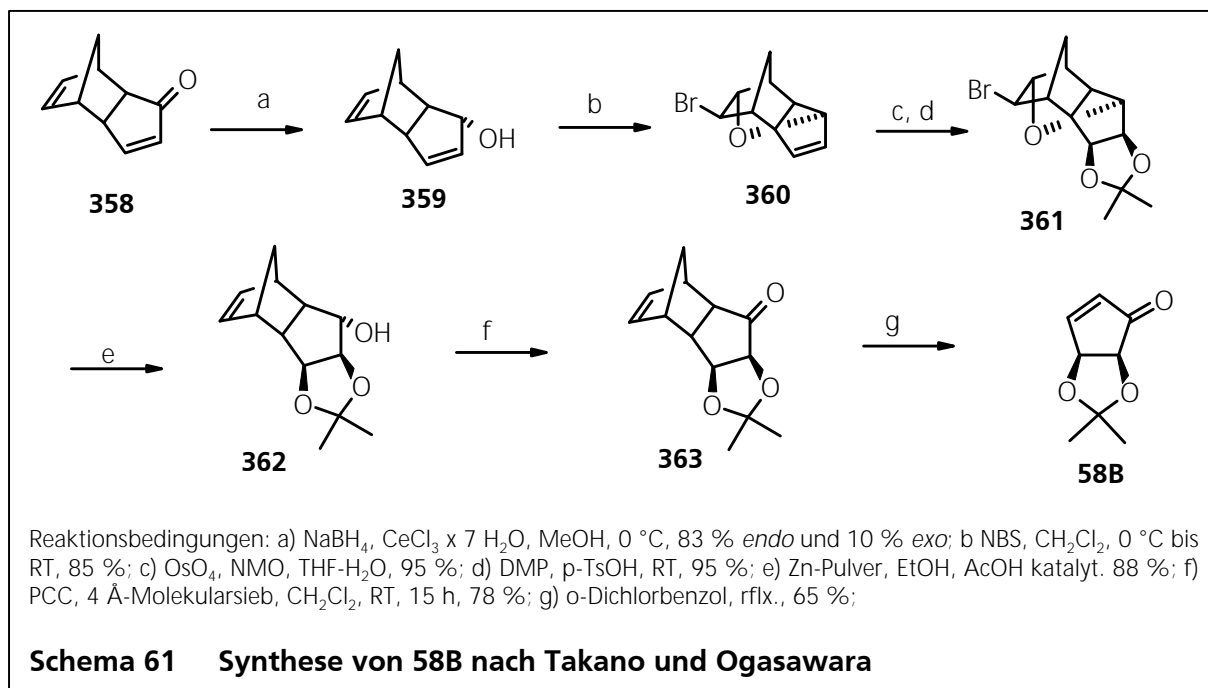


Schema 60 zeigt eine Synthese von (+)-**58B** (Armstrong et al. [338]), die auf der asymmetrischen Dihydroxylierung [339] von Fulvenen beruht. Fulvene sind leicht durch Kondensation von Cyclopentadien (**47**) mit aliphatischen Aldehyden [340] in großen Mengen zugänglich. Asymmetrische Dihydroxylierung an Cyclopentadien (**47**) und Fulvenen wurde erstmals von Sharpless [252] beschrieben. Nachteilig ist die geringe Ausbeute der osmylierten Produkte **355** und **356**, sowie der geringe ee von ca. 80 %, der durch Umkristallisation auf der Stufe von **356** auf 91 % ee zu Lasten der Ausbeute erhöht werden kann. Die Gesamtausbeute läßt zu wünschen übrig.

Eine von Takano und Ogasawara [341f] publizierte Synthese von (+)-**58B** ist in Schema 61 abgebildet. Der benötigte Baustein Ketodicyclopentadien **358** ist sowohl in racemischer als auch enantiomerenreiner [342,343] Form zugänglich.

Reduktion der Carbonylgruppe in **358** und anschließende Halocyclisierung mit NBS produzierte den Tricyclus **360**. Dieser Schritt dient der Einführung einer intramolekularen „Schutzgruppe“ für eine der beiden Doppelbindungen und erlaubt deren Differenzierung.

Die verbleibende Doppelbindung wurde osmyliert und nach Schutz des vincinalen Diols die erste Doppelbindung wieder freigesetzt. Durch Reaktion von **361** mit Zinkpulver wird die Halolactonisierung wieder rückgängig gemacht (Boord-Reaktion).



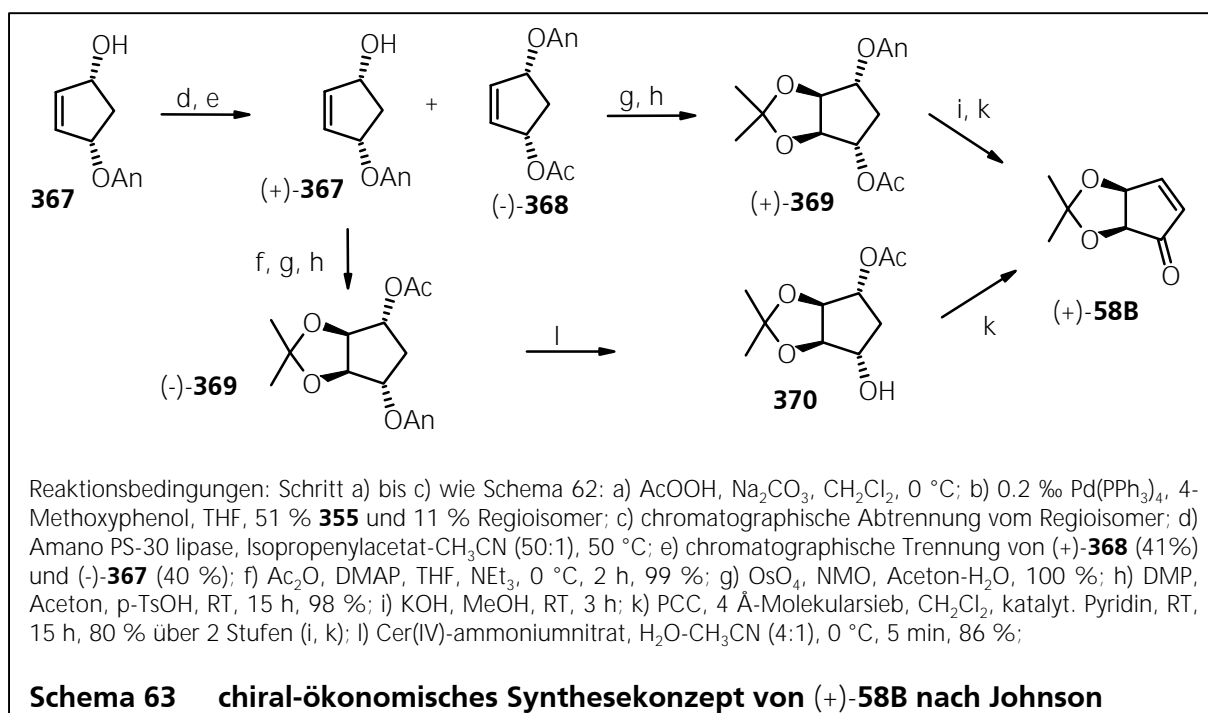
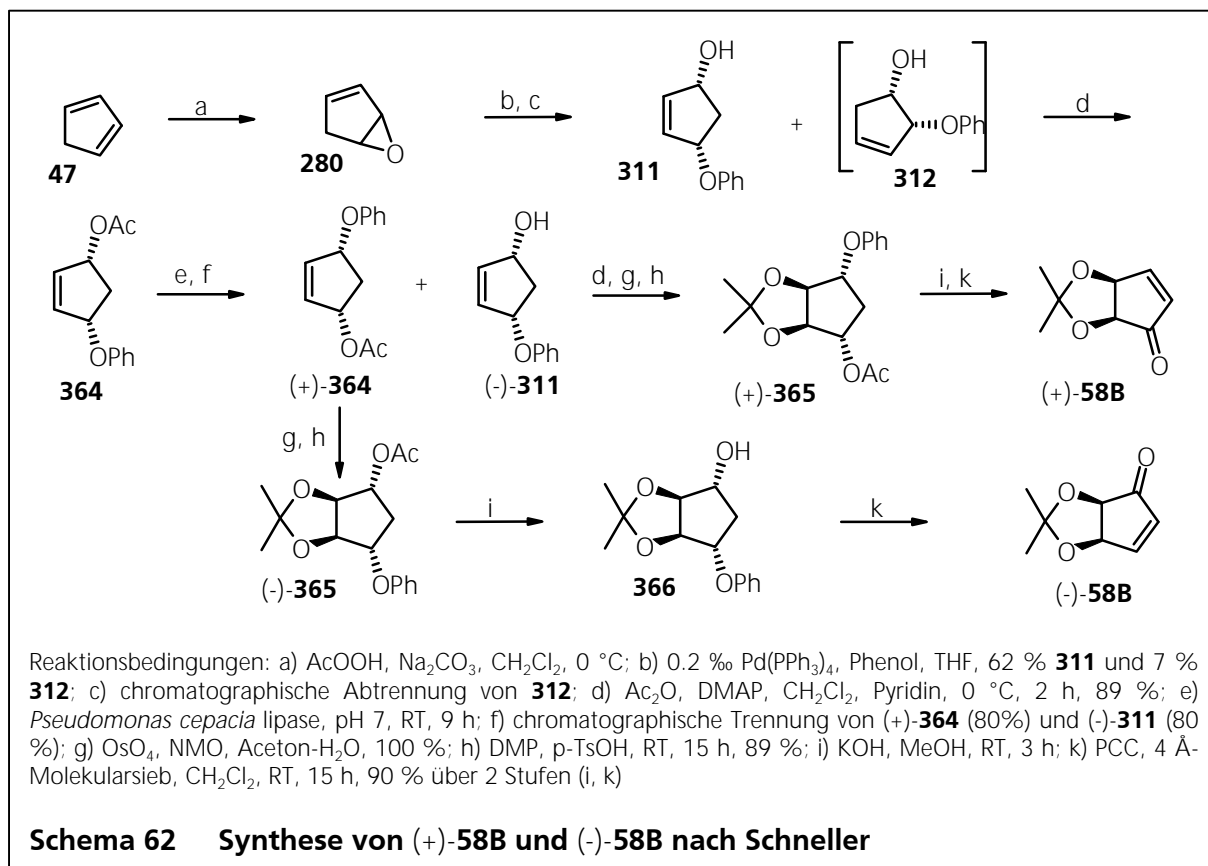
Der sekundäre Alkohol **362** konnte zum Keton oxidiert werden und wurde in einer retro-Diels-Alder-Reaktion zum gewünschten Zielmolekül **58B** umgesetzt. Die hohe Stufenzahl macht diese Synthese für präparative Zwecke nicht attraktiv.

Eine leistungsfähige Synthese von (+)-**58B** und (-)-**58B** wurde 1993 von Schneller et al. publiziert^[265] (Schema 62). Die Palladium-katalysierte Epoxidöffnung von 3,4-Epoxycyclopenten (**280**) mit Phenol erzeugt (\pm)-**311**, das durch Acetylierung durch *Pseudomonas cepacia* lipase (Amano PS-30) einer enzymatischen Racematspaltung ausgesetzt wurde. Gemäß den Stufen in Schema 62 wurden die enantiomerenreinen Bausteine (-)-**311** und (+)-**364** in (+)-**58B** und (-)-**58B** übergeführt. Die Gesamtausbeute an (+)-**58B** und (-)-**58B** beträgt etwa 41 % über acht Stufen. Nachteil dieser Synthese ist, daß 50 % des nicht gewünschten (+)-Antipoden gebildet wird, bereinigt beträgt die Ausbeute also etwa 20 % über acht Stufen.

Johnson^[266c] verkürzte die Synthese von Schneller und De Clercq um eine Stufe, da bereits eine Lipase-katalysierte Acetylübertragung von Isopropenylacetat auf (\pm)-**367** durchgeführt wurde.

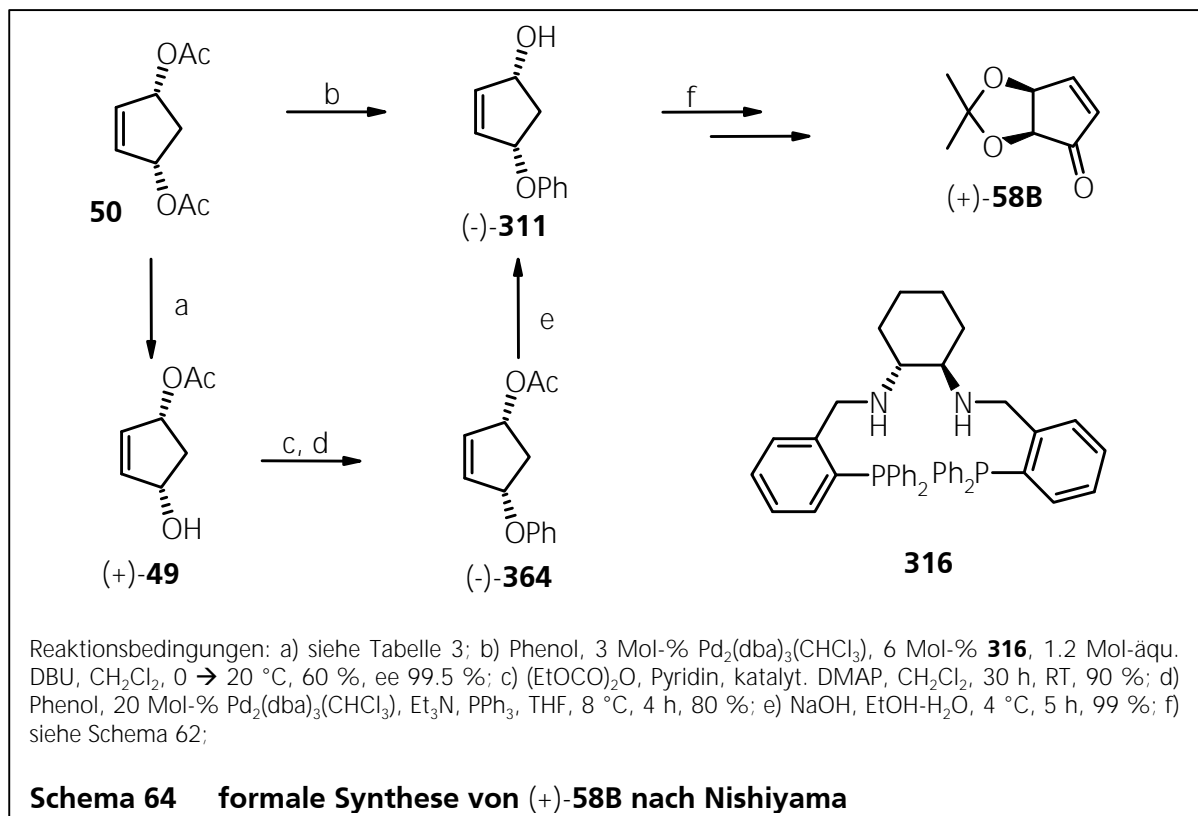
Durch Verwendung von Anisol statt Phenol konnte Johnson eine chiral-ökonomische Synthese von (+)-**58B** ^[266c] erzielen. Die Anisylschutzgruppe erlaubt eine Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen durch oxidative Abspaltung mit Cer(IV)-ammoniumnitrat ^[344].

Das nicht erwünschte (-)-**367** wurde durch enantiodivergente Transformierung (vgl. Schema 61) in das gewünschte Enantiomer (+)-**58B** umgewandelt ^[266]. Die Gesamtausbeute an (+)-**58B** wurde dadurch etwa verdoppelt.



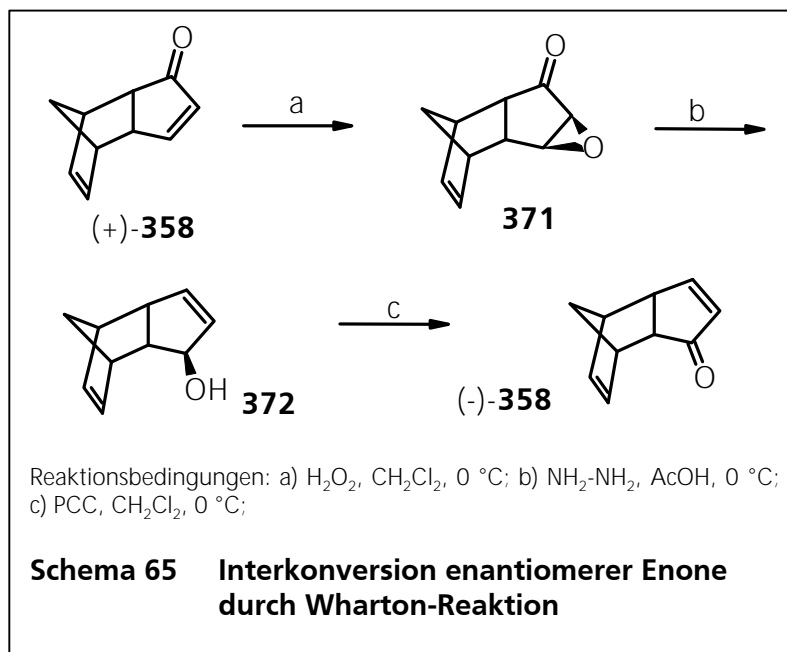
Eine neuere Arbeit von Nishiyama et al. ^[345] (Schema 64) zeigt zwei alternative Synthesen von (-)-**364**, das gemäß Schema 62 in (+)-**58B** überführbar wäre.

Auch die Verwendung von (+)-**49** als Edukt ist vorteilhaft, da es leichter als das Enantiomere auf enzymatischen Wege zugänglich ist. Die Asymmetrisierung von **50** mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Alkylierung unter dem Einfluß des chiralen Liganden **316** besticht vor allem durch die erreichte hohe optische Reinheit von > 99.5 %. Dieser Weg sollte bei Produktion von größeren Mengen allerdings auch sehr kostenintensiv sein. Durch Verwendung von *ent*-**316** sollte ein Zugang zu (-)-**58** möglich sein.



II.6.2.2. Synthesen des (-)-Enantiomeren

Die prinzipielle Möglichkeit der Interkonversion von (+)-**58** in (-)-**58** durch die Wharton-Reaktion^[346,347] - eine durch Hydrazin initiierte Umlagerung von α,β -Epoxidketonen - bietet eine Synthesvariante von (-)-**58** an. In Veröffentlichungen von Takano und Ogasawara^[342e,342f,348] (Schema 61) ist die Interkonversion von (+)-**358** in (-)-**358** durch die Wharton-Reaktion



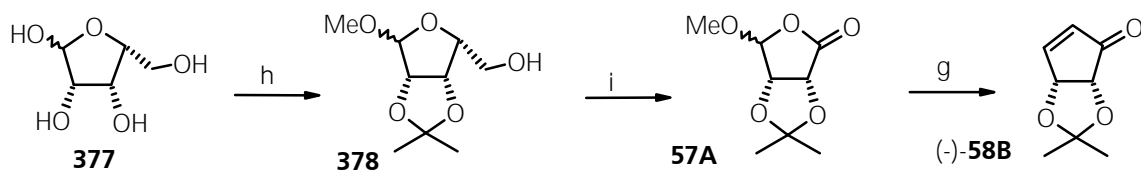
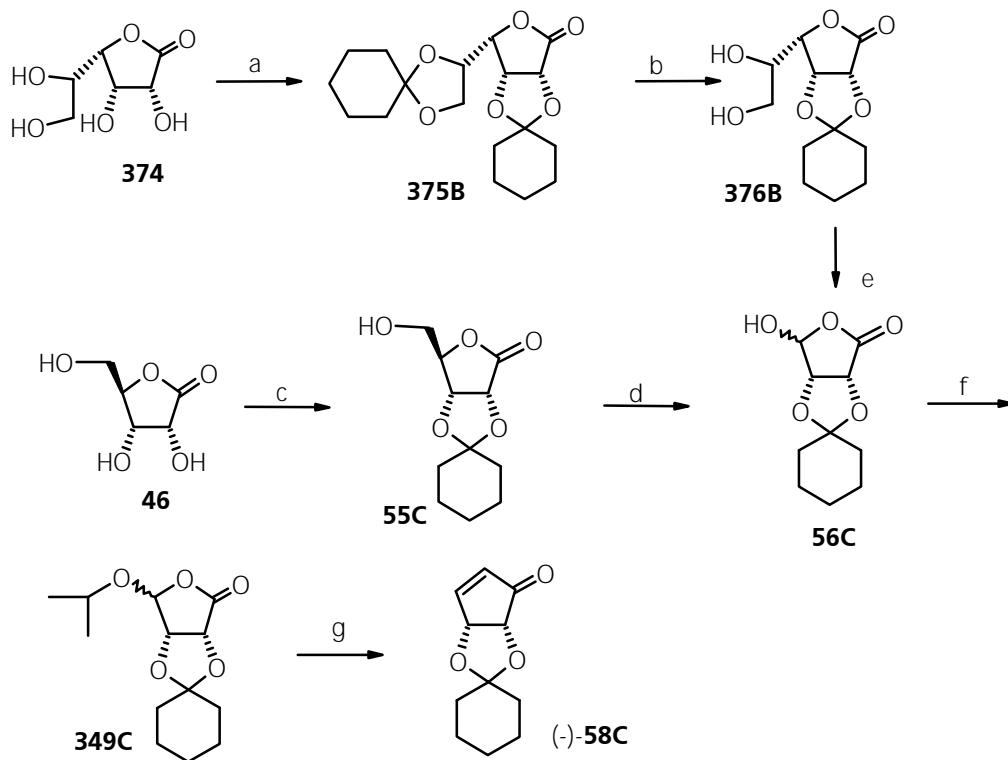
beschrieben. Damit existiert eine formale Synthese von (-)-**58** durch Wharton-Reaktion. Eine direkte Umwandlung von (+)-**58** in (-)-**58** dagegen ist noch nicht beschrieben worden. Diese Interkonversion von **358** wurde von Garland et al.^[349] und Zwanenburg^[343a] beschrieben, doch ist die Gesamtausbeute dieser Sequenz gering.

Die Epoxidierung an **58** mit Wasserstoffperoxid ist von Reymond et al. beschrieben worden und liefert ausschließlich das β -Epoxid^[350]. Somit bietet die Wharton-Reaktion einen Zugang zu dem konfiguratv einheitlichen exocyclischen Allylalkohol **373** an, der anderweitig schwerer zugänglich wäre (vgl. Schema 69, Seite 95).

Ebenso wie die Synthesen des Antipoden, sind ex-chiral-pool Synthesen für (-)-**58** entwickelt worden.

In einer von Barton^[321] publizierten Synthese von (-)-**58B** wurde D-Ribose (**335**) als chirales Syntheton genutzt. Schlüsselschritt der Synthese ist eine radikalische Cyclisierung eines Tellurides. In weiteren Schritten wurde (-)-**58B** erhalten. Diese Synthese ist wegen der hohen Stufenanzahl für präparative Zwecke nicht attraktiv.

Die von Borchardt entwickelten ex-chiral-pool Synthesen starten von D-Ribono- γ -lacton (**46**), D-Gulono- γ -lacton (**374**) oder D-Lyxose (**377**).



Reaktionsbedingungen: a) Cyclohexanon, Dowex (H⁺), Benzol, reflux. 6 h, 51 %; b) Dowex (H⁺), EtOH, 45 °C, 16 h, 51 %; c) Cyclohexanon, FeCl₃, 89 %; d) 1 mol-äqu. NaIO₄, H₂O, pH 7 mit NaOH, 78 %; e) 2 mol-äqu. NaIO₄, H₂O, pH 7 mit NaOH, 88 %; f) iso-Propanol, 10 mol-% PPTS, reflux. 1.5 h, 99 %; g) CH₃PO(OCH₃)₂, nBuLi, THF, -78 °C bis 20 °C, 80 %; h) Aceton, DMP, HClO₄, 91 %, i) 4 mol-äqu. PCC, Benzol, reflux. 8 h, 56 %;

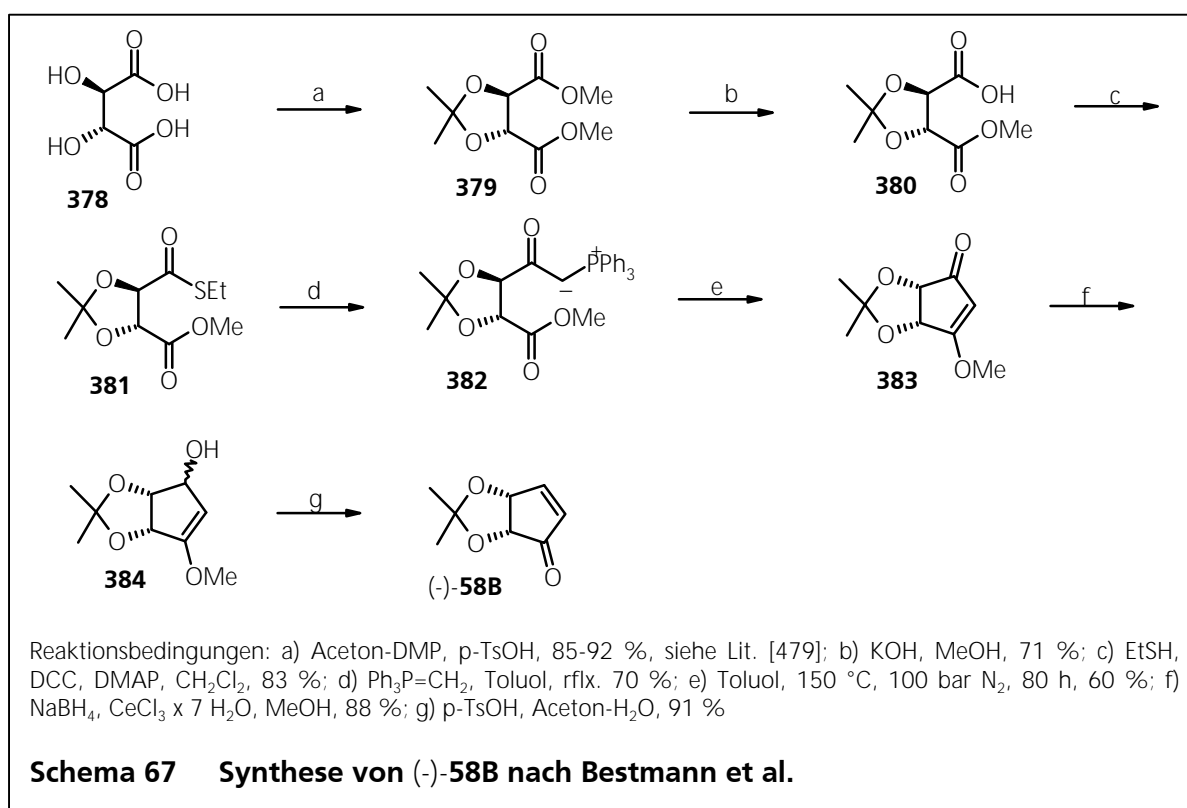
Schema 66 Synthese von L-Erythruronolacton 56C und (-)-58 nach Borchardt

46 wurde als 2,3-O-Cyclohexylidenketal **55C** geschützt und nach der von Vasella^[351] beschriebenen Methode der Glycolspaltung in das L-Erythruronolacton **56C** übergeführt. Borchardt publizierte wegen der nicht mehr kommerziellen Verfügbarkeit von D-Ribono- γ -lacton eine weitere ex-chiral-pool Synthese zu (-)-**58**, die sich im Schlüsselbaustein **56C** treffen^[326c]. Schema 66 zeigt die Umsetzung von D-Gulonolacton (**374**) zu dem Diketal **375B**, das selektiv entschützt wurde. Das Monoketal **376B** konnte mit zwei Äquivalenten Natriummetaperiodat zum L-Erythruronolacton **56C** abgebaut werden. Den selben Zugang zu (-)-**58B** wählte auch Sano^[352] unter Verwendung der entsprechenden O-Isopropylidenketale **375A** und **376A**.

Die in Schema 66 gezeigten Synthesen sind analog zu den schon erwähnten Synthesen des (+)-Antipoden.

Auch D-Lyxose (**377**) wurde als chiraler Baustein in einer Synthese von (-)-**58** eingesetzt ^[326b]. D-Lyxose (**377**) kann in einem Schritt in das 2,3-O-Isopropyliden-D-lyxomethylglycosid (**378**) überführt werden, welches nach einer Glycolspaltung mit PCC ^[328] das 2,3-O-Isopropyliden-L-erythruronomethylglycosid (**57A**) ergibt. Nach Glycosidierung von **56C** wurde **349A** mit dem Anion des Methanphosphonsäuredimethylesters zu **58C** cyclisiert.

Die in Schema 67 angegebene - von Bestmann publizierte ex-chiral-pool Synthese von (-)-**58B** - beinhaltet als Schlüsselschritt die intramolekulare Wittig-Reaktion an der Estercarbonylgruppe von **382** zu **383**. Obwohl die Synthese billige natürliche L-Weinsäure (**378**) als chirales Startmaterial nutzte, erfordert die Bildung des Carbocyclus drastische Bedingungen. Viertägiges



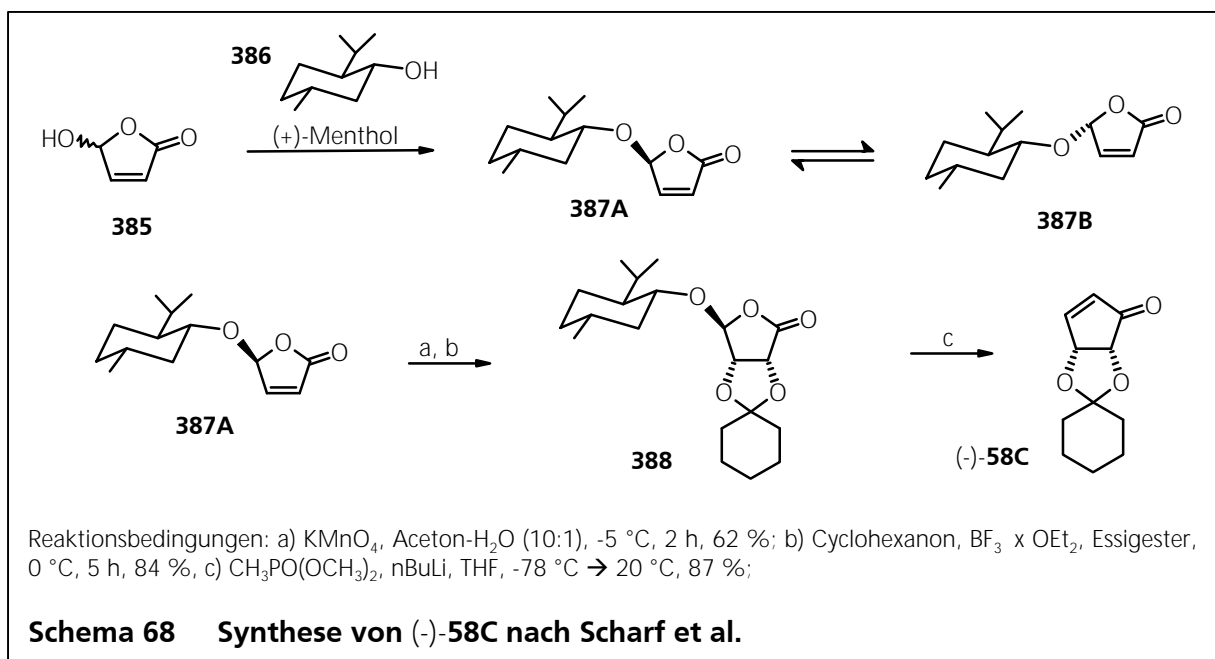
Erhitzen von **382** in Toluol bei 150 °C und 110 bar Druck liefert in 60 % Ausbeute den gewünschten Carbocyclus. Die intramolekulare Cyclisierung durch Wittig-Reaktion an einer Estercarbonylgruppe ist mit einer Inversion der Konfiguration an dem α -Kohlenstoffatom (C-3) zum β -Ketophosphoran verbunden. Bestmann vermutete in der ersten Publikation ^[353a], daß die Inversion am α -Kohlenstoffatom (C-4) zur Carboxylatgruppe erfolgt. Obwohl eine Wittig-Reaktion an Estercarbonylgruppen sehr selten ist, ermöglichen besondere entropische Bedingungen diese Reaktion in intramolekularen Fällen ^[154a,154c]. Genauere Untersuchungen ^[353b] ergaben, daß unter den drastischen Bedingungen Epimerisierung bei **382** an C-3 erfolgt. Reduktion von **383** mit DIBAH oder unter Luche-Bedingungen ^[482] erzeugte **384**. Etherspaltung durch Säurekatalyse und

Allylumlagerung erzeugte den Zielbaustein **58B**. Dieser Syntheseweg wurde von Bestmann zu Synthese von Aristeromycin^[353c] und Neplanocin^[353d] verwendet.

Weitere Synthesemöglichkeiten von (-)-**58B** sind die schon erwähnte Racematspaltung von Ketonen mit Hilfe optisch aktiver Sulfoximine^[305], die von Johnson et al. entwickelt und an (±)-**58B** erfolgreich angewandt wurde^[266a,266b].

Eine von Mash^[354a] entwickelte Synthese ist der von Cocu und Posternak^[243g,243h] beschriebenen racemischen Synthese von (±)-**58** konzeptionell ähnlich. Anstelle des Ethylenglykolketals wird ein homochirales Ketal aus 1,4-O-Dibenzyl-D-threit und Cyclopent-2-enon (**195**) eingesetzt^[354c] (vgl. Schema 50). Die Diolkomponente 1,4-O-Dibenzyl-D-threit^[479] kann aus unnatürlicher D-Weinsäure (ent-**378**) in ca. 60 % Ausbeute über vier Stufen hergestellt werden^[354b]. Die Gesamtausbeute an (+)-**58B** und (-)-**58B** betrug 17 % bzw. 13 % über 6 Stufen. Nachteilig an diesen Synthesen ist die nicht erwünschte Produktion auch des Antipoden und der geringen Gesamtausbeute.

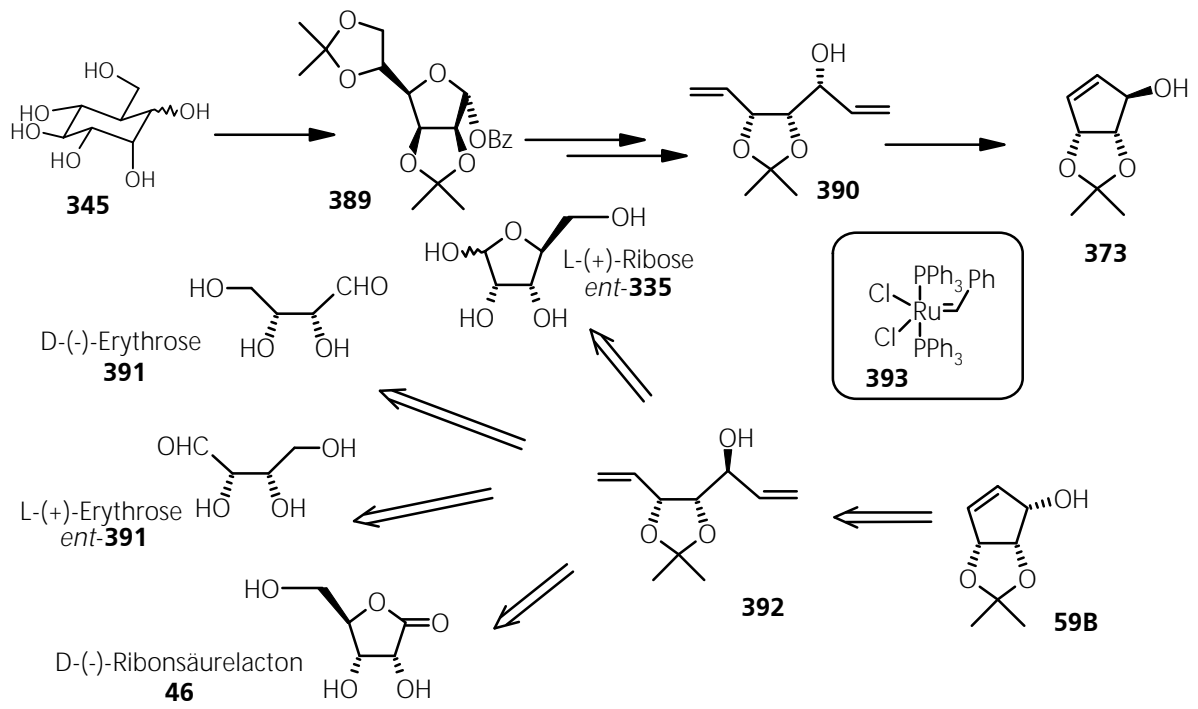
Auch die kürzlich von Scharf publizierte Synthese von **58** (Schema 68)^[355] beinhaltet Schritte, die nicht mit hohen Ausbeuten verlaufen. (5S)-5-((+)-Menthyloxy)-2(5H)-furanon (**387A**) wurde mit Kaliumpermanganat *cis*-dihydroxyliert und das vicinale Diol geschützt. Die Cyclisierung zum Carbocyclus (-)-**58C** erfolgte nach der von Borchardt beschriebenen Methode, die von Scharf angegebene Ausbeute für diesen Schritt muß bezweifelt werden. Leider läßt auch die Ausbeute der *cis*-Dihydroxylierung mit KMnO_4 zu wünschen übrig. Es ist anzunehmen, daß die katalytische Osmylierung mit OsO_4 wegen des elektronenarmen Olefins nicht mit befriedigender Ausbeute abläuft. Dem stöchiometrischen Einsatz von OsO_4 steht aber dessen hoher Preis entgegen.



387A ist durch eine kinetisch dynamische Racematspaltung ^[356] von 2(5*H*)-Hydroxyfuranon (**385**) mit Hilfe von (+)-Menthol (**386**) erhältlich, **385** wiederum aus der Photooxygenierung von Furfural (**109**) oder Furfurylalkohol (**276**) zugänglich ^[357,358,359]. Bei der Umsetzung von **385** mit (+)-Menthol (18 h bei 100 °C) bildet sich ein Diastereomerenverhältnis von 60:40 zugunsten des gewünschten Produktes **387A** aus ^[360,361]. Das im Überschuß vorhandene Diastereomer kristallisiert aus und besitzt nach zweimaliger Umkristallisation eine optische Reinheit von 98 %. Mit der Mutterlauge wiederholt man diesen Prozeß, so daß auf diesem Weg eine theoretische quantitative Ausbeute an **387A** erreichbar ist. Auf weitere Arbeiten mit kinetisch-dynamischer Racematspaltung unter Anwendung einer enzymatischen Racematspaltung an **385** ^[362,363] oder einer katalytisch-kinetischen Racematspaltung mit Hilfe einer durch chirale Aminoalkohole katalysierten 1,4-Addition von Thiolen an 5-Alkoxy-2(5*H*)-furanonen ^[364] sei an dieser Stelle verwiesen.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, daß die von Johnson entwickelte chiral-ökonomische Methode der Synthese von (+)-**58** ^[266c] (siehe Schema 63) prinzipiell nach Vertauschen der Syntheseschritte in der enantiodivergenten Transformation auch dazu geeignet sein sollte (-)-**58** in verbesserter Ausbeute zu erhalten. Dieser Zugang konnte nicht genutzt werden, da die Racematspaltung - wie beschrieben - durch kontinuierliche Gaschromatographie zu überwachen und an einem bestimmten Punkt abubrechen ist, um die gewünschte hohe optische Reinheit für (-)-**367** bzw. (+)-**368** erhalten zu können.

Eine kürzlich erschienene enantiomerenreine Synthese des Allylalkohols **373**, der nach Oxidation auch für eine formale Synthese von (-)-**58B** darstellt, ist von van Boom publiziert worden ^[365]. Schlüsselschritt dieser Synthese ist die Olefinmetathese der acyclischen Vorstufe **390** mit den von Grubbs ^[366] entwickelten Metathese-Katalysatoren **393**. Die Synthese fällt durch ihre hohe Ausbeute (95 %) im Cyclisierungsschritt auf. Van Boom baute **390** in mehreren Schritten aus D-Mannose (**345**) auf. Wegen der hohen Ausbeute der Cyclisierung entfallen bei dieser Synthese alle aus anderen ex-chiral-pool bekannten Schwierigkeiten. Retrosynthetische Betrachtungen führen die mögliche Synthese von (-)-**58** auf die Synthese chiraler Bausteine zurück, die aus D- bzw. L-Erythrose (**391/ent-391**) oder Erythronsäure leicht aufgebaut werden könnten. Solche Synthone sind leicht in großen Mengen zugänglich ^[367,368,369,370,371,372,459,468]. Die in Schema 69 angedeutete Reaktionssequenz sollte deshalb als Alternative für zukünftige Synthesen des Cyclopentenols **59B** ins Auge gefaßt werden sollte.



Schema 69 Synthese von **373** durch Metathese-Reaktion nach van Boom

