

IV. Zusammenfassung und Ausblick

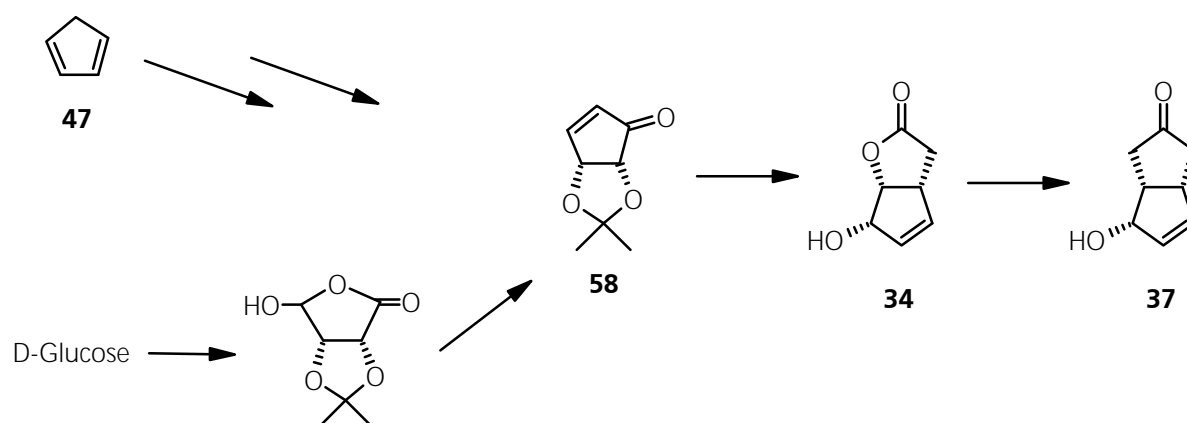
IV.1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Total- als auch formale Synthesezugänge zu Carbacyclinen mit 12α -Konfiguration ausgearbeitet.

Die Arbeit gliedert sich in drei größere Teilbereiche.

- Teil A: Synthese des Cyclopentenons **58** und Folgereaktionen zu iso-Carbacyclin-Vorstufen

Für die geplante Synthese von iso-Carbacyclinen nach dem Konzept (II) (vgl. Einleitung, Schema 9, Seite 23) wurde das Cyclopentenon **58** als Synthesebaustein benötigt. Da **58** als Synthon eine große Bedeutung zukommt, wurden bekannte Synthesen auf ihre Brauchbarkeit in der Praxis getestet und Vor- und Nachteile diskutiert. **58** wurde in dieser Arbeit in chiraler Form durch ex-chiral-pool-Synthese aus D-Glucose hergestellt, in achiraler Form aus Cyclopentadien.

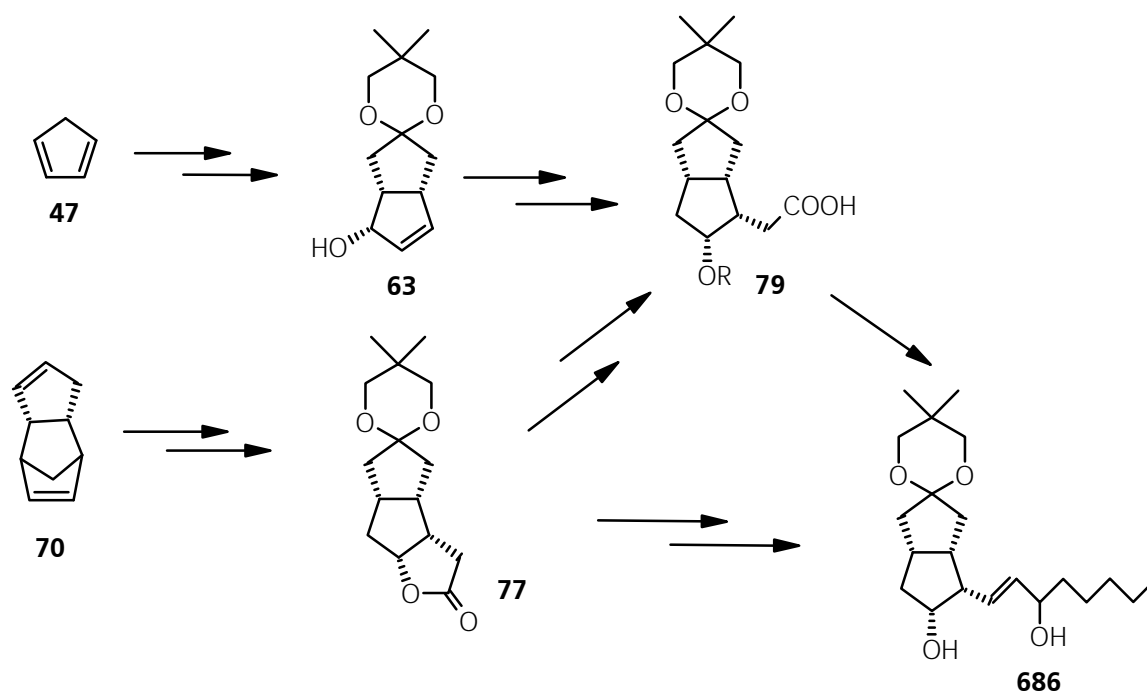


Schema 142

Die Fortführung des Synthesekonzeptes (II) aus dem Cyclopentenon **58** gelang durch stereoselektive Folgereaktionen. Der Aufbau von Isoprostan-Vorstufen konnte durch [3.3]-sigmatrope Umlagerungen an den Allylalkoholen **59** und **63** realisiert werden, jedoch konnte zum Aufbau von iso-Carbacyclin-Vorstufen diese Reaktion an dem Allylalkohol **34** nicht in präparativ nutzbaren Ausbeuten angewandt werden. Durch Palladium-katalysierte Alkylierung eines Allylcarbonat von **34** konnte die Reaktionsfolge des Synthesekonzeptes (II) jedoch erfolgreich fortgeführt werden. Damit konnte ein Zugang zu 12α -konfigurierten Carbacyclinen durch das Konzept (II) aufgezeigt werden.

- Teil B Alternativsynthesen von iso-Carbacyclin-Vorstufen

Ergänzend zu der Synthese von 12α -konfigurierten Carbacyclinen nach Konzept (II), wurden zwei alternative Zugänge zu 12α -konfigurierten Carbacyclinen aufgezeigt. Diese Alternativzugänge wurden racemisch durchgeführt und starten von Cyclopentadien (**47**) bzw. Dicyclopentadien (**70**).



Schema 143

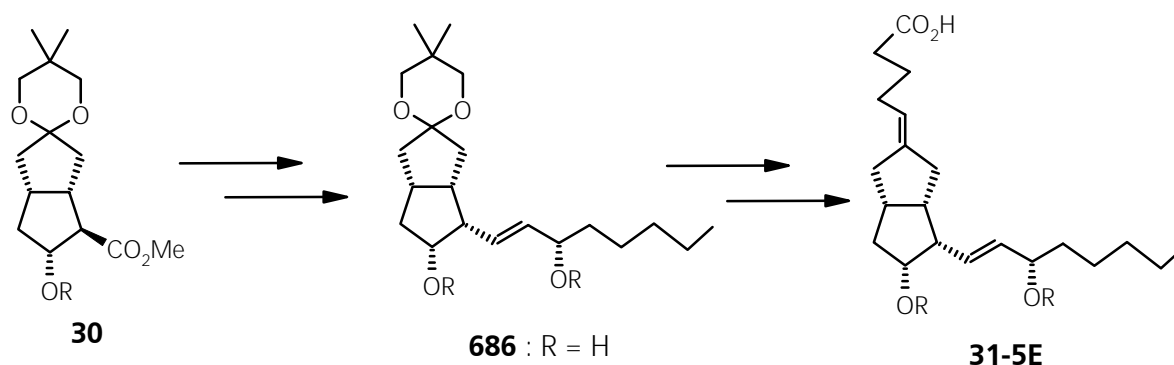
Auf verschiedenen Stufen dieser Alternativsynthese ist eine Asymmetrisierung möglich. Somit können 12α -konfigurierte Carbacycline auch in enantiomerenreiner Form nach diesem Konzept erhalten werden.

Mit der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese des Lactons **77** bzw. der Carbonsäure **79** ist in wenigen Folgeschritten die Synthese von 12α -konfigurierten Carbacyclinen möglich (genauer erläutert auf Seite 214) Diese Folgeschritte sind in ähnlicher Form bereits in bisherigen Prostaglandin- bzw. Carbacyclinsynthesen angewandt worden.

- Teil C Synthesen von enantiomerenreinen Isocarbacyclinen aus dem Bicyclus 30

In Teil C dieser Arbeit (Kapitel III.21) wurde ein Zugang zu 12α -konfigurierten Carbacyclinen über eine Konfigurationskorrektur des bicyclischen Bausteins **30** nach Konzept (I) erfolgreich abgeschlossen (vgl. Schema 7, Seite 21). Da **30** in enantiomerenreiner Form in großen Mengen

bereitgestellt werden kann (vgl. Kapitel II.1), eignet sich die in Schema 144 angedeutete Synthese von **31-5E** auch für entsprechende Derivate in größerem Maßstab.



Schema 144

IV.2. Zusammenfassung (english version), summary

This PhD thesis covers the total synthesis and formal synthesis of isocarbacyclins with 12 α -configuration. This PhD thesis can be separated in three parts.

- Part 1 synthesis of cyclopentenone **58** and following reactions

For the planned synthesis of iso-carbacyclins according to the concept (II) (compare chapter introduction, schem 10, page 23) the building block cyclopentenone **58** was required. Since this synthon **58** has attracted much attention, its known syntheses were tested on reliability in praxis and the advantages and disadvantages were discussed. In this thesis **58** was produced in an ex-chiral-pool synthesis from D-glucose and in non chiral form from cyclopentadiene.

The synthetic concept (II) starting from **58** was continued by stereoselective reactions. To obtain precursors of iso-prostaglandins a [3.3]-sigmatropic rearrangement could be successfully performed on the allylic alcohols **59** and **63**, but the same reaction was unsuccessful with **34** in the production of precursors of iso-carbacyclines. The approach over intermediate **34** to isocarbacyclins could be successfully carried out by a Palladium-catalysed alkylation reaction involving an allylic carbonate derivative of **34**. Thus a formal synthesis of carbacyclins with 12 α -configuration was realised.

- Part 2 alternative synthesis of isocarbacyclins

To investigate other pathways to isocarbacyclins with 12 α -configuration two approaches via cyclopentadiene (**47**) and dicyclopentadiene (**70**) as starting materials were performed. Since an asymmetrisation is possible on various stages of these alternative syntheses, it should be possible to obtain isocarbacyclins with 12 α -configuration in non-racemic form following this concept, too.

In this thesis the synthesis of the lactone **77** and of the carboxylic acid **79** is described. With few further steps the synthesis of isocarbacyclins with 12 α -configuration can be realised. These concluding steps were already realised in known syntheses of prostaglandins and carbacyclins.

- Part 3 synthesis of isocarbacyclins starting from the bicyclic synthon **30**

In this PhD thesis one asymmetric total synthesis of isocarbacyclins with 12 α -configuration was successfully realised with an inversion of the configuration at C-12 at the bicyclic synthon **30** according to the concept (I) (schem 8, page 21). Since the bicyclic synthon **30** can be obtained in large quantities (compare chapter II.1), isocarbacyclins with 12 α -configuration and derivatives of them could be prepared also on a larger scale.

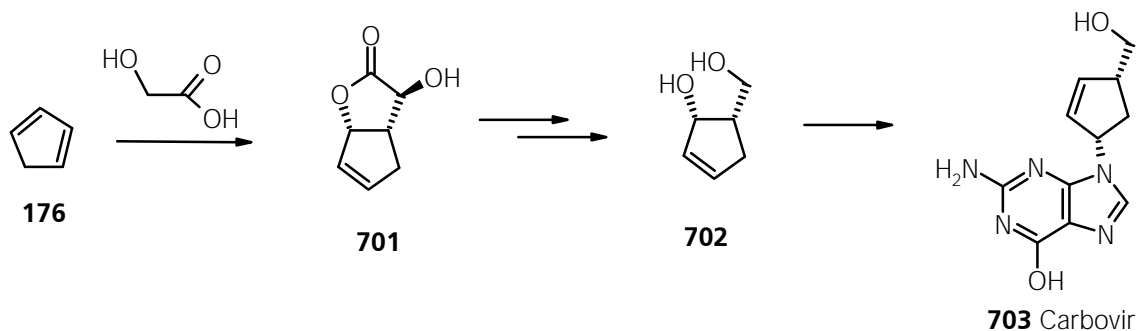
IV.3. Ausblick

Da der Zugang zu **58** in chiraler Form schwierig ist, sollte für zukünftige Synthesen von enantiomerenreinem **58** der in Schema 69, Seite 95 gemachte Synthesevorschlag genutzt werden.

Das in dieser Arbeit als Intermediat auftretende bicyclische Lacton **34** eignet sich als zentraler Baustein für die Synthese von Naturstoffen im besonderen Maße. Das Lactone wie **34** sich als häufige Strukturen in der Natur finden, sowie durch Folgereaktionen an **34** sehr leicht neue Funktionalitäten aufgebaut werden können, kann dieser Baustein noch vielfältig in anderen Synthesen genutzt werden. Aus **34** sollten auch Synthesen von 12 α -konfigurierten Prostaglandinen möglich sein.

Die Palladium-katalysierte Alkylierung an ungesättigten 5-Ring-Lactonen wie **701** hat durch die Nutzung enantiomerenreinen **701** zur Synthese von Revers-Transkriptase-Inhibitoren (Aggarwal

et al. ^[657], Olivo et al. ^[658] und Crimmins ^[659]) in neuester Zeit große Beachtung erfahren. Da **701** u. a. leicht durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Glykolsäure an Cyclopentadien (**47**) zugänglich ist ^[658a], eröffnet dieser Zugang neue Synthesemöglichkeiten zu dieser Substanzklasse.



Schema 145 Synthese von Revers-Transkriptase-Inhibitoren aus **591**

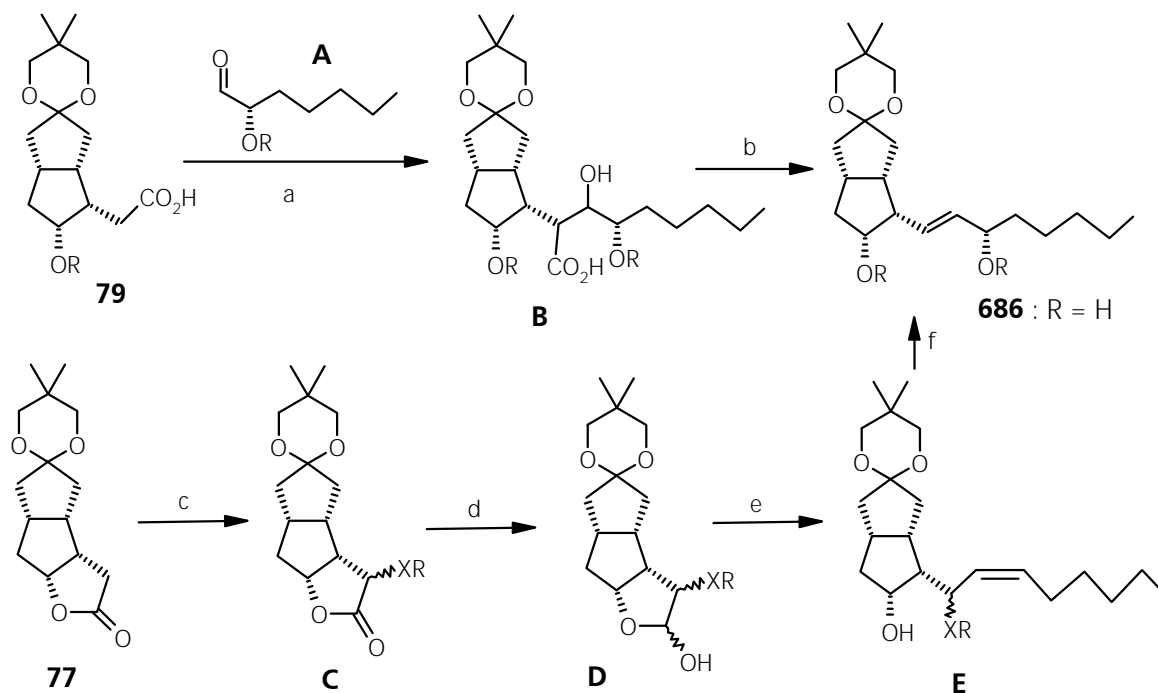
In diesem Zusammenhang ließe sich auch **34** zur Synthese isomerer Revers-Transkriptase-Inhibitoren einsetzen.

Palladium-katalysierte Alkylierungen an cyclischen Allylacetaten wurden auch von Overman in einer Strychnin-Synthese ^[618] oder von Nokami in einer Brefeldin A-Synthese ^[281a] synthetisch genutzt.

Da die in Schema 143 angedeutete abschließende Synthesesequenz zu 12 α -konfigurierten Carbacyclinen bereits mehrfach in Prostaglandin-, Carbacyclin- aber auch Isoprostansynthesen genutzt wurde, stellt der aufgezeigte Zugang eine formale Synthese von 12 α -konfigurierten Carbacyclinen dar.

Die hier gemachten Vorschläge nutzten entweder die Carbonsäure **79** oder das Lacton **77** als Synthone und sollen das Synthesekonzept (II) (vgl. Einleitung Schema 12B) vervollständigen.

Die Carbonsäure **79** kann in einer Aldolkondensation an Aldehyde addiert werden. Dehydratisierung der intermediären β -Hydroxycarbonsäure **B** produziert direkt die entsprechend geschützte Carbacyclinvorstufe **686**. Bei Verwendung eines α -chiralen Aldehydes **A** kann stereokontrolliert die C-15-Hydroxylfunktion eingeführt werden. Durch Verwendung eines α -chiralen Aldehyds ist eine Racematspaltung der racemischen Carbonsäure **79** möglich. Die C-15-Epimeren der entgegengesetzten enantiomeren Reihe lassen sich einerseits gut auf der Stufe des Diols trennen, andererseits ist diese Racemattrennung bereits mehrfach in Prostaglandin- und Carbacyclinsynthesen erfolgreich angewandt worden. Die Carbonsäure **79** selbst oder eine Vorstufe ließe sich durch eine Racemattrennung in chiraler Form erhalten.



Reaktionsbedingungen: a) 2 mol-äqu. LDA, dann Aldehyd **A**; b) DEAD, PPh_3 , LiBr , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) LDA, dann Diphenyldisulfid bzw. i) $\text{MoO}(\text{Ph})_3$; ii) Ac_2O , Pyridin; d) DIBALH; e) Wittig-Reaktion mit 1-Hexyl-triphenylphosphoranyliden; f) Overman-Umlagerung bzw. Mislow-Umlagerung (vgl. Schema 38);

Schema 146 Synthesevorschlag zu iso-Carbacyclin-Vorstufen aus **77** bzw. **79**

Die Einführung einer α -Hydroxy- ($\text{XR} = \text{OH}$) oder α -Thio-Funktion ($\text{XR} = \text{SPh}$) sollte über das Enolat leicht möglich sein. Das Lacton **77** läßt sich über das Enolat alkylieren, wie dies bereits von Deslongchamps mit anderen Alkylierungsmitteln gezeigt wurde. Die eingeführte α -Funktionalität an C-13 ließe sich nach Reduktion des Lactons zu **D** und Wittig-Reaktion zu **E** in einer sigmatropen Umlagerung zur Einstellung der gewünschten Konfiguration an C-15 in **686**. Eine eingeführte α -Hydroxylgruppe kann durch Overman-Umlagerung^[537], eine α -Thio-Gruppe durch Mislow-Umlagerung stereospezifisch in die C-15-Hydroxylgruppe umgewandelt werden. Das hohe Synthesepotential dieses Zugangs ist bereits mehrfach in der Synthese von natürlichen Prostaglandinen^[646], aber auch in Isoprostansynthesen (vgl. Schema 38, Seiten 56 und 57) genutzt worden.

Beide Synthesevorschläge schließen die Gefahr der Zerstörung der eingestellten 12α -Konfiguration in **77** oder **79** aus, so daß dieser Zugang sehr gut zu Synthese entsprechender Carbacycline geeignet sein sollte.