

### III. Spezieller Teil

#### III.1. Konzept der *ex-chiral-pool-Synthese* nach Borchardt

Zur Synthese von (-)-**58** nach der von Borchardt publizierten *ex-chiral-pool* Synthese (siehe Schema 66, Seite 91) wurde das chirale Synthion D-Ribono- $\gamma$ -lacton (**46**) benötigt (vgl. Schema 10, Seite 25 und Schema 11, Seite 26). Dieses chirale Startmaterial ist im Handel nur zu hohen Preisen erhältlich. D-Ribono- $\gamma$ -lacton <sup>[373]</sup>, noch Mitte der 80er Jahre ein wohlfeiles und günstiges Startmaterial, war durch Produktionsengpässe Anfang der 90er Jahre in Europa nicht kommerziell erhältlich, wurde später allerdings als 2,3-O-Isopropylidenketal (**55A**) zu einem Vielfachen des früheren Preises von der Fa. Aldrich erneut auf dem europäischen Markt angeboten.

D-Ribono- $\gamma$ -lacton (**46**) ist zwar inzwischen wieder kommerziell erhältlich, doch der sehr hohe Preis sowohl von **46** als auch D-Gulono- $\gamma$ -lacton (**374**) und D-Lyxose (**377**) führte dazu, daß die benötigten Bausteine durch eigene Synthese bereitzustellen waren. Ziel war, ca. 20–50 g an diesem chiralen Synthion zu erhalten. Nur Acros bietet seit einiger Zeit weniger reines D-Ribono- $\gamma$ -lacton (ca. 90 %) auf dem europäischen Markt zu einem akzeptablen Preis an, auch Merck-Schuchardt hat D-Ribonsäure- $\gamma$ -lacton (**46**) jetzt relativ teuer wieder im Angebot.

Die Fa. Pfanstiehl <sup>[374]</sup> ist der derzeitige Produzent und billigste Anbieter dieser Zuckerbausteine, die von anderen Anbietern mit entsprechendem Preisaufschlag vertrieben werden.

#### III.2. Synthesen von *D-Ribono-g-lacton* (**46**)

Der Zugang zu den Aldopentolactonen ist durch enzymatische, mikrobakterielle oder chemische Methoden möglich. Mögliche Synthesen für **46** ergeben sich aus Schema 10, Seite 25 und Schema 11, Seite 26.

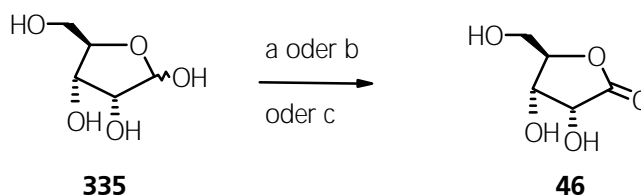
##### III.2.1. Darstellung von D-Ribonsäure aus Aldopentosen oder Aldopentolen

Durch Arabinose-Isomerase - isoliert aus *Escherichia colia* Stämmen - ist Arabinose in Ribose überführbar <sup>[375]</sup>, während eine aus *Pseudomonas saccharophilla* F1 isolierte Mannose-Isomerase diese Reaktion wegen der hohen Substratspezifität nicht ausführt <sup>[376]</sup>.

Oxidationen von Aldopentosen mit mikrobakterieller Hilfe von *Pseudomonas vendrelli* <sup>[377]</sup>, *Pseudomonas fragi* <sup>[378]</sup> oder *Pseudogluconobacter*-Arten <sup>[379]</sup> wurden wegen der empfindlichen Reaktionsbedingungen bzw. Unerhältlichkeit der Mikroorganismen nicht in Betracht gezogen

<sup>[380]</sup> ebensowenig wie enzymatische Oxidationen, die wegen der hohen Substratempfindlichkeit des einzigen kommerziell erhältlichen Enzyms GOD (Glucoseoxidase spricht nur auf  $\beta$ -D-Glucose an) nicht durchführbar wäre <sup>[384]</sup>.

Die Oxidation von D-Ribose (**335**) mit Bromwasser <sup>[381]</sup> oder Hypoiodid in Methanol <sup>[382]</sup> erzeugt neben präparativen Problemen bei der Isolierung nur in geringer Ausbeute die gewünschte Säure. Die katalytische Oxidation mit molekularem Sauerstoff an Edelmetall-Katalysatoren <sup>[383, 384]</sup> soll die entsprechenden Aldonsäuren in hohen Ausbeuten geben, doch waren Versuche dazu nicht erfolgreich. Die in Patentschriften angegebenen Ausbeuten sind wahrscheinlich nur durch optimierte Bedingungen bei Anwendung spezieller Katalysatorsysteme nachvollziehbar. In dem vorliegenden Patent EP 233,816 <sup>[385]</sup> wurde die Oxidation von Ribose in 97 % Ausbeute beschrieben, doch konnte die Oxidation in den angegebenen Ausbeuten nicht nachvollzogen werden. Der Katalysator wurde definiert mit Bismut vergiftet.



Reaktionsbedingungen: a) Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 0 °C; b) OCl<sub>2</sub>, MeOH; c) O<sub>2</sub>, Edelmetallkatalysatoren;

### Schema 70 Oxidationsmöglichkeiten von Ribose

Eine neuere Arbeit von Beaupère <sup>[386]</sup> untersuchte die Oxidation von Ribitol und anderen Itolen zu Aldopentonsäurelactonen in einem Hydrido-rhodiumtetrakis(triphenylphosphin)-Benzalaceton System. Ribitol gab dabei ein racemisches Gemisch aus Ribon- und Arabinon-1,4-lactonen.

#### III.2.2. Darstellung von D-Ribonsäure aus epimeren Aldopentonsäuren

Präparativ anwendbare Synthesen von D-Ribonsäure beruhen auf der Inversion der Hydroxylgruppe an C-2 <sup>[387]</sup> von Aldopentonsäuren.

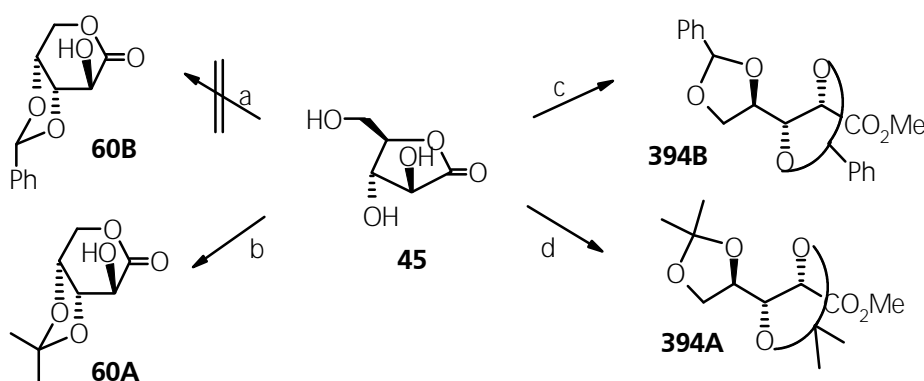
Das Ziel, D-Ribonolacton (**46**) aus Arabinonsäure gezielt durch Konfigurationsinversion der Hydroxylgruppe an C-2 zu erhalten, sollte die aufwendige Abtrennung des Ribonsäurelactons von dessen C-2 Epimeren durch eine stereoselektive Synthesesequenz ersetzen. Mit den heute bekannten präparativen Methoden einer Konfigurationsumkehr sollte eine stereoselektive Syn-

these möglich sein, um die Bildung von Epimerengemischen zu verhindern und eine Trennung zu erleichtern.

Zur Konfigurationsumkehr an C-2 eignet sich (a) eine Oxidations-Reduktions-Sequenz oder (b) Mitsunobu-Inversion<sup>[490]</sup> (vgl. Schema 11, Seite 26). Die benötigte D-Arabinonsäure (**45**) läßt sich aus ihren Salzen (z.B. Calciumarabinonat nach Weidenhagen<sup>[388]</sup> oder nach Vorschriften von Seib<sup>[397]</sup> oder Humphlett<sup>[426]</sup>) in großen Mengen herstellen (vgl. Kapitel III.2.4).

Die Suche nach Derivaten der Arabinonsäure mit entsprechenden Schutzgruppen an den Hydroxylgruppen von C-3, C-4 und C-5 zeigte, daß Ketale der Arabinonsäure selten beschrieben wurden.

Versuche, 3,4-O-Benzylidenarabinono- $\delta$ -lacton (**60B**) oder 3,4-O-Isopropylidenarabinono- $\delta$ -lacton (**60A**) aus **45** herzustellen, scheiterten. Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Benzaldehyd und sauren Katalysatoren konnte keine Ketalisierung – selbst unter drastischen Bedingungen – erzielt werden. Bei Verwendung von Benzaldehyddimethylacetal wurde die Bildung von 2,3;4,5-Di-O-benzyliden-D-arabinonsäuremethylester (**394B**) beobachtet.



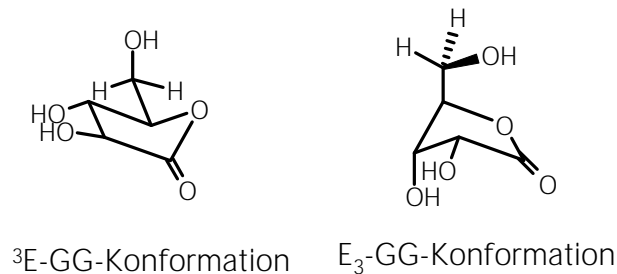
Reaktionsbedingungen: a) Benzaldehyd, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder HCl; b) Aceton, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; c) Benzaldehyddimethylacetal, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; d) Aceton, DMP, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ;

### Schema 71 Ketalisierungsversuche an D-Arabinonsäure- $\delta$ -lacton

Bei Ketalisierung von **45** mit Aceton wurde in sehr geringer Ausbeute (< 4 %) ein unsauberes Ketal isoliert, mit Dimethoxypropan 2,3;4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinonsäuremethylester (**394A**) erhalten. Die offenkettigen 2,3;4,5-Di-O-benzyliden- und 2,3;4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinonsäuremethylester sind durch Arbeiten von Zinner<sup>[389]</sup> bereits bekannt.

Weshalb die Ketalisierung von **45** scheitert, ist bisher nicht eingehend begründet worden. Shereshevskii und Gyach<sup>[433]</sup> begründen dies allein mit der *threo*-Stellung der Hydroxylgruppen an C-2 und C-3.

Um mögliche Einflüsse bei einer Acetal-/Ketalbildung abschätzen zu können, sind Untersuchungen zur Konformation der Aldopentonsäuren hilfreich. NMR-spektroskopische Untersuchungen an Aldopentonolactonen in Lösung durch Horton <sup>[390]</sup>, Wong <sup>[391]</sup> oder Joullié et al. <sup>[394]</sup> zeigten, daß Arabinon- $\gamma$ -lacton (**45**) in einer  ${}^3E$ -GG, Ribono- $\gamma$ -lacton (**46**) in einer  $E_3$ -GG Konformation vorliegt <sup>[D]</sup>.

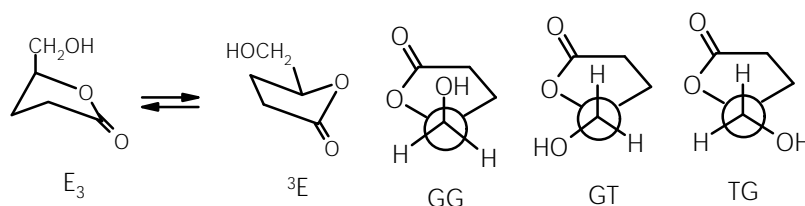


**Abbildung 6** bevorzugte Konformationen für 1,4-Aldopentonolactone <sup>[D]</sup>

Für die geplante Synthese sollten sich die entsprechenden  $\delta$ -Lactone eignen. Die Annahme, daß sich das im Gleichgewicht befindliche  $\delta$ -Lacton zwischen C-3 und C-4-OH ketalisieren lassen sollte, waren begründet, da diese bereits beschrieben wurden:

- Morgenlie <sup>[392]</sup> beobachtete die Bildung von 3,4-O-Isopropyliden-L-arabinon- $\delta$ -lacton (*ent*-**60A**) in geringer Ausbeute nach Oxidation von 3,4-O-Isopropyliden-L-arabinopyranose (*ent*-**395**) mit Silbercarbonat auf Celite in Benzol, während in Methanol ein geringer Teil von *ent*-**60A** zu 2,3-O-Isopropyliden-L-erythrose abgebaut wurde. Eine Erklärung für den geringen Umsatz wurde nicht gegeben.
- In dem der Fa. Hoffmann-La Roche erteilten Patent EP 60,445 <sup>[393]</sup> wurde die Bildung von 3,4-O-Isopropyliden-L-arabinon- $\delta$ -lacton (*ent*-**60A**) aus L-Arabinonsäure (*ent*-**45**) und Aceton unter Einwirkung von Kupfersulfat/Schwefelsäure in 5 % Ausbeute beschrieben. Das erhaltene  $\delta$ -Lacton ist zumindest im Schmelzpunkt (nicht aber dem Drehwert, vgl. Tabelle 4) mit dem von Morgenlie beschriebenen identisch.

<sup>[D]</sup> Neben einer planaren Anordnung der 1,4-Lactoneinheit sind vier Envelope-Konformationen ( $E_3$ ,  ${}^3E$ ,  $E_4$ ,  ${}^4E$ ) möglich, dabei sind die  $E_3$ ,  ${}^3E$ - generell stabiler als die  $E_4$ ,  ${}^4E$ -Konformationen. Der  $E_3$ ,  ${}^3E$ -Konformationswechsel beschreibt am besten die Lactonringdynamik [390,394b]. Die Rotation der exocyclischen Hydroxymethyl-Gruppe wird durch gauche-gauche (GG), gauche-trans (GT), oder trans-gauche (TG) beschrieben, die GG-Konformation ist dabei bevorzugt.



- L-Arabinonsäure konnte von Joullié <sup>[394]</sup> nicht mit Benzaldehyd acetalisiert werden, aber es wurde bei der Ketalisierung mit Aceton 3,4-O-Isopropyliden-L-arabinon- $\delta$ -lacton (*ent*-**60A**) in geringer Ausbeute erhalten, dessen  $\delta$ -Lacton-Struktur durch NMR-spektroskopische Untersuchungen aufgeklärt wurde.

Röntgenographische <sup>[394b,451]</sup>, ebenso wie computergestützte und NMR-spektroskopische Untersuchungen <sup>[394]</sup> an Ribonsäureketalen zeigten, daß 3,4-O-Benzyliden- und 3,4-O-Isopropyliden-D-ribono- $\delta$ -lacton (**61**) sowohl im Kristall als auch in Lösung in einer Wannen-Konformation vorliegen mit äquatorialer Anordnung der C-2 Hydroxylgruppe im 3,4-O-Isopropyliden-D-ribono- $\delta$ -lacton.

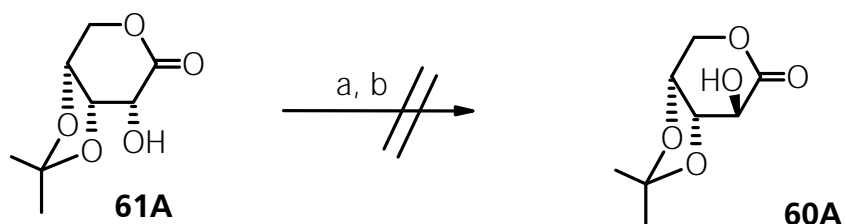
Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die entsprechenden Arabinonsäureketale läßt erkennen, daß das 3,4-O-Isopropylidenarabinon- $\delta$ -lacton (**60A**) eine thermodynamisch sehr instabile Konformation einnimmt: man erwartet eine Wannen- bzw. Twist-Form mit axialer Anordnung der C-2 Hydroxylgruppe für das  $\delta$ -Lacton **60**. Diese thermodynamisch instabile Konformation ist dafür verantwortlich, daß sowohl die Oxidation von *ent*-**395** zu *ent*-**60A** in der Arbeit von Morgenlie, aber auch die Ketalisierung von Arabinonsäure (**45**) nicht gelingt.

Tabelle 4 Spektroskopische und physikalische Daten für Aldopentonolactone				
Lacton	<sup>13</sup> C-NMR	Schmelzpunkt	Spezifische Drehung	IR <sup>[f]</sup>
D-3,4-O-Isopropyliden-ribono- $\delta$ -lacton ( <b>61A</b> )	24.17, 25.78, 67.39, 68.59, 72.39, 74.66, <b>110.59</b> , 171.86 <sup>[a, d]</sup>	140-142 °C <sup>[a, d]</sup>	$[\alpha]_D^{22} = -150^\circ$ (c = 2.0, CHCl <sub>3</sub> ) <sup>[d]</sup>	1770 <sup>[a, d]</sup>
L-3,4-O-Isopropyliden-arabinon- $\delta$ -lacton ( <i>ent</i> - <b>60A</b> )	24.36, 26.56, 66.86, 70.13, 70.22, 77.26, <b>112.02</b> , 172.12; <sup>[e]</sup>	95-97 °C <sup>[b]</sup> 96-97 °C <sup>[c]</sup>	$[\alpha]_D = -1^\circ$ (c = 3, CHCl <sub>3</sub> ) <sup>[b]</sup> ; $[\alpha]_D^{29} = +2.8^\circ$ (c = 3, CHCl <sub>3</sub> ) <sup>[c]</sup> ; $[\alpha]_D^{22} = -9.8^\circ$ (c = 1.8, MeOH) <sup>[e]</sup> ,	1755 <sup>[b]</sup> , 1760 <sup>[e]</sup>
D-2,3-O-Isopropyliden-ribono- $\gamma$ -lacton ( <b>55A</b> )	25.42, 26.65, 61.81, 75.64, 78.26, 82.91, <b>113.10</b> , 175.25 <sup>[a, d]</sup>	138-139 °C <sup>[a, d]</sup>	$[\alpha]_D^{23} = -62.0^\circ$ (c = 0.2, Aceton) <sup>[d]</sup>	1790 <sup>[d]</sup>
[a] eigene Messungen; [b] siehe Literatur [392]; [c] siehe Literatur [393]; [d] siehe Literatur [394a]; [e] siehe Literatur [394b]; [f] nur Carbonylbande				
<b>Abbildung 7 Formeln für Arabinonsäurederivate 60 und 396 und Ribonsäurederivate 55 und 61</b>				

NMR-spektroskopische Untersuchungen der ungeschützten Aldopentonolactone zeigten in Lösung kein Arabinon- $\delta$ -lacton, dagegen nur das  $\gamma$ -Lacton und die im Gleichgewicht befindliche offenkettige Form an <sup>[394b]</sup>. Der thermodynamisch ungünstigen Struktur des  $\delta$ -Lactons wird mit Ringöffnung begegnet. Ketalisierungen an **45** mit Benzaldehyddimethylacetal oder Dimethoxypropan führen deshalb ausschließlich zur Bildung der entsprechenden offenkettigen Aldopentonsäuremethylester.

Die chemische Verschiebung des acetalischen C-Atoms ist im  $\delta$ -Lacton bei höherem Feld im Vergleich zum entsprechenden  $\gamma$ -Lacton (siehe Tabelle 4), dies gilt auch für die entsprechenden O-Benzylidenacetale <sup>[394a]</sup>. Fürstner <sup>[395]</sup> synthetisierte das zur Struktur von 3,4-O-Isopropyliden-D-arabinon- $\delta$ -lacton (**60A**) entsprechende, instabile Enollacton **396**. Nach NMR-Untersuchungen weist **396** Twist-Konformation mit axialer Anordnung der C-2 Hydroxylgruppe auf ( $\delta = 110.3$  für acetalisches C).

Die thermodynamisch ungünstige Konformation läßt sich auch an dem Versagen der folgenden Reaktion ablesen. Es scheiterte unser Versuch, aus 3,4-O-Isopropyliden-D-ribono- $\delta$ -lacton (**61A**) durch Mitsunobu-Inversion <sup>[490]</sup> 3,4-O-Isopropyliden-D-arabinon- $\delta$ -lacton (**60A**) zu erhalten.

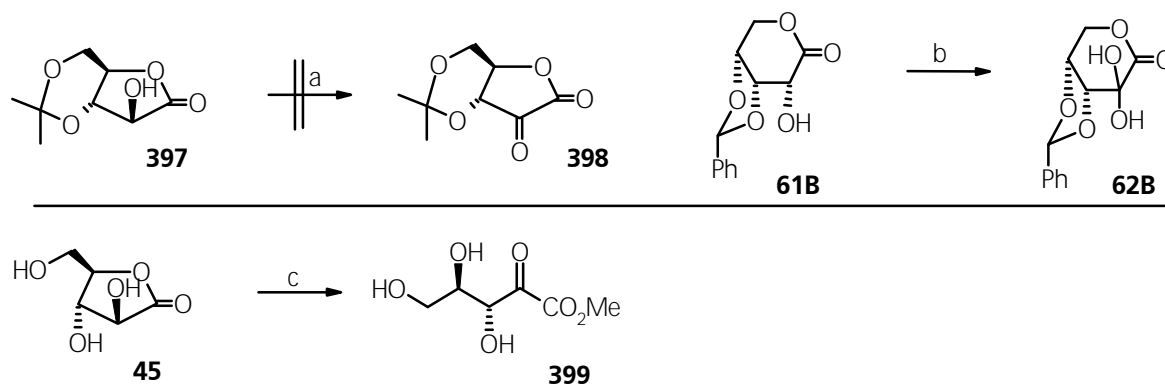


Reaktionsbedingungen: a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, BzOH, THF, 0 °C; b) NaOH, MeOH-H<sub>2</sub>O;

### Schema 72 Mitsunobu-Inversion an **61A**

Seib <sup>[396]</sup> beschrieb die Synthese des kinetisch gebildeten 3,5-O-Isopropylidenarabinon- $\gamma$ -lactons (**397**) in 37 % Ausbeute, das sich zur geplanten Konfigurationsumkehr eignen könnte (Schema 73). Er konnte zeigen, daß sich **397** mit verschiedenen Oxidationsmitteln nicht zu **398** oxidieren ließ.

Nur die Pyranose **61B** konnte zu **62B** oxidiert werden, da in Pyranosen die Ringspannung durch zwei sp<sup>2</sup>-Hybridzentren geringer ausgeprägt ist. Die Isolierung von **62B** gelang nicht in der Keto-Form sondern nur als Hydrat (Schema 73), da eine Furanose mit zwei Carbonylgruppen im Ring eine hohe Ringspannung aufweist.



Reaktionsbedingungen: a) verschiedene Oxidationsmethoden; b) aktivierter Braunstein, Aceton, 76 %; c) MeOH, 85 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaClO}_3$ ,  $\text{V}_2\text{O}_5$ , 4 d, RT, 27 % **399**;

### Schema 73 Oxidationsversuche an Arabinonsäurelactonen nach Seib et al.

Seib beschrieb die Oxidation von Ribono- $\gamma$ - und Arabinon- $\gamma$ -lacton zu D-Erythro-2-pentulose (**399**) in 27 % Ausbeute durch Natriumchlorat-Vanadiumpentoxid (Methanol-Phosphorsäuremischung) <sup>[397]</sup>. Einer konformativen Spannung in furanoiden Lactonen wird auch hier durch Ringöffnung begegnet.

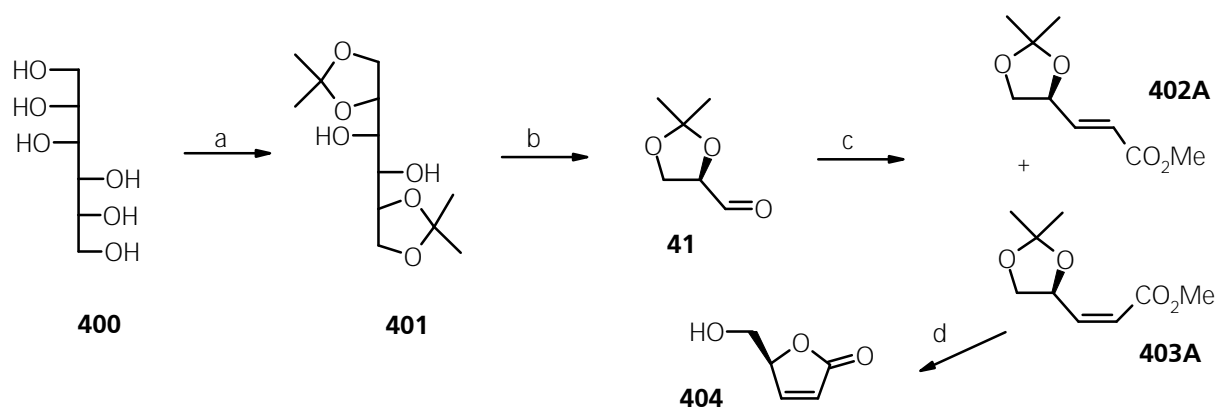
Wegen dieses im präparativen Maßstab nicht anwendbaren Zugangs zu Ribonsäurederivaten wurde nach Alternativen gesucht.

#### III.2.3. Darstellung von D-Ribonsäure durch Osmylierung von **405A** und **406**

Eine alternative Synthese von D-Ribono- $\gamma$ -lacton (**46**) eröffnet sich in einer sechsstufigen Synthese aus D-Mannit (**400**) über die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **402**, **403** oder **404**.

D-Mannit läßt sich als 1,2;5,6-Di-O-isopropylidenketal (**401**) schützen <sup>[398]</sup> und nach einer Glycolspaltung mit Natriummetaperiodat <sup>[399]</sup> oder Bleitetraacetat <sup>[398a,398,400]</sup> ist R-2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd **41** <sup>[398c]</sup> zugänglich. **41** kann durch eine Wittig-Reaktion zu **402** umgesetzt werden. In Methanol als Lösungsmittel erhält man nach Mulzer <sup>[401]</sup> ein 1:9-Gemisch aus **402A** und **403A**, das leicht chromatographisch getrennt werden kann.

2,3;4,5-Diacetonmannit wurde nach der publizierten Methode <sup>[398b,398c,398d]</sup> mit Zinn(II)-chlorid als Katalysator hergestellt. Obwohl die Ausbeute nach dieser Methode geringer als die gebräuchliche Variante mit Zinkchlorid ist, ließ sich **401** so einfacher herstellen.



Reaktionsbedingungen: a) DMP, katalyt.  $\text{SnCl}_2$ , rflx., 50-60 %; b)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80-90 %; c)  $\text{MeOH}$ , 1.1 Mol-äqu.  $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ; 0 °C, 90 % **402A** und **403A** (1:9); d)  $\text{MeOH}$ , RT, katalyt.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 95 %;

### Schema 74 Synthese von **402**, **403** und **404** aus D-Mannit

Die Glycolspaltung von **401** wurde mit Natriummetaperiodat nach der von Schmid <sup>[398c]</sup> bzw. Mann <sup>[399b]</sup> publizierten Vorschrift ausgeführt. Vorteilhaft ist auch die Durchführung der Glycolspaltung und Olefinierung in einem Schritt in Wasser nach der von Ogasawara <sup>[399a]</sup> publizierten Vorschrift, doch der größere Überschuss des Ylids bereitet in größeren Ansätzen Schwierigkeiten, da anschließend große Mengen an Triphenylphosphinoxid abgetrennt werden müssen. Die extrahierte Rohmischung ließ man mit Essigester-Hexan-Gemisch bei 0 °C einige Stunden rühren um Triphenylphosphinoxid durch Kristallisation weitgehend zu entfernen. Das Filtrat enthält hauptsächlich die gewünschten Ester. Eine Trennung der α,β-ungesättigten Ester **402A** und **403A** erfolgte durch präparative Säulenchromatographie. Nach Jäger <sup>[400c]</sup> ist dieser Schritt nicht erforderlich, wenn nur das α,β-ungesättigte Lacton **404** benötigt wird. Die säurekatalysierte Cyclisierung von **403A** lieferte in ca. 40 % Ausbeute (3 Stufen nach Jäger <sup>[400c]</sup>), 59 % (3 Stufen nach Mann <sup>[399b]</sup>) oder in einer abgeänderten Methode nach Ogasawara <sup>[399a]</sup> 59 % (5 Stufen), jeweils startend von **401**.

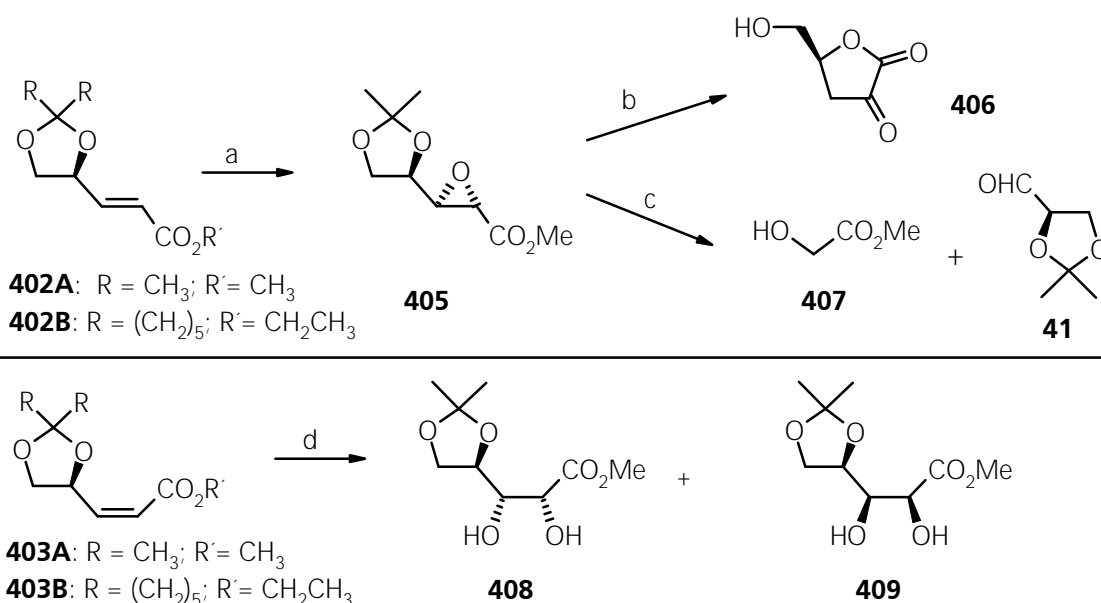
Zur Darstellung von Ribonsäure aus **402A**, **403A** oder **404** sind folgende Zugänge denkbar (Schema 76):

Epoxidierung des E-Esters **402A** und anschließende Epoxidöffnung sollte bevorzugt das Produkt mit gewünschter Konfiguration geben (Der Epoxidester **405** ist leichter auch durch Addition des Ylids aus Dimethylthioacetat oder Diazoessigsäureester an **41** zugänglich <sup>[402]</sup>). α,β-Epoxid-carbonylverbindungen erzeugen bei säurekatalysierter Öffnung meist 1,2-Dicarbonylverbindungen **406**. Bei nucleophiler Öffnung des Epoxids greift das Nucleophil bei α,β-Epoxy-carbonylen meist regioselektiv am α-Kohlenstoffatom zur Carbonylgruppe an <sup>[403]</sup>. Die Epoxidie-



Die Reaktion von **402** erzeugt hauptsächlich das *anti*-Epoxid, man erhält durch diese Reaktionssequenz bevorzugt eine Aldonsäure mit *ribo*-Konfiguration. Jedoch wurde bereits beschrieben, daß die nucleophile Epoxidöffnung acyclischer  $\alpha,\beta$ -Epoxy-carbonylverbindungen fast ausschließlich zum Bindungsbruch zwischen C-2 und C-3 führt<sup>[403a]</sup> (retro-Aldoladdition). Dieser Zugang scheidet deshalb aus.

Ein weiterer Zugang sollte durch *cis*-Dihydroxylierung<sup>[404]</sup> des *Z*-Esters **403** und nachfolgende Lactonisierung **46** erzeugen (Schema 76). Der Zugang ist von Cozzi<sup>[405]</sup> und Oishi<sup>[406]</sup> an **403A** untersucht worden. Die *cis*-Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> erzeugt ein 1:1-Gemisch der Ester mit *ribo*- und *lyxo*-Konfiguration. In der Arbeit von Shing et al.<sup>[407]</sup> ist die Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung an **403B** in 75 % Ausbeute beschrieben worden (*ribo:lyxo* = 68:32). In einem neueren Übersichtsartikel ist die Stereokontrolle durch allylische Alkoxygruppen bei der Dihydroxylierung zusammengefaßt<sup>[408]</sup>.



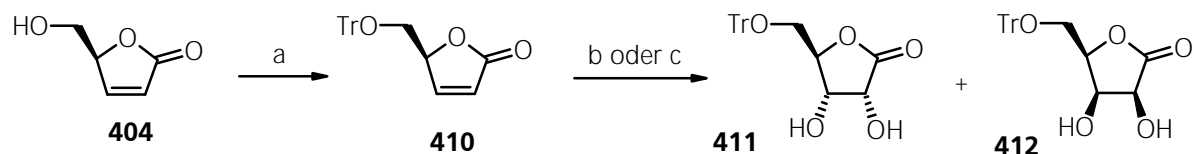
Reaktionsbedingungen: a) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; b) H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O, 80-90 %; c) nucleophile Öffnung mit OH<sup>-</sup>; d) OsO<sub>4</sub>, NMO, mit und ohne chiralen Liganden, 90 % **408** und **409** (1:1);

### Schema 75 Synthese von Aldopentonsäuren mit *ribo*- und *lyxo*-Konfiguration aus **402/403**

Als Alternative bietet sich die asymmetrische Dihydroxylierung von **403B** an. Auch hier lieferte die Osmylierung mit einem modifizierten Chinuclidin-Liganden ein 1:1.5-Diastereomeren-gemisch mit *ribo*- und *lyxo*-Konfiguration. Hoher Umsatz bei der asymmetrischen Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> wurde nur bei stöchiometrischem Einsatz beobachtet. Sharpless konnte nur an dem *E*-Methylester **402**<sup>[409]</sup> (bzw. dem *E*-Isopropylester<sup>[410]</sup>) eine asymmetrische Dihydroxylierung mit hoher Diastereoselektion beobachten, jedoch bilden sich nicht Ribonsäure- sondern Arabinon-

säurederivate. Für die asymmetrische Dihydroxylierung <sup>[339]</sup> von Z-Olefinen stehen keine Ligandensysteme mit hohen Selektivitäten zur Verfügung. Die stöchiometrische Variante kann wegen der hohen Kosten für OsO<sub>4</sub> in präparativen Maßstab nicht angewandt werden.

In einer dritten Variante sind Pentonaldonsäuren durch Osmylierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **404** zugänglich. Durch sterische Abschirmung der Lactoneinheit von "oben mit einem großen Liganden" könnte eine diastereoselektive Osmylierung erwartet werden.



Reaktionsbedingungen: a) TrCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pyridin, 0 °C, 48 h, 69 %; b) OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton-THF-H<sub>2</sub>O, ca. 15 % **411** und **412** (> 40:1); c) KMnO<sub>4</sub>, Dicyclohexano-18-Krone-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30–50 % (von Ansatzgröße abhängig);

### Schema 76 Synthese von Aldopentonsäuren mit ribo- und lyxo-Konfiguration aus **404**

Mukaiyama <sup>[411]</sup> untersuchte den Einfluß verschiedener Schutzgruppe an der C-5 OH-Gruppe während der *cis*-Dihydroxylierung an **404**. Die tert.-Butyldiphenylsilyl- und Tritylschutzgruppe lieferten bei der *cis*-Dihydroxylierung mit KMnO<sub>4</sub>-Kronenether in Dichlormethan in 50-60 % Ausbeute ein 30:1 bzw. 50:1-Gemisch der Lactone aus der *ribo*- und *lyxo*-Reihe. Diese hohe Diastereoselektion sollte ausreichend sein.

Das 5-OH-Trityl geschützte Lacton **410** wurde nach der Methode von Jäger <sup>[400c]</sup> in Dichlormethan-Pyridin-Lösung in ca. 69 % erhalten. **410** neigte unter diesen Bedingungen leicht zur Epimerisierung, besondere Vorsicht war bei Entfernung von überschüssigem Lösungsmittel angebracht. Wie Jäger anmerkte, führt die Anwendung von Triethylamin als Base beim Anbringen der Schutzgruppe zu einer teilweisen Racemisierung <sup>[400c]</sup>. Überschüssiges Pyridin ließ sich am besten durch präparative Säulenchromatographie entfernen, der eingesetzte Überschuß an Base sollte deshalb nicht zu hoch sein. Auch bei Umkristallisation von **410** sollte keine Base anwesend sein. Das Problem der leicht erfolgenden Racemisierung von **410** in Anwesenheit einer Base wird von den meisten Autoren <sup>[412]</sup> nicht erwähnt.

Die *cis*-Dihydroxylierung an **410** mit Osmiumtetroxid in katalytischer Menge und Trimethylamin-N-oxid (oder N-Methylmorpholin-N-oxid) als Oxidationsmittel <sup>[303]</sup> erzeugte das gewünschte Produkt in nur geringer Ausbeute, bei verlängerter Reaktionszeit (bis zu 2 Wochen) und/oder Erwärmung war nur geringe Ausbeuteverbesserung feststellbar. Mukaiyama <sup>[411]</sup> beschrieb die Osmylierung des 5-O-Benzyl geschützten Derivat von **404** mit 10 % Umsatz. Der geringe Umsatz läßt sich durch das Elektronendefizit des Olefins, aber auch durch die schlechte Löslichkeit

von **410** in den zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln erklären. Eine höhere Verdünnung, um **410** in Lösung zu bringen, reduziert gleichzeitig die Konzentration an  $\text{OsO}_4$ . In kleinen Ansätzen konnte durch stöchiometrischen Einsatz an  $\text{OsO}_4$  eine brauchbare Ausbeute an **411** erzielt werden, doch wegen der hohen Kosten für  $\text{OsO}_4$  war diese Methode nicht im präparativen Maßstab anwendbar.

Als billige Alternative für  $\text{OsO}_4$  ist der Einsatz von Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel <sup>[413]</sup> bekannt. Bei der *cis*-Dihydroxylierung mit Kaliumpermanganat in Dichlormethan und Zusatz eines Kronenethers <sup>[414]</sup> konnte in kleinen Ansätzen das Ergebnisse von Mukaiyama <sup>[411]</sup> bestätigt werden. In größeren Ansätzen allerdings nahm die Ausbeute stark ab, da Kaliumpermanganat im ausgefallenen Braunstein deutlich absorbiert wird und weitere Zugabe von  $\text{KMnO}_4$  vermehrt zu Nebenreaktionen wie Glycolspaltung des Diols führte. Auch Variationen der Phasentransfer-Bedingungen <sup>[413,415]</sup> lieferten keine Verbesserung der Ausbeute. Da die Gesamtausbeuten an dem gewünschtem Produkt zu gering waren, wurde dieser Zugang nicht weiter verfolgt. Auch Cozzi beobachtet bei Dihydroxylierung an **403B** mit  $\text{KMnO}_4$  nur 20 % Ausbeute (*ribo:lyxo* = 3:1) <sup>[405]</sup>.

#### III.2.4. Darstellung von D-Ribonsäure aus D-Aldohexosen

Da die selektive Oxidation an Kohlenhydraten grundsätzlich schwierig ist, wurden zahlreiche Oxidationsmethoden entwickelt <sup>[416]</sup>. In dem nach Ruff <sup>[417]</sup> benannten Verfahren (Oxidation eines Aldonsäuresalzes mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Gegenwart von  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen) fallen die um ein Kohlenstoffatom kürzeren Aldosen in meist geringen Ausbeuten an (z. B. Arabinose aus Calciumgluconat in 44 % Ausbeute <sup>[418]</sup>).

Die entsprechenden Aldopentonsäuren können durch Sauerstoff in Gegenwart einer Base aus Hexosen in besseren Ausbeuten dargestellt werden. Dieser Abbau (de Bruyn-van Ekenstein-Abbau, bzw. seltener auch Nef-Oxidation genannt) ist schon lange bekannt <sup>[419]</sup>.

Die direkte Synthese von D-Ribonsäure aus Hexosen erfordert D-Allose, D-Altrose oder D-Psicose als Substrat, deren Anwendung im präparativen Maßstab aber der hohe Preis entgegensteht.

Alternativ dazu ist nur der Zugang über die Epimerisierung der Hydroxylgruppe an C-2 der Aldopentonsäure D-Arabinonsäure bekannt. D-Arabinonsäure (**45**) ist durch Abbau aus den Hexosen D-Glucose (**44**), D-Mannose (**345**) oder D-Fructose in großen Mengen leicht zugänglich, die sich wegen des geringen Preises besonders gut für ex-chiral-pool Synthesen eignen.

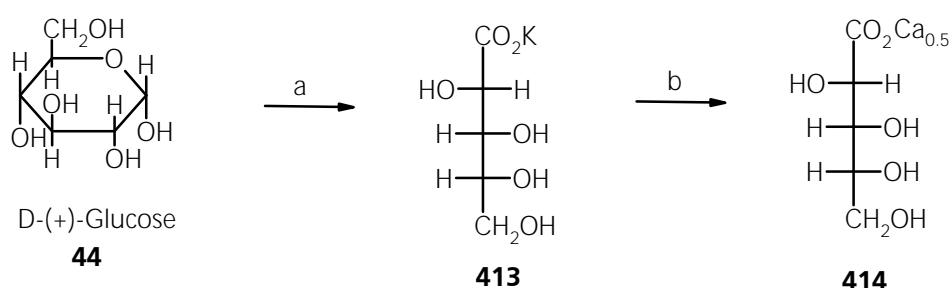
Spengler und Pfannenstiel <sup>[420]</sup> entwickelten unter Anwendung von reinem Sauerstoff bei Normaldruck ein Verfahren, bei dem die Nef-Oxidation relativ hohe Ausbeuten an der gewünschten Aldopentonsäure erzeugt. Dieses Verfahren wurde unter Anwendung von Methanol

als Lösungsmittel verbessert, so daß das gewünschte Produkt direkt als Alkalisalz aus der Lösung anfällt <sup>[421]</sup>. Unter höheren Sauerstoffdrücken erhält man das Alkalisalz in Ausbeuten bis zu 98 % <sup>[422]</sup>. Ebenso bewirkt die Anwesenheit von Methyleneblau während der Oxidation erhöhte Ausbeuten <sup>[423]</sup>. Für die erfolgreiche Ausführung der Reaktion ist eine gute Durchmischung der Lösung mit Sauerstoff zu gewährleisten, da sehr leicht Folgereaktionen über die basenkatalysierte Enolisierung zu einer deutlichen Abnahme der Ausbeute führen.

Hendricks et al. <sup>[424]</sup> zeigten, daß diese Reaktion bei Anwesenheit einer katalytischen Menge von Anthrachinon-2-sulfonsäure und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (jeweils 1 %) selektiv gesteuert werden kann. Die hohe Selektivität dieser Reaktion ist bei kontinuierlicher und gleichzeitiger Zugabe von Wasserstoffperoxid und Katalysator gewährleistet, man erhält so in 95-98 % Ausbeute die Aldopentonsäure. Dieses Verfahren - entwickelt für technische Produktionen - erfordert aber entsprechende Apparaturen.

Isbell et al. <sup>[425]</sup> nutzen zum Abbau von Hexosen Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel. Dabei fällt nicht die Aldopentonsäure sondern die Aldopentose als Hauptprodukt an. Die Ausbeuten an Aldopentonsäuren sind gering. Die entstehende Aldopentose wird meist schneller weiter abgebaut als zur entsprechenden Aldopentonsäure oxidiert.

In Anbetracht der geringen Kosten für D-Glucose (**44**) und der präparativ einfachen Durchführung ließ sich die von Sperber <sup>[421]</sup> verbesserte Nef-Oxidation in Methanol als Lösungsmittel leicht in größerem Maßstab durchführen. Präparativ wertvolle Vorschriften wurden auch von Humphlett <sup>[426]</sup> und Seib <sup>[397]</sup> publiziert. Das ausgefallene Kaliumarabinonat (**413**) wurde abfiltriert und mit Calciumchlorid in das gut kristallisierende Calciumarabinonat (**414**) in 40-50 % Ausbeute über zwei Stufen überführt <sup>[421]</sup>.

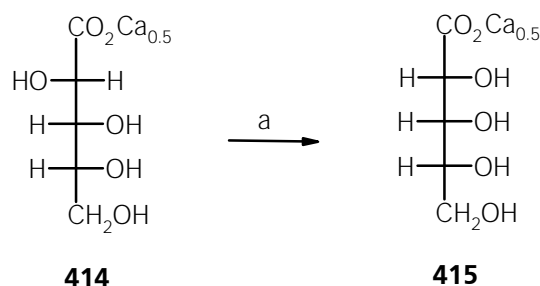


Reaktionsbedingungen: a) O<sub>2</sub>, MeOH-H<sub>2</sub>O, NaOH, 35-40 °C, 40-60 %; b) CaCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 80-90 %;

### Schema 77 Synthese von D-Arabinonsäuresalzen aus D-Glucose (44)

Zur Epimerisierung der  $\alpha$ -Hydroxylgruppen wurde Pyridin <sup>[427,428,440]</sup>, Kaliumhydrogencarbonat <sup>[429]</sup> bzw. Picolin <sup>[430]</sup> als Base (ca. 20-30 % Epimerisierung) beschrieben. Die Anwendung von Lithiumsalzen bei der Epimerisierung (bei 90 °C) soll einen höheren Grad an Epimerisierung (50 %)

verursachen <sup>[431]</sup>. Epimerisierung wurde in geringem Umfang auch unter sauren Bedingungen beobachtet <sup>[432]</sup>.



Reaktionsbedingungen: a) Ba(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 130-140 °C, 5 h;

### Schema 78 Epimerisierung von D-Arabinonsäuresalzen

Unter den von Shereshevskii und Gyach <sup>[433]</sup> beschriebenen Bedingungen (130-140 °C, 5 h, Wasser) tritt mit Calciumoxid bzw. -hydroxid als Base zu etwa 20-25 % Epimerisierung ein. Nicht umgesetztes Calciumarabinonat (**414**) fällt nach Abkühlen wieder aus der wäßrigen Lösung aus. Die Zusammensetzung der Mischung läßt sich durch gaschromatographische Bestimmung der Trimethylsilylether bestimmen <sup>[434,435]</sup>. Nach Filtrieren und mehrmaliger Wiederholung der Epimerisierung enthielt die jeweils gesammelte Mutterlauge ein 4:1 Gemisch aus Ribon- zu Arabinonsäure. Diesem Verfahren waren letztendlich nur durch das geringe Volumen der zur Verfügung stehenden Autoklave Grenzen gesetzt.

#### III.2.5. Trennung von Arabinon- und Ribonsäure

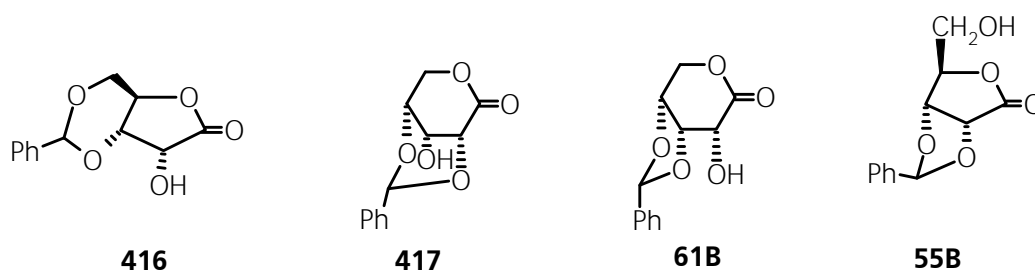
Zur Trennung der epimeren Aldopentonsäuren wurden mehrere Verfahren entwickelt. Die fraktionierte Kristallisation der Amide <sup>[436]</sup>, der Kadmium- oder Bleisalze <sup>[428,437,438,439,440]</sup>, Kalium- <sup>[429]</sup>, Calcium- <sup>[430,433,441,]</sup> bzw. Bariumsalze <sup>[442]</sup> ist beschrieben. In Patenten wurden Eisen(II)-salze <sup>[443]</sup> und auch Zink- <sup>[444]</sup> und Quecksilber(II)-salze <sup>[445]</sup> zur Trennung eingesetzt. Diese Trennungen nutzen die schlechtere Löslichkeit der Ribonate gegenüber den Arabinonaten aus, sofern das Ribonat den Hauptanteil im Gemisch ausmacht. Diese Methoden sind in vielerlei Hinsicht unbrauchbar, da sie entweder sehr aufwendig, unvollständig oder wenig ökologisch sind. Die beschriebenen Trennungen über die Salze sind nur für technische Ansätze brauchbar. Allein die Trennung über die bevorzugte Kristallisierung von Ribonsäurelacton gegenüber Arabinonsäurelacton wurde für Trennungen genutzt <sup>[446]</sup>. Vorherige chromatographische Reinigung an Ionenaustauschern begünstigt diesen Prozeß <sup>[447]</sup>. Jedoch wurde keine Trennung durch Kristallisation des D-Ribono- $\gamma$ -lactons (**46**) allein beobachtet. Eine chromatographische Trennung im

analytischen Maßstab ist an Ionenaustauschern mit Hilfe von Boratestern beschrieben worden [448].

Die erstmals in Patenten beschriebene Trennung der Aldopentonsäuren unter Bildung cyclischer O-Benzylidenacetale [449] (1970) oder O-Isopropylidenketale [450] (1980) erschien daher eher anwendbar.

Die Trennung der Aldopentonsäuren kann entweder über das 3,4-O-Benzylidenribono- $\delta$ -lacton (**61B**) oder über das 2,3-O-Isopropylidenribono- $\gamma$ -lacton (**55A**) erfolgen.

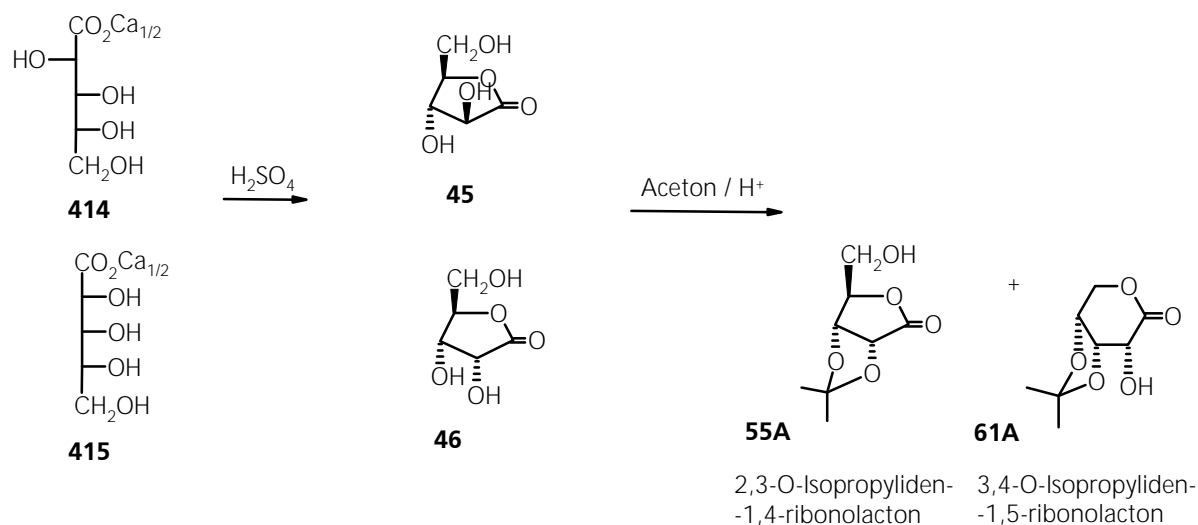
Die in einem japanischen Patent [449] beschriebene Trennung über das 2,3-O-Benzylidenacetal **55B** der Ribonsäure ist nicht nachvollziehbar, da sich unter den beschriebenen Bedingungen ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Benzaldehyd) das thermodynamisch stabilere 3,4-O-Benzyliden- $\delta$ -lacton (**61B**) bildet. Nach den Untersuchungen von Webber et al. [451], Chittenden et al. [452] und Joullié und Font [394] wird unter thermodynamischen Bedingungen das 3,4-O-Benzylidenacetal **61B** und unter kinetischen Bedingungen das 2,3-O-Benzylidenacetal **55B** gebildet. Diese Acetale wurden vorher bereits von anderen Autoren beschrieben (2,3-O-Benzylidenacetal [453,454], 3,4-O-Benzylidenacetal [455]). Zinner [389] führte die Katalisierung von Ribonsäure sowohl unter kinetisch (Lewis-Säure  $\text{ZnCl}_2$ , Benzaldehyd), als auch thermodynamisch (Mineralsäure  $\text{HCl}$ , Benzaldehyd) kontrollierten Bedingungen aus. Je nach Bedingungen wurden zwei unterschiedliche O-Benzylidenacetale isoliert, denen fälschlicherweise die Strukturen des 3,5-O-Benzylidenribono- $\gamma$ -lactons (**416**) und des 2,4-O-Benzylidenribono- $\delta$ -lactons (**417**) zugeordnet wurden. Erst Webber et al. [451] und Chittenden et al. [452] klärten die korrekten Strukturen auf. Das 3,4-O-Benzylidenacetal **61B** liegt nach Untersuchungen durch Röntgenstrukturanalyse [451] in *Wannen*-Konformation der Pyranose vor, mit *endo*-Anordnung der Phenylgruppe (R-Konfiguration), die C-2-Hydroxylgruppe ist äquatorial angeordnet, das entsprechende Diastereomer mit S-Konfiguration der Phenylgruppe wurde nicht als Festkörper beobachtet. Die bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur falsch angegebenen Strukturen [373,455,456] für die O-Benzylidenacetale bedürfen deshalb einer Korrektur.



**Abbildung 8** Formeln beschriebener O-Benzyliden-riboacetale

Zur Trennung über das O-Isopropylidenketal wird die *erythro*-Stellung der vicinalen Hydroxylgruppen an C-2 und C-3 in der *ribo*-Reihe genutzt, da die C-2-epimere Arabinonsäure aus schon beschriebenen Gründen sehr schlecht in cyclische Ketale übergeführt werden kann.

Die O-Isopropylidenketale der Ribonsäure sind zwar korrekt beschrieben, es bildet sich unter kinetischen Bedingungen nach der Studie von Joullié und Font <sup>[394]</sup> an Ribonsäure zuerst das 2,3-O-Isopropylidenribono- $\gamma$ -lacton (**55A**), und erst im Verlaufe der Zeit das thermodynamisch stabilere 3,4-O-Isopropylidenribono- $\delta$ -lacton **61A**.



### Schema 79 Trennung von Aldopentonsäuren durch Ketalisierung

Zur Trennung des Gemisches der Calciumsalze der Arabinon- und Ribonsäure muß das Calcium entfernt werden. Hierzu eignet sich die Ansäuerung der wäßrigen Lösung der Calciumsalze mit Schwefelsäure, der ausgefallene Gips wird abfiltriert (zur Entfernung von Calcium<sup>2+</sup> eignet sich auch Oxalsäure <sup>[421]</sup>). Die wäßrige Lösung der entsprechenden Lactone wurde nach azeotroper Entfernung von Wasser mit Isopropanol und Toluol unter Ketalisierungsbedingungen mit Aceton behandelt. Methanol oder Ethanol eignen sich schlechter zur Verdrängung von Wasser, da unter den sauren Bedingungen eine teilweise Veresterung beobachtet wurde, Isopropanol bildet schwerer Ester <sup>[426]</sup>.

Russische Autoren <sup>[456]</sup> und später auch Seib <sup>[396]</sup> beschrieben die Trennung über das 3,4-O-Benzylidenacetal. Die Trennung über das O-Benzylidenacetal hat den Nachteil, daß sich dieses schwerer abspalten läßt und die benötigte 4,5-OH-Funktion geschützt vorliegt. Bei Anwendung eines sauren Ionenaustauschers zur Abspaltung der O-Benzylidenschutzgruppe wird das Produkt ohne störende Säurespuren erhalten <sup>[456]</sup>. Die Methode über das O-Isopropylidenketal liefert das für die weitere Synthese benötigte – in der 2,3-Position geschützte – 2,3-O-Isopropyliden-D-ribono- $\gamma$ -lacton (**55A**). Bei der von Shereshevskii und Gyach <sup>[433]</sup> beschriebenen Trennung der

Aldopentonsäuren über das 2,3-O-Isopropylidenketal tritt auch das 3,4-O-Isopropylidenribono- $\delta$ -lacton (**61A**) auf. Das 2,3-O-Isopropylidenribono- $\gamma$ -lacton (**55A**) jedoch – in größerer Menge gebildet – fällt, wie beschriebenen, bei der Trennung aus. **61A** konnte erst nach chromatographischer Reinigung der Mutterlauge kristallin erhalten werden.

Wegen der in Kapitel III.3 beschriebenen Labilität der O-Isopropylidenschutzgruppe ist deren Ersatz durch die stabilere O-Cyclohexylidenschutzgruppe günstig. Allerdings ist die Umketalisierung von **55A** zu **55C** nicht ohne deutliche Ausbeuteverluste an wertvollem chiralen Material zu bewerkstelligen.

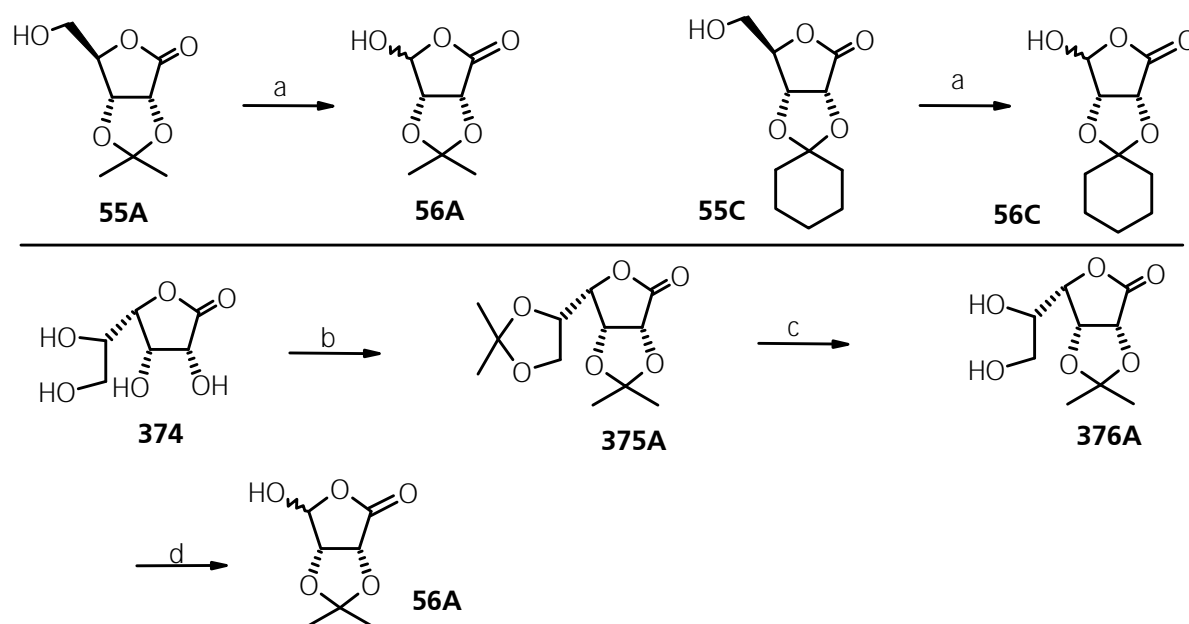
Es wurde deshalb auch käufliches D-Ribonsäure- $\gamma$ -lacton (**46**) mit Cyclohexanon umgesetzt. Zur Bereitung des 2,3-O-Cyclohexylidenribono- $\gamma$ -lactons (**55C**) wurden Ketalisierungsbedingungen mit Bortrifluorid-Etherat <sup>[457]</sup>, mit Amberlyst <sup>[458]</sup> und Eisen(III)-chlorid <sup>[351]</sup> als Katalysator beschrieben. Unter diesen Bedingungen wird jedoch ein Gemisch aus dem 2,3-O-Cyclohexyliden-D-ribono- $\gamma$ -lacton (**55C**) und 3,4-O-Cyclohexyliden-D-ribono- $\delta$ -lacton **61C** gebildet. Durch Abtrennung des unerwünschten  $\delta$ -Lactons erhält man geringere Ausbeuten an dem gewünschten  $\gamma$ -Lacton. Auch bei der Bereitung des 2,3-O-Isopropylidenribono- $\gamma$ -lacton (**55A**) wurde die Bildung des  $\delta$ -Lactons **61A** beobachtet <sup>[394]</sup>. In der von Shah publizierte Arbeit wurde wasserfreies Kupfersulfat (ohne Säurezusatz) als Katalysator <sup>[459]</sup> verwendet und ausschließlich die Bildung des 2,3-O-Isopropylidenribono- $\gamma$ -lactons (**55A**) beobachtet. Diese Methode konnte bei der Ketalisierung von **46** mit Cyclohexanon mit Erfolg übernommen werden. Es wurde nur die Bildung des 2,3-O-Cyclohexylidenribono- $\gamma$ -lactons (**55C**) beobachtet, allerdings war hierzu einwöchige Reaktionsdauer nötig.

### III.3. Darstellung von L-Erythruronsäureglycosiden

Auf die beschriebene Weise **55A** in größeren Mengen in Händen konnte dieses zum gewünschten L-Erythruronolacton **56A** durch Glycolspaltung abgebaut werden. Nach der Vorschrift von Vasella <sup>[351]</sup> wurde **56A** in ca. 60-65 % Ausbeute erhalten, die angegebenen Ausbeuten von 78 % konnten nicht erreicht werden, wahrscheinlich ist die Labilität der O-Isopropylidenschutzgruppe dafür verantwortlich. Regulierung des pH-Wertes durch kontinuierliche Zugabe von NaOH während der Glycolspaltung oder der Einsatz eines pH-Phosphatpuffers verbesserten die Ausbeute kaum. Vasella <sup>[351]</sup> stellte nach Glycolspaltung die Lösung sogar auf einen pH-Wert von 3 ein, um die Lactonisierung zu fördern. Unter diesen Bedingungen kann die Isopropylidenschutzgruppe abgespalten werden.



Versuche wurden unternommen, den Schlüsselbaustein L-Erythruronolacton **56** nach der von Borchardt <sup>[326c]</sup> beschriebenen Methode zu gewinnen. Die Ketalisierung von D-Gulono- $\gamma$ -lacton (**374**) <sup>[460]</sup> mit Cyclohexanon ist von Borchardt mit mäßigen Ausbeuten beschrieben. Größere Menge an wertvollem chiralen Material würden bereits auf den ersten Stufen verloren gehen. Die Synthese von **56C** aus **374** über drei Stufen ist in etwa 23 % Ausbeute beschrieben, da die ersten beiden Stufen mit jeweils nur 51 % Ausbeute sehr zu wünschen übrig lassen (vgl. Schema 66). Die O-Isopropylidenketale des D-Gulono- $\gamma$ -lactons sind Literaturangaben zufolge aber in hohen Ausbeuten zugänglich.



Reaktionsbedingungen: a) 1.1 mol-äqu.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7 mit NaOH, 60-65 % bei **55A** bzw. 80 % bei **55C**; b) Aceton/DMP/p-TsOH; c) AcOH- $\text{H}_2\text{O}$  (7:1), 35 °C, 10 h, 85 % über 2 Stufen (b, c); d) 2 mol-äqu.  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7 mit NaOH, 10 %;

### Schema 80 Synthese von **56** aus D-Ribonsäure- bzw. D-Gulono- $\gamma$ -lacton

Jones <sup>[461]</sup> bzw. Lerner und Kohn <sup>[462]</sup> isolierten bei Anwendung von Aceton/Schwefelsäure ein Gemisch aus 24 % 2,3-O-Isopropyliden-D-gulono- $\gamma$ -lacton (**376A**) und 48 % 2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-gulono- $\gamma$ -lacton (**375A**). Heathcock et al. <sup>[463]</sup> erhielten **375A** in 70 % isolierter Ausbeute bei Anwendung von HCl-Gas/Aceton, Buchanan et al. <sup>[464]</sup> erhielten **375A** in 90 % Ausbeute unter Einsatz von Kupfersulfat/Schwefelsäure/Aceton.

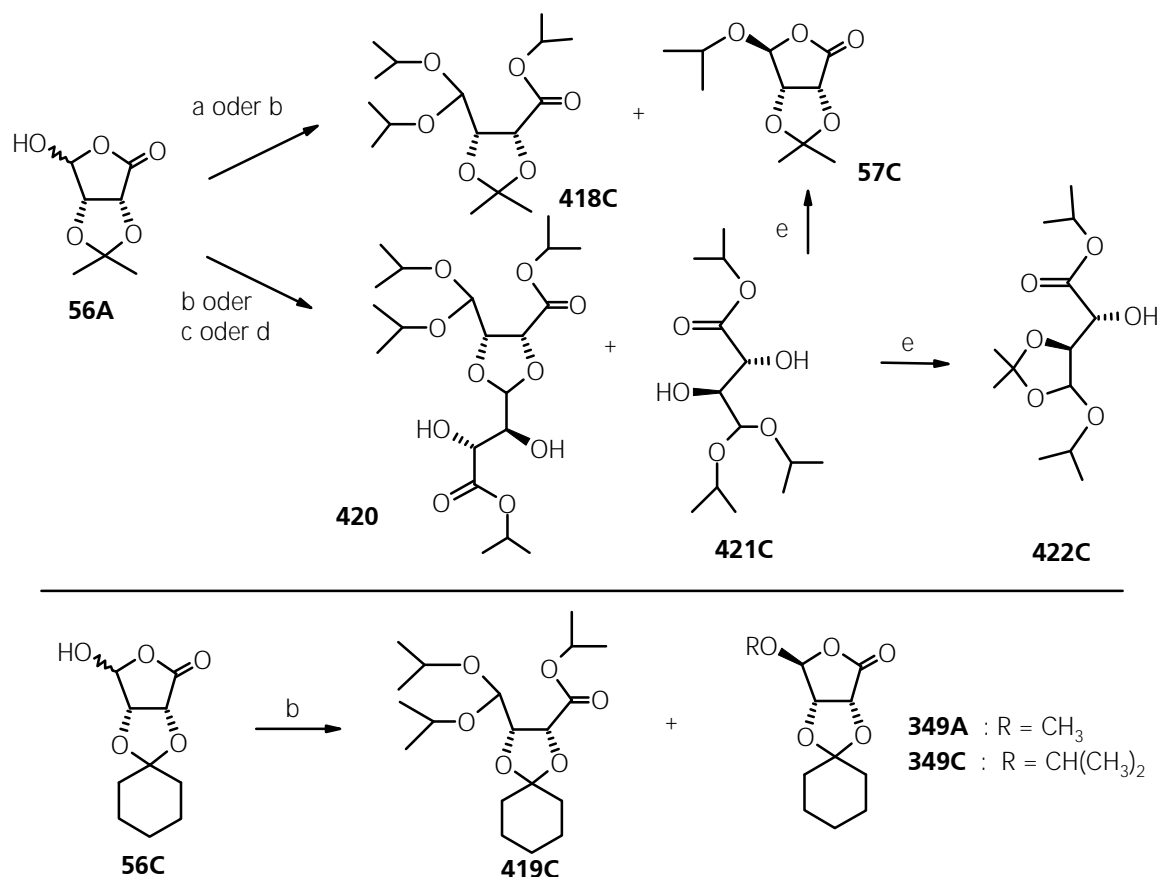
Die Methode von Fleet et al. <sup>[465]</sup> (Aceton/DMP/p-TsOH) mit 82 % isolierter Ausbeute an **375A** führte in hohen Ausbeuten zu **375A**, daneben wurden geringe Mengen an **376A** beobachtet. Die Rohmischung wurde direkt zu **376A** weiterverarbeitet, ohne Isolierung von **375A**. In einer

Mischung aus Essigsäure-Wasser (7:1) konnte selektiv das terminale O-Isopropylidenketal gespalten werden <sup>[465,466]</sup>. **376A** war in ca. 85 % Ausbeute über zwei Stufen zugänglich.

Die anschließende Glycolspaltung von **376A** mit zwei Äquivalenten Natriummetaperiodat verlief allerdings nicht mit sehr hohen Ausbeuten, **376A** konnte in ca. 40-50 % Ausbeute isoliert werden. Da der pH-Wert bei Glycolspaltungen abfällt, wurde dieser durch Zugabe von weiterer NaOH korrigiert bzw. die Reaktion in pH-Phosphatpuffer ausgeführt. In beiden Fällen war kaum Ausbeuteverbesserung zu beobachten.

Bei der Glycolspaltung erwies sich die Cyclohexylidenschutzgruppe als vorteilhaft, so daß die für diesem Schritt von Vasella angegebene Ausbeute von ca. 80 % an 2,3-O-Cyclohexyliden-L-erythruronsäurelacton (**56C**) sogar übertroffen wurde.

Die Labilität der O-Isopropylidenschutzgruppe wird auch im nächsten Schritt deutlich. Unter den von Borchardt <sup>[326a]</sup> angegebenen Acetalisierungsbedingungen (10 mol-% PPTS / Isopropanol) konnte nur in etwa 20 % Ausbeute das gewünschte Produkt **57C** erhalten werden.



Reaktionsbedingungen: a) iso-Propanol, 10 mol-% PPTS, 7 d, RT, 40-45 % **57C**, Rest **56A**, **418C**; b) iso-Propanol, 10 mol-% PPTS, reflux. 1.5 h, 30 % **418C**, 15 % **57C**, 20 % **421C**; c) iso-Propanol-Aceton, 10 mol-% PPTS, 65 °C, 2 h, 30 % **418C**, 10 % **57C**; d) iso-Propanol, 10 mol-% PPTS, reflux. 15 h, 0 % **57C**, 20 % **418C**, 10 % **420**, 40 % **421C**; e) Aceton, p-TsOH, 18 h, RT, 20 % **57C**, 80 % **422C**;

### Schema 81 Reaktionsverhalten von **56A** bzw. **56C** unter Acetalisierungsbedingungen mit Isopropanol

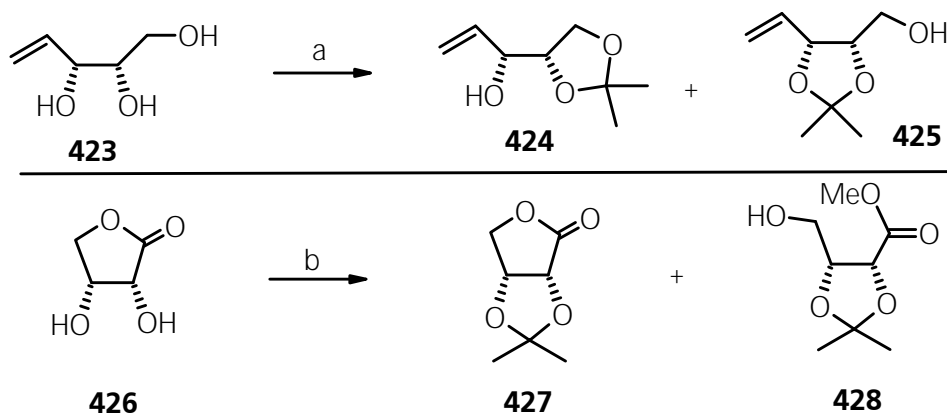
Variationen der Katalysatorkonzentration, Verwendung anderer Katalysatoren wie auch veränderte Reaktionsbedingungen führten zu keiner nennenswerten Verbesserung der Ausbeute an **57C**. Der Zusatz von Aceton in die Reaktionsmischung und eine Erwärmung auf etwa 65 °C (knapp unterhalb des Siedepunktes) produzierte **57C** nach zwei Stunden nur in etwa 15-20 % Ausbeute. Maximale Ausbeuten an **57C** (ca. 40-45 %) konnte durch einwöchiges Rühren bei Raumtemperatur erzielt werden. Hudlicky<sup>[335]</sup> berichtet gleiches Reaktionsverhalten.

Die Glycosidierung von **56C** nach der Methode von Borchardt<sup>[326a]</sup> mit Isopropanol produzierte hauptsächlich **349C**, doch konnte die publizierte Ausbeute von 97 % unter diesen Bedingungen nicht reproduziert werden. Unter den angegebenen Bedingungen und Reaktionszeit konnte nur etwa 65 % Umsatz, bei verlängerter Reaktionszeit auch die Bildung von **419C** beobachtet werden. Im Gegensatz zu **56A** wurde zumindest die Abspaltung der Diolschutzgruppe an **56C** nicht beobachtet. Auch Sano<sup>[352]</sup> beobachtet bei der Glycosidierung von **56A** zu **57C** keine hohen Ausbeuten und isoliert darüber hinaus ebenfalls **418C**. Auch Chamberlin kann **56C** in nur 44 % Ausbeute mit Methanol zu **349A** umsetzen<sup>[467]</sup>.

Bei längeren Reaktionszeiten spaltet sich die O-Isopropylidenschutzgruppe vollständig ab und als Hauptprodukte wurden **420** und **421C** erhalten. Daneben wurde die Bildung weiterer, nicht vollständig charakterisierter Produkte beobachtet.

Die Verwendung der O-Isopropylidenschutzgruppe erwies sich in diesen Syntheseschritten als nicht vorteilhaft. Variationen in Verwendung des Alkohols erzeugten die entsprechenden Derivate von **418** und **421**. In Anwesenheit von Aceton oder Dimethoxypropan im Überschuß, das eine O-Isopropylidenketalabspaltung verhindern sollte, fand hauptsächlich Veresterung unter Bildung von **421A** statt. Wurde **421** erneut mit Aceton ketalisiert, bildete sich das cyclische Acetal bevorzugt in der thermodynamisch stabileren, terminalen 1,2-Position<sup>[469]</sup>; es wurde ein 4:1-Gemisch aus **422** und **57** erhalten, ebenso wie Jäger und Häfele<sup>[367]</sup> bei Ketalisierung von **423** die Bildung eines 4:1-Gemisch aus **424** und **425** beobachteten (Schema 82). Die Bildung des terminalen 1,3-Dioxolanrings ist thermodynamisch begünstigt.

Auch die Ketalisierung von Erythronolacton **426** erzeugt ein Gemisch aus **427** und **428**<sup>[468]</sup>. Da eine Lactonöffnung nicht so leicht erfolgt wie eine Ketalöffnung, beobachtet man in geringer Menge die Bildung des Esters **428**, allerdings keine Wanderung der O-Isopropylidenschutzgruppe unter Bildung des terminalen 1,3-Dioxolans (Schema 82). Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Acetal-/Ketalbildung an **56A** bzw. **426** können durch die unterschiedliche Reaktivität von cyclischen Hemiketalen gegenüber „echten“ Lactonen erklärt werden. Zur Bildung und Wanderung cyclischer Acetale an Zuckern ist ein Übersichtsartikel erschienen<sup>[320]</sup>.



Reaktionsbedingungen: a) DMP, katalyt.  $\text{SnCl}_2$ , rflx., 96 %, **425:426** = 4:1; b) Aceton-DMP, katalyt. p-TsOH,  $\text{CHCl}_3$ , rflx., 76 % **428**, etwas **429**;

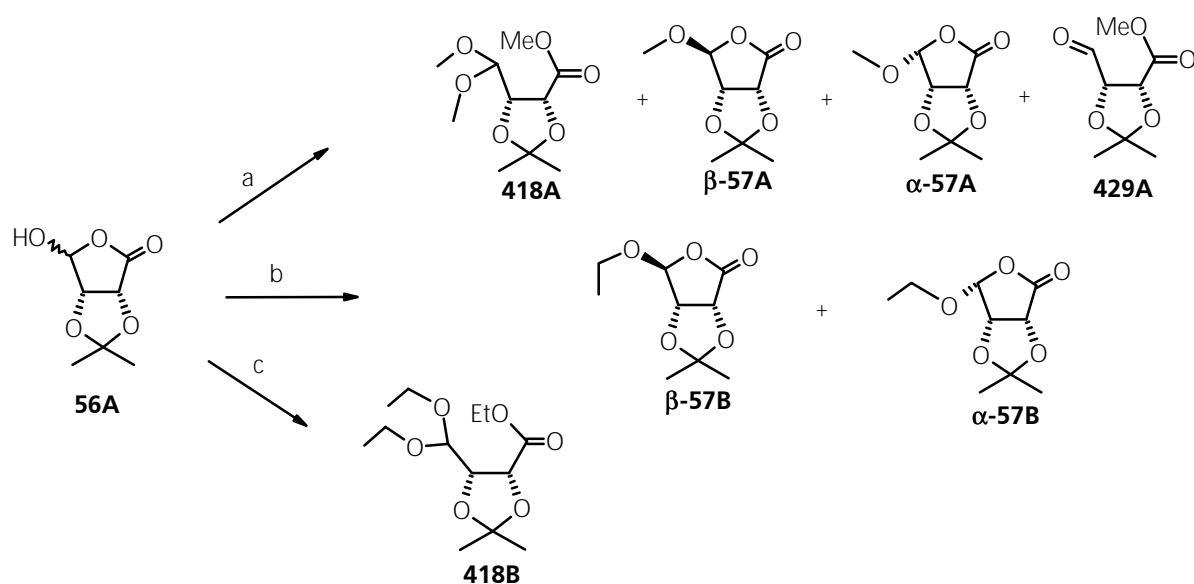
### Schema 82 bekanntes Reaktionsverhalten von Erythronsäurederivaten unter Ketalisierungsbedingungen

Die Anwendung von Orthoformiaten bei Acetalisierungen sind häufig beschrieben. Das im Überschuß eingesetzte Orthoformiat wird zersetzt, der Überschuß des Orthoacetals kann einen Zerfall des 2,3-Isopropylidenketals in **56A** verhindern. Bei Anwendung von Trimethylorthoformiat auf **56A** fand sich neben Edukt nach sieben Tagen bei Raumtemperatur ein Gemisch aus  **$\beta$ -57A**, **418A** und  **$\alpha$ -57A** und **429A** (Schema 83).

Deutlich bessere Ausbeuten an Glycosiden wurden durch Verwendung von Triethylorthoformiat erhalten. Nach einwöchigem Rühren bei Raumtemperatur konnten in 90 % Ausbeute die Glycoside  **$\alpha$ -57B** und  **$\beta$ -57B** isoliert werden, die sich chromatographisch leicht trennen ließen. Die Ketalisierung bei erhöhter Temperatur dagegen führte zur nahezu quantitativen Bildung von **418B**.

Im den NMR-Spektren der  $\alpha$ -Glycoside  **$\alpha$ -57A** und  **$\alpha$ -57B** fallen die Signale für die Protonen an C-2 und C-3 zufällig zusammen. Diese Protonen zeigen ein Dublett bei ca.  $\delta = 4.8$ . Bei den  $\beta$ -Glycosiden  **$\beta$ -57A** bzw.  **$\beta$ -57B** sind die Protonen an C-2 und C-3 als zwei gut getrennte Dubletts erkennbar.

Die Strukturzuordnung der  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Glycosiden erfolgte durch das chromatographische Verhalten, aber auch anhand der Kopplungskonstanten zwischen dem acetalischen Proton an C-1 und dem Proton an C-2 <sup>[469]</sup> und durch  $^1\text{H-NMR-NOEDS}$ -Messungen. Die Methylenprotonen des Ethoxysubstituenten sind diastereotop und zeigen ein  $\text{ABX}_3$ -Spinsystem.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{HC(OMe)}_3$ , katalyt. p-TsOH; 7 d, RT, 10 % **418A**, 40 %  **$\beta$ -57A**; 5 %  **$\alpha$ -57A**, 8 % **429A**; b)  $\text{HC(OEt)}_3$ , katalyt. p-TsOH; 7 d, RT, 90 %; c)  $\text{HC(OEt)}_3$ , katalyt. p-TsOH;  $50^\circ\text{C}$ , 90 %;

### Schema 83 Reaktionsverhalten von **56A** unter Acetalisierungsbedingungen mit Orthoestern

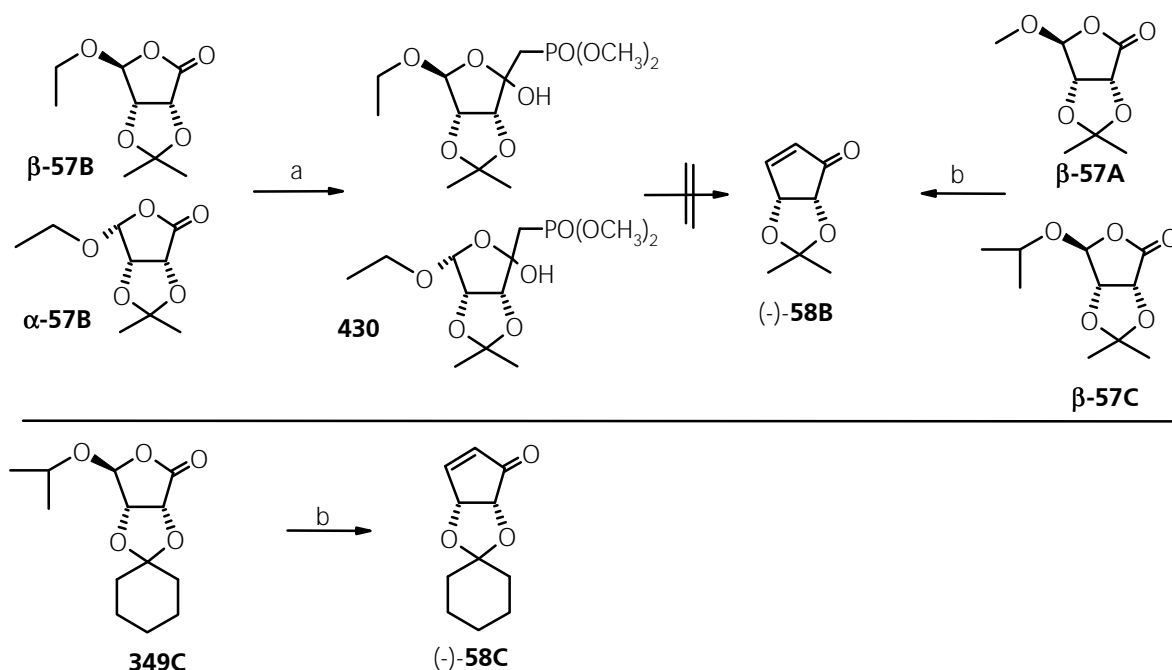
Wurde bei der Glycosidierung Isopropanol eingesetzt, so konnte nur die Bildung des  $\beta$ -Anomeren beobachtet werden. Im Vergleich zur Bildung der Methyl- bzw. Ethylglycoside ist dieses Ergebnis auf die Größe des anomeren Substituenten zurückzuführen. Die von Borchardt <sup>[326a]</sup> beschriebene Bildung eines Isopropyl-Anomerengemisches  **$\alpha$ -349C/ $\beta$ -349C** konnte nicht bestätigt werden.

#### III.4. Tandem-Cyclisierung von Erythuronsäureglycosiden zu 4,5-Dihydroxycyclopent-2-enon

Der Erfolg der Tandem-Cyclisierung ist stark vom Substrat abhängig. Die Cyclisierung zum Carbocyclus **58** ließ sich nicht mit  **$\beta$ -57B** oder  **$\alpha$ -57B** erreichen. Zwar konnte die Addition des Methyl dimethylphosphonat-Anions an **57B** beobachtet werden (Isolierung von **430**), jedoch konnte bei Verwendung von **57B** als Substrat keine Öffnung des Ringes bzw. die intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion beobachtet werden. Versuche, die Lactonöffnung durch Temperaturerhöhung zu erreichen, führten zur Bildung nicht charakterisierbarer polymerer Schlämme. Ebenso erfolglos blieb der Versuch durch nachträgliche Zugabe einer Base Hemiketalöffnung und intramolekularen Ringschluß zu erzielen. Zusätzliche Base sollte bei Verwendung von **349/57** als Substrat nicht angewandt werden, da das freigesetzte Aldehydphosphonat als auch

das möglicherweise gebildete Cyclopentenon sehr empfindlich auf überschüssige Base reagieren.

Bei Verwendung von  **$\beta$ -57A** oder  **$\beta$ -57C** als Substrat wurde zum Teil Cyclisierung beobachtet. Wurde in dieser Cyclisierungsreaktion  **$\beta$ -57A** eingesetzt, so konnte **58B** isoliert werden. Das Ketal **349C** konnte in der intramolekularen Horner-Emmons-Reaktion in ca. 30-40 % Ausbeute zum gewünschten Enon **58C** umgesetzt werden. Sano <sup>[352]</sup> erzielte Cyclisierung von  **$\beta$ -57A** zu **58B** mit 51 % isolierter Ausbeute.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 0 %; b)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 25-40 %;

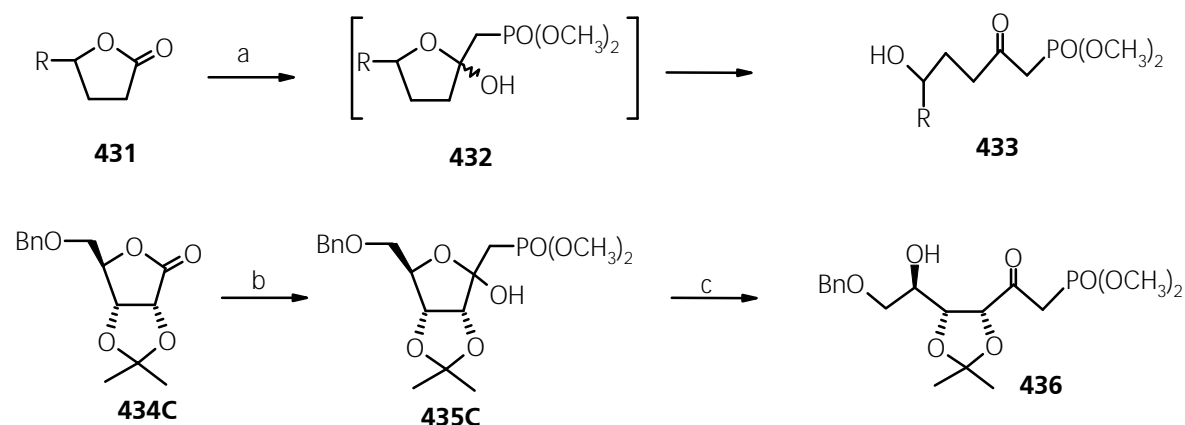
#### Schema 84 Tandem-Cyclisierung von Erythronsäureglycosiden zu 4,5-Dihydroxy cyclopent-2-enon

Während Borchardt in ersten Publikationen eine Ausbeute von 80 % in diesem Cyclisierungsschritt von  **$\beta$ -57A/349C** zu **58B/58C** angab <sup>[326a,326b,326c]</sup>, räumte er in einer späteren Publikation maximale Ausbeute zwischen 35 und 50 % <sup>[326e]</sup> ein, korrigiert sowohl durch Ergebnisse aus seinen eigenen Laboratorien als auch durch Mitteilungen anderer Arbeitsgruppen. Hudlicky konnte in diesem Schritt (identisches Substrat) eine maximale Ausbeute von 28 % erhalten <sup>[335]</sup>. Autoren wie Armstrong <sup>[338]</sup> beschrieben ihre Syntheseveruche von **58** nach diesem Weg als erfolglos, weshalb alternative Synthesen präsentiert wurden.

Von Scharf wurde die Cyclisierung von **388** zu **58C** in einer Ausbeute von 87 % berichtet <sup>[355]</sup> (vgl. Schema 68). In dieser Publikation von Scharf wurde auch eine wenig veränderte Vorschrift

vorgestellt, bei der das Substrat vor Zugabe zu der bereiteten Lösung des Methyl dimethylphosphonat-Anions auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt wurde. Trotz widersprüchlicher Ausbeuteangaben bleibt festzustellen, daß dieser Syntheseschritt nicht mit hohen Ausbeuten verläuft.

Die Öffnung von Lactonen im basischen Milieu erfolgt bei bestimmten Substraten nicht automatisch, dies ist dokumentiert (Schema 85). In 4-alkylsubstituierten, aber an Position 2 und 3 unsubstituierten Lactonen, wird die quantitative Bildung des Hemiketals **432** nur dann beobachtet, wenn zwei Äquivalente des Phosphonatanions eingesetzt werden <sup>[470]</sup>. Das Hemiketal **433** wird während der Reaktion geöffnet und das entstehende  $\beta$ -Ketophosphonat verbraucht aufgrund seiner Acidität ein Äquivalent der Base. Werden aber Ribonsäure- $\gamma$ -lactone als Substrate eingesetzt, so wird die Bildung des Hemiketals **435C** auch bei Einsatz von nur einem Äquivalent des Phosphonates in quantitativer Ausbeute beobachtet <sup>[471]</sup>. Man nimmt deshalb an, daß das Hemiketal **435C** in diesem Schritt nicht automatisch geöffnet wird. Die Öffnung von **435C** konnte nur durch nachfolgende Behandlung mit 2.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butanolat erreicht werden.



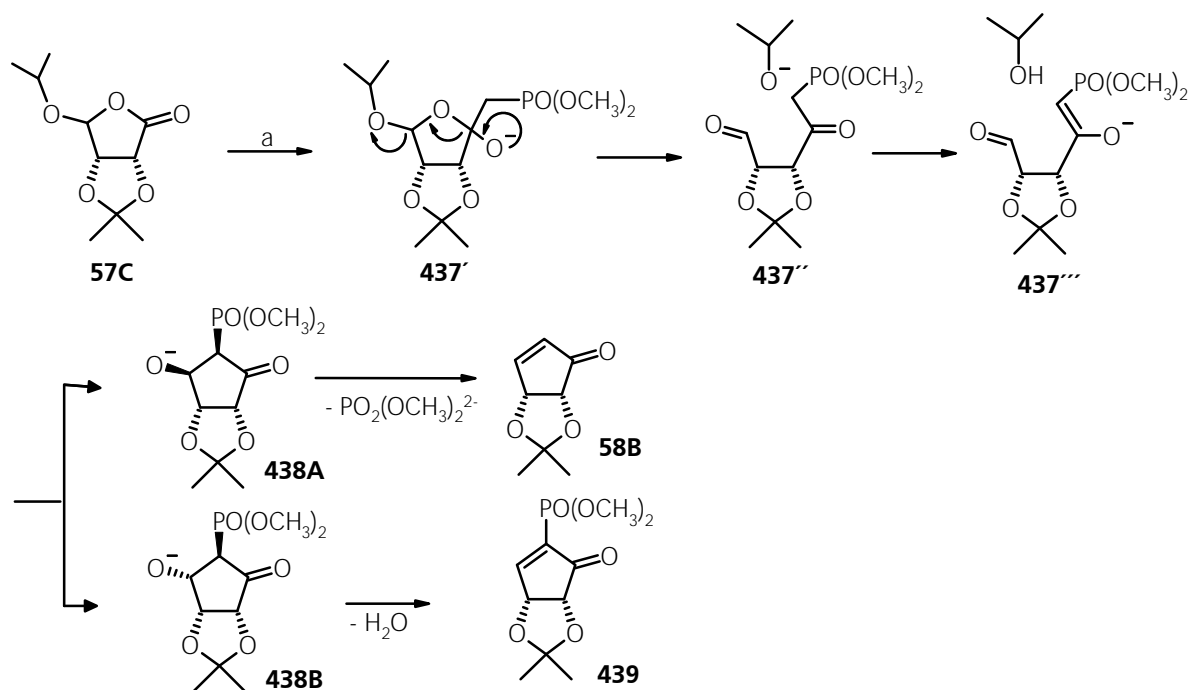
Reaktionsbedingungen: a) 2 äqu.  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ , nBuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 99 %; b) 1 äqu.  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ , nBuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 99 %; c) 2.5 äqu. KOtBu, EtOH, 95 %;

### Schema 85 Substratabhängige Addition von Methyl dimethylphosphonat an Lactone

Möglicherweise übt der in 2,3-Position anellierte Dioxolanring aus sterischen Gründen einen „Klammereffekt“ auf das Lacton aus, so daß dieses nicht geöffnet wird.

Im Arbeitskreis Prof. Mulzer wurden von Dehmlow <sup>[472]</sup> und Mohr <sup>[517]</sup> Additionen an  $\alpha,\beta$ -alkylsubstituierten Lactole erst beobachtet, wenn das Lactol zuvor durch zusätzliche Base zur offenkettigen Form geöffnet wurde. Zusätzliche Base mit **57** als Substrat kann aber nicht eingesetzt werden, da dies zur Bildung undefinierbarer Produkte führt. Es muß angenommen werden, daß sich die Lactolanionen nicht öffnen, sondern bevorzugt in cyclischer Form vorliegen.

In Schema 86 ist der Verlauf der Tandem-Reaktion angegeben. Das Anion **437'** geht nach Lactonöffnung in **437''** über, daß nach Deprotonierung mit dem Isopropylatanion **437'''** bildet. **437'''** geht eine intramolekulare Horner-Emmons-Reaktion mit der Carbonylgruppe an C-1 ein. Nach den Regeln von Baldwin<sup>[337]</sup> liegt eine 5-(*enolendo*)-*exo-trig* Cyclisierung vor (vgl. Abbildung 4, Seite 81). Diese Reaktion ist somit ein Spezialfall einer 5-*endo-trig* Cyclisierung und deshalb gegenüber einer reinen 5-*exo-trig* Cyclisierung benachteiligt.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 99 % **437'**;

### Schema 86 Mechanismus der Tandem-Reaktion

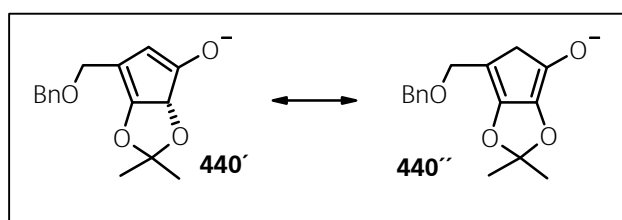
Ursachen der geringen Ausbeute dieser Reaktion sind gegeben durch:

- Da das intermediär entstandene  $\beta$ -Ketophosphonat **437''** im Gleichgewicht mit seiner (stabileren) Enol-Form steht (bzw. im Gleichgewicht zwischen Carbanion von **437''** und Enolat **437'''**), liegt die begünstigte Enol-Form **437'''** im Gleichgewicht in größerer Menge vor. In der Enol-Form läßt sich **437'''** nicht cyclisieren, da die  $\text{sp}^2$ -Hydridzentren an den zum Ringschluß befähigten Atome sich aus sterischen Gründen nicht annähern. Zum Ringschluß kommt es nur aus der Gleichgewichtslage des Carbanions heraus. Das System weicht der intramolekularen Horner-Emmons-Reaktion über eine intermolekulare Horner-Emmons-Reaktion aus, es findet also eine Polymerisation statt.
- Die Addition des Carbanions **437'''** an das Carbonylkohlenstoffatom kann sowohl *syn* oder *anti* erfolgen. Stehen die entstehende Hydroxylgruppe und das Phosphonat *cis* zueinander,



so entsteht unter Eliminierung von Phosphatdimethylester das Cyclopentenon **58B**. *Anti*-Addition dagegen erzeugt das  $\beta$ -Hydroxyphosphonatcyclopentan **438B** mit *trans*-Anordnung von OH und Phosphonat, so daß Eliminierung zu **58** nicht möglich ist. Da die Addition reversibel ist, besteht prinzipiell ein Gleichgewicht, doch scheint die Dehydratisierung von **438B** zu **439** leicht zu erfolgen. Die Arbeit von Feringa und Knol <sup>[342r]</sup> an einem ähnlichen Substrat, aber gleicher Reaktion, beweist dies eindrucksvoll. Im DC der Reaktionsmischung von **57/349** war stets einen sehr polaren Fleck erkennbar, der sich auch nach längerer Reaktionszeit nicht zugunsten von **58** veränderte. Wäre diese Substanz dagegen **438A** zuzuordnen, sollte dessen Menge während der Reaktionsdauer kontinuierlich abnehmen.

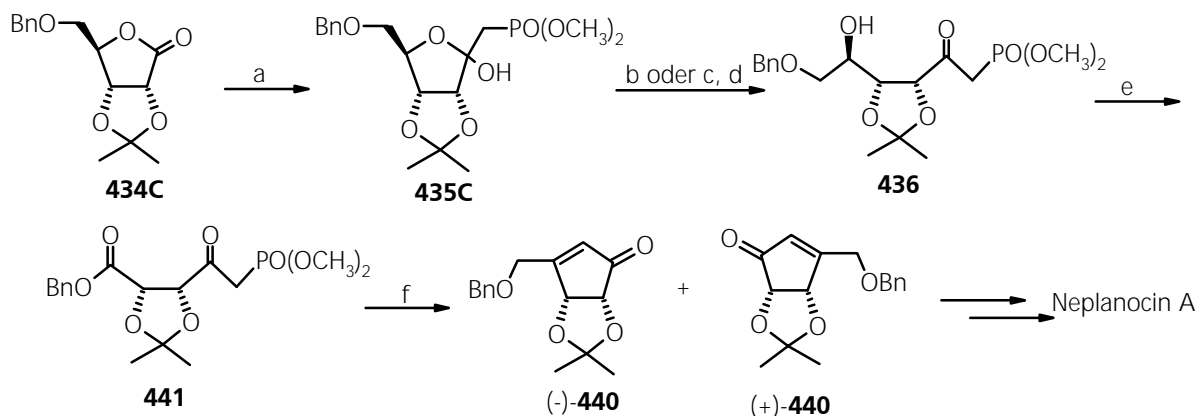
- Die basischen Bedingungen dieser Reaktion können die Addition von Anionen an das Michael-System des gebildeten Cyclopentenons **58** bewirken. Ein Überschuß an Base oder des Phosphonatanions **437** war daher stets zu vermeiden. Mit zunehmendem Verlauf der Reaktion war teilweise Polymerisation zu beobachten, was sich an einem nicht sauber laufendem Produktfleck andeutete. Die Originalvorschrift von Johnson wurden dahingehend abgeändert, daß die Reaktionsmischung bei der Temperatur (ca.  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) gehalten wurde, sobald im DC die Bildung des Cyclopentenons erkennbar war. Die Reaktion wurde erst dann durch Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, wenn keine Vermehrung des Produktfleckes an **58** beobachtbar war.
- Durch die Enolisierung der Carbonylfunktionen kann sowohl am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom zur Aldehydgruppe als auch am  $\gamma$ -Kohlenstoffatom zum Phosphonat eine Epimerisierung stattfinden. Stehen die Substituenten am 1,3-Dioxolanrings *trans*, so ist eine Cyclisierung aus sterischen Gründen nicht mehr möglich. *trans*-Anordnung am 1,3-Dioxolanring – thermodynamisch stabiler – kann nur zu intermolekularen Horner-Emmons-Reaktionsprodukten führen. Bei Epimerisierung beider  $\alpha$ -Kohlenstoffatome zu den Carbonylgruppen führt eine Cyclisierung



zum Antipoden, so daß Racemisierung eintritt. Diese Epimerisierung kann auf der Stufe des Cyclopentenons über ein Cyclopentadienolat **440** formuliert werden. Der gefundene

Drehwert von **58** war allerdings in Übereinstimmung mit Literaturwerten, Racemisierung trat unter diesen Bedingungen nicht ein. In der Neplanocin A-Synthese von Lim und Marquez <sup>[473]</sup> (Schema 87) wurde eine derartige doppelte Epimerisierung beobachtet. Der Lactolring **435C** öffnete sich durch Phosphonat-Addition nicht automatisch, sondern mußte nachträglich in zwei zusätzlichen Stufen (wie beschrieben in der ersten Mitteilung <sup>[473a]</sup>) bzw. durch zusätzliches Alkoholat geöffnet werden (wie beschrieben im full-paper <sup>[473b]</sup>) oder durch

Altenbach <sup>[471]</sup>). Nach der intramolekularen Horner-Emmons-Reaktion mit Kaliumcarbonat/Kronenether, ist das Cyclisierungsprodukt **440** (61 % Ausbeute) teilweise racemisch. Das Racemat (19 %) konnte durch Kristallisation abtrennt werden, während das reine Enantiomer (42 %) in Lösung blieb.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$ , 99 %; b) 2.6 äqu. NaOMe, MeOH, dann vorsichtig AcOH, 95 %; c) 5 mol-äqu. BzCl, Pyridin, 16 h, RT; 60 %; d) 2.5 äqu. NaOMe, MeOH, 18 h, RT, 68 %; e)  $\text{CrO}_3$  x 2 Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h, RT, 75 %; f) 1.2 äqu.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.5 äqu. 18-Krone-6, Benzol,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, hohe Verdünnung, 61 %, davon 42 % reines (-)-**440** und 19 % Racemat

### Schema 87 Teilschritte der Neplanocin A-Synthese nach Lim und Marquez

#### III.5. Weitere Syntheseversuche zum Aufbau des Cyclopentenons

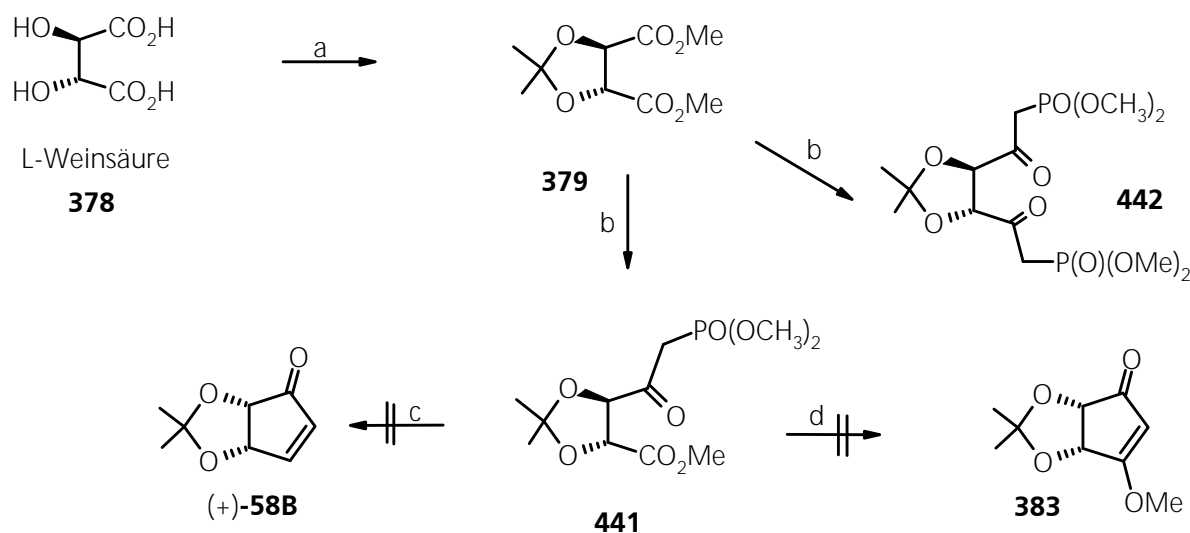
Weitere Synthesemöglichkeiten von **58** werden durch die Arbeit von Bestmann eröffnet (vgl. Schema 67, Seite 92).

Aus Weinsäure (**378**) wurde 2,3-O-Isopropylidendimethyltartrat (**379**) dargestellt, das in hohen Ausbeuten zugänglich ist <sup>[479]</sup>. In ca. 65 % Ausbeute konnte das Mono- $\beta$ -ketophosphonat aus **379** und dem Lithiumanion des Methyl dimethylphosphonats bereitet werden. Mit Hilfe der Sep-  
tumtechnik wurde eine gekühlte Lösung des Lithiumphosphonates zu **379** hinzugefügt. Als Nebenprodukt konnte die Bildung des schon von Nagarajan <sup>[474]</sup> beschriebenen Di- $\beta$ -ketophosphonates **442** beobachtet werden. **441** und **442** ließen sich leicht chromatographisch trennen.

Zur Cyclisierung sollte die in der Bestmann'schen Synthese angewandte intramolekulare Wittig-Reaktion an einer Estercarbonylgruppe eingesetzt werden (Schema 67, Seite 92). Wittig-Reaktionen an Estercarbonylgruppen sind an sehr wenigen Beispielen dokumentiert und gelingen nur, wenn die Freiheitsgrade der an der Wittig-Reaktion beteiligten Gruppierungen stark reduziert ist <sup>[154a,154c]</sup>. Eine intermolekulare Wittig-Reaktion stabilisierter Ylide an Estercarbonylgruppen wurde nur in sehr wenigen Fällen beschrieben <sup>[475]</sup>, gelingt aber an ungesättigten Imiden <sup>[476]</sup> und

ungesättigten Carbonsäureanhydriden, was synthetisch zum Aufbau von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Enollactonen genutzt wurde <sup>[477,478]</sup>.

Im Gegensatz zu Wittig-Reaktionen sind Horner-Emmons-Reaktionen unter milderen Bedingungen durchführbar. Dazu trägt bei, daß die entsprechenden Phosphonate reaktiver als die Phosphoranlyde sind. Das Phosphonat **441** ist darüber hinaus leichter als das Phosphoran nach der von Bestmann eingeschlagenen Reaktionssequenz zugänglich.



Reaktionsbedingungen: a) DMP, MeOH, p-TsOH, azeotrope Destillation mit Cyclohexan, ca. 48 h, 90 %, siehe Literatur <sup>[479]</sup>; b)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})_2$ , BuLi,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$ , inverse Zugabe zu **379**; c) i) LiHMDS, TMSCl, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; ii) DIBAH,  $-85^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; d) verschiedene Basen (u.a. LiOH); Toluol-THF,  $110^\circ\text{C}$ , 110 bar  $\text{N}_2$ ;

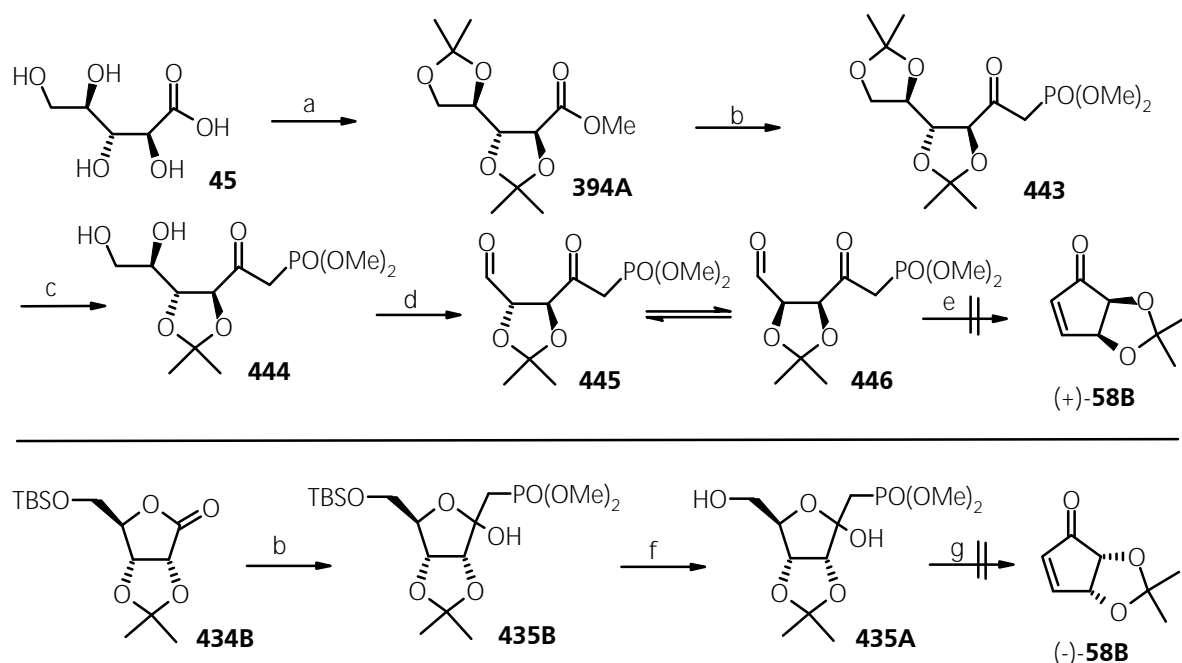
### Schema 88 Syntheseveruche von 383

Die Cyclisierung unter den von Bestmann beschriebenen Bedingungen konnte hier nicht mit Erfolg übertragen werden. Es wurden verschiedene Basen wie Amine und Alkalihydroxide mit und ohne Zusatz von Lithiumsalzen getestet. Lithiumsalze sollten die dem Cyclisierungsschritt vorangehende Epimerisierung an einem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom zu einer Carbonylgruppe erleichtern. Als Alternative bot sich die Reduktion der Esters zum Aldehyd an. Dazu wurde versucht, in einer Eintopf-Reaktion das Phosphonat **441** mit LDA und internal quench als O-Trimethylsilylenolether abzufangen und anschließend durch Zugabe von 1 Äquivalent DIBAH den Methylester zu reduzieren. Aus der Reaktionsmischung konnte kein definiertes Produkt isoliert werden.

Weitere Synthesemöglichkeiten sollten sich durch die im folgenden Schema 89 angegebenen Reaktionen ergeben.

D-Arabinonsäure (**45**) war in größerer Menge aus D-Glucose (**44**) dargestellt worden, und daraus konnte in fast quantitativer Ausbeute durch Umsatz in einer Mischung aus DMP und

Methanol 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-arabinonsäuremethylester (**394A**) erhalten werden <sup>[389b]</sup>. **394A** ließ sich leicht destillativ reinigen. Durch Umsatz mit Lithiummethylidimethylphosphonat wurde das kristalline  $\beta$ -Ketophosphonat **443** erhalten, das bereits von Nagarajan <sup>[474]</sup> beschrieben wurde. Vorsichtige Hydrolyse spaltete in ca. 60 % Ausbeute die terminale O-Isopropylidenschutzgruppe ab. Leider ließ sich der durch Glycolspaltung erhaltene Aldehyd **445** nicht unter Epimerisierung zu dem gewünschten Cyclopentenon cyclisieren. Der im Epimerisierungsgleichgewicht befindliche *syn*-Aldehyd **446** sollte eine Cyclisierung zu **58B** eingehen, während sich das Epimerisierungsgleichgewicht weiter zugunsten von **446** verschieben sollte. Es konnte allerdings die Epimerisierung des *anti*-Aldehyds **445** im NMR-Spektrum beobachtet werden. Nach NMR-Untersuchungen stellte sich nach 24 Stunden Raumtemperatur eine Gleichgewichtslage von 54:66 (**445:446**) ein. Ein ähnliches Ergebnis wurde erzielt, als D-Ribonsäurelacton einer ähnlichen Sequenz unterzogen wurde. Auch hier wurde Epimerisierung des Aldehyds *ent*-**446** beobachtet, doch konnte keine Cyclisierung erreicht werden. Darüber hinaus bereitete die Abtrennung des bei der Glycolspaltung entstandenen Formaldehyds sowie die hohe Polarität von **445** präparative Probleme.

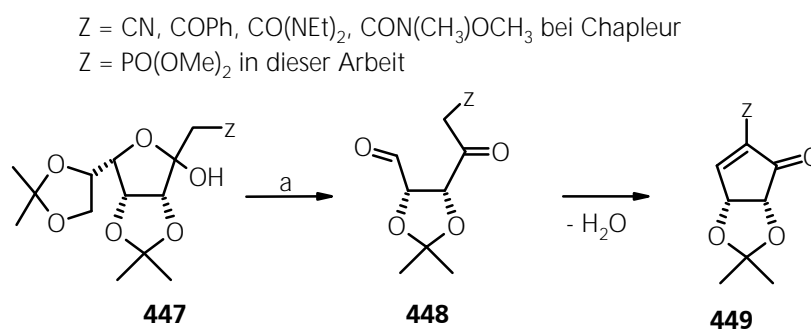


Reaktionsbedingungen: a) DMP, MeOH, p-TsOH, 50-60 °C, 98 %; b)  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})_2$ , nBuLi, -78 °C  $\rightarrow$  -40 °C, dann Zugabe von **394A**, 90 %; c) AcOH-H<sub>2</sub>O, 45 °C, 60 %; d) NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O, Pufferlösung, 45 %; e) verschiedene Cyclisierungsversuche; f) TBAF, THF, 40 °C, 24 h; g) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, Ether, Ultraschallbad;

### Schema 89 Syntheseveruche von 58B

In einer neueren Arbeit von Chapleur et al. <sup>[480]</sup> wurde ein analoger in Schema 89 gezeigter Zugang zu **449** veröffentlicht. Chapleur konnte Gulonoderivate wie **447** in einem Schritt mit Per-

iodsäure in Ether in Cyclopentanone überführen (Schema 90). Bei dieser Methode wurde Periodsäure in Ether <sup>[481]</sup> zusammen mit **447** periodisch alle fünf Stunden in einem Ultraschallbad behandelt. Unter simultaner Abspaltung der terminalen Schutzgruppe und Glycolspaltung konnte das Aldolkondensationsprodukt **449** isoliert werden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Schema 86 sollte eine Eintopf-Reaktion von **435A** zu **58B** erfolgen.



Reaktionsbedingungen: a) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, Ether, Ultraschallbad, 50-60 % **449**;

### Schema 90    Synthese von Cyclopentenonen nach Chapleur

Chapleur erwähnte in einer Fußnote, daß auch Ribono- $\gamma$ -lactone in dieser Reaktion einsetzt wurden, verwendete aber keine  $\beta$ -Ketophosphonate als Substrate, sondern Carbonsäurederivate wie **447**. Über den Erfolg seiner Methode an Ribonsäurederivaten wurde allerdings keine Angabe gemacht.

Unter den beschriebenen Bedingungen konnte bei Anwendung der Bedingungen von Chapleur auf **435A** im DC in Spuren das gewünschte Cyclopentenon nachgewiesen werden. Ein Umsatz im gewünschten Sinne fand nicht statt (Schema 89). Deshalb wurde auch dieser Zugang nicht weiter verfolgt.

Wegen der schwierigen und aufwendigen Synthese von größeren Mengen des enantiomerenreinen Cyclopentenons **58B** fiel die Entscheidung nicht schwer, **58B** in racemischer Form darzustellen, um auf enzymatischen oder anderen Wegen auf einer anderen Stufe der Synthese Chiralität zu erzeugen.

### III.6. Racemischer Aufbau des Cyclopentenons **58**

Der racemische Aufbau des Cyclopentenons **58** (vgl. Schema 10, Seite 25) nach der von Johnson publizierten Synthese (Schema 52, Seite 77) hat gegenüber den ex-chiral-pool Synthesen erhebliche Vorteile:

- Der gewünschte Carbocyclus ist bereits geschlossen.
- Es entfallen sensible Syntheseschritte wie die Glycosidierung an **56A/56C** und die in geringen Ausbeuten anfallenden Produkte aus dem Carbocyclisierungsschritt in der Tandem-Reaktion nach Borchardt (siehe Kapitel III.4)
- Chirale Synthone zur Synthese von **58** müssen nicht aufwendig dargestellt werden.
- Cyclopentadien (**47**) ist im Vergleich zu den für die Synthese benötigten chiralen Zuckerbausteinen ein preiswertes Startmaterial.
- Präparativ aufwendige Schritte (mehrfache chromatographische Trennungen) entfallen. Die Produkte der ersten Schritte können durch Destillation oder Kristallisation gereinigt werden.

Die Derivatisierung von Cyclopentadien (**47**) und der Zugang zu konstitutiv- und konfigurativ einheitlichen cyclopentaniolen Bausteinen ist in Kapitel II.5 beschrieben. Trotz der bekannten Schwierigkeiten bei der Derivatisierung von Cyclopentadien (**47**) wurde auch hier der Zugang über die Photooxygenierung gewählt, da die Korrektur der Konfigurationen oder Abtrennung nicht benötigter Isomere zum Teil nicht möglich ist oder aufwendige und/oder teure Prozeduren erfordert.

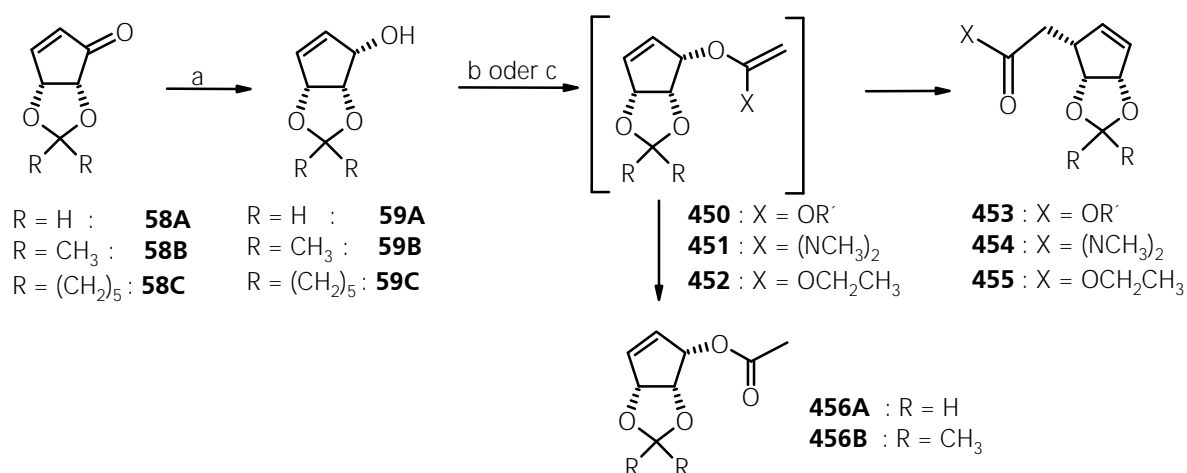
Die Vorschriften von Johnson konnten auf allen Stufen bestätigt werden, deshalb wird hier nicht auf diese Synthese eingegangen und auf die Publikationen <sup>[266,283b]</sup> verwiesen. Das von Deardorff bzw. Johnson in enantiomerenreiner Form dargestellte **58B** ließ sich bequem nach deren Vorschrift racemisch darstellen. Das zur Osmylierung des Diacetats **50** benötigte Osmiumtetroxid konnte erfolgreich wiedergewonnen werden <sup>[666]</sup>. Aus der wäßrigen Phase wurde nach Extraktion des Produkts schwerlösliches Dioxidodithionstoffsosmiumsulfat gefällt <sup>[665]</sup>. Diese Verbindung wurde aus der Glasfilterfritte mit Caro'scher Säure unter Oxidation herausgelöst, Schwefel wurde dabei in die sechswertige Stufe des Sulfates überführt. Diese wäßrige Lösung von OsO<sub>4</sub> wurde neutralisiert und konnte erneut für Osmylierungen verwendet werden. Die Rückgewinnungsrate war hoch.

Leider konnten auf der Stufe der *meso*-Verbindungen **54** bzw. **52** keine direkte und effektive Asymmetrisierung in die gewünschte enantiomere Reihe erzielt werden (Ergebnisse zusammengefaßt in Kapitel II.5.3.1). In erster Linie sollte die Durchführbarkeit des Synthesekonzeptes II (vgl. Schema 12A, Seite 27) geprüft werden.

### III.7. Claisen-Umlagerung an 59

Reduktion des Enons **58B** oder **58C** unter Luche-Bedingungen <sup>[482]</sup> produzierte den Allylalkohol **59B** bzw. **59C**. Der Allylalkohol **59** wurde in einer Claisen-Umlagerung umgesetzt (vgl. Schema 12A, Seite 27).

Diese [3.3]-sigmatrope Umlagerung erzeugte die Essigsäurederivate **451** bzw. **452**. Sowohl die Johnson-Orthoester-Variante als auch die nach Eschenmoser benannte Variante dieser Umlagerung konnte erfolgreich durchgeführt werden. In der Johnson-Orthoester-Variante wurden geringere Ausbeuten an Umlagerungsprodukt als in der Eschenmoser-Variante erhalten.



Reaktionsbedingungen: a)  $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ , MeOH,  $-20^\circ C$ ,  $NaBH_4$ , 1 h, 80 %; b)  $CH_3C(OEt)_3$ , katalyt.  $CH_3CH_2CO_2H$ ,  $140^\circ C$ , 48 h, für **59B**: 67 % **455B**, ca. 20 % **456B**; für **59C**: 38 % **455C**; c)  $CH_3C(OMe)_2NMe_2$ , Xylol, rflx. 48 h, für **59B**: 83 % **455B**; für **59C**: 80 % **455C**;

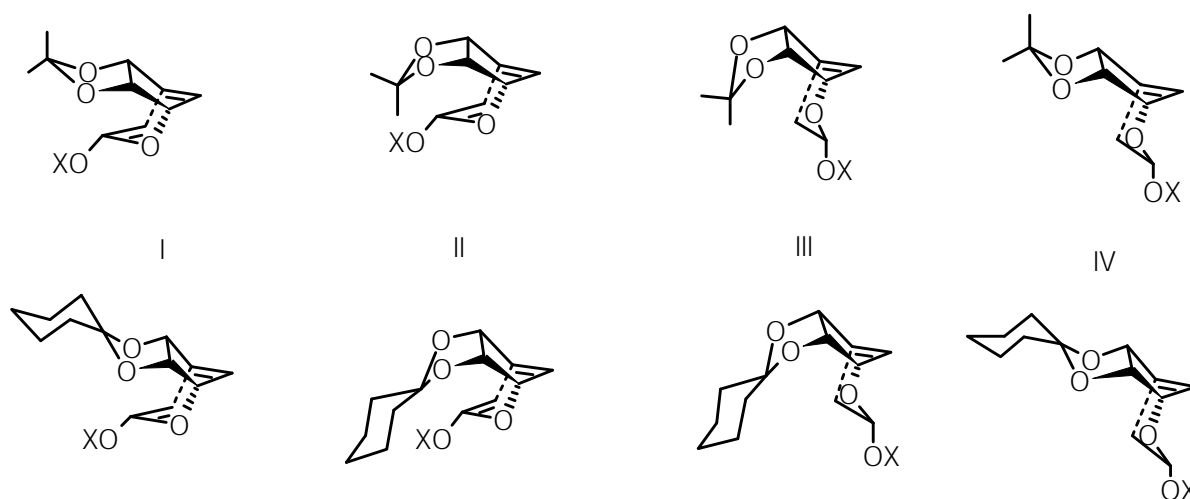
#### Schema 91 Johnson-Orthoester- bzw. Eschenmoser-Claisen-Umlagerung an 59

Als Nebenprodukt der Johnson-Orthoester-Variante konnte **456B** isoliert werden, dessen Bildung aus dem säurekatalysierten Zerfall des Ketenacetals resultiert.

Unter gleichen Umlagerungsbedingungen zeigte das O-Isopropylidenderivat **451B/452B** einen schnelleren Umsatz. Die unterschiedliche Reaktivität läßt sich auf die unterschiedliche Größe der Schutzgruppe zurückführen, die je nach Größe eine Einstellung des für die Umlagerung benötigten sechsgliedrigen Übergangszustandes steuert. [3.3]-sigmatrope Umlagerungen nehmen gewöhnlich einen sesselförmigen Übergangszustand ein, doch wird durch den konvexen Molekülbau von **451** und **452** im sesselförmigen Übergangszustand eher eine sterische Hinderung aufgebaut, als im wannenförmigen Übergangszustand. Diese sterische Hinderung ist in

**451B/452B** durch die Anordnung wenigstens einer Methylgruppe des 1,3-Dioxolanringes, in **451C/452C** durch die Methylengruppen des Cyclohexylrestes bedingt.

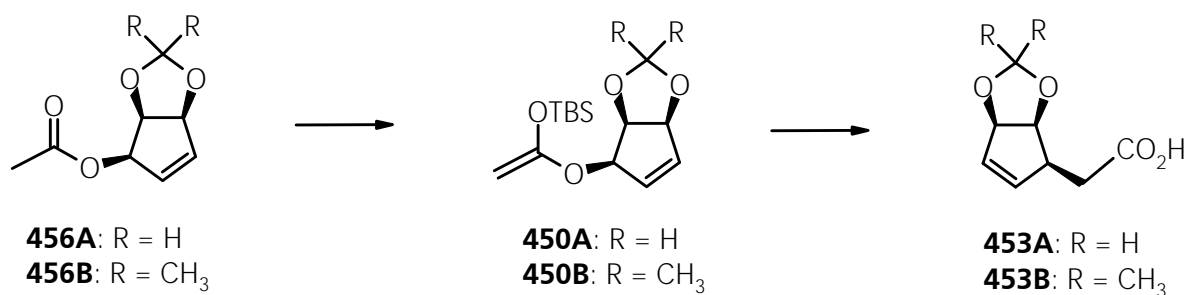
In der nachfolgenden Abbildung 9 sind vier mögliche Konformationen von **451B/452B** bzw. **451C/452C** im Übergangszustand der Umlagerung gezeigt. Die ersten beiden Konformationen zeigen sesselförmige Übergangszustände, die sich in der Konformation des 1,3-Dioxolanringes unterscheiden. In der für den Übergangszustand energieärmsten Konformation I ist die sterische Hinderung am geringsten ausgeprägt, in II ist eine mögliche sterische Hinderung stark ausgeprägt. III und IV unterscheiden sich von I und II durch einen wannenförmigen Übergangszustand. Bei III und IV ist einerseits die Hinderung mit anderen Molekülteilen vermindert, andererseits benötigt der wannenförmige Übergangszustand eine höhere Aktivierungsenergie. In dieser Reaktion läßt sich durch experimentelle Daten nicht abschätzen, in welchem Maße die Konformationen am Übergangszustand teilnehmen, da die Produkte **454** bzw. **455** nach Durchlaufen der Übergangszustände die gleichen sind.



**Abbildung 9** konformative Anordnungen für cyclische Übergangszustände

Pattenden <sup>[302a,302b]</sup> beschrieb die Claisen-Umlagerung in der Ireland-Esterenolat-Variante an **456A/456B** (Schema 92, vergleiche Schema 91). Das O-Isopropylidenderivat **456B** lieferte anfangs eine Ausbeute von nur 5 % <sup>[302c]</sup>. Die Ausbeutesteigerung auf 67 % <sup>[302b]</sup> gelang durch Isolierung des intermediär gebildeten O-Silylketenacetals, das in einem Bombenrohr in Xylol bei 190 °C einer Claisen-Umlagerung unterworfen wurde. Die benötigte Aktivierungsenergie zeigt, daß die Claisen-Umlagerung einen wannenförmigen Übergangszustand benötigt. Weiterhin erschweren die Methylgruppen des O-Isopropylidenketals eine Einstellung des Übergangszustandes. Setzte Pattenden das Allylacetat **456A** unter gleichen Bedingungen um, so konnte **453A** in 88 % Ausbeute isoliert werden.





Reaktionsbedingungen: a) LiHMDS, THF, TBSCl, 3h, -78 °C → RT; Quench mit Eiswasser, Extraktion in kaltes Pentan; Xylol, 190 °C, Bombenrohr, 88 % für **456A**;

### Schema 92 Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung an **456** nach Pattenden

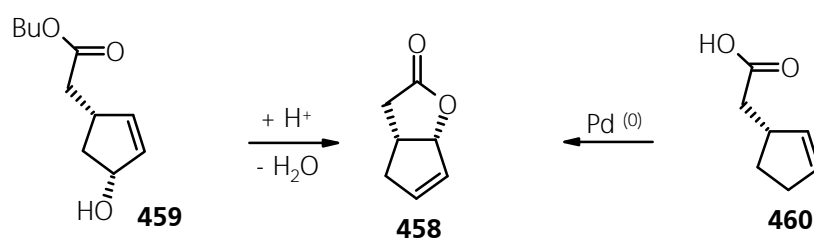
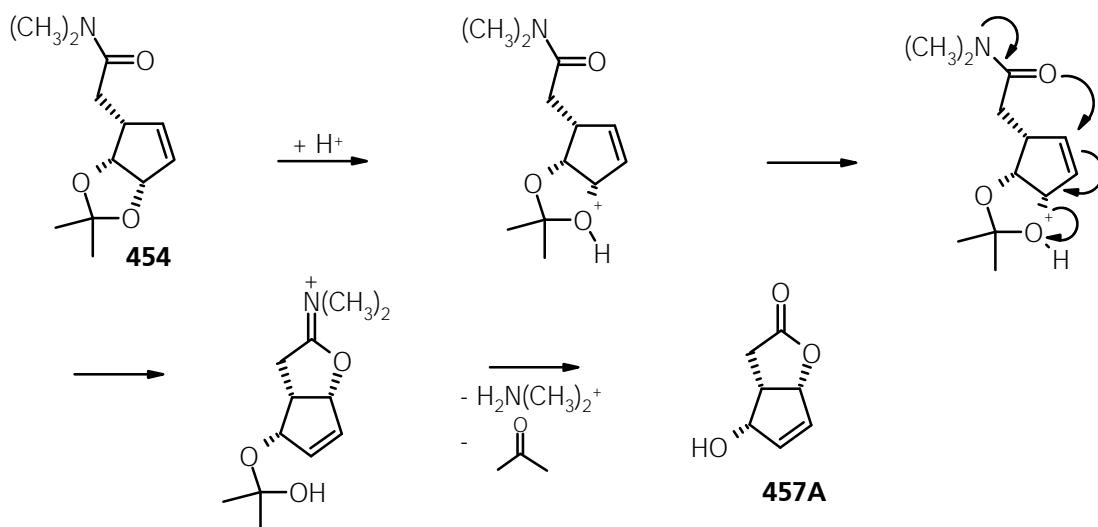
#### III.8. Lactonisierung von **454/455** zu **34**

Saure Hydrolyse des Ketals in **454** bzw. **455** führte unter gleichzeitiger Lactonisierung zu **34**. (vgl. Schema 9, Seite 23). Wurde die Claisen-Umlagerung in der Eschenmoser-Variante ausgeführt, so war eine chromatographische Reinigung des Amids **454** vor Hydrolyse günstig, um **34** von polaren Verunreinigungen abzutrennen. Das Lacton **34** ließ sich anderenfalls schwerer kristallisieren. In essigsaurer Lösung war die Reaktionsgeschwindigkeit der Lactonisierung langsam und unvollständig. Besser eignete sich Trifluoressigsäure in wäßrig-methanolischer Lösung, beste Ergebnisse wurden mit Salzsäure in wäßrigem Methanol erzielt.

(-)-**34** ist ein kristalliner Stoff vom Schmelzpunkt 120-121 °C in enantiomerenreiner Form, bzw. (±)-**34** 89–90 °C als Racemat. **34** läßt sich aus Essigester nach Zusatz von etwas Hexan umkristallisieren. **34** ist gut in Essigester löslich, deutlich schlechter in Ether.

Die chromatographische Analyse der Mutterlauge nach der Lactonisierung wies einen nur wenig unpolaren Fleck in geringer Menge auf, dem nach Abtrennung durch HPLC die Struktur **457A** zugeordnet werden konnte. Die Konfiguration von **457** konnte durch Vergleich mit Derivaten gleicher relativer Konfiguration zweifelsfrei bestimmt werden.

Die Bildung von **457** kann durch die intermediäre Bildung eines Allylkations erklärt werden, das sich durch Hydrolyse des 1,3-Dioxolans in Nebenreaktion bildet. In Schema 93 ist kein mehrstufiger Verlauf formuliert, doch ist die Bildung des mesomeriestabilisierten Allylkations denkbar. Dieses kann durch den intramolekularen Angriff (allylische S<sub>N</sub>2'-Substitution) des Amidcarbonylsauerstoffatoms stabilisiert werden. Das Imminiumsalz zerfällt unter Abspaltung von Aceton und Dimethylamin in **457A**.



### Schema 93 Bildungsmechanismus für **457**

Allylische Umlagerung wurde von Greene et al. bei einer Brefeldin A-Synthese durch säurekatalysierte Allylumlagerung von **459** beobachtet, da **458** als Nebenprodukt beobachtet wurde <sup>[483]</sup>. Das Lacton **458** ist auch durch Palladium-katalysierte Allylumlagerung aus Cyclopentenyllessigsäure (**460**) in hohen Ausbeuten zugänglich <sup>[484]</sup>.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **457A** weist für die beiden Protonen an dem Hydroxylkohlenstoffatomen jeweils ein Dublett auf, da zu den allylischen Protonen keine (erkennbare) Kopplung auftritt. Diese beiden Protonen befinden sich in symmetrischer Umgebung. Das Spektrum von **457A** läßt auf eine höhere Symmetrie schließen als in **34**. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **34** dagegen befinden sich die beiden Protonen an dem Hydroxylkohlenstoffatomen in unsymmetrischer Umgebung, weshalb man für das eine Proton ein Triplet, für das andere ein Dublett erkennt. Auch hier tritt keine (erkennbare) allylische Kopplung zu den Doppelbindungsprotonen auf. Die allylische Kopplung ist zu klein, als daß sie im 250 MHz Spektrum aufgelöst erscheint, im  $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-NMR}$ -Spektrum ist ein Kreuzpeak zu den allylischen Protonen erkennbar.

Für die Strukturzuordnung spricht auch, daß **457A** wenig unpolarer als **34** ist, da das Dipolmoment symmetrisch auf das Molekül, in **34** dagegen unsymmetrisch verteilt ist.

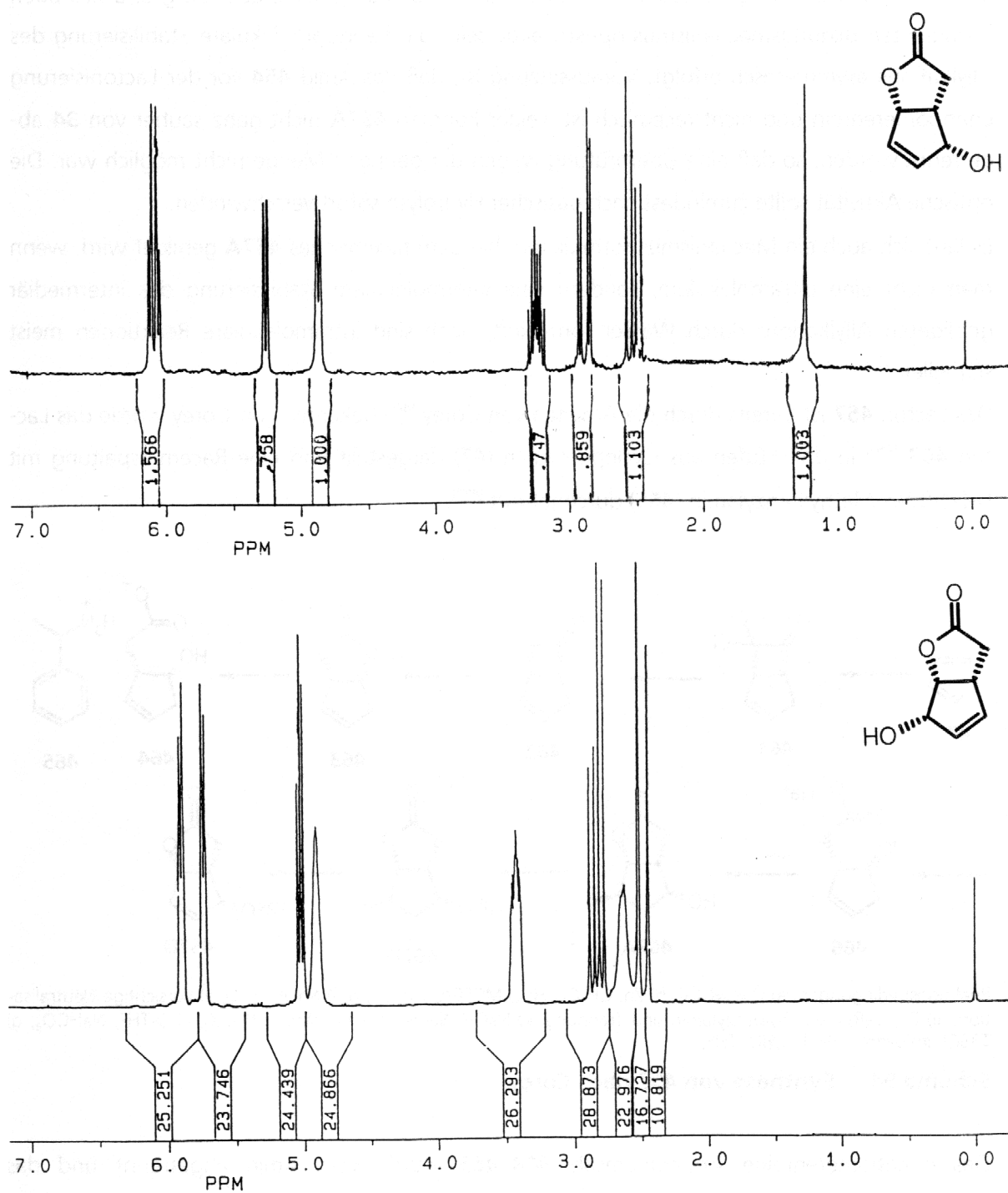
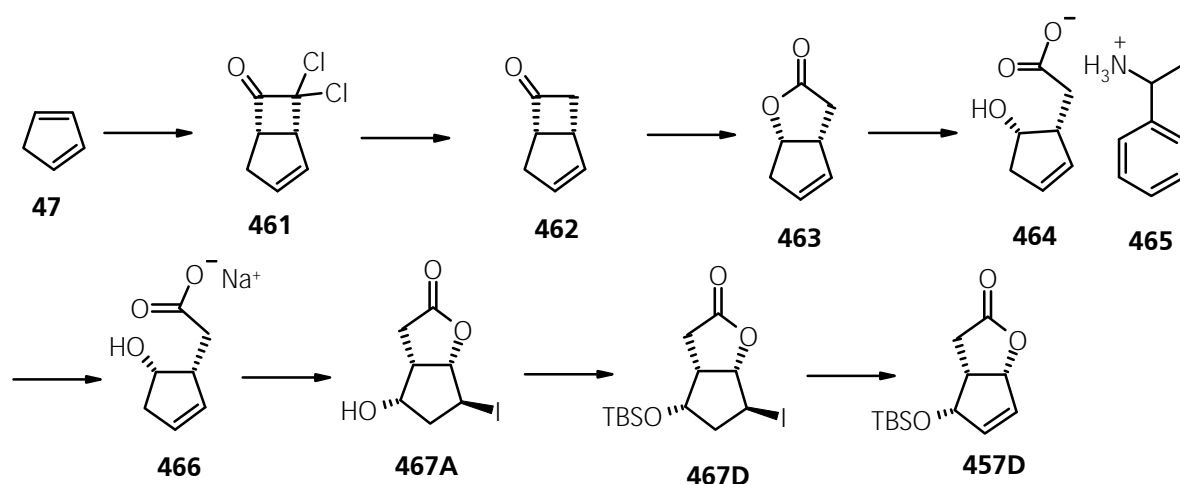


Abbildung 10 Ausschnitt der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 457A (oben) und 34 (unten)

**457A** ist in der Lacton-geöffneten Form eine *meso*-Verbindung, sollte aber aufgrund des oben formulierten Bildungsmechanismus optisch aktiv sein, da die intramolekulare Stabilisierung des Allylkations asymmetrisch erfolgt. Voraussetzung ist, daß das Amid **454** vor der Lactonisierung enantiomerenrein und nicht racemisch ist. Leider konnten **457A** nicht ganz sauber von **34** abgetrennt werden, so daß eine Überprüfung wegen der geringen Menge nicht möglich war. Die optische Aktivität sollte zumindest nach basischer Hydrolyse sofort verschwinden.

Es läßt sich auch ein Mechanismus formulieren, bei dem racemisches **457A** gebildet wird, wenn man nicht eine intramolekulare, sondern eine intermolekulare Stabilisierung des intermediär gebildeten Allylkations durch Wasser formuliert, doch sind intramolekulare Reaktionen meist schneller.

Das Lacton **457** ist bereits durch die Arbeiten von Corey <sup>[485]</sup> bekannt. Von Corey wurde das Lacton **463** <sup>[486]</sup> in drei Stufen aus Cyclopentadien (**47**) dargestellt und eine Racematspaltung mit D-(+)-(R)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (**465**) durchgeführt <sup>[487]</sup>.



Reaktionsbedingungen: a)  $O=C=CCl_2$ ; b) Zn,  $CH_3CO_2H$ ; c) MCPBA,  $CH_2Cl_2$ ; d) i) NaOH,  $H_2O$ ; ii) vorsichtige Neutralisation; iii) D-(+)-(R)- $\alpha$ -Methylbenzylamin und Trennung; e) NaOH; Säure-Base-Extraktion; f)  $I_2$ -KI,  $H_2O$ -THF,  $NaHCO_3$ ; g) TBSCl, Imidazol, THF; h) DBU, THF;

#### Schema 94 Synthese von 457 nach Corey

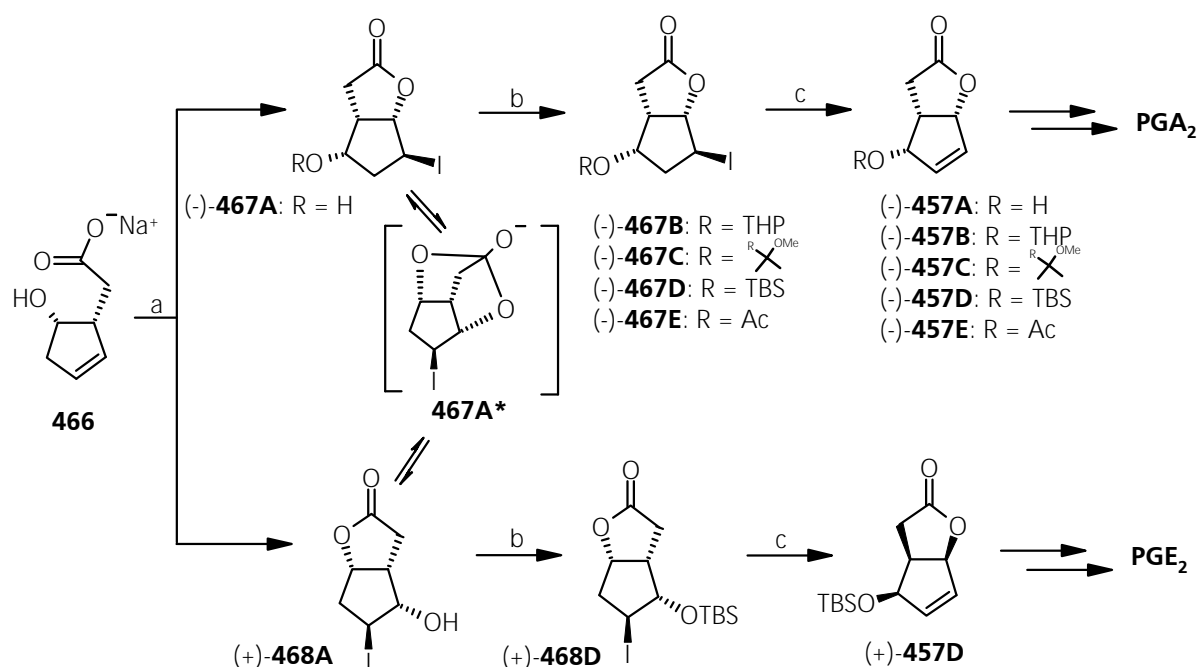
Das enantiomerenreine Ammoniumsalz **464+465** wurde vom Amin abgetrennt und das Natriumsalz der Hydroxysäure **466** zur Einführung der zweiten OH-Funktion einer Halolactonisierung unterzogen. Dehydroiodierung an **467A** erzeugt erneut das Allylsystem.

Um eine Racemisierung dieses *meso*-Lactons in Folgeschritten zu verhindern, wurde von Corey durch eine „quasi asymmetrische“ Differenzierung eine der beiden OH-Funktionen in einem vorangehenden Schritt als Silylether blockiert. Damit gehört **457D** einer  $C_1$ -Symmetriegruppe an und ist optisch aktiv.

Ist die OH-Funktion dagegen ungeschützt, so wird eine intramolekulare Acylwanderung an (+)-**467A** bzw. (-)-**468A** erleichtert, es findet also Racemisierung statt. Wie Untersuchungen von Ishizuka <sup>[487c]</sup> und von Tömösközi und Gruber an **466** zeigen, bildet sich bei einem pH-Wert von 5-6 ein 1:4 Gemisch aus (+)-**467A** und (-)-**468A**, bei pH 8 dagegen das genau umgekehrte Verhältnis von 4:1. Von Tömösközi wird eine Acylwanderung über die Zwischenstufe **467A\*** während der Halolactonisierung formuliert <sup>[488]</sup>, eine Racemisierung kann aber auch unter Beteiligung eines externen Nucleophils erfolgen.

(+)-**467A** und (-)-**468A** ließen sich nur nach Blockierung der freien OH-Funktion präparativ trennen. Zur Trennung eignen sich nur die 2-Methoxy-2-propyl- **467B** und die tert.-Butyldimethylsilylderivate **467D**, nicht dagegen die freien Alkohole **467A**, Tetrahydropyranyletherivate **467B** oder Acetate **467E**. Während der Anbringung einer Schutzgruppe wurde das Verhältnis von **467A** oder **468A** nicht verändert. Die notwendige Trennung von (-)-**467A** und (+)-**468A** erwähnt Corey <sup>[485]</sup> in seiner Synthese allerdings nicht. Die Dehydroiodierung von **467A** mit DBU in THF erzeugt das enantiomerenreine (-)-**457A**, während (+)-**468A** unter gleichen Bedingungen das Enantiomer bildet <sup>[488]</sup>.

Das ungesättigte Lacton (-)-**457D** wurde von Corey zur enantiomerenreinen Totalsynthese von  $\text{PGA}_2$  <sup>[485]</sup> bzw. der Antipode (+)-**457D** von Stork in dessen Totalsynthese von  $\text{PGE}_2$  <sup>[489]</sup> verwendet.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{I}_2\text{-KI}$ ,  $\text{H}_2\text{O-THF}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ; b)  $\text{TBSCl}$ , Imidazol, THF; c) DBU, THF;

### Schema 95 Synthese von 457 nach Tömösközi und Gruber bzw. Ishizuka

Dieses Ergebnis zeigt, daß **457A** auf diesem Weg (Schema 93) nicht enantiomerenrein, sondern (teil-) racemisch sein wird, da stark saure Bedingungen der Lactonisierung vorherrschen.

### III.9. Mitsunobu-Inversion an **34**

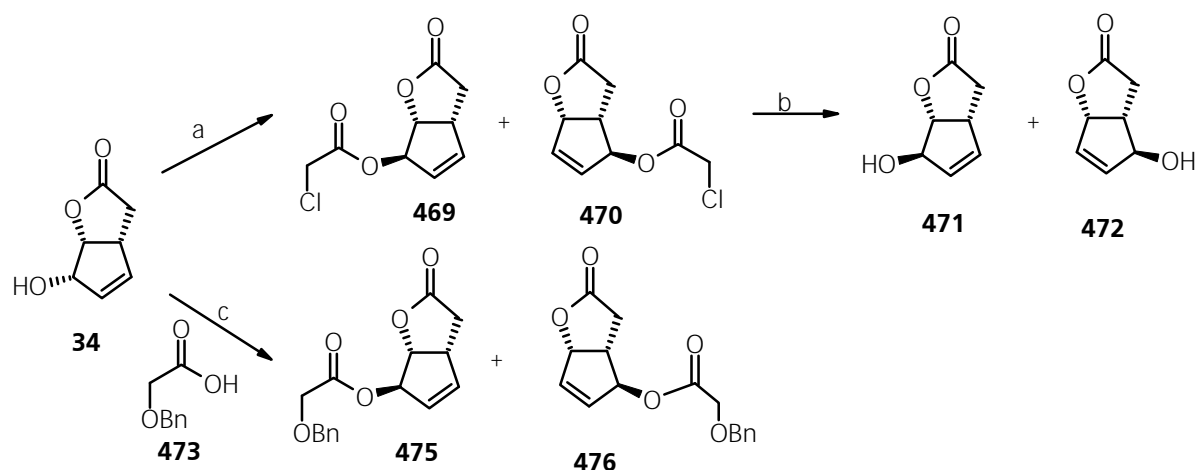
Um den Einfluß einer möglichen sterischen Hinderung während der Claisen-Umlagerung an **34** abzuschätzen, wurde der in der Konfiguration invertierte Allylalkohol **471** dargestellt.

Zur Konfigurationsumkehr wurde die von Mitsunobu <sup>[490]</sup> entwickelte Methode angewandt. Unter Standardbedingungen konnten die Chloracetate **469** und **470** erhalten werden, die nach Verseifung und erneuter Lactonisierung **471** und **472** gaben.

Die Reaktion verlief glatt, doch aufgrund des ionischen Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion <sup>[490]</sup> wurde ein 9:1-Gemisch aus **469** und dem regioisomeren Ester **470** gebildet. Mitsunobu-Reaktionen an Allylalkoholen bilden im Normalfall das invertierte  $S_N2$ -Produkt, doch in bestimmten Fällen wird die Bildung eines Regioisomerengemisches beobachtet, das durch  $S_N2$  wie auch  $S_N2'$ -Substitution entsteht <sup>[491]</sup>. Die Arbeiten von Hodgson <sup>[557]</sup> und Magid <sup>[492]</sup> zeigen, daß an cyclischen bzw. sterisch gehinderten Allylalkoholen auch  $S_N2'$ -Substitution stattfindet, wie dies auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet wurde <sup>[493,511b]</sup>. Allylalkohole mit versteckter  $C_1$ -Symmetrie können deshalb teilweise racemisieren, wie einige Arbeiten zeigen <sup>[494]</sup>, doch sind auch Beispiele bekannt, an denen keine oder nur sehr geringe Racemisierung eintritt <sup>[494b,495]</sup>.

Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde zusätzlich dadurch erschwert, daß der Hydrazindicarbonsäurediethylester ähnliche Polarität wie die Ester **469/470** aufwies. Das Gemisch **469/470** wurde deshalb zusammen mit dem Hydrazindicarbonsäurediester mit wäßrig-methanolischer Kalilauge verseift und die beiden regioisomeren Allylalkohole auf einer Kieselgelsäule getrennt. Mischfraktionen aus **471/472** ließen sich allerdings einfacher durch präparative HPLC trennen. Auf diese Weise konnte auch der Hydrazindicarbonsäurediester abgetrennt werden.

Mit gleicher Reaktion wurde auch der Benzyloxyglycolsäureester **475** hergestellt. Benzyloxyessigsäure (**473**), die nach Fischer & Gohlke <sup>[662]</sup> dargestellt wurde, gab in einer Mitsunobu-Reaktion <sup>[490]</sup> **475** und **476**. Auch hier ist die Aufarbeitung der Reaktionsmischung durch ähnliche Polarität des Hydrazindicarbonsäurediethylesters sehr erschwert. Nach Trennung mit HPLC konnten **475** und **476** im Verhältnis 9:1 isoliert werden.



Reaktionsbedingungen: a) Chloressigsäure, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 0 °C, ca. 70 % **469**, (**469:470** = 9:1); b) KOH, MeOH-H<sub>2</sub>O, dann H<sup>+</sup>; c) **473**, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 0 °C, ca. 86 % **475/476**, (**475:476** = 9:1);

### Schema 96 Mitsunobu-Inversion an **34**

Die Strukturzuordnung erfolgte durch NOEDS- und COSY-<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NMR-Messungen. Die NOEDS-Messungen an dem Ester **475** gaben allerdings keine eindeutigen Zuwächse, aus denen die *trans*-Anordnung der Protonen an den sauerstofftragenden Ringkohlenstoffatomen ablesbar gewesen wäre. Im Vergleich zu den Meßdaten des *cis*-Esters **493** konnte allerdings die Konfiguration bewiesen werden. **493** (vgl. Schema 100, Seite 139) zeigte eindeutige Zuwächse, demnach kann **475** (nach Feststellung der Regiochemie) nur der epimere *trans*-Ester sein. Der *cis*-Ester **493** ist eine bei 44-45 °C schmelzende Verbindung, während der *trans*-Ester **475** sich nicht kristallisieren ließ (jeweils racemische Form).

## III.10. Claisen-Umlagerung an **34**

### III.10.1. Allylvinylother-Variante

Diese Claisen-Umlagerung sollte sich an dem bicyclischen Lacton gut eignen, da unsubstituierte Allylvinylother aufgrund fehlender Substituenten im Vinylteil einen am wenigsten gehinderten Übergangszustand einnehmen können. Diese von Burgstahler <sup>[496]</sup> entwickelte Methode erfordert die Vinylierung von Allylalkoholen.

Untersuchungen an der meist in guten Ausbeuten verlaufenden Vinylierungen durch Umetherung von Ethylvinylother in Anwesenheit von Lewis-Säuren zeigte, daß sich fast ausschließlich nur Quecksilber(II)-ionen eignen <sup>[497]</sup>. **34** wurde mit einem großen Überschuß an Ethylvinylother in Anwesenheit von Hg<sup>2+</sup>-Ionen 24 Stunden erwärmt.

Chromatographische Untersuchung der Reaktionslösung deutete die Bildung von Nebenprodukten an. Auf Seite 145/146 wird die Bildung von möglichen Nebenprodukten dieser Reaktion diskutiert.

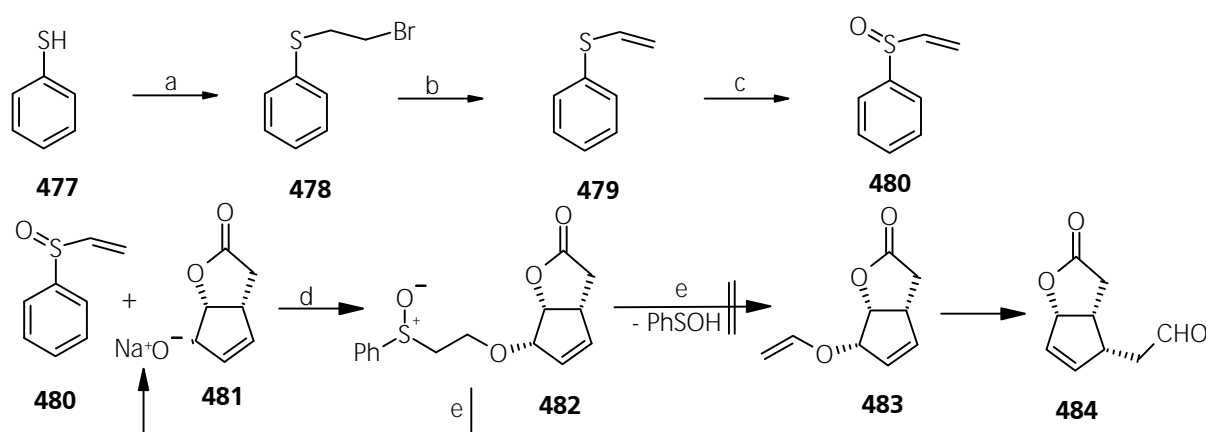
Da Vinylether empfindlich auf chromatographische Reinigung reagieren und nur selten isoliert werden (z. B. <sup>[549]</sup>), wurden die Nebenprodukte vor der Umlagerung nicht abgetrennt, sondern erst nach dieser. Nach Abdestillieren überschüssigen Ethylvinylethers wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und so von Quecksilbersalzen weitgehend befreit.

Beim Erhitzen in Xylol konnte die Bildung des gewünschten Umlagerungsproduktes nur in sehr geringer Menge beobachtet werden. Erhitzen einer Lösung von **483** in Xylol unter Rückfluß zeigte selbst nach 24 Stunden die Bildung von **484** nur in Spuren an, statt dessen wurde mit zunehmender Reaktionsdauer die Bildung von nicht identifizierten Zersetzungs- und Nebenprodukten beobachtet. Auf eine Aufarbeitung dieser Reaktionsmischungen wurde deshalb verzichtet.

Wegen der Verwendung von Quecksilber in der Vinyletherdarstellung, sind verschiedene Quecksilberfreie Varianten entwickelt worden <sup>[498,499,500,501]</sup>.

Die Quecksilberfreie Variante von Mandai <sup>[500]</sup>, die sich dabei an einem Verfahren von Petrziška <sup>[502]</sup> zur Synthese von Vinylketenacetalen durch *in-situ*-Eliminierung von Selenenoxid orientiert und später von Holmes et al. <sup>[503]</sup> z. B. in der Synthese von (+)-Laurecin <sup>[503c]</sup> angewendet wurde, benötigt Vinylsulfoxid als Michael-System-Akzeptor. Das benötigte Vinylsulfoxid **480** wurde nach der von Paquette <sup>[504]</sup> ausgearbeiteten Methode hergestellt.

Nach Deprotonierung von **34** addiert **481** in einer Michael-Addition an das Vinylsulfoxid. Die teilweise Bildung von polymeren Additionsprodukten konnte nicht verhindert werden.



Reaktionsbedingungen: a) i) NaOEt, EtOH; ii) 1,2-Dibromethan; b) NaOEt, EtOH; ca. 60 % über 2 Stufen (a, b); c) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, dann Destillation, ca. 70 %; d) NaH, katalyt. KH, THF, dann **480**; e) 40 mol-äqu. NaHCO<sub>3</sub> in Dekalin, rflux.;

### Schema 97 Versuch zur *in-situ*-Vinylether-Darstellung nach Mandai



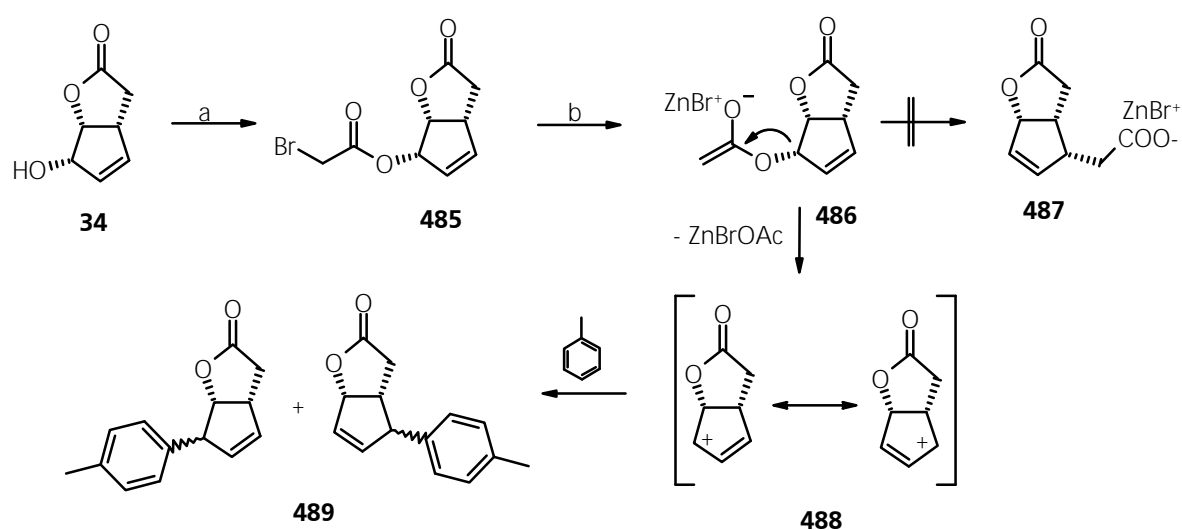
Nach chromatographischer Reinigung wurde **482** nun unter den von Mandai beschriebenen Bedingungen in Anwesenheit von 40 Moläquivalenten  $\text{NaHCO}_3$  in Dekalin erhitzt. Unter diesen Bedingungen sollte sich Phenylsulfinsäure abspalten und der Vinylether **483** die Claisen-Umlagerung eingehen. Der hohe Überschuß an  $\text{NaHCO}_3$  soll unerwünschte Zersetzungsreaktionen des gewünschten Produktes durch Abfangen der entstehenden Phenylsulfinsäure gewährleisten. Leider konnte kein Umlagerungsprodukt, teilweise aber **34** und **480** wieder isoliert werden. Unter diesen Bedingungen findet an **483** also nicht die gewünschte Umlagerung, sondern retro-Michael-Addition statt.

### III.10.2. Reformatzki- und Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung

Von Baldwin <sup>[505]</sup> ist eine Esterenolat-Claisen-Umlagerung unter Anwendung von  $\alpha$ -Bromaceta-ten entwickelt worden.

Zu diesem Zweck wurde der  $\alpha$ -Bromessigsäureester **485** bereitet, der in guten Ausbeuten unter Standardbedingungen zugänglich ist. Die Bildung des Esterenolates erfolgt durch Einwirkung von Zink auf **485**. Dabei bildet sich das Zinkenolat **486**, daß anschließend die Claisen-Umlagerung eingehen sollte. Hierzu wurde **485** mit einem Überschuß an Zinkstaub in Toluol unter Rückfluß erhitzt.

Mit zunehmender Reaktionsdauer nahm die Menge des Eduktes **485** ab, ein unpolarer Produktfleck war im DC zu beobachten. Die Strukturaufklärung zeigte, daß nicht das Umlagerungsprodukt **487**, sondern **489** entstanden war, dessen Bildung durch den in Schema 98 angegebenen Mechanismus erklärt werden kann.

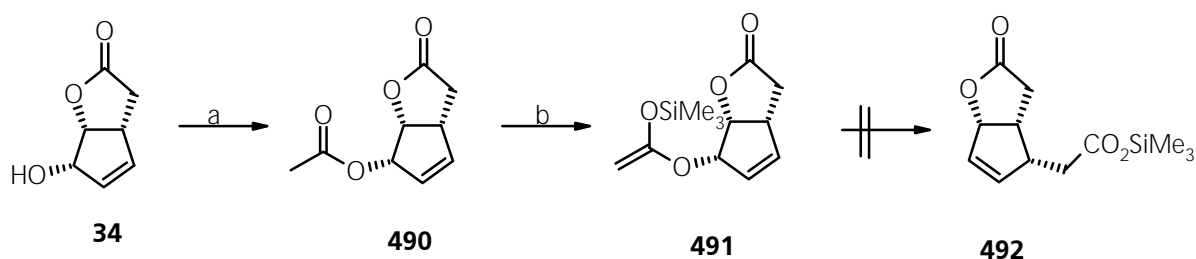


Reaktionsbedingungen: a) Bromacetyl bromid, THF-Pyridin,  $-10 \rightarrow 0$  °C, 5 h; b) Zn-Pulver, Toluol, rfx.;

#### Schema 98 Reformatzki-Claisen-Umlagerung an **485**

Anstatt die gewünschte Umlagerung einzugehen, zerfällt das Enolat **486** unter Abspaltung von Acetat in das mesomeriestabilisierte Allylkation **488**, das in einer elektrophilen aromatischen Substitution **489** bildet. Die Bildung von Nebenprodukten nach diesem Mechanismus ist bereits durch Baldwin beobachtet worden. Es wurde nicht untersucht, welche Regio-, Stereo- und Stellungsisomere gebildet wurden, doch sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mindestens drei Isomere erkennbar. Ein Wechsel des Lösungsmittels brachte keine Verbesserung. In THF wird die Nucleophilie des Zinkmetalls so stark herabgesetzt, daß kein Umsatz zu beobachten war. Auch in Dekalin oder anderen Kohlenwasserstoffen war kein Umsatz festzustellen.

Es wurden Versuche unternommen, das Acetat **490** in einer Esterenolat-Claisen-Umlagerung in das gewünschte Produkt überzuführen. In dieser, maßgeblich von Ireland <sup>[506]</sup> entwickelten Variante der Claisen-Umlagerung, wird ein O-Silylketenacetal **491** erzeugt, daß die Umlagerung eingeht. Im Normalfall tritt die Claisen-Umlagerung während des Auftauens der Lösung des *in situ* erzeugten O-Silylketenacetals ein.

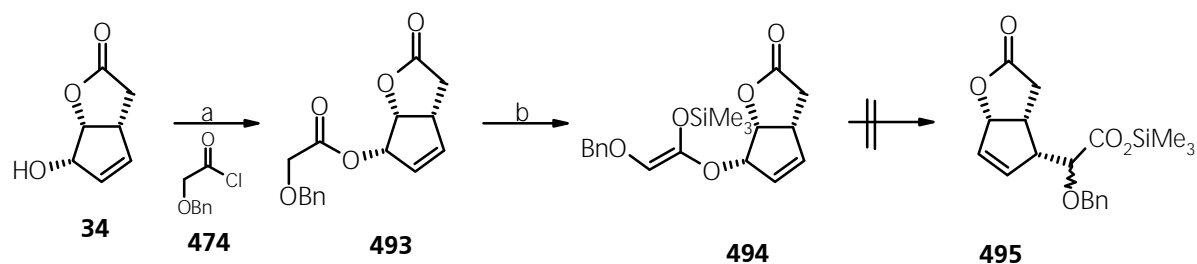


Reaktionsbedingungen: a)  $\text{AcCl}$ , THF-Pyridin,  $-10 \rightarrow 0 \text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h; b) LiHMDS, THF,  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $-78 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , auch  $50\text{-}60 \text{ }^\circ\text{C}$ ;

### Schema 99 Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung an **490**

Die Claisen-Umlagerung in der Esterenolat-Variante an Glycolsäurederivaten ist als Kallmerten-Burke-Variante <sup>[507,511]</sup> bekannt, obwohl bereits von Ager <sup>[508]</sup> und Fujisawa <sup>[509]</sup> Claisen-Umlagerungen an Glycolsäureestern durchgeführt wurden.

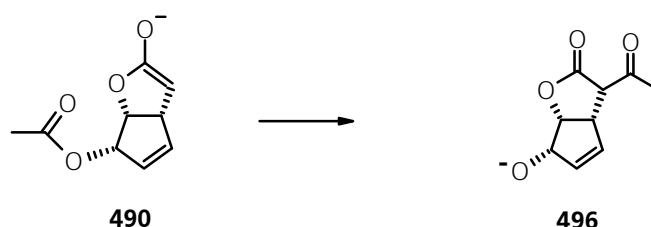
Es wurde auch der Benzyloxyglycolsäureester **493** bereitet durch Umsetzung von Benzyloxyessigsäurechlorid (**474**, hergestellt aus Benzyloxyessigsäure (**473**) und Oxalylchlorid oder Thionylchlorid nach Benington <sup>[510]</sup>) mit **34**. **493** wurde nach Aufarbeitung in 92 % Ausbeute erhalten. **493** kristallisierte beim Stehen bei RT langsam aus (Schmelzpunkt  $43\text{-}44 \text{ }^\circ\text{C}$ , racemisch).



Reaktionsbedingungen: a) Benzyloxycetylchlorid (**474**), THF-Pyridin,  $-10 \rightarrow 0$  °C, 5 h; b) LiHMDS, THF,  $-78$  °C, TBSCl  $\rightarrow$  RT;

### Schema 100 Kallmerten-Burke-Esterenolat-Claisen-Umlagerung an **493**

An **490** und **493** wurde keine Umlagerung beobachtet. Gründe dafür sind einerseits die sterische Hinderung des Übergangszustandes wegen der all-*cis*-Anordnung der Substituenten. Die Substrate **490/493** sind durch die Carbonylgruppe weniger flexibel als z.B. **456**, so daß eine höhere Energie zugeführt werden muß um einen Übergangszustand einzustellen. Um das Enolat **491/494** erzeugen zu können, ist ein deutlicher Basenüberschuß notwendig, da auch die  $\alpha$ -Position am Lactoncarbonyl CH-Acidität aufweist. Der Überschuß an Base kann dazu führen, daß Nebenreaktionen wie Esterkondensationen zur Hauptreaktion werden, da die sigmatrope Umlagerung gehindert ist. Da eine selektive Deprotonierung an **490** schwierig ist, kann das Lactonenolat durch die in Schema 101 angegebene Reaktion alkyliert werden, der  $\beta$ -Ketoester **496** kann unerwünschte Folgereaktionen eingehen.



### Schema 101 Erklärungsversuche des negativen Ergebnis der Claisen-Esterenolat-Umlagerung an **490**

Die O-Silylketenacetale **491** bzw. **494** konnten nicht isoliert werden oder spektroskopisch nachgewiesen werden. Im Falle der in Schema 92 angegebenen Reaktion konnte nur das C-silylierte Produkt isoliert werden. Aber auch die Zersetzung von Esterenolaten unter Ketenbildung<sup>[519b]</sup>, eine Nebenreaktion die ab  $-50$  °C dominant wird, ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß keine Umlagerungsprodukte isoliert werden konnten. Eine Erwärmung der Reaktionslösung jedenfalls führte zu nicht identifizierbaren Produkten. Eine Isolierung des möglicherweise gebilde-

ten O-Silylketenacetals um dieses dann unter ähnlich drastischen Bedingungen wie Hodgson<sup>[557]</sup> oder Pattenden<sup>[302b]</sup> einer Umlagerung zu unterwerfen, wurde nicht vorgenommen.

Umlagerungen an cyclischen Kettenacetalen sind nur dann erfolgreich, wenn das Ringsystem so flexibel ist, daß ein für die Claisen-Umlagerung benötigter Übergangszustand eingenommen werden kann. Danishefsky berichtete von einer Esterenolat-Ireland-Claisen-Umlagerung unter Einbeziehung eines 7-gliedrigen Ringes<sup>[531a]</sup>. Petrzilka<sup>[502]</sup> und Holmes et al.<sup>[503c]</sup> bereiten exocyclische Kettenacetale die zur Synthese von Phoracantholide J und (+)-Laurencin verwendet werden (Übersicht und weitere Beispiele<sup>[134]</sup>).

Unter den Standardbedingungen der Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung (-78 °C, THF, LDA oder LiHMDS als Base, internal quench mit Trimethylchlorsilan) konnte kein Umlagerungsprodukt, sondern nur das an der Acetylgruppe TMS-C-silylierte Produkt isoliert werden. Die C-Alkylierung von Enolaten mit der harten Lewis-Säure Trimethylchlorsilan wurde bereits von Ireland in seinen Arbeiten beobachtet. In Arbeiten von Burke<sup>[511a]</sup> finden sich Hinweise, daß diese Reaktion als Konkurrenzreaktion temperaturabhängig ist. In neueren Arbeiten von Yamamoto<sup>[512]</sup> werden diese Bedingungen zur stereoselektiven E- bzw. Z-O-Silylketenacetalbildung genutzt. Deshalb wurde versucht, O-Silylketenacetale bei Temperaturen um -100 °C zu erzeugen. Aber auch diese Versuche zeigten, daß sich kein Umlagerungsprodukt bildete. Weiterhin wurde beobachtet, daß sich das C-silylierte Produkt erst beim Auftauen der Lösung ab ca. -50 °C bildete.

Statt Trimethylchlorsilan soll die härtere Lewis-Säure tert.-Butyldimethylchlorsilan ausschließlich O-Silylierungen geben, zudem sind die O-TBS-Ether gegenüber den O-TMS-Ethern deutlich stabiler<sup>[513,514,515]</sup>. Mohr<sup>[517]</sup> setzte tert.-Butyldimethylchlorsilan als Lewis-Säure in Abfangreaktionen bei acyclischen Claisen-Umlagerungen ein und stellte O-Silylierung fest, doch konnte er keine Umlagerung, sondern nur Zersetzungsprodukte isolieren. Yamamoto<sup>[512]</sup> berichtete von erfolgreicher Enolat-Umlagerung an acyclischen Derivaten bei Verwendung von TBSCl und TPSCI. Raucher<sup>[516a]</sup> setzte Triisopropylchlorsilan als Lewis-Säure ein, da der O-TBS-Ether bei seinem Substrat wandert.

Bei Verwendung von tert.-Butyldimethylchlorsilan in der Reaktion an **491** konnte allerdings kein definiertes Produkt isoliert werden, statt der Claisen-Umlagerung wurde nur Zersetzung beobachtet.

Raucher<sup>[516]</sup> stellte fest, daß bestimmte O-Silylketenacetale eine Silylwanderung bei der Claisen-Umlagerung eingehen, diese Wanderung wurde auch im Arbeitskreis Prof. Mulzer beobachtet<sup>[517]</sup>. Baukov<sup>[518]</sup> bzw. Rathke<sup>[519]</sup> beobachteten eine Silylwanderung an O-Trimethylsilyl-N,N-dimethylaminoketenacetalen vom Sauerstoff zum Kohlenstoff.

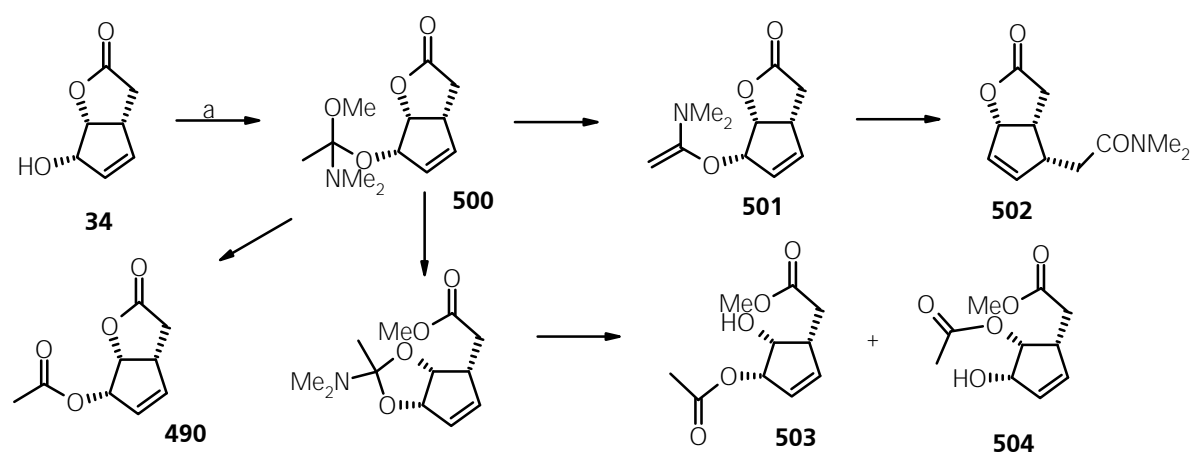
Untersuchungen von Raucher<sup>[513]</sup> zeigten, daß die Silylwanderung vom Sauerstoff zum Kohlenstoff intramolekular erfolgt und O-TBS-Ether gegenüber O-TMS-Ethern erst unter deutlich höhe-

ren Temperaturen Silylwanderung eingehen. Die Beeinflussung dieser Silylwanderung in Anwesenheit von Verunreinigungen wie Halogenidionen (und überschüssiges Chlorsilan) konnte nicht ausgeschlossen werden, zumindest wurde die Halbwertszeit der Silylwanderung nicht durch überschüssiges Chlorsilan oder Ammoniumsalze beeinflusst. Unter dem Einfluß von Quecksilber(II)-iodid oder von Trialkylsilyliodiden<sup>[520]</sup>, sowie unter Druck<sup>[521]</sup> fand Silylwanderung vom Sauerstoff zum Kohlenstoff statt.

### III.10.3. Eschenmoser- und Johnson-Claisen-Umlagerung

Da die Claisen-Umlagerung in der Eschenmoser- und Johnson-Variante gewöhnlich hohe Produktausbeuten ergeben, wurde auch **34** unter diesen Bedingungen umgesetzt.

**502** konnte in der Eschenmoser-Variante nur in geringer Menge isoliert werden. Zudem konnte eine Umlagerung in erhöhter Ausbeute (ca. 15 %) nur erzielt werden, wenn die Ansatzgröße sehr klein war. Selbst in kleinen Ansätzen war nach 48 Stunden Erhitzen bei 150 °C kaum das gewünschte Umlagerungsprodukt gebildet worden. In größeren Ansätzen wurden nach mehrtägigem Erhitzen fast ausschließlich die Produkte **490**, **503** und **504** isoliert. Die Abhängigkeit von der Ansatzgröße läßt sich dadurch erklären, daß in größeren Ansätzen das ebenfalls durch Zerfallsreaktion des Reagenzes in größeren Mengen vorhandene Methanol eher eine Veresterung eingeht, als daß das Ketenacetal **501** umlagert.



Reaktionsbedingungen: a) DMA-DMA, Xylol, rfx., ca. 10 % **502**, ca. 45 % **503**, **504**, **490**.

#### Schema 102 Eschenmoser-Claisen-Umlagerung an endo-34

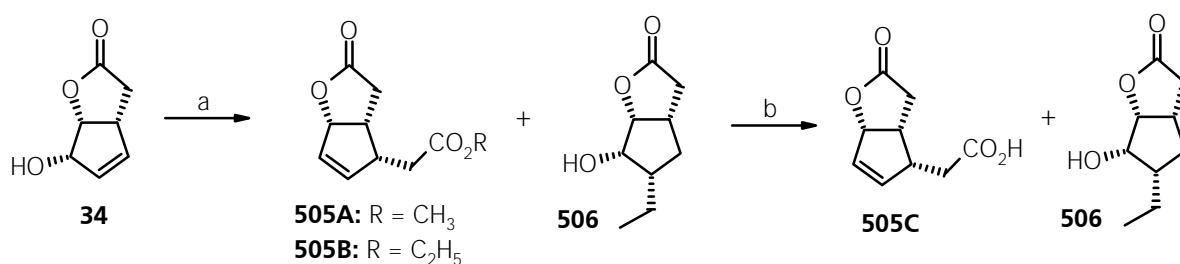
Eine Abänderung der Reaktionsbedingungen durch kontinuierliche Zugabe des Reagenzes DMA-DMA brachte nur eine sehr geringe Ausbeuteverbesserung. Die Claisen-Umlagerung kam sehr

langsam voran, selbst einwöchiges Erhitzen erhöhte die Ausbeute an **502** kaum. Die Produkte der Konkurrenzreaktionen dagegen konnten schnell nach Beginn der Hitzezufuhr beobachtet werden.

Da hauptsächlich die Acetalzerfallsprodukte **490**, **503** und **504** isoliert wurden, tritt die Zerfallsreaktion des Acetals und eine Umacetalisierung also eher ein, als sich unter Eliminierung von Methanol das Ketenacetal **501** bildet und die Claisen-Umlagerung eingeleitet. Diese Nebenreaktionen werden durch den Nachbargruppeneffekt des vincinalen Ringsauerstoffatoms sicherlich begünstigt, die Ketenacetalbildung dagegen benachteiligt sein. Das System scheint auch hier dem Aufbau sterischer Hinderung im Übergangszustand durch Lactonöffnung auszuweichen.

In der Johnson-Variante konnte selbst nach dreitägigem Erhitzen der Lösung keine Erhöhung des Umsatzes festgestellt werden, obwohl alle 24 h etwas Säurekatalysator zugesetzt wurde. DC zeigte die Bildung mehrerer ähnlich polarer Produkte an. In dieser Variante der Claisen-Umlagerung ist die Bildung ähnlicher Nebenprodukte wie in der Eschenmoser-Variante möglich. Der Säurekatalysator kann einerseits eine Lactonöffnung unter Veresterung bewirken, aber auch selbst mit **34** verestert werden. Als Nebenprodukt in der Johnson-Variante konnte **506** isoliert werden. Hierzu wurden die Esterfunktionen im Gemisch aus **505B/506** nach Verseifen erneut lactonisiert, **506** konnte so von der Säure **505C** abgetrennt werden. Der Bildungsmechanismus für **506** könnte durch die säurekatalysierte Addition von Propionat mit nachfolgender Decarboxylierung erfolgt sein.

Die Struktur von racemischen **506** konnte durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden (siehe Anhang, Seite 430). Es befinden sich in der Elementarzelle von **506** zwei Formeleinheiten, die gegeneinander um 180 °C verdreht sind. Die OH-Funktion jedes Moleküls bildet jeweils wechselseitig eine Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe des gegenüberliegenden Moleküls aus.



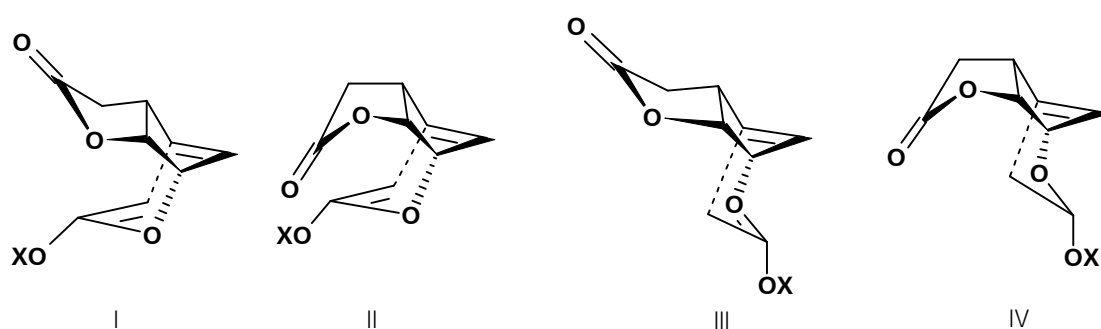
Reaktionsbedingungen: a) (EtO)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>, katalyt. Propionsäure, > 40 h, rflx.; b) KOH, MeOH-H<sub>2</sub>O, dann H<sup>+</sup>;

### Schema 103 Johnson-Orthoester-Claisen-Umlagerung an endo-34

Das Säurelacton **505C** und sein Methylester **505A** sind bereits durch Arbeiten von Crombie <sup>[522]</sup> bzw. durch Vorarbeiten von Stevens <sup>[523]</sup> bekannt, wurden allerdings durch eine andere Synthese hergestellt.

Die Bildung von Nebenprodukten in der Claisen-Umlagerung ist bekannt. An cyclischen Systemen wurde Eliminierung unter Bildung von 1,3-Dienen beobachtet <sup>[524,525,526]</sup> (vgl. hierzu <sup>[527]</sup>). An cyclischen oder sterisch gehinderten Systemen tritt auch Veresterung der Allylalkohole mit der als Katalysator eingesetzten Propionsäure auf <sup>[524b]</sup>. Greifenberg <sup>[528]</sup> untersuchte diese Propionylierung auch an acyclischen Substraten, die aus sterischen Gründen keine Claisen-Umlagerung eingehen. Die Propionylierung erfolgte hier unter  $S_N2'$ -Inversion. Von Ziegler wurde die Veresterung unter  $S_N2$ -Substitution beschrieben. Diese Nebenreaktion läßt sich weitgehend durch Einsatz anderer Säuren wie Pivalinsäure, Perchlorhomocubansäure oder Protonen-spendenden Alkoholen wie Hydrochinon und 2,4-Dinitrophenol vermeiden <sup>[131a,524b]</sup>.

Ein sesselförmiger Übergangszustand (Konformation I und II) zeigt, daß sehr leicht eine sterische Hinderung zwischen dem Acetalsubstituenten OX und dem Lactonring aufgebaut wird. Ein wannenförmiger Übergangszustand wie in Konformation III und IV wird dadurch wahrscheinlicher (Abbildung 11). Die Arbeiten von Lythgoe <sup>[529]</sup>, Bartlett <sup>[525]</sup> und Ireland <sup>[530]</sup> beweisen, daß eine solche sterische Hinderung sehr leicht bei Claisen-Umlagerungen an cyclischen Systemen auftritt. Es wurden Produkte gebildet, sich auf einen wannenförmigen Übergangszustand zurückführen lassen (weitere Arbeiten zur Diskussion Wannen- aber auch sesselförmiger Übergangszustände an cyclischen Allylsystemen siehe <sup>[531]</sup>).



**Abbildung 11** Konformationen der möglichen Übergangszustände an **483, 491, 494, 501**

Das Lacton **34** ist durch die Carbonylgruppe etwas starrer als **59** im Molekülbau und unterliegt deshalb einer geringeren Konformationsänderung. Damit kann die Carbonylgruppe schlechter durch Konformationsänderung einer sterischen Hinderung im Übergangszustand ausweichen. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Umlagerung über einem wannenförmigen Übergangszustand

erfolgt, ist erhöht. Die Einstellung des wannenförmigen Übergangszustandes ist mit der Überwindung einer deutlich höheren Energiebarriere verbunden.

Sehr wahrscheinlich ist das Versagen der Claisen-Umlagerung an **34** in den verschiedenen Varianten nicht nur auf energetisch anspruchsvolle Übergangszustände zurückzuführen. An dem Substrat **34** wirkt möglicherweise ein elektronischer Effekt mit. Die Ergebnisse der Katalyseeffekte bei der Claisen-Umlagerung zeigen, daß durch Elektronendichteverringern im Vinylteil eine Beschleunigung der Reaktion eintritt (vgl. hierzu Kapitel III.12.1). Durch die beiden freien  $\pi$ -Orbitale des Carbonylsauerstoffatoms aber besonders durch den vincinalen Sauerstoff der Lactoneinheit wird die Elektronendichte in Umgebung des Vinyl-Sauerstoffatoms eher erhöht als verringert.

Claisen-Umlagerungen an Allylalkoholen mit vincinaler Sauerstofffunktion sind an acyclischen<sup>[532]</sup> und auch Cyclohexenolen<sup>[529,533]</sup> und Cyclopentenolen<sup>[302a,302b]</sup> beschrieben worden. Die literaturbekanntesten Systeme sind allerdings flexibler in der Konformation, die vincinale Sauerstofffunktion kann dem Umlagerungszustand leichter ausweichen.

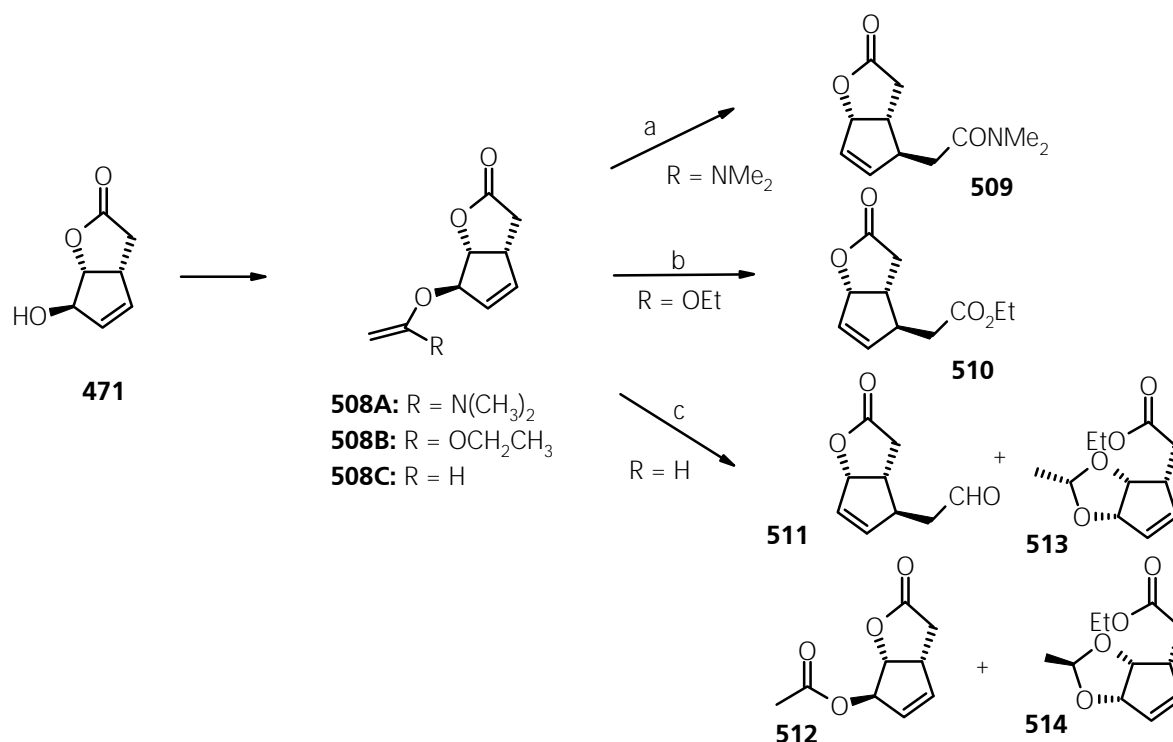
### III.11. Claisen-Umlagerung an **471**

Die Umlagerung an **471** wurde sowohl in der Burgstahler-Variante, der Johnson-Orthoester-Variante<sup>[534]</sup>, als auch in der Eschenmoser-Variante<sup>[535]</sup> ausgeführt. Die Claisen-Umlagerungen an **471** gaben gute Ausbeuten der Umlagerungsprodukte **509** und **510**. Im Gegensatz zur Umlagerung an dem *endo*-Allylalkohol **34** erfolgte die Claisen-Umlagerungen an **471** innerhalb kurzer Zeit mit hohen Ausbeuten.

Bei **471** als Substrat fallen die negativen Einflüsse auf die Einstellung des Übergangszustandes weg. Die bei der Umlagerung von **34** genannten Kriterien der Störung der konformativen Anordnung des Übergangszustandes als auch der mögliche elektronische Effekt des vincinalen Sauerstoffatoms sind nicht gegeben.

Der Allylvinylother **508C** (R = H) wurde durch Umetherung mit Quecksilber(II)-trifluoracetat in Ethylvinylother bereitet. Die gebildeten Nebenprodukte hatten ähnliche Polarität wie der Allylvinylother, eine Abtrennung dieser Nebenprodukte vor der Umlagerung erschien schwierig. Eine Charakterisierung dieser Nebenprodukte erfolgte erst nach der Umlagerung, da sich diese leicht chromatographisch vom gebildeten Aldehyd **511** abtrennen ließen. Eine Abtrennung des Aldehydes gelang problemlos durch Säulenchromatographie nach der Umlagerung, die Fraktion der Nebenprodukte mußte durch präparative HPLC getrennt werden.



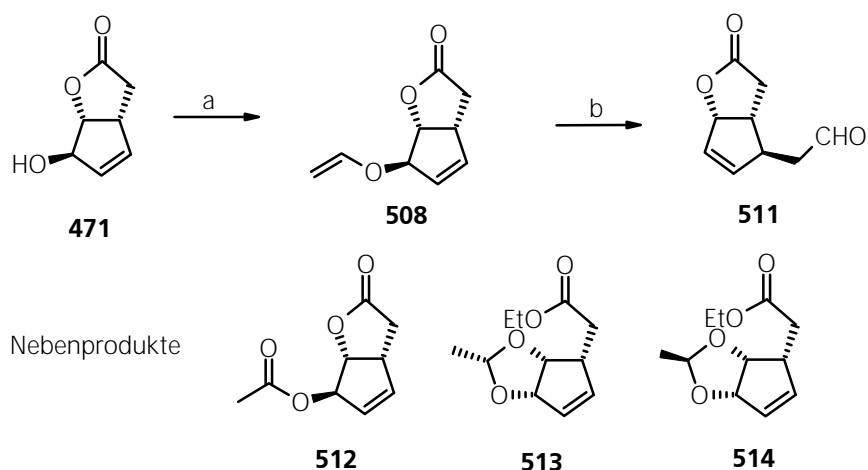


Reaktionsbedingungen: a) DMA-DMA, Xylol, rflx., 68 %; b) (EtO)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>, katalyt. Propionsäure, 12 h, rflx., 72 %; c) EtOCH=CH<sub>2</sub>; Hg(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; rflx. 12 h; dann Toluol, rflx. 2 h, 52 % **511**;

#### Schema 104 Claisen-Umlagerung an exo-471

Als Nebenprodukte der Lewis-Säure katalysierten Vinylierung wurden **512**, **513** und **514** isoliert (Schema 105). Die Bildung von **513** und **514** kann durch die Lewis-Säure katalysierte Umesterung des Lactons zu dem Ethylester erklärt werden. Ebenfalls muß eine Epimerisierung des Allylalkohols unter dem Einfluß der Lewis-Säure (Erzeugung eines Allylkations) erfolgt sein. Die freigelegte vicinale Sauerstofffunktion kann durch den Mechanismus der Vinyletherbildung leicht in die cyclischen Ketale **513/514** überführt werden. Die Bildung von cyclischen Ketalen ist bereits durch Watanabe durch die Hg<sup>2+</sup>-katalysierte Vinylierung von Ethylenglycol beobachtet worden <sup>[497]</sup>. Da die Bildung des Vinylethers **508C** reversibel ist, kann das Gleichgewicht durch einen hohen Überschuß an Ethylvinylether auf die Seite der Produkte verschoben werden.

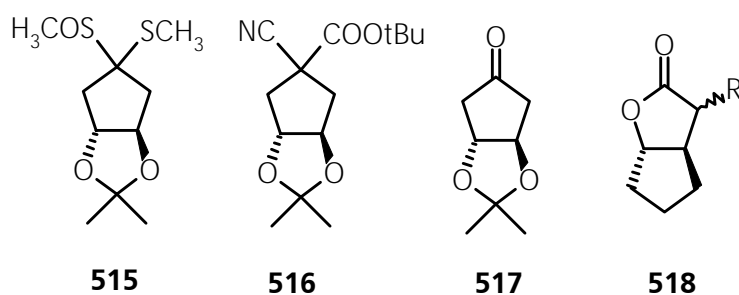
Die in Schema 105 für die Produkte **513** und **514** angegebene Konfiguration für die vicinalen Sauerstofffunktionen konnte nicht bewiesen werden. NOEDS-Messungen gaben keine eindeutigen Zuwächse, zudem fielen einige aussagekräftige Signalzuwächse wegen gleicher chemischer Verschiebung zusammen. Die beiden Produkte **513** und **514** sind diastereomer bezüglich des acetalischen Zentrums, nicht aber in der Konfiguration an den Hydroxylgruppen. Die Diastereomere wurden etwa in gleichem Verhältnis gebildet. Aus sterischen Gründen ist wahrscheinlich, daß sich nur das *syn*-Diol **34** ketalisieren läßt, nicht dagegen das *anti*-Diol **471**.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$ ;  $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ ; rflx. 12 h; b) Toluol, rflx., 2 h;

### Schema 105 Burgstahler-Claisen-Umlagerung an 471

Thermodynamisch sind Ketale mit *anti*-Anordnung deutlich benachteiligt, ihre Bildung ist aber nicht unmöglich. Die in Abbildung 12 gezeigten Verbindungen mit *trans*-Verknüpfung der Brückenkopf-atome wurden allerdings nicht unter Ketalisierungsbedingungen, sondern durch Ringschluß der oberen Cyclopentaneinheit gewonnen.



**Abbildung 12**                      **Literaturbekannte *trans*-verknüpfte Verbindungen mit *trans*-Bicyclo[3.3.0]octan-Struktur**

Ogura bzw. Corey haben in ihren Synthesen *trans*-verknüpfte Ketale wie **515** bis **517** aufgebaut, die in hohen Ausbeuten zugänglich sind <sup>[297]</sup>. In einigen Naturprodukten treten *trans*-verknüpfte Lactone mit einer Struktureinheit wie in **518** auf. Da derartige Naturstoffe interessante Eigenschaften aufweisen, wurde ein Syntheseweg zu *trans*-ständigen Lactonen erst kürzlich veröffentlicht <sup>[536]</sup>.

### III.12. Literaturvergleich zu [3.3]-sigmatropen Umlagerungen

#### III.12.1. Katalyse der Claisen-Umlagerung

Zur Katalyse der Claisen-Umlagerung sind inzwischen auch einige Übersichtsartikel erschienen [135,537,540].

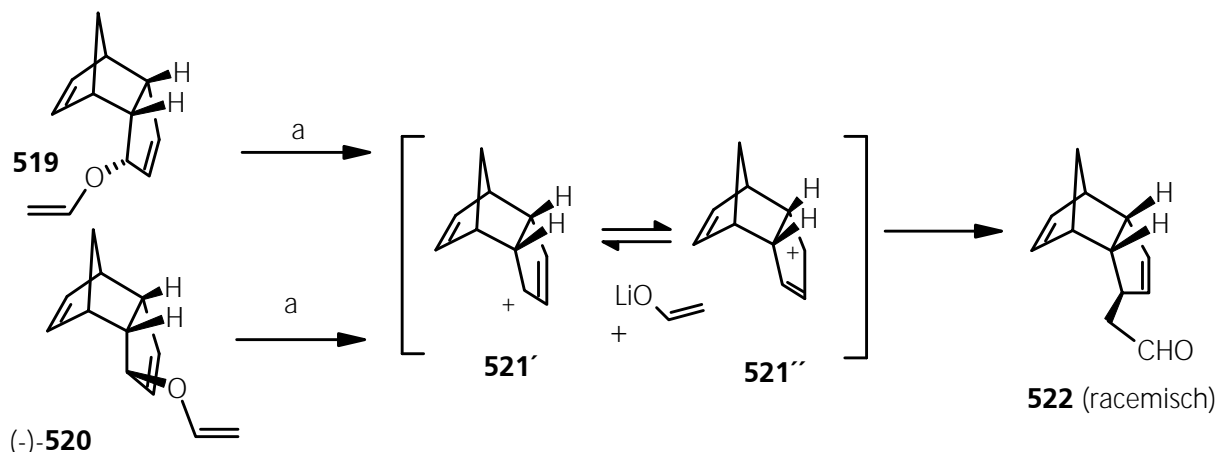
Der katalytische Einfluß von Lewis-Säuren - respektive Ammoniumchlorid - in der Claisen-Umlagerung, wurde von Claisen selbst schon beobachtet [538]. Später wurden Organoaluminiate als Lewis-Säuren eingesetzt [539]. Der Katalyseeffekt ist bereits gut untersucht worden und beruht im wesentlichen auf einer Aufhebung der  $n-\pi^*$ -Konjugation zwischen dem Sauerstoffatom des Vinylethers und der C=C-Doppelbindung. Die Ausbildung z. B. einer Wasserstoffbrückenbindung in Wasser zwischen dem Vinylether-Sauerstoffatom und den Lösungsmittelmolekülen wirkt synergistisch auf die Ausbildung des Übergangszustandes, da die Elektronendichte im Vinylteil verringert wird. Es wird eine Beschleunigung des Bindungsbruchs bewirkt. In Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln wird meist eine schnelle Reaktion beobachtet, doch eignet sich dieses Lösungsmittel für die meisten Substrate nicht. Das Enzym Chorisamt-Mutase beschleunigt die Claisen-Umlagerung meist um den Faktor  $10^6$ . Ganem [540] gibt eine Übersicht zum Mechanismus der Claisen-Umlagerung unter besonderer Berücksichtigung des Katalyseeffekts.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Lithiumperchlorat-katalysierten "Claisen-Umlagerung", in der Grieco et al. [541] auch das [1.3]-Umlagerungsprodukt nachwies. Das [1.3]-Umlagerungsprodukt wurde nur dann beobachtet, wenn die [3.3]-Umlagerung energetisch und sterisch gehindert ist, dies ist in wenigen Fällen beobachtet worden [541b].

Eine neue Arbeit [542] beweist eindrucksvoll, wie ein sterisch gehindertes Allylvinylether-System einer [3.3]-sigmatropen Umlagerung ausweicht.

Racemisches **519** und enantiomerenreines (-)-**520** erzeugten bei der Lithiumperchlorat-katalysierten Umlagerung beide das gleiche Produkt (Schema 106).

Um das Verhältnis zwischen [1.3]- und [3.3]-Umlagerung zu bestimmen, wurden **519** und **520** auch in enantiomerenreiner Form dargestellt. Die  $\text{LiClO}_4$ -katalysierte Reaktion der enantiomerenreinen Allylvinylether zeigte an, daß die Umlagerung nicht über einen konzertierten Mechanismus, sondern über den ionischen Übergangszustand **521** formuliert werden muß. Der ionische Übergangszustand **521** ist aber eine meso-Verbindung und folglich wird das Produkt **522** racemisch gebildet.



Reaktionsbedingungen: a) 3 M LiClO<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O, RT;

### Schema 106 Lithiumperchlorat-katalysierte "Claisen-Umlagerung" an 519/520

Katalytisch wirken sich auch Quecksilber- und Palladiumsalze auf die Umlagerung aus. Bei der Palladium-katalysierten Umlagerung, die auch als Overman-Umlagerung<sup>[537]</sup> bekannt ist, sind Geschwindigkeitssteigerungen um das 10<sup>10</sup> bis 10<sup>14</sup>-fache möglich. Der Mechanismus der katalysierten Umlagerung ist meist aber nicht mehr konzertiert. An cyclischen Systemen ließ sich unter Anwendung einer Palladium-katalysierten Claisen-Umlagerung beweisen, daß unter dem Metalleinfluß ein wannenförmiger Übergangszustand eingenommen wurde<sup>[543]</sup>. In einer katalysierten Reaktion nach einem konzertierten Mechanismus ist die Einstellung eines wannenförmigen Übergangszustandes nicht wahrscheinlich, außer wenn ein anderer Mechanismus formuliert werden kann. Bei der Organoaluminium-katalysierten Reaktion kann ein wannenförmiger Übergangszustand ausgeschlossen werden<sup>[539e]</sup>. Die Chorismat-Mutase-katalysierte Umlagerung läuft in einem sesselförmigen Übergangszustand ab<sup>[544]</sup>.

Eine neuere Arbeit beschäftigte sich mit *ab-initio*-Rechnungen von Substituenten am Allylvinyloxy-System der Claisen-Umlagerung<sup>[545]</sup>.

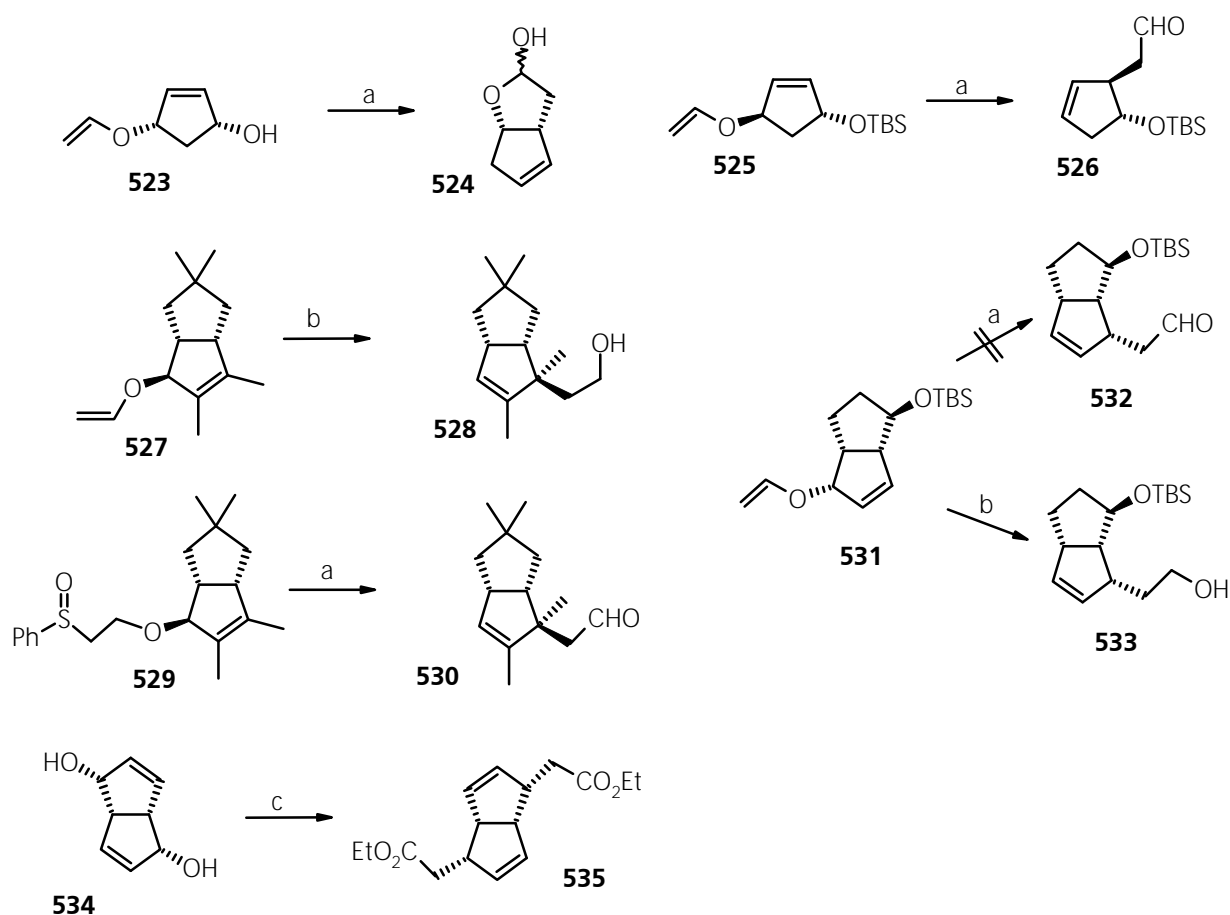
#### III.12.2. [3.3]-sigmatrope Umlagerungen an cyclischen Systemen

Die in der Literatur beschriebenen Claisen-Umlagerungen an cyclischen Systemen insbesondere an Cyclopentenolen zeigen, daß die Ausbeuten an Umlagerungsprodukten stark variieren.

Die Claisen-Umlagerung des Vinylethers **523** wurde von Kondo und Matsumoto<sup>[546]</sup> publiziert, Ogasawara<sup>[342n]</sup> wendete auch die quecksilberfreie Variante an.

Auch in einer neueren Arbeit von Clive<sup>[547]</sup> zur Totalsynthese von Ceratopicanol wurde an dem Vinylether **525** mit *trans*-Anordnung eine Claisen-Umlagerung durchgeführt, die bei 200 °C in 90 % Ausbeute den Aldehyd **526** produzierte. In der gleichen Arbeit wurde an **527** die

Burgstahler-Variante und an **529** die Quecksilberfreie Variante der Claisen-Umlagerung angewendet. Die mit Triisobutylaluminium katalysierte Umlagerung an **527** lieferte **528** in 91 % Ausbeute. Die Quecksilberfreie Variante an **529** ergab den gewünschten Aldehyd **530** nach 40 h bei 150 °C ebenfalls in hohen Ausbeuten. Clive berichtete in seiner Arbeit ebenfalls von einer Claisen-Umlagerung des *endo*-Vinylethers **531**. Das Produkt **532** der thermischen Umlagerung kann aber nur in minimalen Ausbeuten erhalten werden. Unter dem katalytischen Einfluß von Triisobutylaluminium allerdings kann der *endo*-Alkohol **533** in 95 % Ausbeuten isoliert werden. In einer Bis-Orthoester-Claisen-Umlagerung an **534** zeigte Farnum<sup>[548]</sup>, daß **535** in 52 % Ausbeute nach Abtrennung von Nebenprodukten zugänglich ist.



Reaktionsbedingungen: a) thermische Umlagerung; b) TIBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → RT; c) (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>; katalyt. Propionsäure;

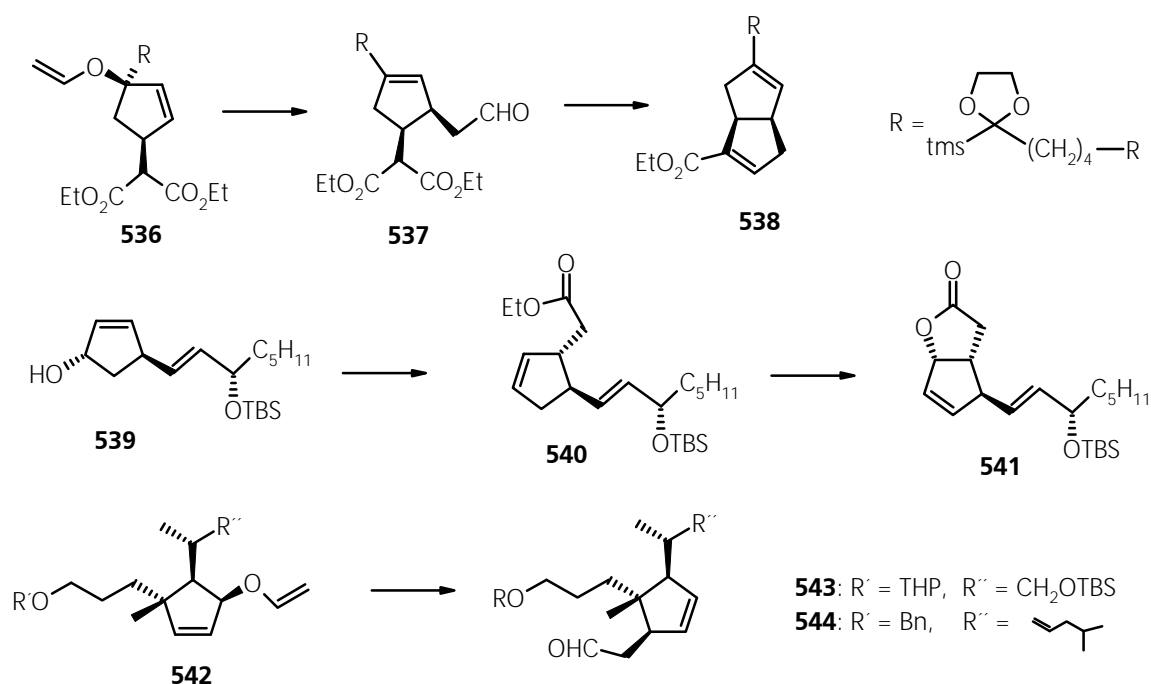
### Schema 107 Literaturbekannte Claisen-Umlagerungen an cyclischen Systemen

In einer Tandem Reaktion wird von Mandai<sup>[549]</sup> das Bicyclo[3.3.0]octangerüst **538** durch eine Claisen-Umlagerung aufgebaut. Der Vinylether **536** (dargestellt durch Umetherung mit Hg<sup>2+</sup>) bildet bei Umlagerung den Aldehyd **537**, der in Anwesenheit von Natriumhydrid unter Aldol-

kondensation und gleichzeitiger Decarboxylierung den Baustein **538** in 69 % Ausbeute gibt. Diese Variante der Claisen-Umlagerung wird von Mandai in einer Synthese von Isocarbacyclinen genutzt <sup>[550]</sup>.

Sehr elegant ist eine neuere asymmetrische Synthese von Prostaglandinvorstufen, die von Kobayashi <sup>[551]</sup> publiziert wurde. Durch Claisen-Umlagerung an **539** wurde die Prostaglandinvorstufe **541** über **540** aufgebaut, die sich in weiteren Schritten zur Synthese von PGA<sub>2</sub> eignet.

Die in Totalsynthesen von Vitamin D und zum Aufbau des C/D-Gerüsts von Steroiden benötigten Bausteine **543/544** sind in unterschiedlicher Derivatisierung von Trost und Grieco durch eine Claisen-Umlagerung an **542** gewonnen worden <sup>[552]</sup>.



### Schema 108 Literaturbekannte Claisen-Umlagerungen an cyclischen Systemen

Whitesell wandte in der Synthese von (±)-Sarracenin <sup>[553a,553b]</sup> eine Esterenolat-Claisen-Umlagerung der Glycolsäureester **545** und **547** sowie an ähnlichen Modellsystemen an <sup>[553c,553d]</sup>. Im Kontrast dazu steht das Ergebnis von Trost in dessen Totalsynthese von Plumericin, Allamcin und Allamandin <sup>[554]</sup>. An **549** konnte keine Umlagerung zu **550** festgestellt werden <sup>[554a]</sup>.

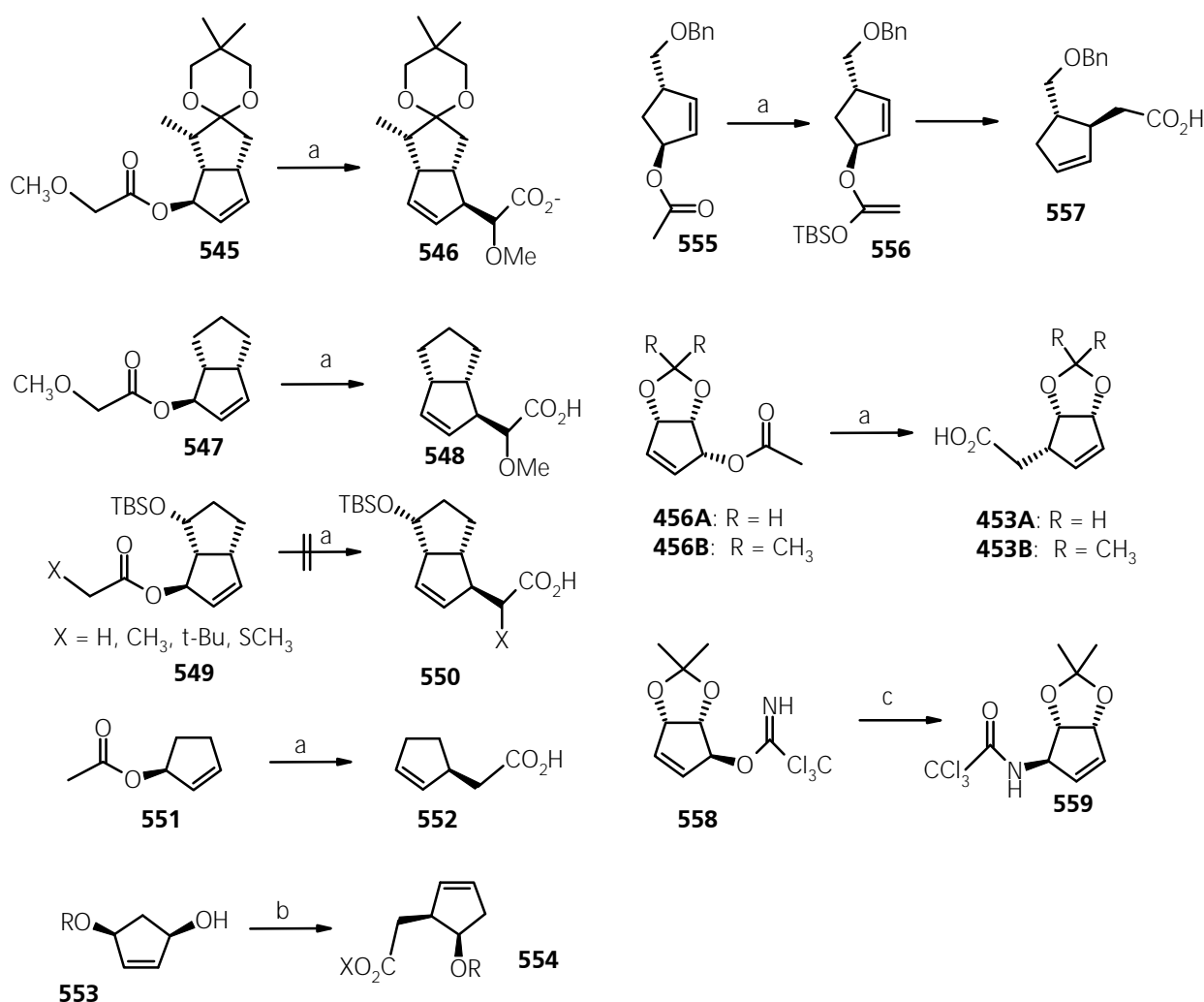
Die von Scheffold <sup>[555]</sup> an dem enantiomerenreinen Cyclopentenylacetat **551** durchgeführte Esterenolat-Claisen-Umlagerung produzierte glatt die Cyclopentenylessigsäure **552**. Ebenso ist die Orthoester-Claisen-Umlagerung an *cis*-Cyclopenten-1,4-diolderivaten **553** in guten Ausbeuten berichtet worden <sup>[556]</sup>.

Pattenden <sup>[302b]</sup> und Hodgson <sup>[557]</sup> gelingt an **456** bzw. **555** bei 190-200 °C an Cyclopentenolen eine Claisen-Umlagerung in der Esterenolat-Variante. Eine erfolgreiche Umlagerung gelang al-

lerdings erst nach Isolierung des O-Silylketenacetals **556** und Erhitzen in einem Bombenrohr auf 190-200 °C. Hier zeigt sich, daß eine hohe Aktivierungsenergie für die Umlagerung notwendig ist.

Die Isolierung der Ketenacetale niedermolekularer Substrate ist oft schwierig, gelingt aber gelegentlich durch destillative Reinigung von Silylketenacetalen wie z. B. Rathke<sup>[519a]</sup> und Yamamoto<sup>[512]</sup> zeigen. Bei bestimmten Substraten können O-Silylketenacetale nach Quenchen der Reaktionslösung mit verdünnter wäßriger Natronlauge und schnelle Extraktion in kaltes Pentan<sup>[506b,512,513,516a,557]</sup> erfolgreich isoliert werden.

In hohen Ausbeuten verläuft die Claisen-Umlagerung an dem Imidat **558** (89 % Ausbeute an **559**)<sup>[365]</sup>.



Reaktionsbedingungen: a) Esterenolat-Claisen-Umlagerung; b) thermische Umlagerung: (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>; katalyt. Propionsäure; c) thermische Umlagerung;

### Schema 109 Literaturbekannte Claisen-Umlagerungen an cyclischen Systemen

Die Substrate **545**, **547**, **551**, **555** und **558** haben gemeinsam, daß der Ester in *endo*-Anordnung (bicyclische Substrate) bzw. *trans* zu anderen (oder keinen) Substituenten (einfache cyclische

Substrate) am Cyclopentenring steht. Eine mögliche sterische Hinderung durch Ringsubstituenten während der Umlagerung ist also in diesen Substraten nicht gegeben. Die Umlagerungsbedingungen an **456** zeigen, daß eine erhöhte Aktivierungsenergie für die Umlagerung notwendig ist. Da Trost keine experimentellen Daten für die Umlagerungsbedingungen an **549** angibt, kann der Einfluß von etwaigen Aktivierungsenergien nicht abgeschätzt werden. Allgemein ist bekannt, daß O-Silylketenacetale bei deutlich geringeren Temperaturen Umlagerungen eingehen als z. B. die unsubstituierten Allylvinylether. Dennoch finden häufig Umlagerungen von O-Silylketenacetalen bestimmter Substrate erst bei erhöhter Temperatur statt (z. B. in siedendem THF durchgeführt von Ireland an acyclischen Substraten <sup>[506b]</sup> oder von Whitesell an **545** <sup>[553c]</sup> und **547** <sup>[553c,553d]</sup>).

In der Literatur finden sich auch viele Claisen-Umlagerungen an Cyclohexenolen. Auf wichtige Arbeiten, insbesondere die von Clive <sup>[547]</sup> und von Pearson <sup>[558]</sup> sei hier verwiesen. Um an Cyclohexylderivaten Umlagerungen zu bewirken, sind teilweise sehr drastische Bedingungen notwendig <sup>[516]</sup>. Auch hier zeigt sich, daß Substituenteneffekte am Allylvinyl-System für eine Beschleunigung der Claisen-Umlagerung verantwortlich sein können <sup>[559]</sup> (zu Substituenteneffekten an Allylvinyl-Systemen siehe insbesondere <sup>[545]</sup>). (Weitere Claisen-Umlagerungen an Cyclohexenolen siehe <sup>[525,529,530b,531c,533,560,561]</sup>).

### **III.13. Palladium-katalysierte Alkylierung an 490 und 561**

Da die Claisen-Umlagerungen an **34** nicht mit dem nötigen Erfolg abliefen, ließ sich das Allylsystem anderweitig nutzen.

Durch Veresterung wurden die Kohlensäureester **561** oder das Acetat **490** bereitet.

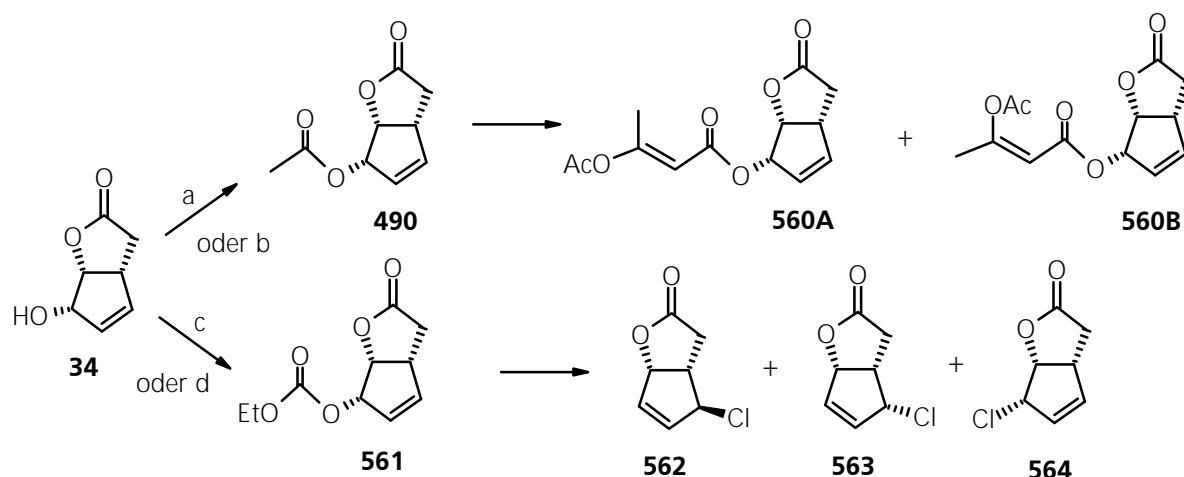
Zur Synthese von **490** und **561** wurden Standardbedingungen mit unterschiedlichem Ergebnis angewandt.

Mit Triethylamin als Base in Dichlormethan oder THF und Acetylchlorid war die Reaktion innerhalb von 24 h beendet. Wurde die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, so konnte Claisen-Esterkondensation an der Acetylgruppe unter Bildung von **560A** und **560B** beobachtet werden. In enantiomerenreiner Form ist **490** kristallin (Schmp. 68 °C), racemisch fällt es als Öl an.

Bei Darstellung von **561** unter Verwendung von Ethylchlorformiat und Triethylamin als Base wurde nach einiger Zeit die Zersetzung des Kohlensäureesters durch anwesendes Chlorid beobachtet. Es wurde hauptsächlich ein Gemisch der Chloride **562**, **563** und **564** erhalten. Mit Erfolg gelang die Veresterung bei Verwendung von Pyridin als Base und THF als Lösungsmittel. Die Reaktion verlief in guten Ausbeuten und **561** wurde als kristalliner Feststoff erhalten. Auffallend



ist die Morphologie von **561**. Racemisches **561** konnte leicht kristallisiert werden und fiel bereits aus dem Rohextrakt beim Anreiben mit Ether-Pentan aus. **561** in enantiomerenreiner Form ließ sich selbst nach chromatographischer Reinigung nur schwer kristallisieren. Erst bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Essigester-Hexan wurde ein amorpher Feststoff erhalten ohne klare Kristallbildung. Dieses Verhalten läßt sich auf unterschiedliche Kristallpackungen zurückführen. Einen Einblick vermittelt die Röntgenstrukturanalyse von **506** (vgl. Schema 103, Seite 142) sowie die unterschiedlichen Schmelzpunkte für racemisches bzw. enantiomerenreines **34**.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{NEt}_3$ , rflx., 85 % **560A** + **560B**; b)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{NEt}_3$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h, 92 %; c) Ethylchlorformiat,  $\text{THF}$ - $\text{NEt}_3$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT }^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 75 % **562**, **563**, **564**; d) Ethylchlorformiat,  $\text{THF}$ -Pyridin,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 8 h, 90 % **561**;

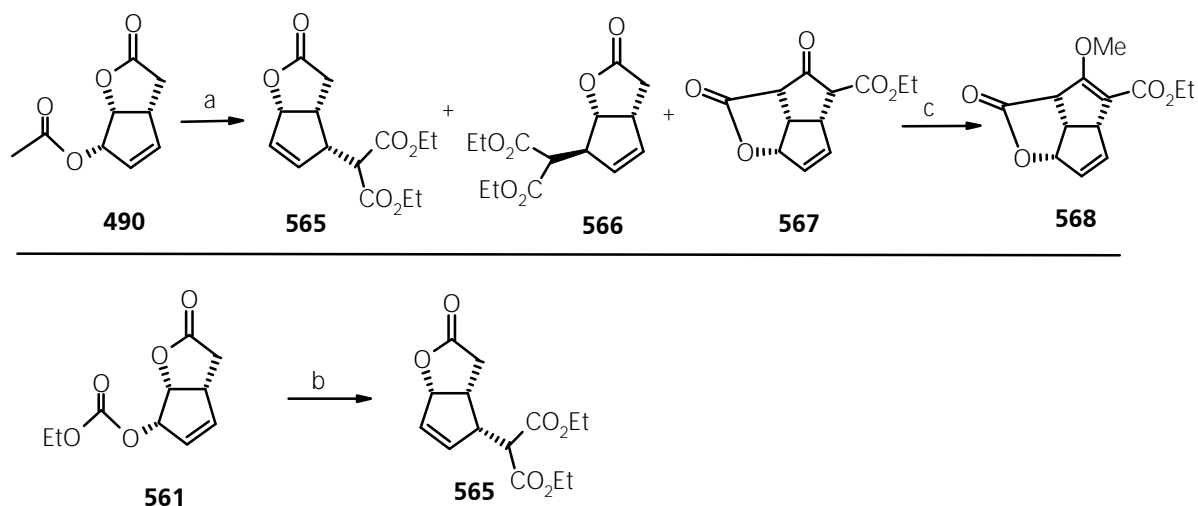
### Schema 110 Veresterung von **34**

Die Palladium-katalysierte Alkylierung konnte bereits ohne besondere Aufreinigung (Pyridin wurde azeotrop entfernt) mit dem Rohextrakt der Ester **561** und **490** durchgeführt werden.

Das Acetat **490** ließ sich in dieser Reaktion nur unter erhöhter Temperatur mit dem Malonsäure-diester umsetzen. Vollständiger Umsatz war bei ca.  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  erst nach Stunden zu beobachten. Die erhöhte Temperatur und die basischen Bedingungen führten aber zur Weiterreaktion des Alkylierungsproduktes **565**. Die Struktur der Folgeprodukte konnte nur teilweise aufgeklärt werden. Es bildeten sich mehrere polare Flecken im DC, was auf Zersetzung schließen ließ. Aus der Reaktionsmischung konnte **567** in unsauberer Form chromatographisch in geringer Ausbeute isoliert werden, **567** neigte schnell zur Zersetzung. Da **567** selbst auch ein Allylacetat ist, könnte auch **567** alkyliert worden sein. Versuche, die gebildeten Produkte als Methylenolether mit Diazomethan abzufangen, waren nicht besonders erfolgreich. Der Methylenolether **568** konnte nach Säuberung mittels HPLC charakterisiert werden. Als weiteres Produkt der Reaktion bei erhöhter Temperatur konnte **566** in ca. 5 % isoliert werden. **566** ist Ausdruck einer  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$ -

Isomerisierung des  $\pi$ -Pd-Komplexes unter Wärmeeinfluß. Derartige Isomerisierungen sind an anderen Substraten beobachtet worden <sup>[300b]</sup>.

Im Kohlensäureester **561** dagegen ist die Reaktivität deutlich erhöht. Die erhöhte Neigung zur Substitution an **561** machten sich einerseits im Zerfall in die Chloride **562**, **563** und **564** während der Veresterung an **34** (Schema 110) bemerkbar, aber auch in seinem Reaktionsverhalten bei der Palladium-katalysierten Alkylierung. Die Alkylierung setzte bereits bei Raumtemperatur ein und ließ sich bei ca. 35-40 °C mit besten Ausbeuten durchführen. Die Reaktion war bereits nach wenigen Minuten beendet. Unter diesen milden Bedingungen konnte die Weiterreaktion des Produktes unterbunden werden und **565** als einziges Produkt dieser Reaktion isoliert werden.

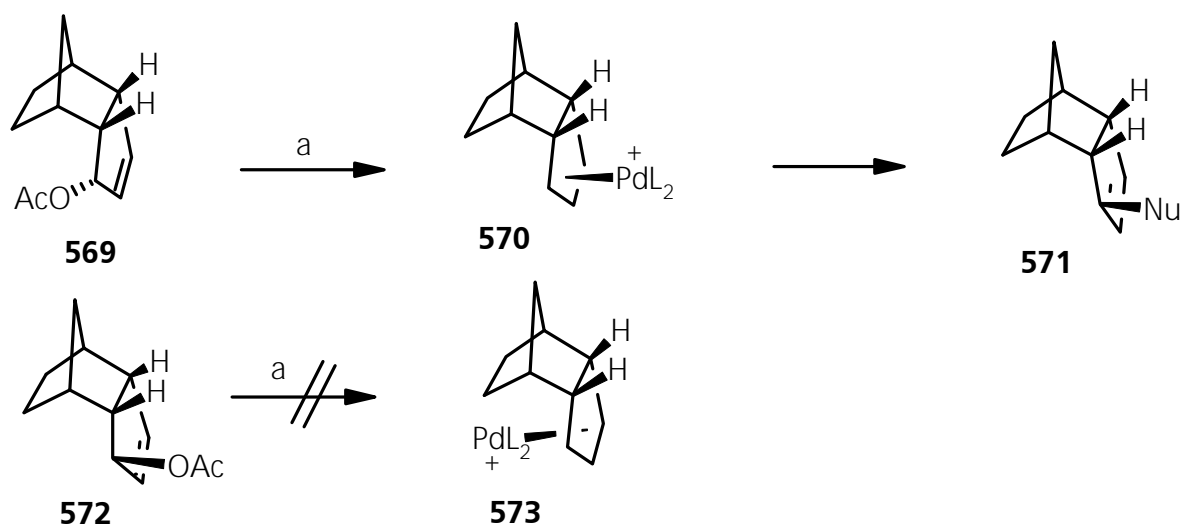


Reaktionsbedingungen: a) Natriumdiethylmalonat, 3 mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, 65 °C, 5 h, ca. 30 % **565**, 5 % **566**; b) Natriumdiethylmalonat, 3 mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, 35 °C, 30 min; c) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, MeOH, pH 7, RT;

### Schema 111 Palladium-katalysierte Alkylierung von **490** und **561**

Eine Palladium-katalysierte Alkylierung an Allylsystemen erfolgt im Normalfall unter Retention der Konfiguration, sowie bevorzugter S<sub>N</sub>2-Substitution. Eine S<sub>N</sub>2'-Substitution an Allylsystemen wird meist beobachtet, wenn die beiden regioisomeren allylischen Positionen unterschiedlich sterische Umgebung aufweisen. In solchen Fällen wird die bevorzugte Bildung der Regioisomeren beobachtet, bei denen eine Substitution an der sterisch weniger abgeschirmten Seite möglich ist (zur Frage von Konstitution und Konfiguration siehe auch <sup>[562,563]</sup>). An **561** sind beide Seiten des Allylsystems auf den ersten Blick sterisch wenig gehindert. Dennoch fand Alkylierung hier ausschließlich unter S<sub>N</sub>2'-Substitution statt. Dies kann nur durch den elektronischen Effekt des Ringsauerstoffatoms im Lacton erklärt werden. Die negative Ladungswolke der freien  $\pi$ -Elektronenpaare am Sauerstoff verursachen eine elektronische Abschirmung einer Molekülseite.

Folglich wird das Malonsäureanion unter dem Einfluß des  $\pi$ -Pd-Komplexes von der elektronisch freien Seite eingeführt. Die konvexe (*exo*)-Molekülseite ist durch den  $\pi$ -Pd-Komplexes abgeschirmt. Diese Reaktion ist sowohl konstitutiv als auch konfiguratив gesteuert. Eine derartige Steuerung unter dem Einfluß einer homo-allylischen Sauerstofffunktion ist bis jetzt nicht beschrieben worden. Diese Steuerung wird deutlich auch darin, daß bei erhöhter Temperatur als Nebenprodukt nur das Regioisomer **566** beobachtet wurde, nicht dagegen das Konfigurationsisomere dazu. Die Bildung von **566** setzt eine Ausbildung eines *endo*- $\pi$ -Pd-Komplexes voraus. Dieser kann sich wahrscheinlich erst unter erhöhter Energiezufuhr unter  $\eta^3$ - $\eta^1$ - $\eta^3$ -Isomerisierung<sup>[300b]</sup> aus dem *exo*- $\pi$ -Pd-Komplex bilden. Es ist anzunehmen, daß sich das Konfigurationsisomere Carbonat zu **561** unter gleichen Bedingungen nicht leicht alkylieren ließe. Derartige Hinweise finden sich in einer Publikation von Fiaud, der an **569** und **572** eine Palladium-katalysierte Alkylierung vornahm<sup>[564]</sup>. Während sich *endo*-ständiges **569** unter Standardbedingungen zu **571** umsetzte, konnte unter gleichen Bedingungen mit dem *exo*-ständigen Acetat **572** kein Umsatz beobachtet werden. Dies läßt darauf schließen, daß die Ausbildung des *endo*- $\pi$ -Pd-Komplexes **573** erschwert ist. Die Bildung eines *endo*- $\pi$ -Pd-Komplexes an Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsten ist aber nicht ausgeschlossen, wie von Shibasaki et al.<sup>[565]</sup> in einer Synthese von Capnellene gezeigt wurde.



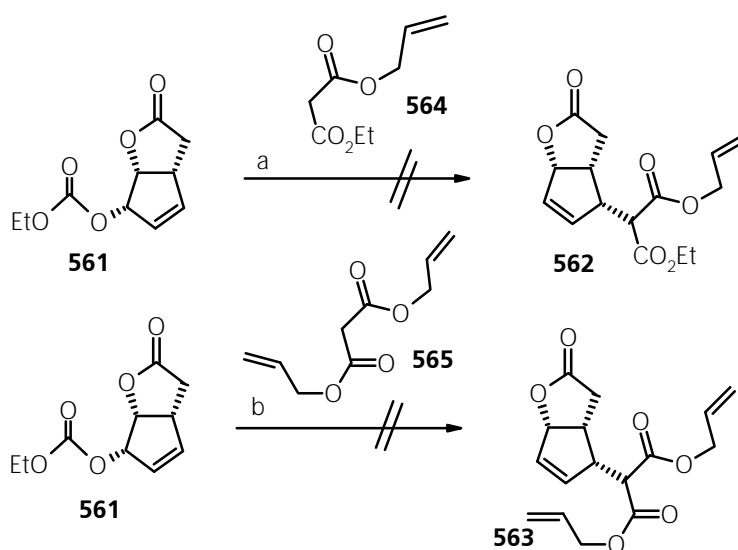
Reaktionsbedingungen: a) Indanyl-Natrium, 2 mol-% Pd(dba)<sub>2</sub> + dppe, THF, RT;

### Schema 112 Palladium-katalysierte Alkylierungen an **569** nach Fiaud

Zu beachten ist, daß **571** nicht das Produkt mit erwarteter Konfiguration (Retention) ist, sondern sich nur Produkte mit *exo*-ständig eingeführter Gruppe (Inversion) bildeten, da die Substitution nur mit Nucleophilen der Klasse II (harte Nucleophile mit Angriff auf das Metall) gelang, nicht

dagegen mit Nucleophilen der Klasse I (weiche Nucleophile mit externen Angriff auf den  $\pi$ -Pd-Komplexe). Dieses Ergebnis entspricht heutigen Modellvorstellungen über den Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung <sup>[300b]</sup>.

Wie in Kapitel III.14 gezeigt, ist der folgende Schritt der Decarboxylierung von **565** schwer kontrolliert durchzuführen. Da eine milde Methode der mono-Decarboxylierung von Dicarbonsäuren an quartäreren Zentren die Palladium-katalysierte Decarboxylierung von Allylestern ist <sup>[566]</sup>, wurde versucht **561** mit Allylethylmalonat (**564**) bzw. Diallylmalonat (**565**) in gleicher Reaktion zu alkylieren (Schema 113).



Reaktionsbedingungen: a) **564**, NaH, 3 mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, 35 °C; b) **565**, NaH, 3 mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, 35 °C;

### Schema 113 Palladium-katalysierte Alkylierung an **561**

Leider konnte keine Alkylierung beobachtet werden, da sich der Allylester schneller unter dem katalytischen Einfluß von Palladium(0) zersetzte. Allylethylmalonat (**564**) bzw. Diallylmalonat (**565**) bzw. wurden nach den Angaben bzw. in Anlehnung von Tsuji dargestellt <sup>[566]</sup>.

Ebenso mißlang der Versuch **565** mit Allylalkohol durch Esteraustausch zu **562** bzw. **563** umzusetzen. In diesen Fällen wurde Kondensation zu **567** und unerwünschte Folgereaktionen beobachtet.

Nokami <sup>[281a]</sup> beschrieb eine allylische Alkylierung mit einem mono-Allylmalonester unter anschließender Decarboxylierung als "Eintopf-Reaktion". In dieser Synthese erfolgte die allylische Alkylierung selbst allerdings nicht unter Palladium-Katalyse - wie dies an der Konfiguration des Produktes ablesbar ist - da Inversion der Konfiguration an 4-Acetylcyclopent-2-enon (**147C**) eintrat. Nur die anschließende Decarboxylierung wurde Palladium-katalysiert ausgeführt.

**565** fällt als Racemat als Öl, in enantiomerenreiner Form in Kristallen mit Schmelzpunkt 53 °C an. Von (+)-**565** wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt (siehe Anhang, Seite 436). Die

beiden anellierten Fünfringe weisen je Envelope-Konformation auf. Das Brückenkohlenstoffatom (C-3) benachbart zum Malonylrest liegt 0.41 Å unterhalb der Ebene, die durch C-4, C-5, C-6 und C-7 (restliche Atome des Cyclopentenringes) aufgespannt wird. Dagegen liegt dasselbe Brückenkohlenstoffatom (C-3) 0.39 Å über der Ebene, die durch die restlichen Atome des Lactonringes aufgespannt wird. Innerhalb der Kristallpackung findet man mehrere intramolekulare O...H-Wechselwirkungen von 2.50 Å und länger, die als schwache elektrostatische Interaktionen gedeutet werden können.

Im Zusammenhang der Frage der Symmetrie sind solche Arbeiten zu beachten, die einen *meso*- $\pi$ -Pd-Komplex im Übergangszustand erzeugen. Eine Steuerung der Regio- bzw. Stereochemie (enantiokontrolliert) kann in diesen Fällen nur unter dem Einfluß chiraler Ligandensysteme erfolgen. Solche Arbeiten, die eine kinetische Palladium-katalysierte Racematspaltung zum Ziel haben, erfreuen sich zunehmendem Interesse verschiedener Arbeitskreise <sup>[300,345,567]</sup>.

Eine Steuerung der Regiochemie durch Substituenteneinflüsse am Substrat in einer Palladium-katalysierten Alkylierung wird neuerdings zur diastereoselektiven Synthese vincinaler Diamine genutzt <sup>[568]</sup>.

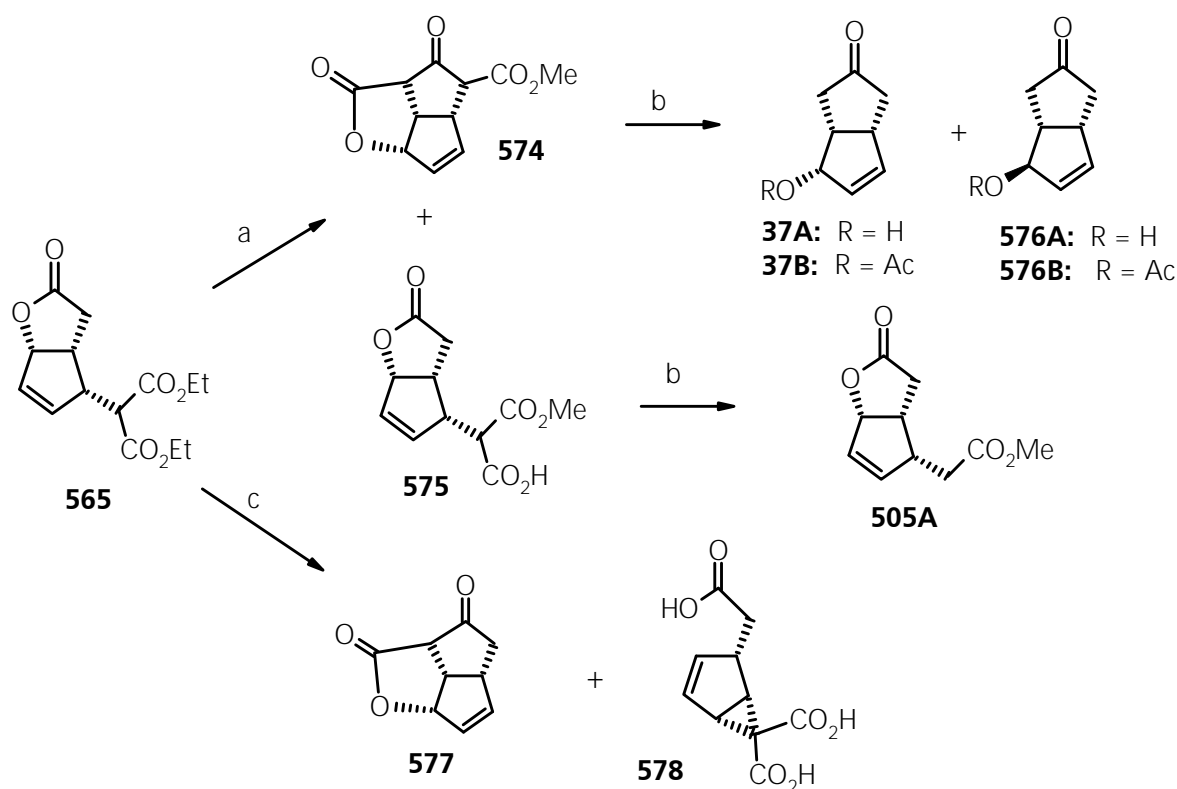
**565** kann als formales Umlagerungsprodukt einer [3.3]-sigmatropen Umlagerung an **34** mit Ethyl- $\beta,\beta$ -diethoxyacrylat angesehen werden. Diese Methode einer Claisen-Umlagerung wurde von Raucher vorgestellt und produziert Malonyldiester wie **565** <sup>[569]</sup>. Die Faktoren, die eine klassische [3.3]-sigmatrope Umlagerung nach einem konzertierten Mechanismus aus schon erwähnten Gründen an **34** verhindern (vgl. Kapitel III.10), wirken bei der Palladium-katalysierten Alkylierung an **561** nach einem ionischen Mechanismus fördernd (vgl. Kapitel III.12.1).

Eine weitere Methode zur Darstellung von allylischen Malonylestern bietet die von Salomon et al. entwickelte Methode der En-Reaktion von Diethyloxomalonat mit Olefinen <sup>[570]</sup>. Allerdings wird die Konfiguration der allylischen Position durch sterische Faktoren bestimmt. Deshalb eignet sich diese Reaktion nur zur Synthese des  $\beta$ -Epimeren von **565**, nicht aber von **565** selbst.

### III.14. Versuche zur Decarbethoxylierung von **565**

Es wurde versucht **565** kontrolliert zu **575** zu verselfen oder direkt zu **505** zu decarbethoxylieren. Unter allen stark basischen Bedingungen wurde das Edukt **565** schnell zersetzt, teilweise war die massive Bildung nicht identifizierbarer polarer Produktmischungen im DC erkennbar. Die milde Methode der Decarbethoxylierung mit DABCO in feuchtem Toluol <sup>[156]</sup> brachte nicht das

gewünschte Ergebnis. Eine milde Methode wurde gefunden, wenn **565** mit Kaliumcarbonat in Methanol unter Umesterungsbedingungen umgesetzt wurde. Es bildeten sich unter diesen Bedingungen relativ wenige Zersetzungsprodukte. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit Essigsäure auf pH 7 eingestellt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die organische Phase enthielt ein leicht zersetzliches UV-aktives Produkt, das nicht charakterisiert werden konnte. Dem Produkt der organischen Phase sollte aber die Struktur **574** zukommen, da nach Behandlung mit wäßriger Essigsäure bei 90 °C nach einigen Stunden **37**, **576** sowie deren Acetate gebildet wurden. Die wäßrige Phase der Aufarbeitung wurde ebenfalls mit Essigsäure auf pH 3 eingestellt und nach einiger Zeit bei 95 °C war **505A** gebildet worden. Die wäßrige Phase mußte demnach den Lactonester **575** enthalten haben, der durch Decarboxylierung in **505A** übergegangen war.



Reaktionsbedingungen: a)  $K_2CO_3$ , MeOH, 24 h, RT; b) AcOH-H<sub>2</sub>O, 5 h, 80-90 °C, ca. 15 % **37B**, **576B**, ca. 25 % **37A**, **576A**; ca. 30 % **505A**; c) KCN, DMSO, 140 °C, ca. 30 % **36**;

#### Schema 114 Versuche zur Decarbethoxylierung von **565**

**37A** und **576A** wurden durch Säulenchromatographie getrennt und charakterisiert (die Acetate **37B** und **576B** waren auch mittels HPLC nicht trennbar, deren Struktur wurde nach Verseifung im Vergleich mit **37A** und **576A** festgestellt). Unter den gewählten Bedingungen fand eine Epimerisierung des Allylalkohols statt. Auf welcher Stufe der Reaktion eine Epimerisierung statt-

fand, konnte nicht aufgeklärt werden. Von Interesse wäre gewesen, ob **574** in enantiomerenreiner Form ohne Racemisierung **37A** und **576A** bildet. **37A** und **576A** sind instabile Verbindungen, die sich bei Raumtemperatur innerhalb weniger Tage zersetzen. Dabei scheint **37A** instabiler als **576A** zu sein. Die Konfigurationszuordnung der Allylkohole erfolgte auch durch Entketalisierung der entsprechenden Ketale **63** und **593** (vgl. Kapitel III.15).

Der Ester **505A** ist bereits durch die Arbeiten von Crombie<sup>[522]</sup> bekannt, das zu **505A** gesättigte Analogon wurde von Kitahara et al. bereits in einer Synthese von *epi*-Jasmonat verwendet<sup>[613]</sup>.

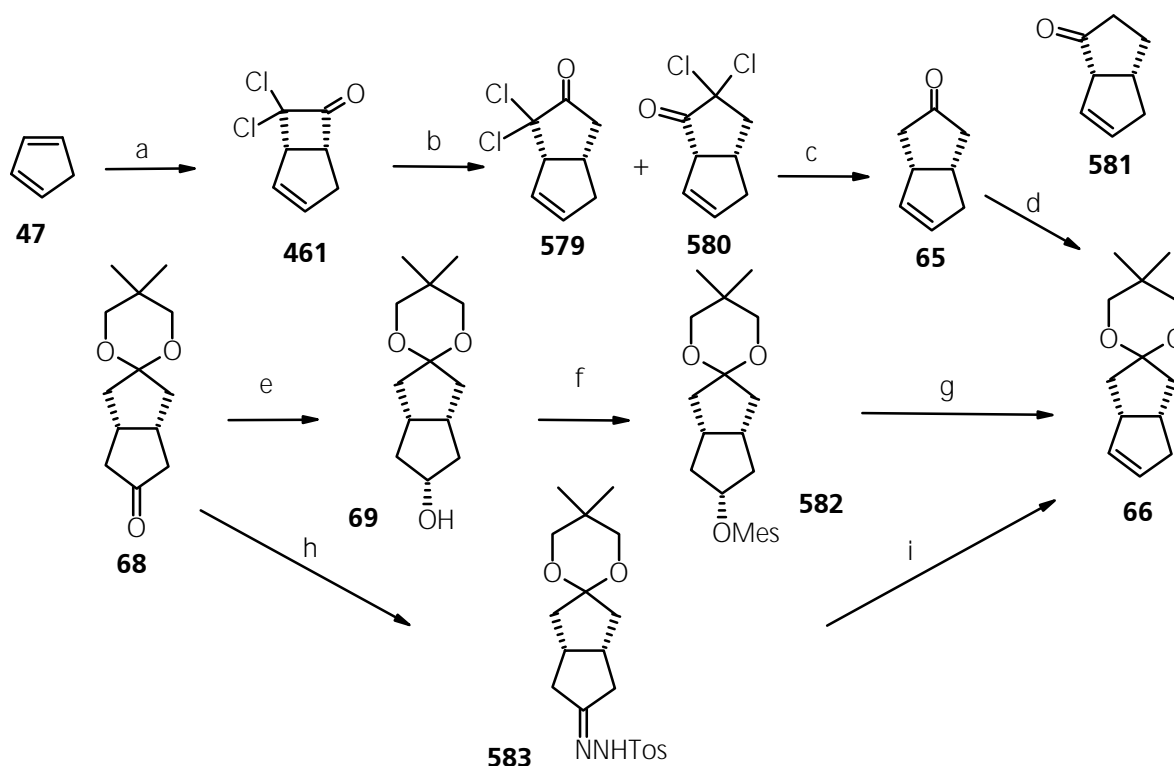
Es wurde auch versucht **565** mit KCN oder LiCl in polaren aprotischen Lösungsmitteln (DMSO, DMF) zu decarboxylieren. Solche Bedingungen werden häufig eingesetzt, um Malondiester kontrolliert zum Essigsäureester zu decarboxylieren. Unter diesen Bedingungen war **565** sofort nach Beginn der Reaktion nicht mehr nachweisbar. Mehrere stark polare Produkte wurden gebildet. Beim längeren Erhitzen der Lösung war keine weitere Veränderung im DC zu beobachten. Eines der polaren Produkte konnte in geringer Menge als **36** identifiziert werden. Wegen geringer Mengen Eduktes auf dieser Stufe der Synthese sowie der hohen Polarität der anderen Produkte, konnte keine vollständige Charakterisierung der Reaktionsmischung vorgenommen werden. Dem chromatographischen Verhalten der anderen Produkte nach waren Carbonsäuren gebildet worden. Es ist denkbar, daß sich auch die in Schema 114 gezeigte Tricarbonsäure **578** gebildet hat. Ihre thermische Decarboxylierung bereitet Schwierigkeiten, da tert. Dicarbonsäuren nicht enolisieren können. Diese Stufe der Synthese sollte mit mehr Edukt erneut untersucht werden.

### III.15. Synthese der Epoxide 67/592 und Allylalkohole 37A und 576A

In diesem Kapitel wird die Synthese des in Schema 12A, Seite 27 aus Cyclopentadien **47** erhältlichen Allylalkohols **37A** bzw. dem katalysierten Derivat **63** beschrieben.

Die Allylalkohole **37A** und **576A** ließen sich auch durch eine Funktionalisierung der Doppelbindung in **66** aufbauen.

Schema 115 zeigt die möglichen Synthesen des bicyclischen Olefins **66**.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rflx., 85 %; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , MeOH; c) Zn-Pulver,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 80 °C; d)  $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $(\text{MeO})_3\text{CH}$ , p-TsOH, RT, ca. 70 % über 3 Stufen (b, c, d); e)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, -40 °C, 99 %; f)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ , -20 °C, 97 %; g) basisches  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; h) p-Ts-NHNH<sub>2</sub>, EtOH; i)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ -HMPT; 87 % über 2 Stufen (h, i), siehe Lit. [143];

#### Schema 115 Synthese des Olefins 66

Ketenäquivalente können mit Cyclopentadien (**47**) eine [4+2]-Cycloaddition zu Bicyclo[2.2.2]-oct-2-en-5-on **589** eingehen (vgl. Schema 116). Ist das Dien zu wenig reaktiv (elektrophiles Dien), so findet keine [4+2]-Addition statt. 1,3-Cyclopentadien (**47**) als nucleophiles Dien geht eine formale „[2+2]-Cycloaddition“ ein. Nur mit bestimmten Ketenäquivalenten kann eine [4+2]-Cycloaddition erzielt werden <sup>[571]</sup>.



Ausgehend von billigem Cyclopentadien (**47**) kann in einer Stufe das Cyclobutanon **461** dargestellt werden. Die direkte Addition von Keten an Cyclopentadien (**47**) produziert das gewünschte [2+2]-Additionsprodukt nur in geringer Ausbeute <sup>[572]</sup>, doch die Verwendung von Dichlorketen <sup>[573]</sup> erzeugt das Dichlorcyclobutanon **461** in hohen Ausbeuten <sup>[574]</sup>. Da Dichlorketen wie fast alle Ketene instabil ist, muß es *in situ* aus Trichloracetylchlorid durch reduktive Dehalogenierung mit aktiviertem Zink <sup>[575]</sup> oder aus Dichloracetylchlorid durch Dehydrohalogenierung mit einem tertiären Amin hergestellt werden <sup>[576]</sup>. Die erste Methode ergibt nicht so hohe Ausbeuten liefert und ist präparativ problematisch, die zweite Methode dagegen liefert **461** als einziges Produkt in 85 % Ausbeute nach destillativer Reinigung <sup>[577]</sup>.

Mit Diazomethan konnte Ringerweiterung zu **579** und dessen Regioisomer **580** (Verhältnis **579:580** = 95:5) <sup>[578]</sup> erzielt werden, anschließend wurde **579** mit Zink in Eisessig dehalogeniert <sup>[579]</sup>. Die Dechlorierung mit Zink erfolgte nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels Methanol in einem Topf. Bei der umgekehrten Reaktionsfolge – Ringerweiterung von **64** (vgl. Schema 12A, Seite 27) nach Dehalogenierung von **461** - erhält man **65** in einem 55:45-Gemisch mit dem regioisomeren Keton **581**. Die beiden Chloratome bewirken eine Steuerung dieser Umlagerung <sup>[578d]</sup>. Obwohl diese Umlagerung dem Ergebnis nach einer Wolff-Umlagerung entspricht, scheinen keine Carbene aufzutreten, sondern es muß ein ionischer Mechanismus formuliert werden. Die Gesamtausbeute über diese drei Stufen betrug 62 %.

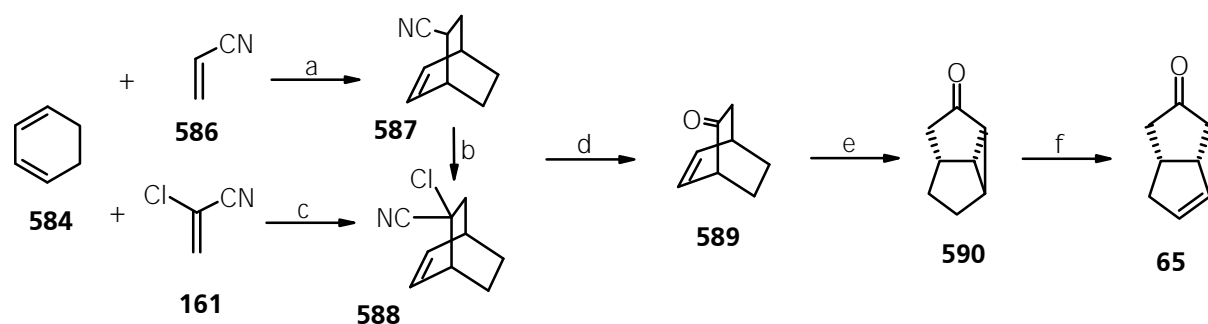
Eine chromatographische Reinigung erfolgte erst nach Ketalisierung von **65**. Nebenprodukte (nicht identifiziert), die nach der Dechlorierung im DC erkennbar waren, ließen sich durch diese Reaktion aufgrund unterschiedlicher Polarität leicht von **66** abtrennen, da sich die Nebenprodukte nicht acetalisieren ließen. Die Ketalisierung mit 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (Neopentylglycol) erfolgte vollständig und **66** wurde kristallin erhalten.

Der in Schema 115 und Schema 117 gezeigte und beschrittene Syntheseweg zu **66** ist dem von Serratosa <sup>[142]</sup> publizierten ähnlich. Serratosa verwendete nicht Cyclopentadien (**47**) selbst sondern Trimethylsilylcyclopentadien als Edukt und konnte die beiden an der Carbonylfunktion geschützten Allylalkohole **63/593** in einer Gesamtausbeute von 27-32 % über fünf Stufen (berechnet ab Additionsprodukt von Dichlorketen an TMS-Cyclopentadien) erhalten.

Die ebenfalls von Serratosa <sup>[142]</sup> beschriebene dreistufige Synthese des Olefins **66** aus dem Monoketal **68** (Schema 115) beinhaltet die Reduktion zum Alkohol **69**, der Aktivierung der OH-Funktion durch das Mesylat **582** und dessen Eliminierung an basischem Aluminiumoxyd <sup>[580]</sup>. Auch dieser Zugang führte in brauchbaren Ausbeuten zu dem Olefin **66**. Die kürzeste Synthese des Olefins **66** aus **68** wurde von Piers <sup>[143]</sup> durch eine modifizierte Shapiro-Reaktion in 87 % Gesamtausbeute publiziert.

Sakai <sup>[581]</sup> beschrieb eine enantioselektive Synthese von **66** mit einer optischen Reinheit von > 90 % durch die enantioselektive Eliminierung des Trifluormethansulfonat-Derivates von **69** mit Hilfe chiraler Basen.

Ein Versuch der enantiomerenreinen Synthese von **65** durch Enantiomertrennung mit Hilfe homochiraler Ketale gelang bei Anwendung von Weinsäurediestern nicht <sup>[582]</sup>. Dagegen ist die Methode der homochiralen Ketale gut anwendbar, wenn der in Schema 116 gezeigte photochemische Zugang gewählt wird. Sowohl auf der Stufe von **589** als auch auf der von **590** ist eine Racemattrennung durch homochirale Weinsäurediesterketale möglich. Setzt man **589** in enantiomerenreiner Form in der photolytischen Umlagerung ein, so bleibt der Enantiomerenüberschuß erhalten <sup>[582]</sup>.



Reaktionsbedingungen: a) **586**, 2 % Hydrochinon; b)  $\text{PCl}_5$ , Pyridin; c)  $\alpha$ -Chloracrylnitril (**161**), katalyt.  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ ; [siehe 571c]; d) KOH, DMSO, 64 % über 3 Stufen (a, b, c); e) 1 % Lsg. in Aceton (Sensitiver und Lsgm.), 300 nm UV-Bestrahlung; 85 %; f) Nafion-TMS-Reduktion; [siehe 582d]

### Schema 116 Photochemischer Zugang zum Olefin **65** aus **589** nach Demuth und Schaffner

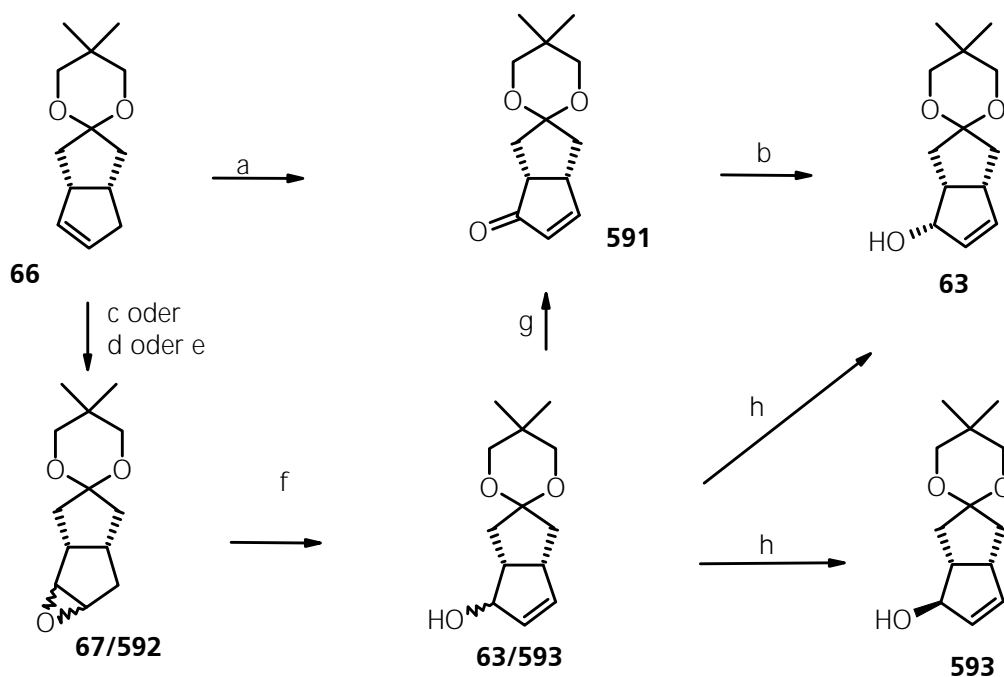
Anstrengungen, den *endo*-Allylalkohol **63** in besseren Ausbeuten zugänglich zu machen, führte dazu, die Allyloxidation von **66** mit dem von Corey <sup>[583]</sup> erstmals beschriebenen Reagenz aus 3,5-Dimethylpyrrazol und Chrom(VI)-oxid, das später von Salmond <sup>[584]</sup> in der Allyloxidation von Olefinen zu Enonen eingesetzt wurde, zu testen. Die Allyloxidation verlief der DC-Kontrolle nach gut, jedoch wurde während der basischen Aufarbeitung eine Michael-Addition von 3,5-Dimethylpyrrazol an **591** beobachtet. Eine saure Aufarbeitung wäre wegen der Carbonylschutzgruppe nicht vorteilhaft gewesen.

Serratosa synthetisierte **591** durch die in Schema 117 gezeigte dreistufige Reaktionssequenz. Nach Epoxidierung von **66**, basischer Epoxidöffnung und anschließender Oxidation der Allylalkohole **63/593** mit PCC wurde das gewünschte Enon **591** in einer Gesamtausbeute von 31-43 % erzeugt. **591** wurde von Serratosa röntgenographisch untersucht <sup>[585]</sup>.

Das Enon **591** konnte mit Cer(III)-chlorid-Natriumborhydrid in Methanol <sup>[482]</sup> in ca. 80 % Ausbeute zu dem gewünschten Allylalkohol **63** reduziert werden.

Um größere Mengen des *endo*-Allylalkohols **63** zu erhalten, eignet sich auch der von Schaffner und Demuth <sup>[582]</sup> bzw. Piers <sup>[143]</sup> beschriebene Zugang der Epoxidierung über die Bromhydrine bzw. Iodhydrine. Hierzu wurde **66** durch Umsetzung mit NBS bzw. durch Prévost-Addition in die Bromhydrine bzw. Acetyliodhydrine umgewandelt und aus diesen bei Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol die Epoxide **67/592** (*endo:exo* ca. 9:1) erhalten.

Bei der Epoxidierung von **66** mit MCPBA wurde ein 1:2.6-Gemisch der *endo/exo*-Epoxide **67/592** erhalten. Das Verhältnis der Epoxide **67/592** entspricht etwa dem von Serratos berichteten von 1:3 <sup>[142]</sup>. Die beiden Epoxide sind von ähnlicher Polarität, und können durch Säulenchromatographie nur schwer getrennt werden, das *endo*-Epoxid **67** ist in diesem Fall etwas unpolarer als **592**. Mittels HPLC ließ sich **67** gut von **592** trennen. Eine Trennung auf dieser Stufe ist aber nicht erforderlich, da das Gemisch **67/592** gleich in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.



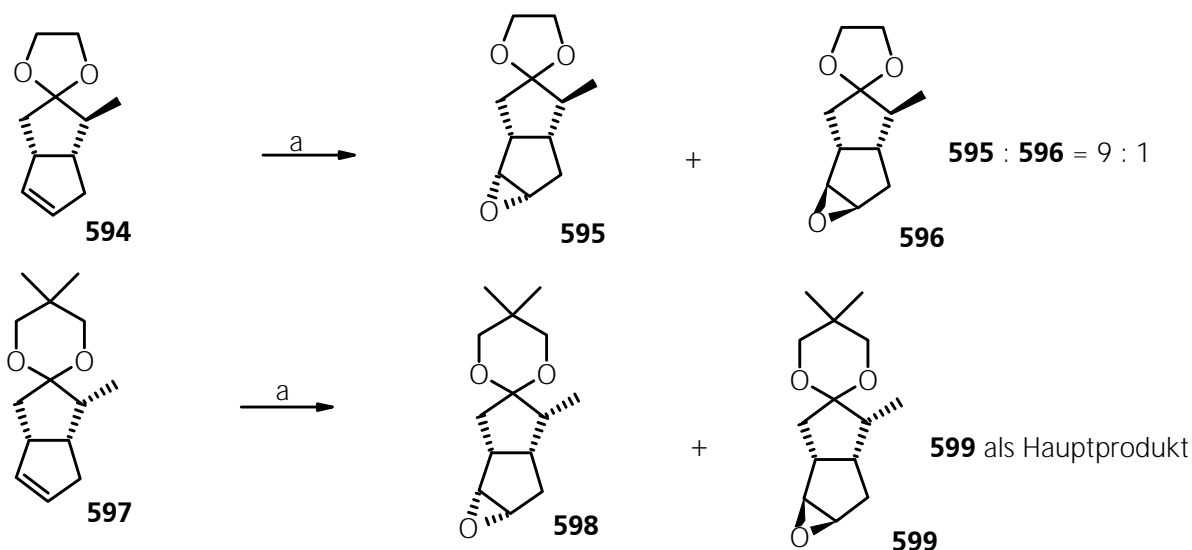
Reaktionsbedingungen: a) 10 Mol-äqu. 3,5-Dimethylpyrazol, 10 Mol-äqu. CrO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 24 h, ca. 15 % nach basischer Aufarbeitung (siehe Text); b) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub> x 7 H<sub>2</sub>O, MeOH, -40 °C, 1 h, 80 %; c) i) NBS, DMSO-H<sub>2</sub>O; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, ca. 80 %; d) i) AgOAc, I<sub>2</sub>, Toluol, 80 °C; ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, ca. 60 %; e) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 95 %; f) 3.5 mol-äqu. LDA, HMPT, 53 %; g) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 80 %; h) Chromatographische Trennung an Kieselgel;

### Schema 117 Synthese der Allylalkohole **63** und **593**

Durch basenvermittelte Epoxidöffnung konnten die Allylalkohole **63/593** erhalten werden, das Verhältnis von **63** und **593** entsprach dem der Epoxide. Obwohl Apparu et al. <sup>[586]</sup> bei Epoxidöffnungen an vergleichbaren Molekülen mit HMPT als Lösungsmittel und LDA als Base hohe

Ausbeuten erzielen, konnte die Ausbeute (50–55 %) an **63/593** in dieser Reaktion unter gleichen Bedingungen nicht gesteigert werden. Auch Serratosa berichtete von Ausbeuten zwischen 45–55 %<sup>[142]</sup>. Die beiden Allylalkohole **63** und **593** ließen sich leicht durch präparative Säulenchromatographie trennen, auch hier ist der *endo*-Allylalkohol **63** unpolarer als **593**.

Im Widerspruch dazu steht die Basen-vermittelte Epoxidöffnung an **595/596** die in Whitesell's Händen die entsprechenden Allylalkohole in 93 % Ausbeute erzeugten soll<sup>[553b]</sup> (Schema 118). Schaffner und Demuth<sup>[582]</sup> verwendeten das Ethylenglycol-geschützte Derivat von **65** und bestimmten das *exo/endo*-Verhältnis bei Epoxidierung mit MCPBA zu 9:1. Das *exo*-Methylderivat **594** dagegen erzeugte ein *exo/endo*-Verhältnis von 1:9. Die *exo*-Anordnung der Methylgruppe steuert möglicherweise die Epoxidierung, während der Einfluß des Dacheffektes des bicyclischen Gerüsts zurückgedrängt wird. Whitesell<sup>[553a]</sup> erhielt bei der Epoxidierung des *endo*-Methylderivates **597** mit MCPBA als Hauptprodukt **599** (keine Ausbeute und Verhältnisangaben).



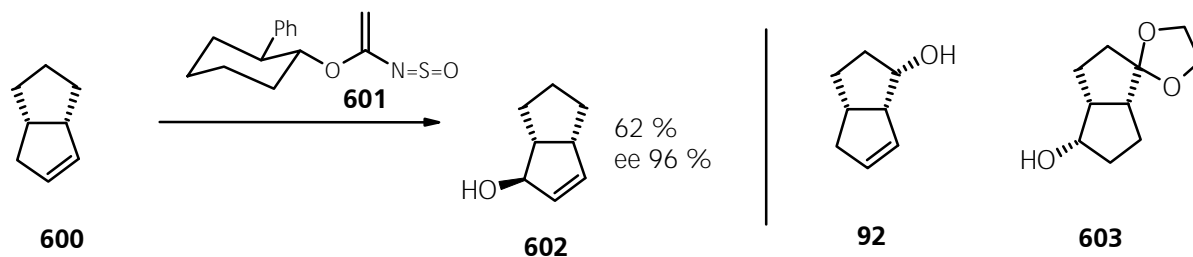
Reaktionsbedingungen: a) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;

### Schema 118 Vergleich der Epoxidierung mit literaturbekannten Ergebnissen

Obwohl dieser Syntheseweg zu den Epoxiden **67/592** hier nur als Racemat durchgeführt wurde, soll auf die Möglichkeit der enantiomerenreinen Synthese verwiesen werden. Die hier beschriebenen Synthesebausteine sind noch nicht in enantiomerenreiner Form dargestellt worden, jedoch sind Synthesen an ähnlichen Molekülen beschrieben worden die sich auch zur enantiomerenreinen Synthese von **63** und **593** eignen sollten.

Für die Bereitung von Allylalkoholen durch Asymmetrisierung von racemischen Alkenen würde sich auch die allylische Oxidation durch chirale Kupfer(II)-komplexe in Anwesenheit eines Oxidationsmittels (Kharash-Sosnovsky-Reaktion) eignen<sup>[587]</sup>.

Von Whitesell <sup>[588]</sup> ist eine allgemein einsetzbare Methode der enantioselektiven Allyloxydation durch En-Reaktion mit optisch aktiven N-Sulfinylcarbamaten **601** beschrieben worden, die auch an **600** getestet wurde.



### Abbildung 13 verschiedene enantiomerenrein zugängliche Synthesebausteine

**92** und **603** sind durch Racematspaltung in enantiomerenreiner Form zugänglich <sup>[148,149]</sup>. **92** ist wegen seiner funktionellen Vielfalt u. a. auch in Carbacyclinsynthesen genutzt worden. Insbesondere Sakai <sup>[148a]</sup> und Rosini et al. <sup>[148c,148d]</sup> haben an **92** und Analoga erst neulich gut ausgearbeitete Racematspaltungen publiziert.

### III.16. Epoxidöffnung von **67** und **592** mit Nucleophilen

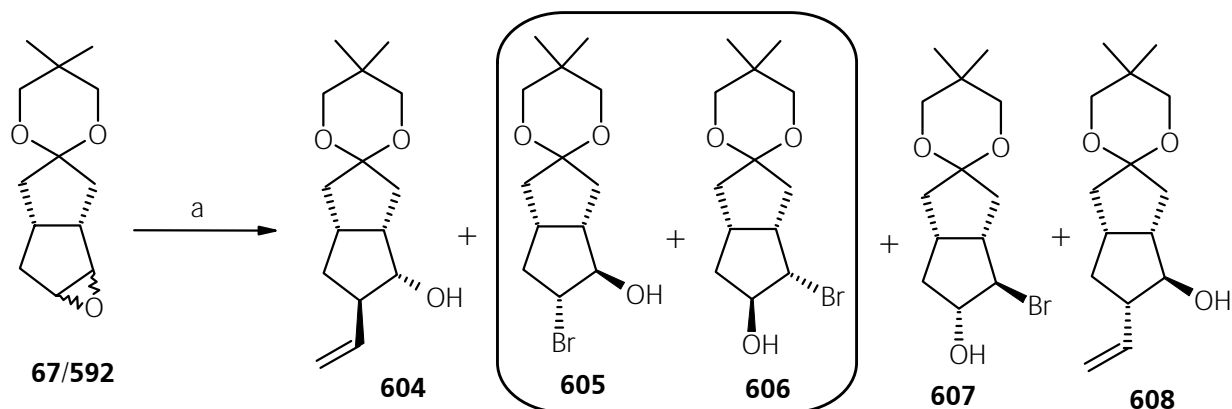
Das Epoxid **592** kann mit entsprechenden Cupraten geöffnet werden und stellt damit ein mögliches Synthon für all-*cis*-Carbacyclinsynthesen dar.

Während das Epoxid **67** (Variationen der Carbonylschutzgruppe) bereits in Carbacyclinsynthesen oder in Synthesen von Carbacyclinanaloga mit natürlicher Konfiguration eingesetzt wurde [180b,582a,589], ist das *exo*-Epoxid **592** in einer ähnlichen Reaktion in Carbacyclinsynthesen noch nicht verwendet worden.

Die Ergebnisse der Epoxidöffnungen von **592** mit Cupraten waren wenig erfolgreich. Das von Drouin et al. [590] beschriebene gemischte Vinylmagnesiumcuprat vermochte **592** nur in sehr geringen Ausbeuten zu öffnen. Dagegen wurde das Epoxid **592** bevorzugt durch das in der Reaktionsmischung vorhandene härtere Nucleophil Bromid attackiert. Als Öffnungsprodukte wurden die beiden kristallinen Bromhydrine **605** und **606** (ca. 20 % Ausbeute) isoliert, hauptsächlich jedoch nicht umgesetztes Edukt **592** isoliert. Die Rohmischung der Produktfraktion zeigte eine geringe Menge eines Vinylcuprat-geöffneten Produktes an, das aber wegen der geringen Menge nicht auf Regiochemie untersucht wurde.

Darüber hinaus wurde auch die Cuprat-Epoxidöffnung eines 1:2.6-Gemisches aus **67** und **592** durchgeführt. In dieser Reaktion wurde in ca. 30 % Ausbeute eine Produktfraktion gewonnen, die hauptsächlich aus drei Komponenten, dem Homoallylkohl **604** und den beiden Bromhydrinen **605** und **606** bestand. Das Rohspektrum der Produktfraktion sowie die HPLC-Analytik zeigte die Anwesenheit von weiteren Produkten in geringeren Konzentration an, darunter noch ein weiteres Bromhydrin (Konfiguration wahrscheinlich **607**) sowie ein Vinylcuprat-Öffnungsprodukt (Konstitution und Konfiguration wahrscheinlich **608**). Wegen zu geringer Menge und mangelnder Reinheit konnte bei **607** und **608** die Konstitution und Konfiguration nicht bestimmt werden. Die zurückgewonnene Fraktion der Edukte zeigte nach der Reaktion ein Produktverhältnis von **67:592** = 1:5.8. Das *endo*-Epoxid **67** wurde bevorzugt durch das Cuprat geöffnet, das *exo*-Epoxid **592** dagegen bevorzugt durch das Nucleophil Bromid.

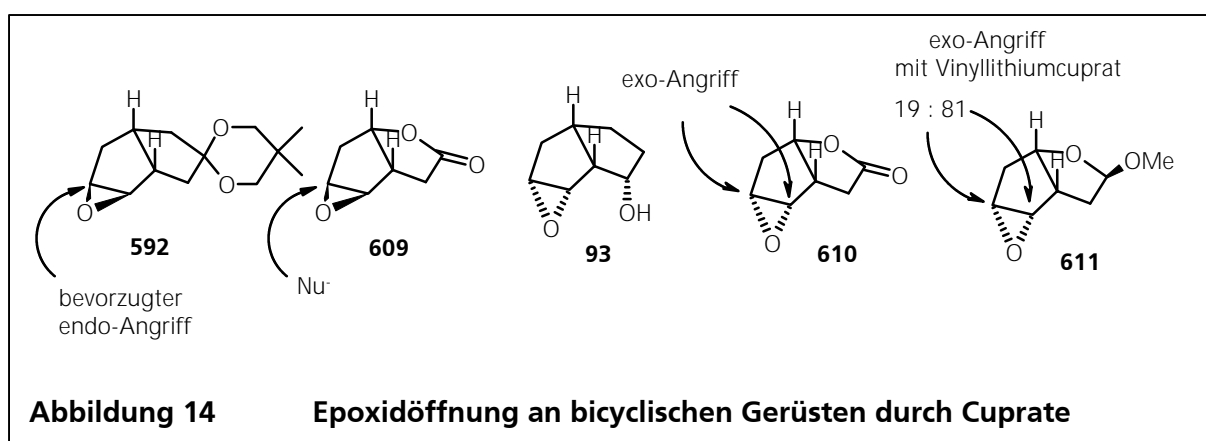
Das Hauptprodukt **604** der Vinylcuprat-Epoxid-Öffnungsreaktion weist die für Carbacyclinsynthesen nicht nutzbare Regiochemie auf (Übersichtsartikel zur Chemie von HO-Cupraten [591], sowie zur Chemie von Epoxiden [592]).



Reaktionsbedingungen: a) MeLi, VinylMgBr (1:4), CuCN, -30 °C  $\rightarrow$  35 °C, 48 h;

### Schema 119 Epoxidöffnung durch Metallorganyle an 67/592

Die regioisomere Einführung von Teilen oder der gesamten  $\omega$ -Seitenkette durch Cuprat-Chemie durch Epoxidöffnung ist ein Problem, das bis heute nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte.



Die Epoxidöffnung an *endo*-Epoxiden an bicyclischen Gerüsten wie **592** oder **609**, **610**, **611** erfolgt fast ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten Seite. Lundt et al. nutzten die regioisomere Epoxidöffnung an **609**, **610** durch Nucleophile zur Synthese von polyhydroxylierten Aminocyclopentanen <sup>[593]</sup>.

Bei Öffnungen der *exo*-Epoxide findet sich meist ein Gemisch beider regioisomerer Produkte mit teilweise gewünschter Regiochemie in hohen Ausbeuten. Dokumentierte Fälle sind die Epoxidöffnung an **93** <sup>[140a,140f]</sup> (vgl. Schema 14, Seite 31) und auch an **610** mit Lithiumvinylcuprat <sup>[594,595]</sup> (Übersichtsartikel und Diskussion von konfigurativen Einflüssen bei Prostaglandinsynthesen siehe <sup>[596]</sup>).

### III.17. Claisen-Umlagerung an **63** und **593**

In diesem und dem folgenden Kapitel wird die Synthese der in Schema 12A (Seite 27) angegebenen Reaktionssequenz aus dem Schlüsselbaustein **63** zum Lacton **77** beschrieben.

**63** und **593** wurden getrennt in Claisen-Umlagerungen eingesetzt und gaben in guten Ausbeuten jeweils die Essigsäureamide **75** bzw. **612**. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Claisen-Umlagerung an **34** ist eine glatte Reaktion nicht zu erwarten gewesen (vgl. Kapitel III.10).

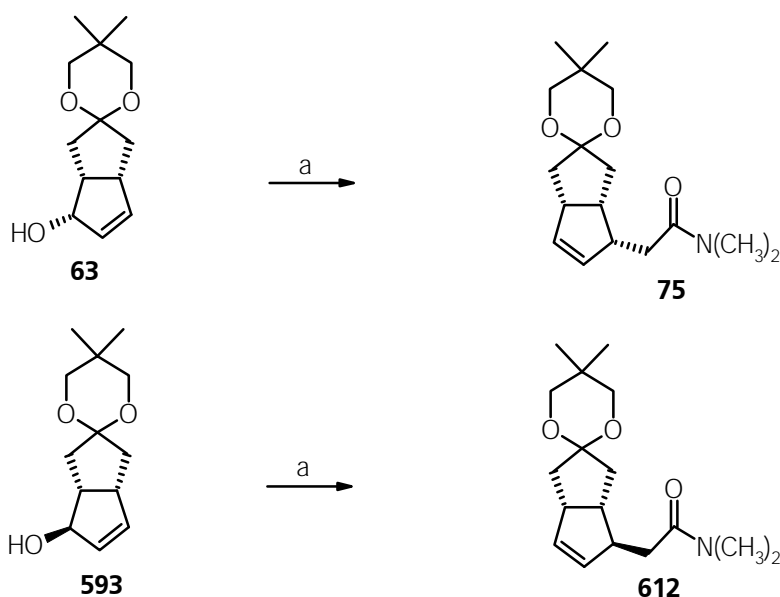
Die Anwendung der Claisen-Umlagerung in dieser Synthese bringt mehrere Vorteile mit sich:

- Es wird ein Kohlenstoffatom mehr in der zukünftigen  $\omega$ -Seitenkette der Carbacycline eingebracht.
- Der Aufbau des Stereozentrums an C-12 erfolgt völlig stereospezifisch abhängig von der Konfiguration des als Substrat eingesetzten Allylalkohols.
- Im Vergleich mit dem um ein Kohlenstoffatom kürzeren Aldehyd besteht in Folgeschritten keine Epimerisierungsgefahr an C-12, da die Konfiguration epimerisierungsfrei eingestellt wurde.
- Im Vergleich mit dem um ein Kohlenstoffatom kürzeren Aldehyd können Synthesemethoden angewandt werden, die keine  $\beta$ -Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem System zur Folge haben.
- Der C-14-Aldehyd ist weniger empfindlich unter basischen Bedingungen in Hinblick auf Epimerisierungs- und Eliminierungsgefahr im Vergleich zu dem C-13-Aldehyd.

Auch die von Magnus und Becker <sup>[177]</sup> veröffentlichte Synthese eines Carbacyclinbausteins durch Pauson-Khand-Reaktion lieferte eine Verbindung, bei der die Kohlenstoffatome 13 und 14 der  $\omega$ -Seitenkette bereits eingebracht wurden. Magnus bleibt bis heute allerdings die Veröffentlichung schuldig, wie die restliche  $\omega$ -Seitenkette eingeführt wurde.

Es wurde die Claisen-Umlagerung an **63** in der Eschenmoser-Variante getestet, da diese gewöhnlich hohe Produktausbeuten liefert. Unter Standardbedingungen (5 Mol-Äquivalente Dimethylacetamid/dimethylacetal, siedendes Xylol) konnten die Umlagerungsprodukte **612** und **75** in jeweils ca. 90 bzw. 80 % Ausbeute isoliert werden. Während **593** innerhalb weniger Stunden zum gewünschten Produkt umlagerte, benötigte der *endo*-Allylalkohol **63** deutlich längere Reaktionszeiten. Im DC der Reaktionsmischung von **63** zeigten sich geringe Mengen unpolarerer Substanzen, die wahrscheinlich durch Eliminierungs- oder andere Nebenreaktionen entstanden waren. Diese Nebenprodukte wurden nicht analysiert.





Reaktionsbedingungen: a) DMA-DMA; Xylol, rfx., 79 % **75** bzw. 90 % **612**;

### Schema 120 Ergebnis der Claisen-Umlagerung an den Allylalkoholen **63** und **593**

**612** fällt in Kristallen vom Schmelzpunkt 107-109 °C an, **75** ist ein Öl (jeweils racemisch). Von **612** wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt<sup>[597]</sup>. Als kristallographische Besonderheit finden sich in der Elementarzelle zwei voneinander unabhängige Moleküle jeweils als Racemat ( $Z = 4$ ). Die Analyse der Kristallpackung zeigt, daß diese beiden voneinander unabhängigen Moleküle durch eine lokale, nicht-kristallographische Gleitebene senkrecht zur a-Achse mit dem Translationsvektor  $0.5 \times b$  in Beziehung zueinander stehen. Der Cyclopentenring weist Envelope-Konformation auf. Der 1,3-Dioxanring der Ketalschutzgruppe weist eine sesselförmige Konformation auf. Innerhalb der Kristallpackung finden sich nur sehr schwache, elektrostatische intermolekulare O...H-Wechselwirkungen, deren Abstände mehr als 0.2 Å länger als der van der Waals Kontaktabstand sind (Strukturdaten siehe Anhang, Seite 443, sowie weitere Diskussion siehe<sup>[597a]</sup>).

## III.18. Halolactonisierung der Umlagerungsprodukte **75** und **612**

### III.18.1. Ergebnisse der Halolactonisierung an **612**

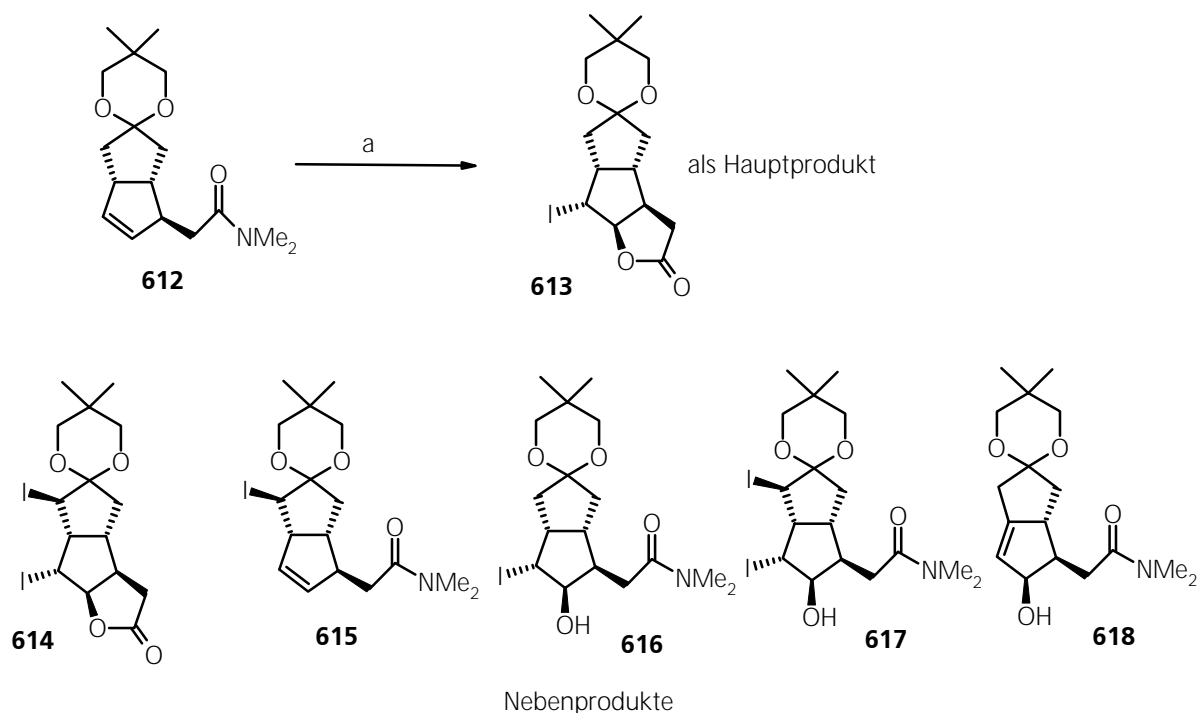
Zur weiteren Derivatisierung der Umlagerungsprodukte **612** bzw. **75** eignete sich eine Funktionalisierung der Doppelbindung. Der von Clive<sup>[598]</sup> geprägte Ausdruck der „Cyclofunktionalisierung“ einer Doppelbindung kennzeichnet einen Prozeß, bei dem die Addition eines Elektrophils an ein Alken mit internem Nucleophil eine intramolekulare Cyclisierung einleitet. Ein

Kohlenstoffatom der ehemaligen Doppelbindung ist durch Ringbildung an eine funktionelle Gruppe gebunden, die weitere Veränderungen erlaubt <sup>[599]</sup>. Eine dieser Reaktionen ist die Halolactonisierung <sup>[600,601]</sup>, die sich erst spät zu einer wichtigen Reaktion in den Händen des organisch-synthetisch arbeitenden Chemikers entwickelte <sup>[602]</sup>.

Die Halolactonisierung eignete sich zur Funktionalisierung von **75** und **612**.

In Schema 121 ist das Ergebnis der Halolactonisierung an **612** gezeigt. Die unter kinetischer Kontrolle (Iod-Kaliumiodid, NaHCO<sub>3</sub>, THF-Wasser, 0 °C) ausgeführte Reaktion lieferte ein Gemisch der gezeigten Produkte. **613** ist zwar das Hauptprodukt der Reaktion, ein vollständiger Umsatz konnte unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden, geringe Mengen an Edukt wurden wieder isoliert.

Der Angriff des Elektrophils (*exo*-Angriff) auf die Doppelbindung würde bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten konvexen Seite (*exo*-Angriff, siehe Seite 22) erfolgen. Zur Bildung des Iodlactons aus **612** muß dagegen ein bevorzugter *endo*-Angriff des Iods von der abgeschirmten Seite (konkave Seite) erfolgen, damit der intermediäre  $\pi$ -Iodoniumkomplex aufgrund der *exo*-Anordnung des Nucleophils stabilisiert werden kann.

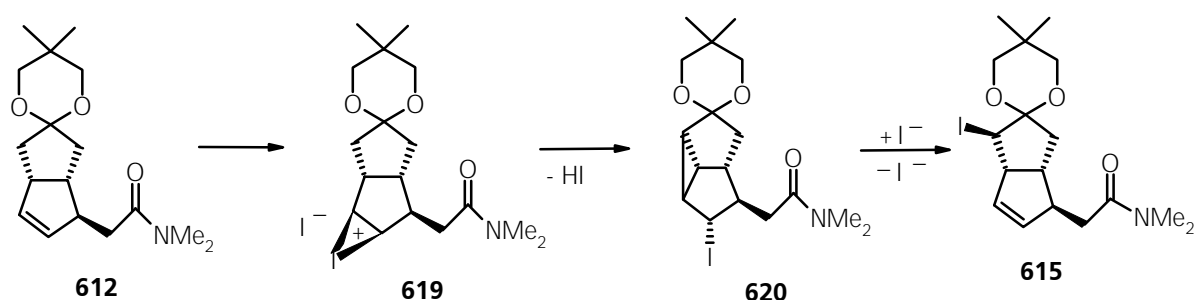


Reaktionsbedingungen: a) I<sub>2</sub>-KI, THF-H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, 0 °C; 48 % **613** (+ 20 % zurückgewonnenes **612**), 4 % **614**, 11 % **615**, 8 % **616**, 6 % **617**, 2 % **618**;

### Schema 121 Halolactonisierung von *exo*-**612**

Die Bildung der Nebenprodukte läßt sich mit nachfolgendem Modell erklären:

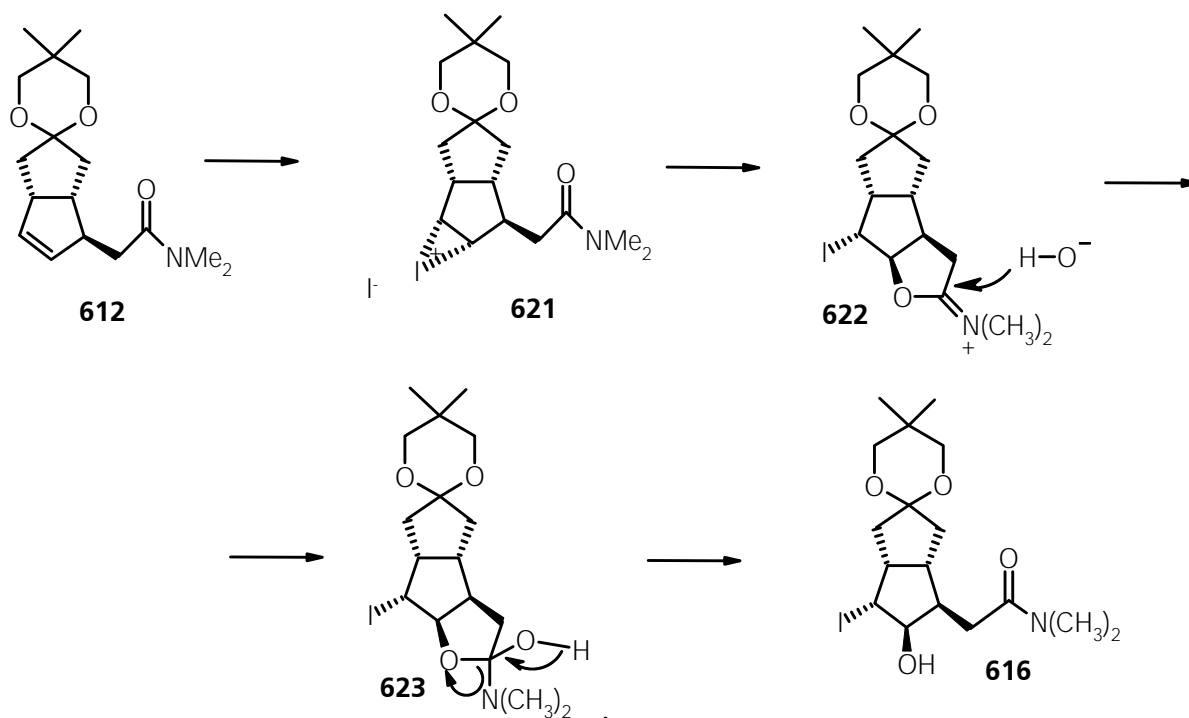
Es erfolgt ein bevorzugter *exo*-Angriff des Elektrophils auf die Doppelbindung, auch die zur Stabilisierung des  $\pi$ -Iodoniumkomplexes notwendige Carbonylgruppe des Amids ist *exo* angeordnet. Formal könnte man eine Übertragung der positiven Ladung des  $\pi$ -Iodoniumkomplexes auf ein Cyclopropylkation formulieren, daß aufgrund seines aromatischen Zustandes einen stabilisierten Zustand darstellt. Formuliert man die Bildung von **615** über das ungeladene Cyclopropan **620**, so ist der in **620** formulierte Zustand wegen des (-)-I-Effekts des Iod-Substituenten möglicherweise nicht stabil und geht unter Austausch über das externe Nucleophil – hier Iodid – zu **615** in den stabileren Zustand über.



**Schema 122** Vorschlag eines Bildungsmechanismus für **615** durch einen  $\pi$ -Iodoniumkomplex in *exo*-Anordnung

Dieser Mechanismus erklärt, daß Iod in **614** und **615** nur in *exo*-Anordnung zu finden ist. Die Konfiguration von **615** ergibt sich auch aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und ist durch eine *trans*-Kopplung zwischen dem Protonen am Brückenkohlenstoff und dem Iod-tragendem C-Atom gekennzeichnet. Die Bildung von **614** aus **615** über den Mechanismus der Halolactonisierung erklärt sich so ebenfalls.

Die Bildung des Iodhydrins **616** kann über den Mechanismus der Iodlactonisierung erklärt werden (Schema 123). Nach Stabilisierung des *endo*- $\pi$ -Iodoniumkomplexes **621** durch die *exo* angeordnete Amidgruppe (*endo*-Angriff des Elektrophils auf die Doppelbindung) wird das entstandene Imminiumion durch externen Angriff von Wasser bzw. Hydroxid auf das elektrophile Zentrum der Carbonylgruppe stabilisiert. Unter Tautomerisierung entsteht **616**. Die Konfiguration in **616** wurde durch NOEDS-NMR-Messungen bestimmt und ist somit unter Nachbargruppenbeteiligung der Carbonylgruppe entstanden und nicht, wie man auch annehmen könnte, durch Stabilisierung des  $\pi$ -Iodoniumkomplexes **619** in *exo*-Anordnung durch ein externes Nucleophil wie Wasser oder Hydroxid ohne Beteiligung des stabilisierenden Einflusses der Carbonylgruppe. Im letzteren Fall wäre die Konfiguration an Iod- und OH-tragendem Kohlenstoff invers.



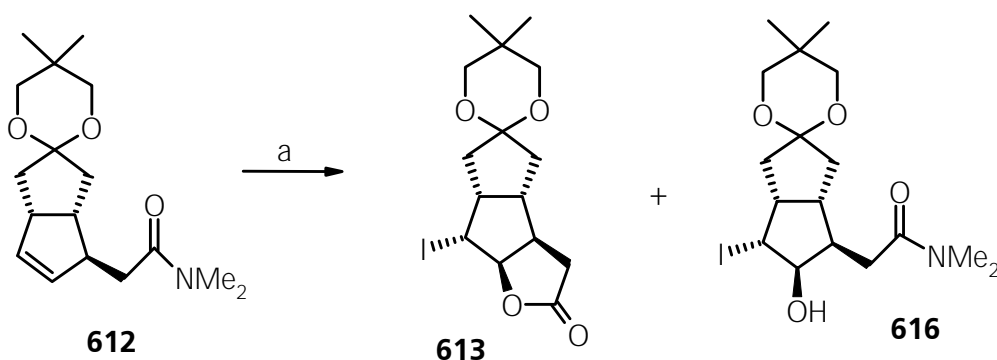
**Schema 123** Vorschlag eines Bildungsmechanismus für **616** durch einen  $\pi$ -Iodoniumkomplex in *endo*-Anordnung

Die Bildung von **617** bzw. **618** läßt sich durch diese beiden Mechanismen unter Berücksichtigung der Bildung der  $\pi$ -Iodoniumkomplexe erklären. **617** wird analog dem Mechanismus nach Schema 123 aus **615** gebildet und **618** entsteht unter Abspaltung von Iodwasserstoff aus **616**. In **616** stehen Iod und das Proton am benachbarten Brückenkopf *anti*, so daß die Voraussetzung für eine leicht erfolgende Eliminierung gegeben ist.

Die in Schema 121 gezeigte Reihenfolge der Verbindungen gibt nicht die Reihenfolge der Polarität der Verbindungen an. Alle Verbindungen waren unterschiedlich polar und konnten in der Reihenfolge **614**>**613**>**615**>**617**>**616**>**618** aus der Säule eluiert werden. **614** und **618** konnten jedoch nicht rein erhalten werden, so daß sich die Strukturzuordnung auch aus dem Mechanismus ergibt. Die anderen Produkte waren kristallin und wurden vollständig charakterisiert. Die Struktur von **614** ergibt sich aus dem Vergleich der spektroskopischen Daten den Produkten aus der Halolactonisierung von **75** (vgl. Schema 125).

Die Beobachtung, daß Absenkung der Temperatur eine geringe Veränderung in der Produktzusammensetzung bewirkte, führte dazu, die Halolactonisierung an **612** unter geänderten Bedingungen durchzuführen. Die in Schema 124 angegebene Produktzusammensetzung konnte erzielt werden, wenn **612** mit 3 mol-äqu. N-Iodsuccinimid in Dichlormethan, dem drei Tropfen  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. zugesetzt waren, einige Stunden bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt wurde. In diesem Zusammen-

hang erwies sich die Verwendung von frischem NIS als wesentlich. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Umsetzung von **612** in wäßriger Iodlösung wurde vollständiger Umsatz beobachtet. In dieser Reaktion bildeten sich nicht das Iodlacton **613**, sondern das offenkettige Iodhydrin **616** als Hauptprodukt. Andere Produkte wurden nur in Spuren beobachtet. Der Zusatz von etwas Wasser bzw. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung war notwendig, um den Zerfall eines intermediär entstandenen instabilen und unpolaren Zwischenproduktes zu erreichen. Dieses instabile Produkt bildete sich im Laufe der Reaktion anfangs in größerer Menge, gegen Ende war es jedoch nicht mehr nachweisbar, also in **613** und **616** zerfallen.



Reaktionsbedingungen: a) NIS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10 °C, NaHCO<sub>3</sub>; ca. 45 % **613**, 55 % **616**;

#### Schema 124 Halolactonisierung an exo-**612**

Auch diese Bedingungen (NIS in aprotischen Lösungsmitteln) werden als kinetisch kontrolliert bezeichnet. Die auftretende Ringspannung könnte erklären, daß sich das Iodhydrin **616** als Hauptprodukt gebildet hatte. Die Änderung der Konformation in **616** ist durch den sich bildenden Lactonring deutlich eingeschränkt, während im offenkettigen Iodhydrin **616** eine derartige Spannung nicht aufgebaut wird.

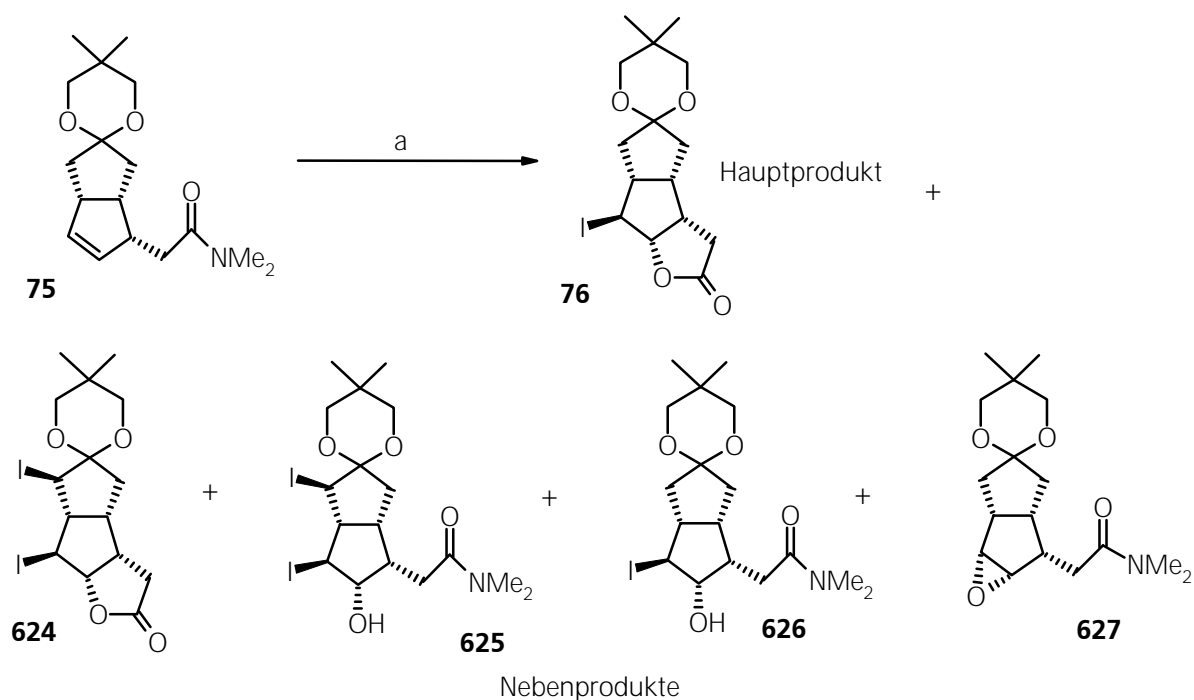
Nachteil dieser Reaktion ist die schlechte Abtrennbarkeit von **616** vom überschüssigem N-Iodsuccinimid und Succinimid wegen sehr ähnlicher R<sub>f</sub>-Werte. Eine Abtrennung vom Succinimid ist jedoch für die Dehalogenierung erforderlich.

III.18.2. Ergebnisse der Halolactonisierung an **75**

Unter den gleichen Bedingungen wie in Schema 124 wurde auch das Umlagerungsprodukt *endo*-**75** einer Halolactonisierung unterzogen.

Die Zusammensetzung der Produktmischung ist in Schema 125 angegeben.

Das Hauptprodukt in über 60 % Ausbeute ist das ölige Iodlacton **76**, auch hier läßt sich die Einführung des zweiten Iods in **625** unter diesen Bedingungen durch Abspaltung von Iodwasserstoff ohne Nachbargruppenstabilisierung der Carbonylgruppe erklären. Der Anteil solcher Nebenprodukte im Vergleich zur Reaktion an **612** ist deutlich zurückgedrängt. Die Epoxidbildung in **627** wird durch  $S_N2$ -Substitution des Iods unter den leicht basischen Bedingungen erklärt. Die Eliminierung von Iodwasserstoff in **626** ist hier im Gegensatz zu **616** (vgl. Schema 121) nicht möglich, da Iod und das Proton am Brückenkohlenstoffatom in *cis*-Anordnung vorliegen.



Reaktionsbedingungen: a) NIS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , 5 % **624**, 63 % **76**, 8 % **625**, 10 % **626**, 8 % **627**;

**Schema 125 Halolactonisierung an *endo*-**75****

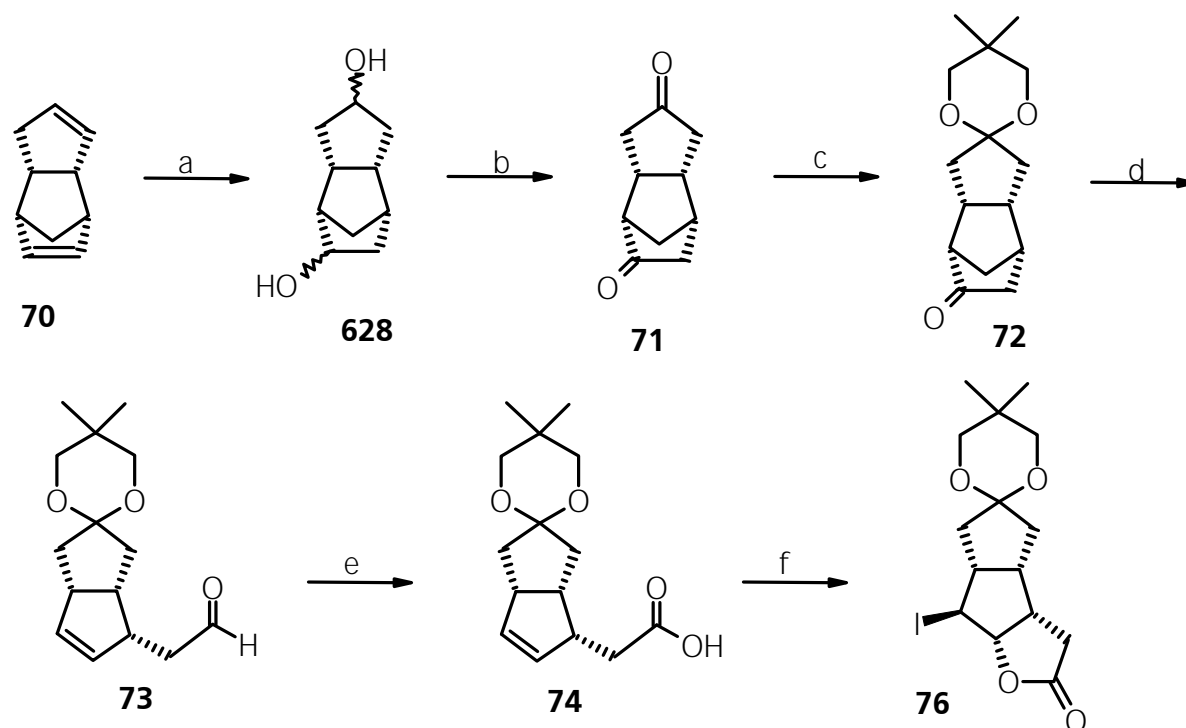
### III.19. Synthese des Deslongchamps' Lacton **77** und des Lactons **630**

In diesem Kapitel wird die alternative Synthese des in Schema 12A (Seite 27) aus Dicyclopentadien **70** erhältlichen Lactons **77** beschrieben. In Schema 126 ist der von Serratoso <sup>[603]</sup> eingeschlagene Syntheseweg zum Aldehyd **73** gezeigt, der ebenso wie **39** (**77** ohne Ketalschutzgruppe) zur Synthese von Triquinacenderivaten genutzt und 1973 von Deslongchamps <sup>[604,137]</sup> publiziert wurde. Deslongchamps startete seine Synthese mit Thiele's Säure <sup>[605]</sup> (Dicyclopentadiendicarbonsäure), die durch Schmidt-Reaktion <sup>[606]</sup> zum Diketon **71** abgebaut wird. Da Deslongchamps's Synthese das Diketon **71** in nur 35-40 % Ausbeute produziert <sup>[604]</sup> und Thiele's Säure selbst in mehreren Stufen mit geringer Ausbeute aus Cyclopentadien (**47**) zugänglich ist, haben Serratoso et al. eine alternative Synthese mit Dicyclopentadien (**70**) als Startmaterial entwickelt. Dicyclopentadien (**70**) kann entweder durch Hydroborierung oder Oxymercurierung funktionalisiert werden. Hydroborierung zeigte keine Steuerung bezüglich der gewünschten Regioselektivität <sup>[607]</sup>, während bei Oxymercurierung von Dicyclopentadien (**70**) <sup>[608a,608b]</sup> und anderen ähnlichen bicyclischen Substraten <sup>[608c]</sup> eine deutlich günstigere Regioselektivität bezüglich der eingeführten Sauerstofffunktionen in **628** beobachtet wurde. In der von Serratoso publizierten einstufigen Oxymercurierung von Dicyclopentadien (**70**) <sup>[608b]</sup> in wäßrigen Micellen <sup>[609]</sup> bereitet die nachfolgende reduktive Abspaltung des Quecksilbers mit Natriumborhydrid in größeren Ansätzen wegen des starken Schäumen der Lösung präparative Probleme. Serratoso publizierte alternativ dazu eine zweistufige Oxymercurierung von Dicyclopentadien (**70**) <sup>[608a]</sup>, die sich gut zur Synthese des Diketons **71** eignet.

Die Synthese des Diketons **71** erfolgte nach den publizierten Vorschriften von Serratoso. Die Oxidation des nach der Oxymercurierung erhaltenen Gemisches der regioisomeren Alkohole **628** zu dem Diketon **71** verlief unproblematisch. Auf dieser Stufe wurden die regioisomeren Mono- und Diketone durch Chromatographie abgetrennt.

Die Anbringung der Ketalschutzgruppe in **71** an einer der beiden Carbonylfunktionen gelingt mit bemerkenswert hoher Regioselektivität, da das DC kaum die Bildung des Diketals oder des regioisomeren Ketals anzeigte. Die von Deslongchamps <sup>[137]</sup> angegebene Vorschrift wurde weitgehend übernommen.

Die Norrish-Typ-I-Spaltung der zu der freien Carbonylgruppe benachbarten C-C-Bindung lieferte den  $\delta,\gamma$ -ungesättigten Aldehyd **73** fast als einziges Produkt. Die Bestrahlung von **72** erfolgte in tert.-Butanol als Lösungsmittel unter einer Schutzgasatmosphäre aus Argon und war nach etwa sechs Stunden in einer handelsüblichen Photoapparatur (Normag AG) in einem 1 Gramm-ansatz beendet.



Reaktionsbedingungen: a) i)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 30 min; ii) NaOH,  $\text{NaBH}_4$ , 0 °C; iii)  $\text{HgO}$ ,  $\text{HBF}_4$ , 1,4-Dioxan- $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 12 h; iv) NaOH,  $\text{NaBH}_4$ , 0 °C; 20 min; b) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C  $\rightarrow$  RT, 12 h; 42 % über 2 Stufen (a, b); c) 2,2-Dimethylpropanediol, p-TsOH, reflux, Benzol, azeotrope  $\text{H}_2\text{O}$ -Abscheidung, 75 %; d) t-BuOH, h x v; e)  $\text{AgNO}_3$ , NaOH, dann  $\text{CO}_2$ ; f)  $\text{I}_2$ -KI, THF- $\text{H}_2\text{O}$ ; 0 °C, 10 h, 70-75 % über 3 Stufen (d, e, f);

### Schema 126 Synthese des Iodlactons **76** nach Deslongchamps

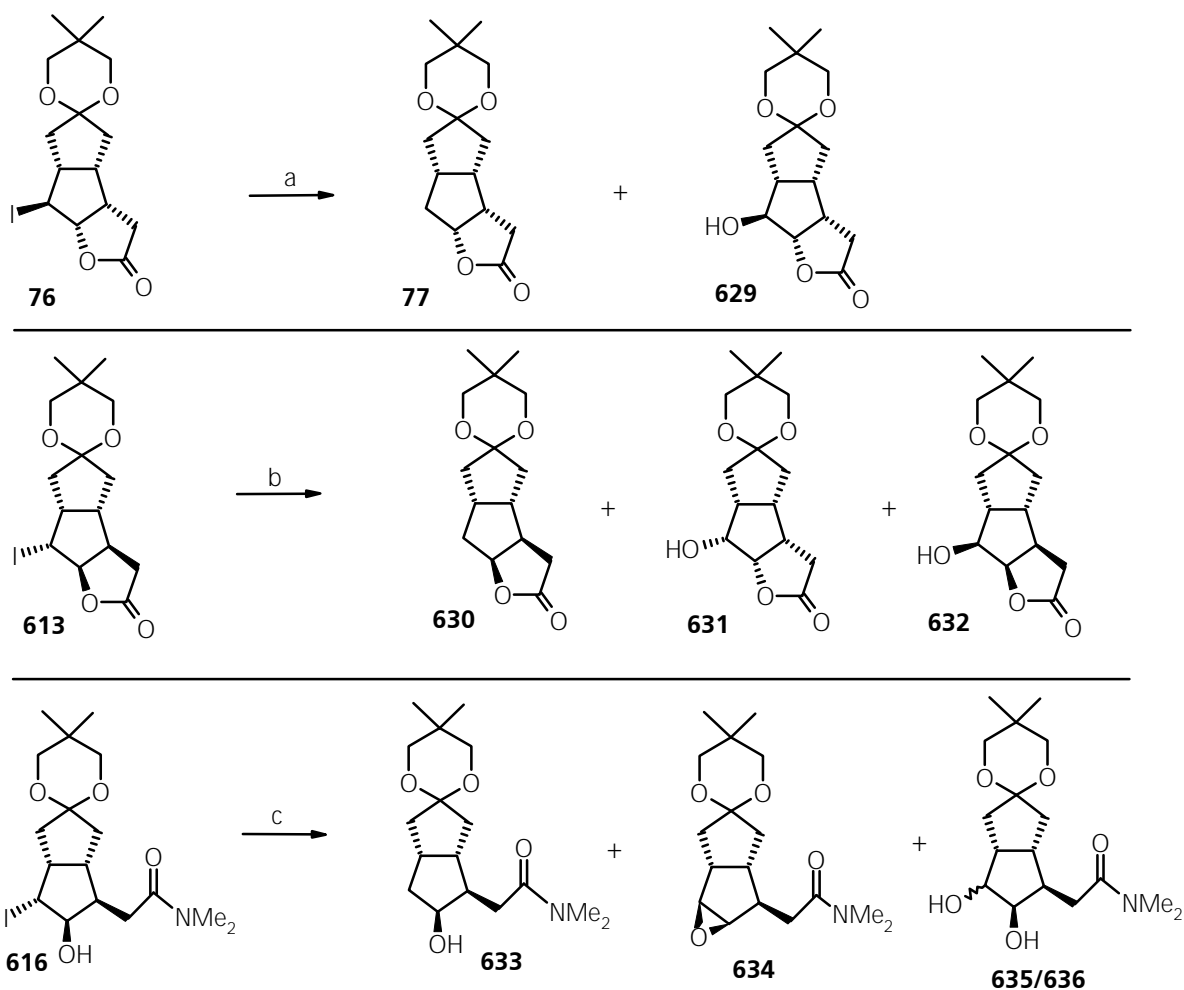
Da der Aldehyd **73** nach Deslongchamps's Angaben nicht beständig ist, wurde er ohne weitere Reinigung sofort mit Silbernitrat in alkalisch-wässriger Lösung zur Carbonsäure **74** oxidiert. Die Vorschriften der Derivatisierung von **73** zu dem Tricyclus **76** wurden nur leicht verändert. Während Deslongchamps auf jeder Stufe eine Isolierung der Produkte vornimmt, konnten die Synthesestufen von **73** zu dem Iodlacton **76** in „einen Topf“ bewerkstelligt werden. Die Oxidation verlief vollständig und ohne erkennbare Bildung von Nebenprodukten. Ohne Isolierung von **74** wurde die wässrige Lösung von überschüssigem Silber(I) befreit, mit Kohlensäure weitgehend abgepuffert und direkt in die Halolactonisierung zu **76** eingesetzt. **76** konnte nach Extraktion und chromatographischer Reinigung (Gradienten-Elution mit Hexan-Essigester 5:1 bis 1:1) in einer Gesamtausbeute von ca. 70 % über 3 Stufen isoliert werden.

Auch die Dehalogenierung von **76** zu **77** konnte ohne besondere Aufreinigung mit dem Rohextrakt erfolgen. Anstelle des von Deslongchamps verwendeten Reduktionssystems Raney-Nickel/ $\text{H}_2$  ließ sich diese auch mit Tributylzinnhydrid in Toluol (AIBN als Radikalstarter) vornehmen.

Die Dehalogenierung mit Tributylzinnhydrid <sup>[610]</sup> verlief ohne Probleme, wenn die Iodlactone **613/76** bzw. Iodhydrine **616/626** in gereinigtem Zustand eingesetzt wurden.



Unter den Standardbedingungen dieser Reaktion (Benzol, Toluol als Lösungsmittel) war ein schneller radikalischer Ersatz des Halogens gegen Wasserstoff möglich. Allerdings war bereits bei der Bereitung des absoluten Lösungsmittels mit Sorgfalt darauf zu achten, daß kein Sauerstoff anwesend war. Sowohl Benzol und Toluol können größere Mengen O<sub>2</sub> lösen. Unter diesen Bedingungen der radikalischen Dehalogenierung können in geringer Menge meist die entsprechenden Alkohole als Nebenprodukte nachgewiesen werden.



Reaktionsbedingungen: a) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN; Toluol, rflx., 1h, 90 % **77**, 5 % **629**; b) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN; Toluol, rflx., 1h, 83 % **630**, 4 % **631**, 7 % **632**; c) wie a) jedoch in Anwesenheit von Succinimid, 10 % **633**, 58 % **634**, ca. 18 % **635/636**;

### Schema 127 radikalische Dehalogenierung der Iodlactone **76**, **613** und Iodhydrins **616**

Da sich Succinimid nach der Halolactonisierung nur schwer von **616** abtrennen ließ, wurde getrennt getestet, ob sich **616** auch in Anwesenheit dieser Verunreinigung dehalogenieren ließe. Als Hauptprodukt dieser Reaktion wurde das Epoxid **634** isoliert. Das Succinimid wirkte inhibierend auf die radikalische Substitution, dessen Anwesenheit führte zur Bildung des Epoxids **634**

als Hauptprodukt. Es war eine mehrmalige Zugabe des Radikalstarters AIBN notwendig, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen.

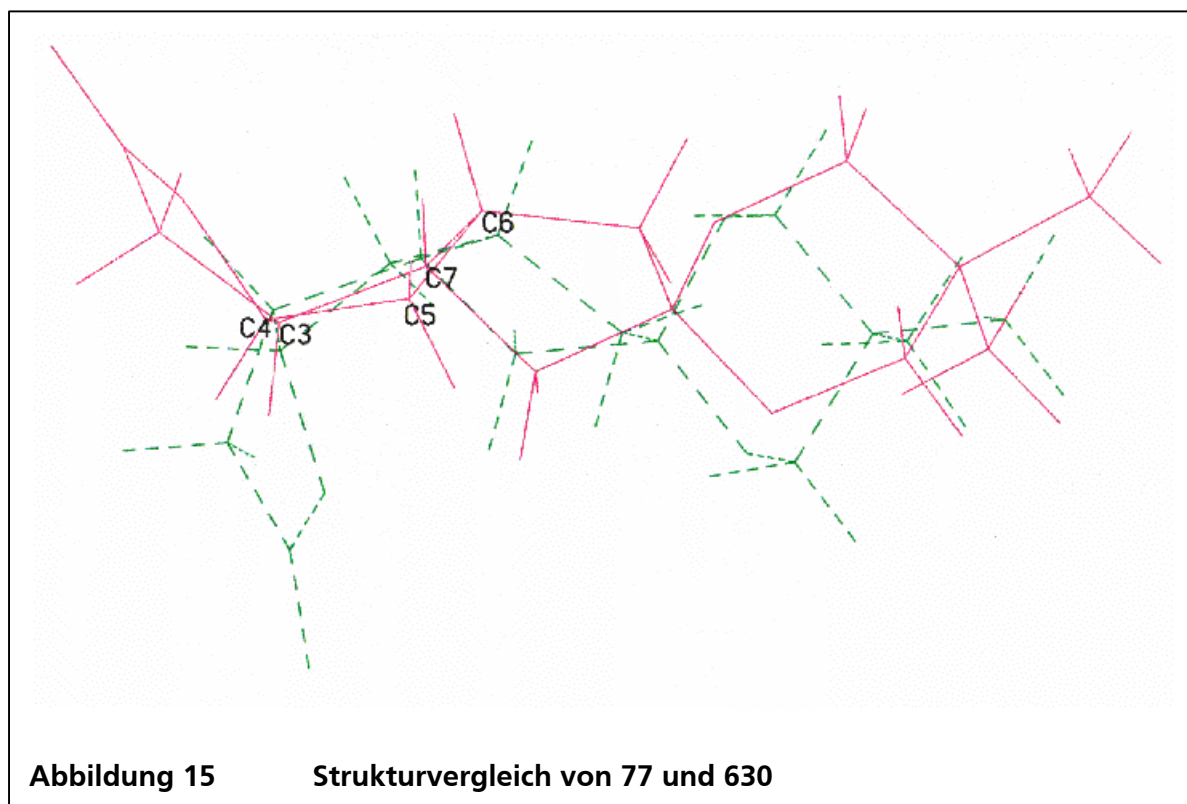
**77** und **630** sind kristalline Verbindungen, von denen Röntgenstrukturanalysen angefertigt werden konnten <sup>[611]</sup> (siehe Anhang, Seite 453 und 460).

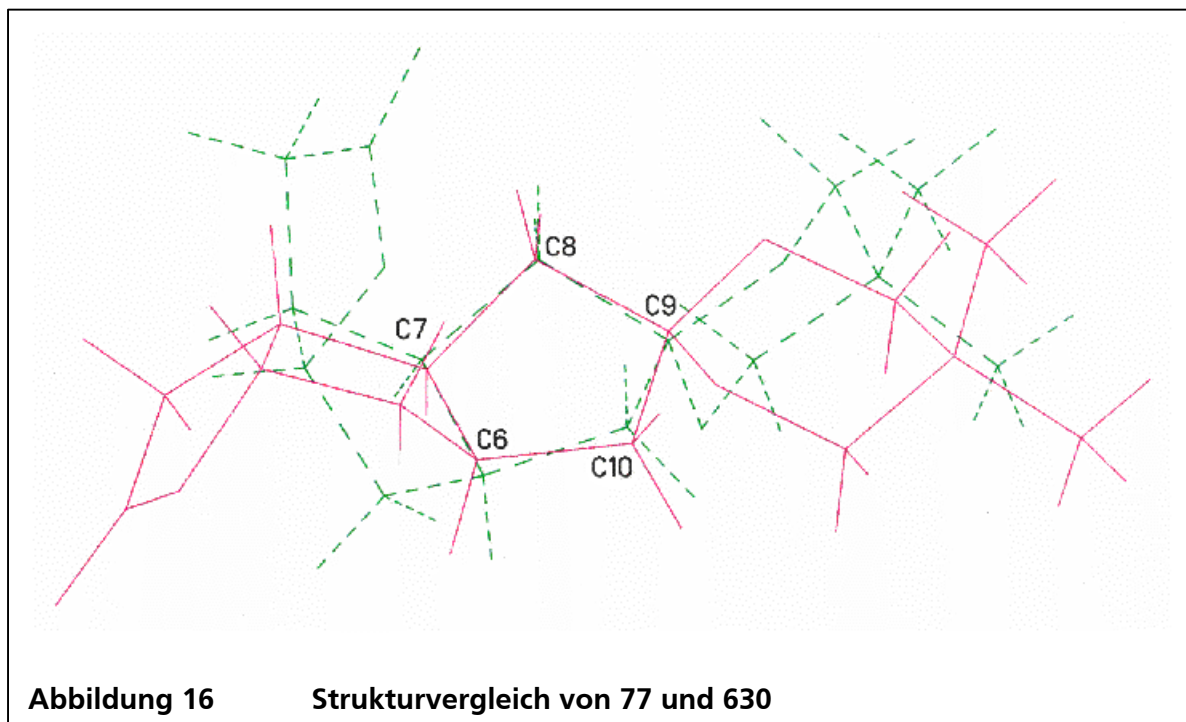
In **630** weist der Lactonring Envelope-Konformation auf. Der an das Lacton anellierte Fünfring weist Twist-Konformation auf, der dritte 5-Ring dagegen eine Konformation zwischen Twist- und Envelope-Konformation. Für den 1,3-Dioxan-Ring findet man eine sesselförmige Konformation.

In **77** weist das Lacton eine nahe Envelope-Konformation auf, während die beiden Cyclopentanringe jeweils eine Konformation zwischen Twist- und Envelope-Konformation aufweisen. Der 1,3-Dioxan-Ring liegt in sesselförmiger Konformation vor.

Bei Vergleich der beiden Strukturen von **77** und **630** fällt auf, daß das anellierte Lacton eine deutliche Veränderung der Konformation des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts bewirkt. Ein Versuch, beide Strukturen bezüglich des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts auf möglichst große Deckung zu bringen, arbeitet diese Unterschiede heraus.

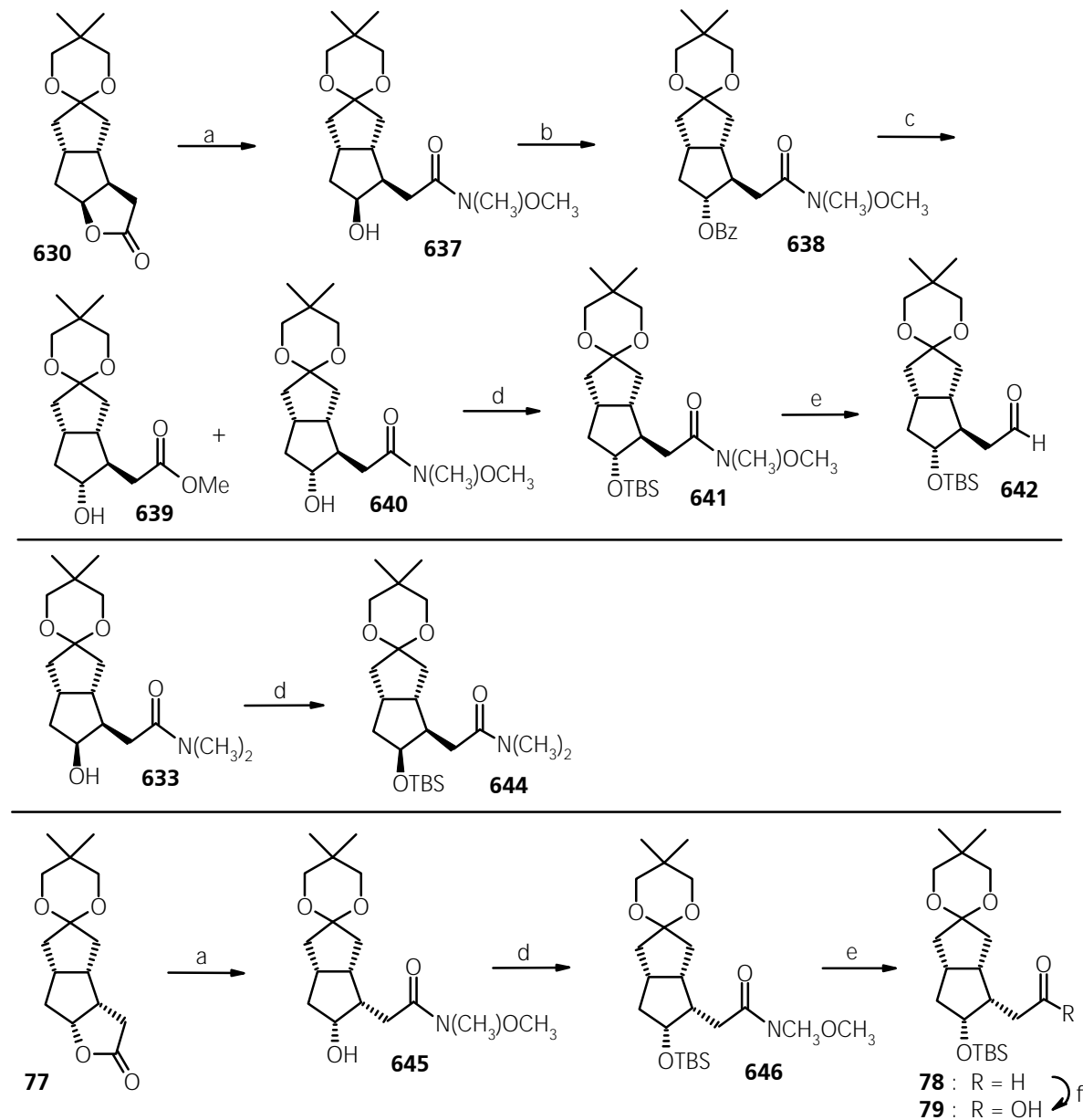
Abbildung 15 zeigt den Versuch den unteren Cyclopentanring (C-3 durch C-7), Abbildung 16 den Versuch den oberen Cyclopentanring (C-6 durch C-10) auf Deckung zu bringen. Nur der 1,3-Dioxan-Ring ließ sich (bei Verwendung von Antipoden aus den Elementarzellen) auf Deckung bringen (nicht abgebildet). Die Abbildungen der Einzelverbindungen finden sich im Anhang.





### III.20. Weitere Derivatisierung der Lactone **77** und **630**

Die tricyclischen Lactone **77** bzw. **630** wurden in guten Ausbeuten zu den Weinreb-Amiden **637** bzw. **645** geöffnet. Die Amide können durch Umsetzung der Säurechloride mit Aminen <sup>[612]</sup> bzw. durch Lewis-säurekatalysierte Umamidierung mit den freien Aminen <sup>[612b]</sup> erhalten werden. Ebenso kann unter Verwendung von N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid amidiert werden. Es wurden die Vorschriften von Evans oder Keck mit Erfolg angewandt <sup>[612b,612c]</sup>.



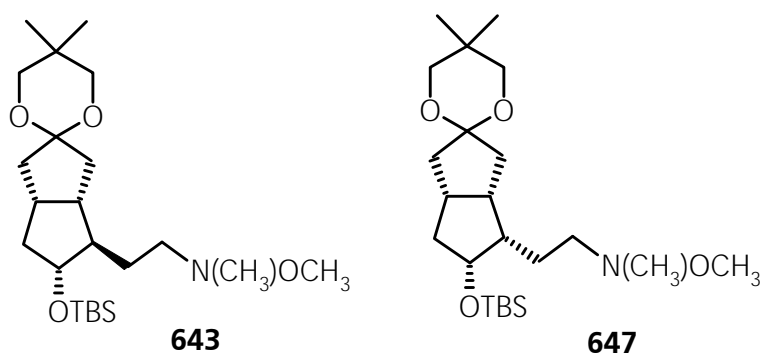
Reaktionsbedingungen: a) 3 Mol-äqu. N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 3 Mol-äqu.  $\text{Al}(\text{Me})_3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, dann Zugabe von **77** bzw. **630**,  $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, 80-90 %; b)  $\text{BzOH}$ ,  $\text{DEAD}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 50 % **640** nach 2 Stufen (b, c); d)  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{Imidazol}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{RT}$ , 12 h, ca. 85 % **641**, bzw. 90 % **644**, bzw. 73 % **646**; e)  $\text{DIBALH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , ca. 50 %; f)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Aceton-H}_2\text{O}$ , 90 %;

Schema 128 Derivatisierung der Lactone **77** und **630**

Die freigelegte Hydroxylfunktion in **640** bzw. **645** ließ sich in den Silylether **641** bzw. **646** überführen. Bei **640** und **645** war ein deutlicher Überschuß an Silylhalogenid notwendig, um hohe Umsätze zu den Silylethern zu erzielen, aber auch um die erneute Lactonisierung wie bei **645** zurückzudrängen. Bei **640** und **633** dagegen war die Silyletherbildung unproblematisch. **641** bzw. **644** wurden in hohen Ausbeuten gebildet. Relactonisierung wurde bei **644** nicht beobachtet. Das unterschiedliche Reaktionsverhalten läßt sich mit sterischer Abschirmung der Hydroxylgruppe in *trans*-**640** und *endo*-**645** gegenüber derjenigen in **633** bzw. **637** erklären.

Es wurde versucht, die Konfiguration der Hydroxylfunktion in **637** durch Inversion in die  $11\alpha$ -Konfiguration überzuführen. Eine Mitsunobu-Reaktion <sup>[490]</sup> an **637** erzeugte das Benzoat **638** erst in hohem Überschuß der Reagenzien. Die Reinigung von **638** erwies sich als schwierig, da sich **638** nur schwer von dem Hydrazindicarbonsäurediester abtrennen ließ. Versuche, **638** durch Umesterung mit  $K_2CO_3$  in Methanol in **640** zu überführen, waren nur mäßige Erfolge beschieden. Neben dem Ester **639** und Eliminierungsprodukten konnte **640** in einer Ausbeute von ca. 50 % über diese beiden Stufen isoliert werden.

**641** und **646** ließen sich mit DIBAH zum korrespondierenden Aldehyd reduzieren, jedoch trat als Nebenreaktion auch Reduktion zu den entsprechenden Aminen **643** bzw. **647** auf.



**Abbildung 17** Nebenprodukte der Reduktion von **641** und **646**

Diese Nebenreaktion ließ sich nicht unterdrücken, so daß die jeweiligen Aldehyde **642** und **78** durch Chromatographie gereinigt werden mußten. Der Aldehyd **78** ließ sich mit Kaliumpermanganat in wäßrigem Aceton zur Carbonsäure **79** oxidieren.

Die Anbringung der restlichen  $\omega$ -Seitenkette sollte leicht über das  $\alpha$ -Dianion der Carbonsäure **79** mit 2-Hydroxyhexanal und anschließender Eliminierung der entstandenen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure gelingen. Über eine solche Aldoladdition mit nachfolgender Generierung der Doppelbindung ist es bereits Altenbach gelungen, die  $\alpha$ -Seitenkette an einem Carbacyclinderivat einzuführen <sup>[159c]</sup> (vgl. Einleitung, Seite 28, sowie Kapitel IV, Seite 214).

Eine weitere Möglichkeit des Aufbaus der  $\omega$ -Seitenkette besteht in einer Chrom(II)-vermittelten Aldoladdition des Enoltriflats von **78** mit Pentanal. Das Enoltriflat aus **78** herzustellen, erwies sich als schwer. Trotz anfänglicher Mißerfolge sollte dieser Zugang über die Hiyama-Nozaki-Reaktion noch optimiert werden. Dieser Zugang erzeugt die an C-11 TBS-geschützten Allylalkohole **686** aus dem Aldehyd **78** (vgl. Einleitung, Seite 28).

### III.21. Synthesen aus dem Schering-Baustein (+)-30

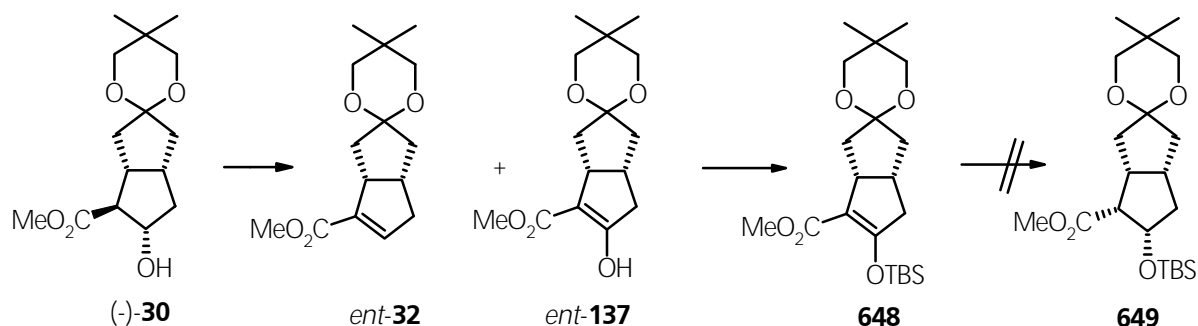
#### III.21.1. Ergebnisse der stereoselektiven Hydrierung an 648

Die im Synthesekonzept (I) (Schema 7, Seite 21) angegebene Konfigurationsumkehr sollte wie folgt verwirklicht werden.

Es wurde getestet, ob **649** aus (-)-**30** durch stereoselektive Hydrierung zugänglich ist. Man erwartet eine Steuerung der Konfigurationseinstellung durch die open-book-Struktur des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts. Die Einstellung der gewünschten Konfiguration durch Hydrierung unter dem steuernden Einfluß des bicyclischen Gerüsts wurde z. B. von Kaselow<sup>[166]</sup> in der Synthese von Cyoctolen genutzt. Stereoselektive Hydrierung durch den steuernden Einfluß der open-book-Struktur eines Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts nutzte auch Kitahara in seiner Synthese von *epi*-Jasmonat<sup>[613]</sup> sowie Serratosa bei einer Hydroborierung<sup>[142]</sup>.

Der Baustein (-)-**30A** wurde deshalb unter Swern-Bedingungen zu dem  $\beta$ -Ketoester *ent*-**137** oxidiert. Als Nebenprodukt konnte der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester *ent*-**32** in ca. 10 % als Nebenprodukt identifiziert werden. *ent*-**137** wurde mit tert.-Butyldimethylchlorsilan unter basischen Bedingungen als Enolether abgefangen.

Versuche, **648** unter dem katalytischen Einfluß von Palladium/Kohle, Rhodium/Kohle oder Rhodium/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  zu hydrieren, schlugen fehl. In der zur Verfügung stehenden Hydrierapparatur konnte nur mit  $\text{H}_2$ -Drücken bis ca. 3 bar über Normaldruck gearbeitet werden. In der Literatur sind nur wenige Hydrierungen von Enolethern (Enaminen) beschrieben<sup>[614]</sup>. Derartige Hydrierungen erfordern meist hohe Drücke an Wasserstoff obwohl auch eine erfolgreiche Hydrierung bei Normaldruck beschrieben ist<sup>[615]</sup> bzw. Reduktionen unter 1,4-Additionen mit Lithiumaluminiumhydrid möglich sind<sup>[616]</sup>.



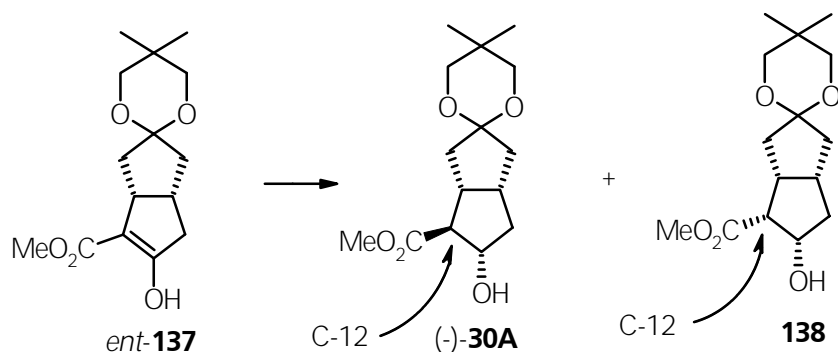
Reaktionsbedingungen: a) Oxalylchlorid, DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , dann  $\text{NEt}_3$ ; b) KHDMS, THF, TBSCl,  $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 60 %; c)  $\text{H}_2$ / verschiedene Edelmetallkatalysatoren, p;

#### Schema 129 Ergebnisse der katalytischen, stereoselektiven Hydrierung an 648

Die ebenfalls in der Literatur beschriebenen Enoether-Hydrierungen mit Magnesium in Methanol <sup>[617]</sup> eignen sich gut zur chemoselektiven Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern <sup>[617b]</sup>, Nitrilen bzw.  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylgruppen <sup>[617c]</sup>. Hier konnte sie wegen der stark basischen Bedingungen keinen Erfolg haben, da einerseits die Konfiguration an C-12 leicht zum thermodynamisch stabileren  $\beta$ -Isomer epimerisiert, andererseits auch eine basenkatalysierte Dehydratisierung zu erwarten ist. Die leicht erfolgende Epimerisierung ist von Mori und Tsuji <sup>[164a,164b]</sup> dokumentiert.

Wegen der geringen Aussichten auf Erfolg wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Eine in der Strychnin-Synthese von Overman <sup>[618]</sup> angewandte Methode der stereokontrollierten Reduktion von  $\beta$ -Ketoestern unter dem Einfluß von  $\text{TiCl}_4$  in THF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit Natriumcyanoborhydrid erzeugte an *ent*-**137** ein Gemisch aus (-)-**30A** und **138**, wobei (-)-**30A** als Hauptprodukt anfiel. Im chromatographischen Verhalten weist der  $\beta$ -Hydroxyester mit  $\alpha$ -Hydroxylgruppe und  $\beta$ -Estergruppe **30** eine höhere Polarität auf, als **138** mit  $\alpha$ -Hydroxylgruppe und  $\alpha$ -Estergruppierung. **138** weist damit im chromatographischen Verhalten eine Besonderheit auf. Unter den C-12-Diastereomeren weist im Normalfall dasjenige mit Substituenten in  $\beta$ -Anordnung eine geringere Polarität auf als jenes mit Substituenten in  $\alpha$ -Anordnung.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ; THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ;

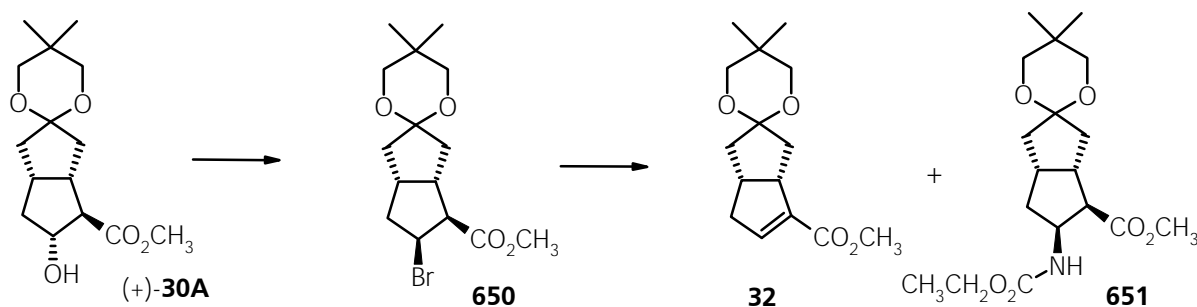
### Schema 130 Lewis-Säure chelat-kontrollierte Reduktion an *ent*-**137**

Auch Veränderungen der Versuchsbedingungen (andere Lewis-Säuren, geänderte Temperaturen und Lösungsmittel) brachten keine Verbesserung des Anteils an **138**. Auch dieser Zugang zu all-*cis*-Carbacyclinen wurde deshalb nicht weiterverfolgt.



### III.21.2. Synthese von all-*cis*-Carbacyclinen über Konfigurationseinstellung mit Eliminierung-Oxidations-Schritt

Die zweite Möglichkeit der Konfigurationsumkehr an C-12 (vgl. Synthesepan (I), Schema 7, Seite 21) beinhaltet eine 2-Stufen Reaktion. Eine Konfigurationseinstellung sollte unter Nutzung der open-book-Struktur des bicyclischen Gerüsts erfolgen. Zu diesem Zweck wurde der  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester (+)-**30A** unter Mitsunobu-Bedingungen <sup>[490,619]</sup> nach der von Mulzer <sup>[620]</sup> entwickelten Variante zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Ester **32** dehydratisiert. Dabei wurde das invertierte C-11-Bromid **650** *in situ* erzeugt, welches unter *anti*-Eliminierung zu **32** dehydrobromiert. In geringen Mengen bildete sich unter diesen Bedingungen auch das Carbaminat **651**, daß sich chromatographisch abtrennen ließ.



Reaktionsbedingungen: a) LiBr, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 90 % **32**;

#### Schema 131 Dehydratisierung des $\beta$ -Hydroxyesters (+)-**30A** unter Mitsunobu-Bedingungen

Die Reduktion von **32** mit Diisobutylaluminiumhydrid <sup>[621]</sup> erfolgte vollständig und erzeugte den Allylalkohol **652**, der mit tert.-Butyldimethylchlorsilan zum Silylether **653A** umgesetzt wurde. Hydroborierung der Doppelbindung produzierte in ca. 65 %-iger Ausbeute ein Gemisch der diastereomeren Diole **654A** und **655A**. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung aus der Hydroborierung erfolgte durch vorsichtiges Quenchen mit iso-Propanol bei niedrigen Temperaturen, um überschüssiges Boran zu zerstören und anschließender Zugabe von alkalischem Wasserstoffperoxid. Ebenso wurde eine milde Aufarbeitung mit Natriumacetat-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, wie sie von Rao et al. <sup>[622]</sup> beschrieben wurde, getestet. Im letzteren Fall wurde allerdings keine vollständige Hydrolyse des Reaktionsproduktes beobachtet, so daß zusätzlich NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben werden mußte. Aufgrund des *exo*-Angriffs des Borans von der sterisch weniger gehinderten Seite, erhielt man ein 10:1-Gemisch zugunsten des gewünschten Produktes **654A**. In Schema 132 sind die anderen identifizierten Produkte der Hydroborierungsreaktion an **653** angegeben. Die unpolareren

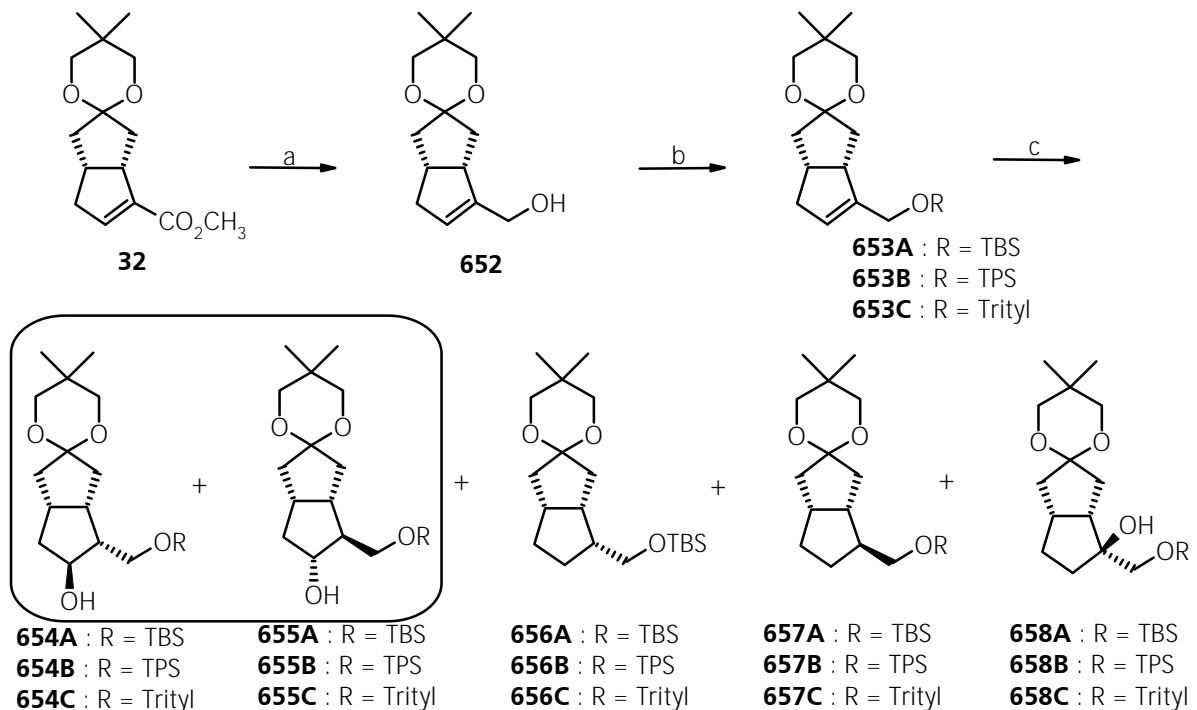
Nebenprodukte **656/657** und der tert. Alkohol **658** ließen sich leicht chromatographisch vom Gemisch der Diastereomere **654/655** abtrennen.

Die Bildung des regioisomeren Alkohols **658** konnte nicht unterdrückt werden und dessen Ausbeute (ca. 20 %) war bei allen Versuchen etwa gleichbleibend groß. Es ist anzunehmen, daß die Hydroborierung an **653** ohne der Schutzgruppe zu einem höheren Gehalt an dem regioisomeren Hydroborierungsprodukt **658** führt, da man eine Steuerung durch die freie OH-Gruppe annehmen kann. Steuerungen einer Hydroborierung durch eine freie OH-Funktion sind z. B. in der Synthese von Curcumanolide A von Kato synthetisch genutzt worden <sup>[623]</sup>.

**656** und **657** wurden in ca. 11 % gebildet, das Verhältnis zueinander entsprach dem von **654/655**.

**654A/655A** bzw. **654B/655B** ließen sich mit präparativer Säulenchromatographie nicht trennen. Eine Trennung ist jedoch mittels präparativer HPLC auf dieser Stufe möglich. Eine etwas bessere Trennung gelang bei den Diastereomeren **654C/655C** durch präparative Säulenchromatographie.

Den steuernden Einfluß der open-book-Struktur wurde z. B. auch von Serratoso <sup>[142,608c]</sup> an Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsten oder von Feliciano <sup>[624]</sup> an einem Steran-Gerüst bei Hydroborierungen genutzt. Feliciano <sup>[624]</sup> beobachtet eine Steuerung des Diastereomerenverhältnisses in Abhängigkeit der Größe der Hydroxylschutzgruppe an einem Homoallylalkohol in einem Steran-Gerüst.



Reaktionsbedingungen: a) DIBAH, Toluol, -70 °C; 95 %; b) TBSCl, Imidazol, THF, 0 °C, 12 h, 96 %; c) BH<sub>3</sub> x THF, THF, -15 °C → 0 °C; dann iso-Propanol, NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 65 % **654/655**, ca. 10 % **656/657**, ca. 20 % **658**;

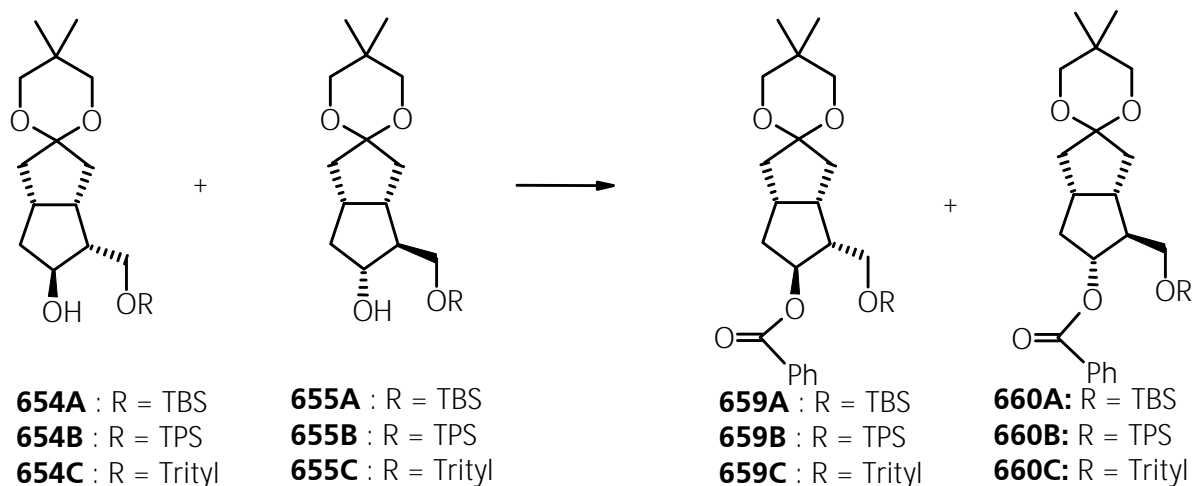
### Schema 132 Synthese von **652** und Ergebnis der Hydroborierung an **653**

Der Einfluß der Größe der angebrachten Hydroxylschutzgruppe auf das Ergebnis der Hydroborierung ist im Folgenden beschrieben. Zur Abrundung des Bildes wurden an **652** auch die TPS- und Trityletherschutzgruppe angebracht. Die Anbringung dieser Schutzgruppen an **652** erforderte deutlich längere Reaktionszeiten. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Hydroborierung an **653A-C** zusammengefaßt. Der Einsatz anderer Hydroborierungsreagenzien wie 9-BBN oder Catecholboran zeigte selbst bei einem größeren Überschuß nur einen geringen bis mäßigen Umsatz ohne das Verhältnis von **654/655** deutlich zu beeinflussen. Eine Durchführung der Reaktion bei erhöhter Temperatur mit 9-BBN zeigte kaum Umsatzsteigerung. Verwendung des reaktiveren Boran-THF-Komplexes im berechneten stöchiometrischen Verhältnis von 1/3 bezüglich des Eduktes erzeugte unvollständigen Umsatz. Erst wenn das Boran in einem ca. 0.82 molaren Verhältnis zum Edukt eingesetzt wurde, konnte ein vollständiger Umsatz des Eduktes beobachtet werden. Die Hydroborierung erfolgte dann auch bei 0 °C vollständig.

Schutzgruppe	Hydroborierungsreagenz	Verhältnis endo:exo <sup>[a]</sup>
R = TBS	BH <sub>3</sub> x THF	10 : 1
R = TBS	9-BBN	10 : 1; nur geringer Umsatz
R = TBS	Catecholboran	10 : 1; nur geringer Umsatz
R = TPS	BH <sub>3</sub> x THF	12 : 1
R = Trityl	BH <sub>3</sub> x THF	13 : 1

<sup>[a]</sup> Die Bezeichnung *endo* bzw. *exo* bezieht sich hier auf die Stellung des exocyclischen Substituenten an C-12 zum bicyclischen Gerüst

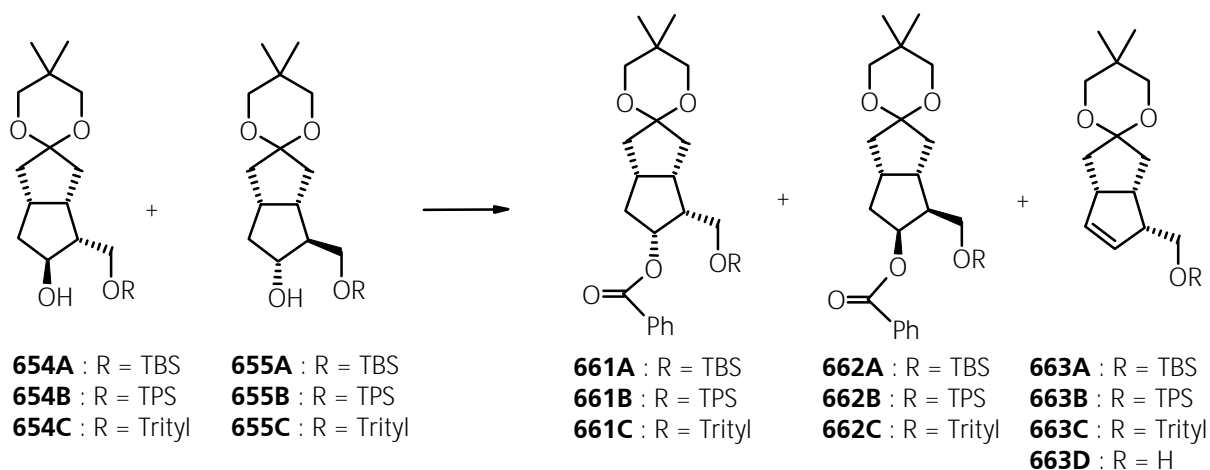
Zur Darstellung aller möglichen Diastereomere wurde die freie Hydroxylfunktion in **654/655** geschützt. Eine Trennung von **659/660** ist auf dieser Stufe nur durch HPLC möglich. Die Konfiguration an **659** und **660** wurde auf dieser Stufe durch <sup>1</sup>H-NMR-NOEDS-Untersuchungen bestimmt. Da **659/660** nur für analytische Zwecke durch HPLC im präparativen Maßstab getrennt wurde, wurde das Gemisch **659/660** in größerem Maßstab ohne Trennung weiterverarbeitet und die Diastereomere auf einer späteren Stufe getrennt.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{BzCl}$ , Pyridin-THF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 24 h;

### Schema 133 Benzoylierung von 654/655

Zur Einstellung der *syn*-Anordnung von C-11-Hydroxylfunktion und C-12-Seitenkette wurde die Hydroxylfunktion in **654** durch Mitsunobu-Reaktion<sup>[490]</sup> invertiert (Schema 134). Hierzu wurde ein (10:1)-Gemisch aus **654** und **655** eingesetzt. Unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion wurde in etwa 5-10 % das Eliminierungsprodukt **663** gebildet, das sich teilweise durch Säulenchromatographie von dem Diastereomergemisch **661/662** abtrennen ließ. **661/662** ließen sich auf dieser Stufe nur sehr schwer mittels HPLC trennen.



Reaktionsbedingungen: a)  $\text{BzOH}$ , DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ;

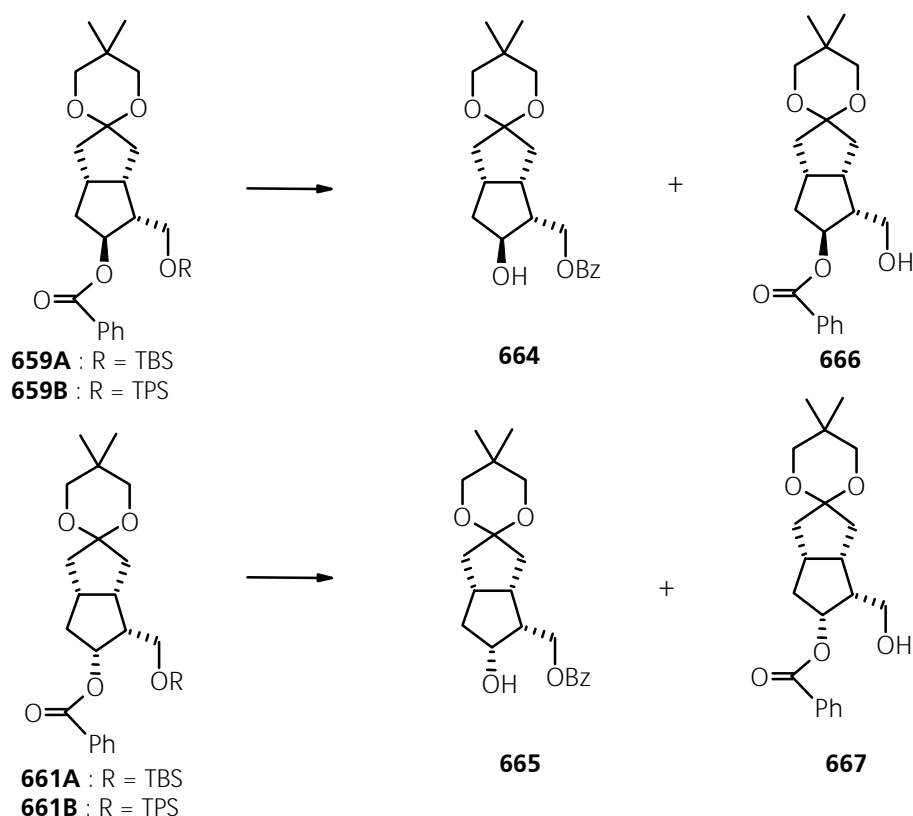
### Schema 134 Konfigurationsumkehr an 654/655 durch Mitsunobu-Reaktion

Die Konfiguration von **663** wurde allerdings nicht eindeutig bestimmt, möglicherweise tritt nur bei der Bildung des sterisch anspruchsvollen **661** eine Eliminierung zu **663** als Nebenreaktion auf. Das regioisomere Eliminierungsprodukt **652** konnte nicht nachgewiesen werden. Die Bil-

dung des Eliminierungsproduktes **663**, nicht dagegen des regioisomeren **652** wurde bereits von einer Upjohn-Arbeitsgruppe <sup>[652b]</sup> an den entsprechenden Prostaglandinvorstufen bei Konfigurationsumkehr an C-11 beschrieben. Auch Floyd et al. <sup>[625]</sup> beschrieben Nebenreaktionen wie Eliminierung bei Konfigurationsumkehr an C-11, jedoch nehmen die Autoren ein Regioisomerenmisch an Eliminierungsnebenprodukten an.

Die Freilegung der primären Hydroxylfunktion in **659**, **660**, **661** und **663** erfolgte durch Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe in **659A/660A** erfolgte leicht innerhalb weniger Stunden bei Raumtemperatur. Die basischen Bedingungen bewirkten allerdings eine gleichzeitige Wanderung der Benzoatschutzgruppe von der sekundären in die thermodynamisch stabilere primäre Position (Schema 135).

Die Wanderung der Benzoatschutzgruppe war an **661** nur zum Teil zu beobachten, während **659** hohe Wanderungstendenz zeigte (Reaktionsbedingungen jeweils TBAF in THF, RT, 10 h).



Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 10 h; **664:666** = 95:5; **665:667** = 70:30;

### Schema 135 Abspaltung der Silylschutzgruppe an **659** und **661** unter Benzoat-Wanderung

Acylwanderungen werden häufig beobachtet, wenn sich cyclische 5- oder 6-gliedrige Übergangszustände ausbilden können, wie dies hier der Fall ist. An dieser Stelle sollte auf die hohe Polarität des gewanderten Produktes **664** hingewiesen werden. Obwohl in **664** nur eine sekundäre Hydroxylfunktion freigelegt wurde, ist **664** polarer als **665** und sogar polarer als die Diastereomere **666**, **667**, **668** und **669**, bei denen die primäre Hydroxylfunktion freigelegt ist.

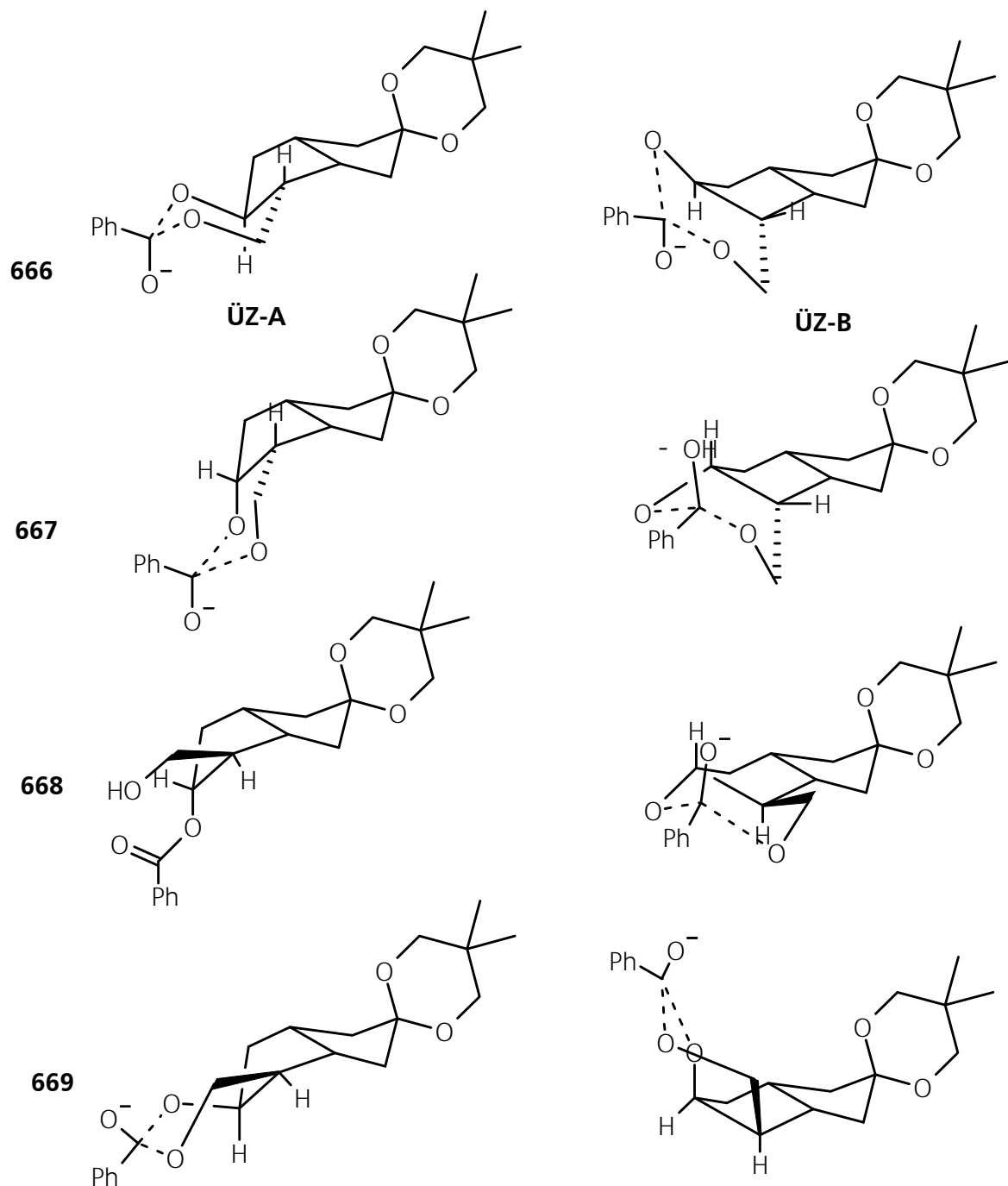


Abbildung 18

mögliche Übergangszustände für Wanderung der Schutzgruppe an den Diastereomeren **666**, **667**, **668** und **669**

Damit eine Wanderung der Schutzgruppe stattfindet, muß sich ein möglichst energiearmer Übergangszustand einstellen, diese haben bei 6-gliedrigen Übergangszuständen bevorzugt sesselförmige Konformation. In Abbildung 18 sind die wahrscheinlichsten Konformationen für 6-gliedrige Übergangszustände in Abhängigkeit von je zwei wahrscheinlichen Konformationen des Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüsts abgebildet.

Für **666** findet man einen sesselförmigen Übergangszustand **666-ÜZ-A**, wenn die Seitenkette an C-12 in thermodynamisch günstiger äquatorialer Position steht, ist diese in axialer Position (**666-ÜZ-B**), so kann sich nur ein wannenförmiger Übergangszustand ausbilden. Bei Betrachtung der Übergangszustände **667-ÜZ-A** und **667-ÜZ-B** sind sogar zwei sesselförmige Übergangszustände formulierbar. Mit diesem Modell läßt sich auch erklären, daß unter gleichen Bedingungen der Abspaltung der Silylschutzgruppe (TBAF, THF, RT, 4-9 h) an **659** eine fast vollständige Wanderung der Benzoatschutzgruppe zu **664** beobachtet wurde, an **661** dagegen ein Gemisch aus **665** und **667** im DC erkennbar war (Schema 135).

Diskutiert man die möglichen Übergangszustände für die beiden 12- $\beta$ -konfigurierten Diastereomere **660** und **662**, fällt auf, daß sich nur energetisch ungünstige (Twist-Formen) oder gar keine Übergangszustände formulieren lassen (Abbildung 18). Dies erklärt auch, daß man bei den 12- $\beta$ -konfigurierten Diastereomeren **660** und **662** keine Wanderung der Schutzgruppe beobachtet, sondern nur im Falle der 12- $\alpha$ -konfigurierten Diastereomere.

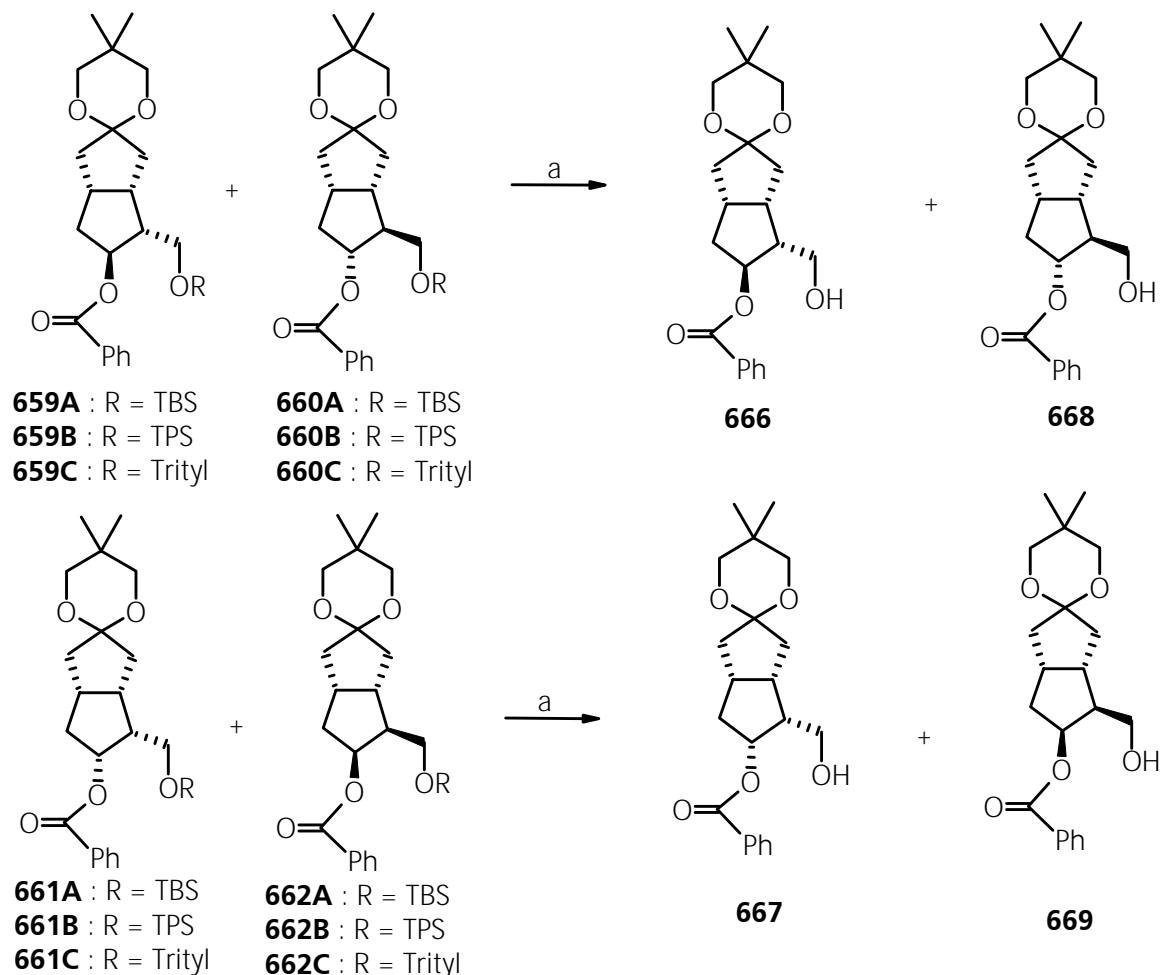
Rokach et al. <sup>[201f]</sup> beobachteten bei der Synthese von 8-*iso*-Prostaglandinen eine Wanderung der Silylschutzgruppe von einer sekundären Position in eine primäre nur im Falle des all-*cis*-Prostaglandinsynthons, nicht dagegen bei der Synthese von natürlichen bzw. 11,12-*trans*-konfigurierten Prostaglandinen.

Die Wanderung der Schutzgruppe konnte allerdings erfolgreich unterdrückt werden, wenn die TBAF-Lösung mit Essigsäure abgepuffert wurde. Die ebenfalls Fluorid-induzierte Abspaltung der Silylschutzgruppe an den TPS-geschützten Derivaten **659B/661B** konnte bei Raumtemperatur nicht erreicht werden. Hier war ein 40 stündiges Erwärmen (ca. 50-60 °C) in mit Eisessig gepufferter TBAF-Lösung nötig. Durch die Wärmezufuhr wurde in geringem Maße (ca. 10 %) eine Wanderung der Schutzgruppe induziert.

Im präparativen Maßstab erfolgte die Abspaltung der Silylschutzgruppe auch auf dieser Stufe im Gemisch der Diastereomere **659/660** bzw. **661/662**.

Während sich **666/668** auch auf dieser Stufe nur sehr schwer trennen ließen, konnte **667/669** aufgrund deutlicher Polaritätsunterschiede gut chromatographisch getrennt werden. Die Trennung mit präparativer Säulenchromatographie wurde allerdings dadurch erschwert, daß das

Eliminierungsprodukt **663D** in seiner Polarität zwischen **669** und **667** lag. Es wurden teilweise Mischfraktionen aus **669/663D** und **663D/667D** auf dieser Stufe erhalten. Eine Trennung auf dieser Stufe ist auch mittels HPLC sehr leicht möglich.



Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 10 h für **659A/660A** und **661A/662A**; TBAF, THF, 60 °C, 12 h für **659B/660B** und **661B/662B**; Diethylaluminiumchlorid für **659C/660C** und **661C/662C**.

### Schema 136 Abspaltung der Schutzgruppe an **659**, **660**, **661** und **662**

Auf die erfolgreiche Trennung des Diastereomerenpaares **666/668**, jedoch auf einer späteren Stufe, wird hier hingewiesen (siehe Seite 196).

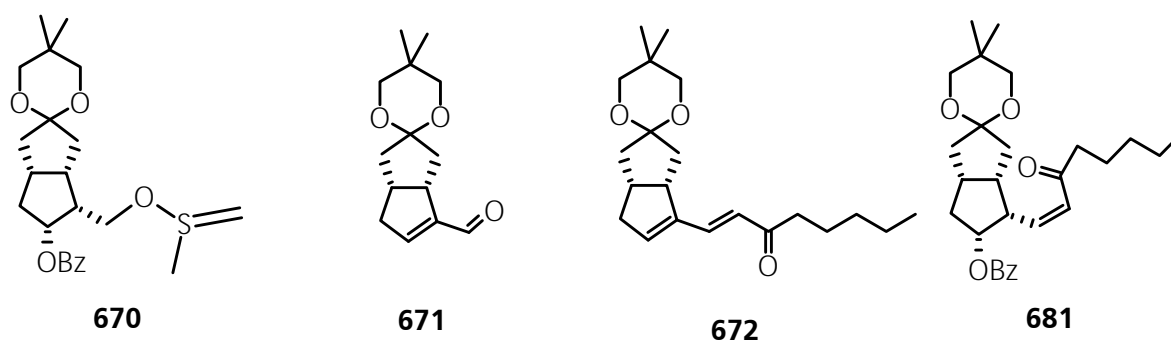
Zur Abspaltung der Tritylschutzgruppe an **661C** wurde die Methode von Köster und Sinha angewandt<sup>[626]</sup>. Die bei -20 °C durchgeführte Abspaltung mit Diethylchloraluminium vollzog sich rasch, bei höheren Temperaturen wurde auch teilweise Abspaltung der Ketalschutzgruppe beobachtet. Um Ketalsspaltung während der Aufarbeitung zu verhindern, wurde die noch abgekühlte Reaktionslösung in kalte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen.



Zur Oxidation der primären Hydroxylfunktion zum Aldehyd eignen sich wegen der hohen Labilität des 12 $\alpha$ -Aldehyds nur milde Methoden. Eine sehr milde Methode der Oxidation zu Aldehyden ist mit dem von Dess und Martin entwickeltem Periodinan-Reagenz<sup>[627]</sup> möglich. Der Einsatz dieses Reagenzes zur Oxidation wurde z. B. von Fleming<sup>[628]</sup> in der C-13-Oxidation in Prostaglandinsynthesen eingesetzt. Leider eignete sich dieses Reagenz nicht zur Oxidation des all-*cis*-Alkohols **667**, dagegen konnten alle anderen diastereomeren Alkohole **666**, **668**, und **669** schnell und einfach zum entsprechenden Aldehyd oxidiert werden. Das Versagen dieses Reagenzes bei Anwendung an **667** läßt sich durch behinderten Angriff des großen Reagenzes auf die sterisch abgeschirmte Hydroxylfunktion erklären. Auch wurde eine Swern-Oxidation an **667** getestet. Diese produzierte in guten Ausbeuten den gewünschten Aldehyd **673**, doch konnte nach anschließender Horner-Emmons-Reaktion eine geringe Menge an **670** isoliert werden. Die Bildung von **670** kann durch regioisomere Deprotonierung an dem intermediären Sulfoniumion unter den Bedingungen der Swern-Oxidation erklärt werden.

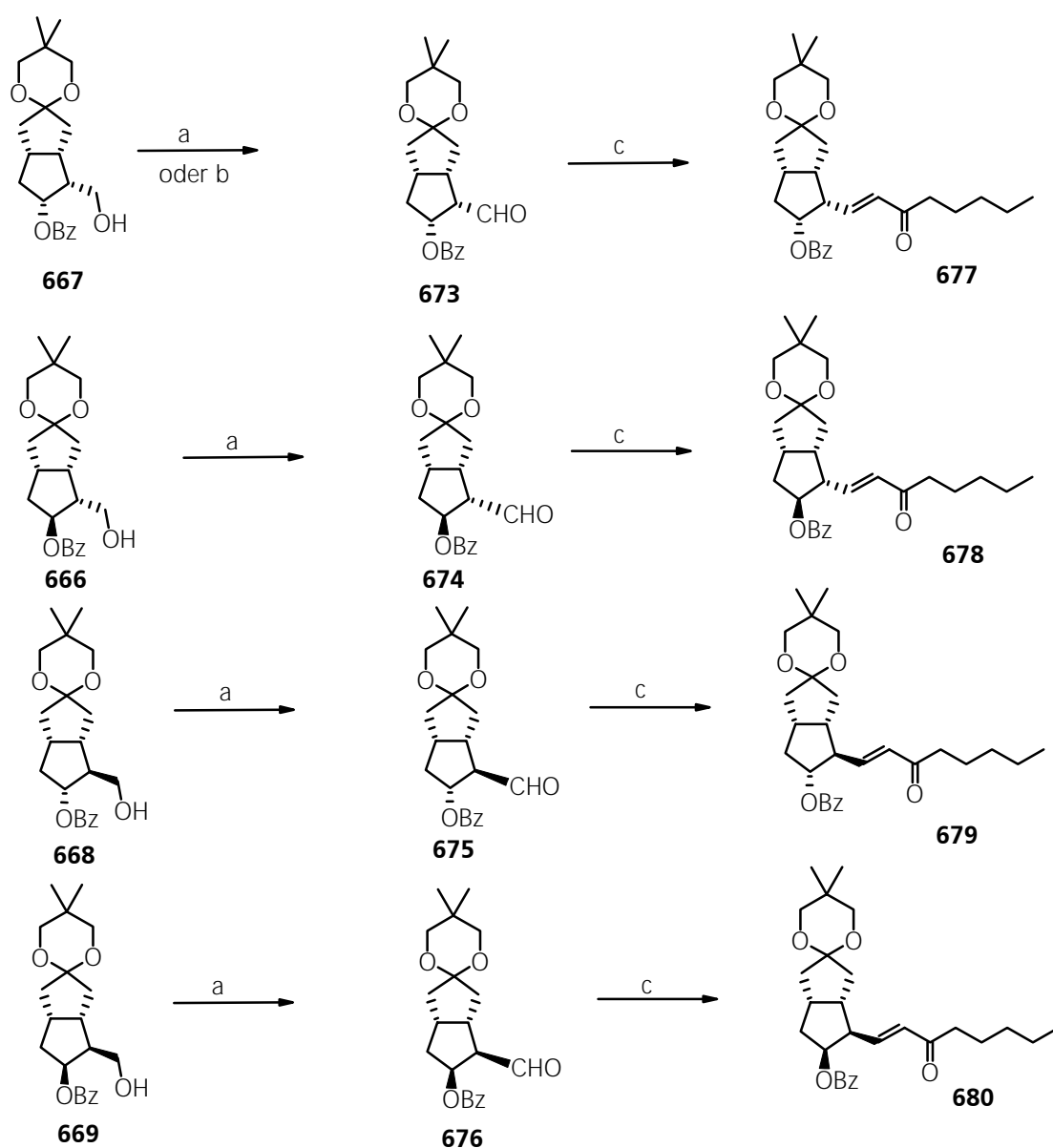
Die besten Oxidationsergebnisse in diesem Schritt wurden durch Collins-Oxidation<sup>[160]</sup> erzielt. Aufarbeitung erfolgte wie im Experimentellen Teil angegeben, es mußte jedoch beachtet werden, die Chromschlacke sehr sorgfältig mit Ether-Hexan-Gemisch auszuwaschen, da Celite den Aldehyd gut haftend adsorbiert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde bei niedriger Temperatur (ca. 30 °C) abdestilliert. Der Aldehyd **673** kristallisierte dabei teilweise aus. Nach Entfernung des Lösungsmittels war meist noch Pyridin anwesend, das sich auf die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung nicht störend auswirkte.

Für die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung wurden verschiedene Methoden mit unterschiedlichem Ergebnis getestet. Eine sehr milde Methode (LiCl, DBU) wurde von Masamune-Roush<sup>[629]</sup> entwickelt. Es konnte unter diesen Bedingungen nur sehr langsamer Umsatz von **673** beobachtet werden. Selbst nach einigen Stunden war noch Edukt vorhanden und darüber hinaus wurde hauptsächlich das Eliminierungsprodukt **672**, aber nicht das gewünschte Enon, gebildet.

**Abbildung 19****Formeln für identifizierte Nebenprodukte der Swern-Oxidation an 667 und der HWE-Olefinierung an 673**

Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **671** war ebenfalls in größeren Mengen gebildet worden. Ähnlich verhielten sich milde Olefinierungsbedingungen von Seidel<sup>[630]</sup> (LiCl, Hünig-Base) und Evans<sup>[631]</sup> (LiCl, Triethylamin). Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit den in Kapitel II.3 gemachten Aussagen zur Wahl der Hydroxylschutzgruppe an C-11 während der Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung.

Die Verwendung von Bariumhydroxid als Base<sup>[632]</sup> in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung ist als milde, besonders schonende Methode für  $\alpha$ -chirale Aldehyde beschrieben worden.



Reaktionsbedingungen: a) Collins-Oxidation; b) Oxalylchlorid, DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , dann  $\text{NEt}_3$ ; c) 2-Oxoheptandimethylphosphonat (**186**),  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 70-85 %;

**Schema 137** Zugang zu den diastereomeren Enonen **677**, **678**, **679** und **680** durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Folgende experimentelle Details waren zu beachten, um eine hohe Ausbeute bei wenig Eliminierung zu erzielen: Die Anwendung des Reagenzes  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  ist in der Literatur in THF als Lösungsmittel mit geringem Zusatz an Wasser beschrieben. Wenn  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  unter diesen Bedingungen angewandt wurde, vollzog sich die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung nur sehr langsam und in geringen Ausbeuten. In dieser Arbeit wurde das aktive Reagenz anders bereitet, indem das Ketophosphonat **186** und  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  (bereitet nach der allgemeinen Vorschrift VI.6.1.1) ohne Lösungsmittel vermengt wurden. Dabei wurde Erwärmung beobachtet. Erst anschließend wurde trockenes THF hinzugefügt und die Suspension 45 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen. Beim Abstellen des Rührens blieb die Suspension kurze Zeit beständig.

Bereitete Suspensionen, bei denen nach Abstellen des Rührens eine sofortige Entmischung stattfand und das  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  sich körnig absetzte, zeigten keine schnelle Umsetzung in der HWE-Reaktion. Langsame Umsetzung wurde beobachtet, wenn das Phosphonat zu einer schon bereiteten Suspension von  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  in THF ( $\text{H}_2\text{O}$ ) hinzugefügt wurde. Möglicherweise werden die Koordinationsstellen des Bariums teilweise anderweitig besetzt, so daß sich der aktive Barium-Enol-Komplex langsam bildet.

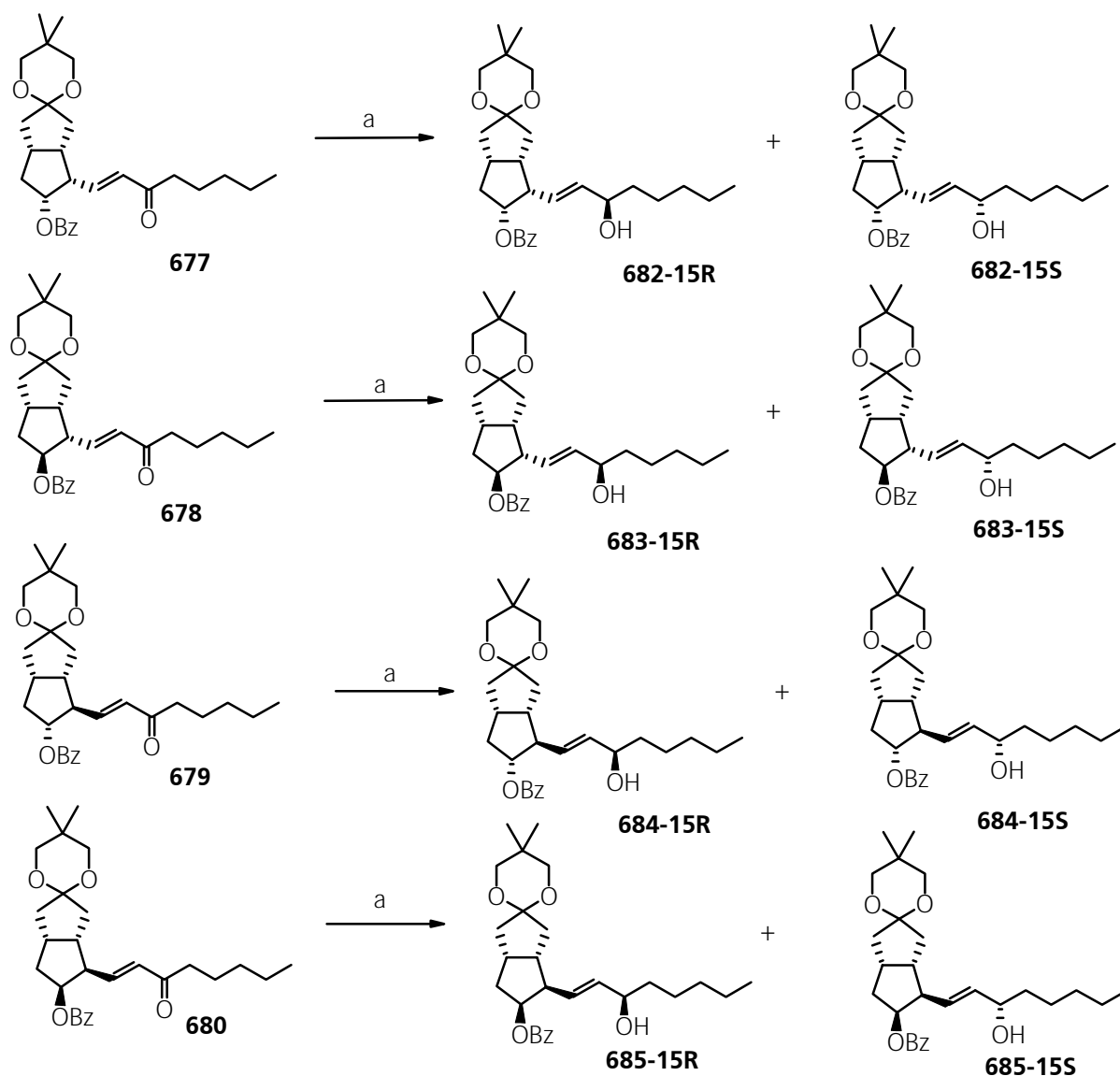
Sämtliche HWE-Reaktionen mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  wurden bei 0 °C ausgeführt, der Roh-Aldehyd in wenig THF gelöst, zugegeben. Die Reaktion trat rasch unter Erwärmung und dem Auftreten von hoher Viskosität auf (starkes Rühren war erforderlich). In größeren Ansätzen mußte rasches Ansteigen der Temperatur vermieden werden, um den Anteil des Eliminierungsproduktes **672** möglichst gering zu halten. Meist verlief die Reaktion nicht vollständig, ein geringer Eduktfleck war stets im DC erkennbar. Die Hauptmenge des Aldehyds war bereits nach 10 min umgesetzt. Die Eliminierung zu **672** wurde auch bei thermischer Belastung wie bei Umkristallisation an **678** beobachtet.

Die Verwendung von Bariumhydroxid als Base konnte die leicht erfolgende Epimerisierung des Aldehyds **673** verhindern, das epimere Enon **679** wurde nicht beobachtet. In größeren Ansätzen war eine geringe Menge des *cis*-Olefins **681** nachweisbar, das chromatographisch abgetrennt wurde. Die Labilität der Benzoatschutzgruppe wurde deutlich, wenn die Aldehyde **673** und **676** in dieser Reaktion eingesetzt wurden, da im DC stets auch das Eliminierungsprodukt **672** nachweisbar war. Die Enone **677** und **680** wurden durchschnittlich zwischen 70 und 75 % Ausbeute nach 2 Stufen isoliert. Die Aldehyde **674** und **675** dagegen neigten unter diesen Bedingungen kaum zur Eliminierung, die Enone **678** bzw. **679** wurde in jeweils ca. 85 % isoliert, wenn **674** bzw. **675** unter den gleichen Standardbedingungen wie **673** umgesetzt wurden.

Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte durch Zugabe des doppelten Volumens an Ether und tropfenweiser Neutralisation mit 25 % Salzsäure. Während der Neutralisation nahm die Viskosität der Suspension schnell ab. Nach Trocknen und Filtration der Lösung wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Auf der Stufe der Enone konnte das Diastereomerenpaar **678/679** teilweise getrennt werden. Da das Diastereomer **678** kristallin war, konnte es durch zweimalige Umkristallisation rein erhalten werden. Die Mutterlaugen wurden gesammelt und eine Trennung der darin enthaltenen Diastereomere erst nach Reduktion von **678/679** zu **687** und **688** ausgeführt (siehe Schema 140).

Die Reduktion der Enone zum Allylalkohol ist mit Zinkboranat möglich <sup>[633]</sup> (Schema 138).



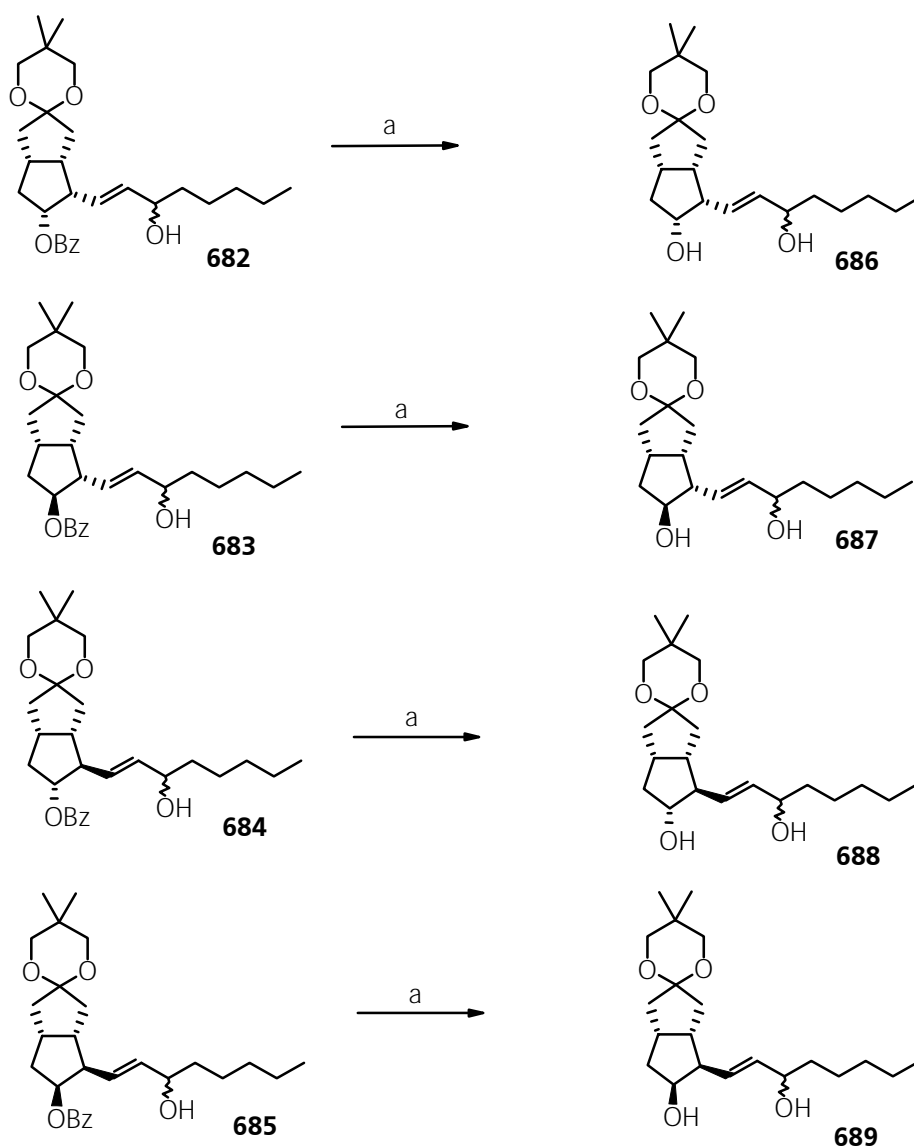
### Schema 138 Zinkboranat-Reduktion der Enone **677**, **678**, **679** und **680**

Die Diastereomerenverhältnisse nach Reduktion der C-15-Carbonylgruppe mit Zinkboranat sind in Tabelle 9, Seite 403 zusammengefaßt.

Die Epimerenverhältnisse wurden durch Integration der Peakflächen mittels analytischer HPLC bestimmt. Auf der Stufe der C-15-Alkohole **682**, **683**, **684** und **685** ist jeweils das 15R-Epimer (kleinerer  $R_f$ -Wert) etwas polarer ist als das 15S-Epimer (größerer  $R_f$ -Wert). Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit Literaturangaben. Das 15R-Epimer weist höhere Polarität auf, wenn an der C-11-Hydroxylgruppe eine Schutzgruppe angebracht ist <sup>[157i,634,635,643b]</sup>.

Die Polaritätsunterschiede zwischen den C-15-Epimeren auf dieser Stufe sind allerdings gering, so daß eine präparative Trennung durch Säulenchromatographie schwierig ist, eine HPLC-Trennung dagegen verläuft erfolgreich.

Die Abspaltung der Benzoatschutzgruppe an C-11 bei **682**, **683**, **684** und **685** kann durch Umesterung mit Kaliumcarbonat in Methanol erfolgen.



Reaktionsbedingungen: a) DIBAH, THF, -60 °C, 30 min oder: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT ;

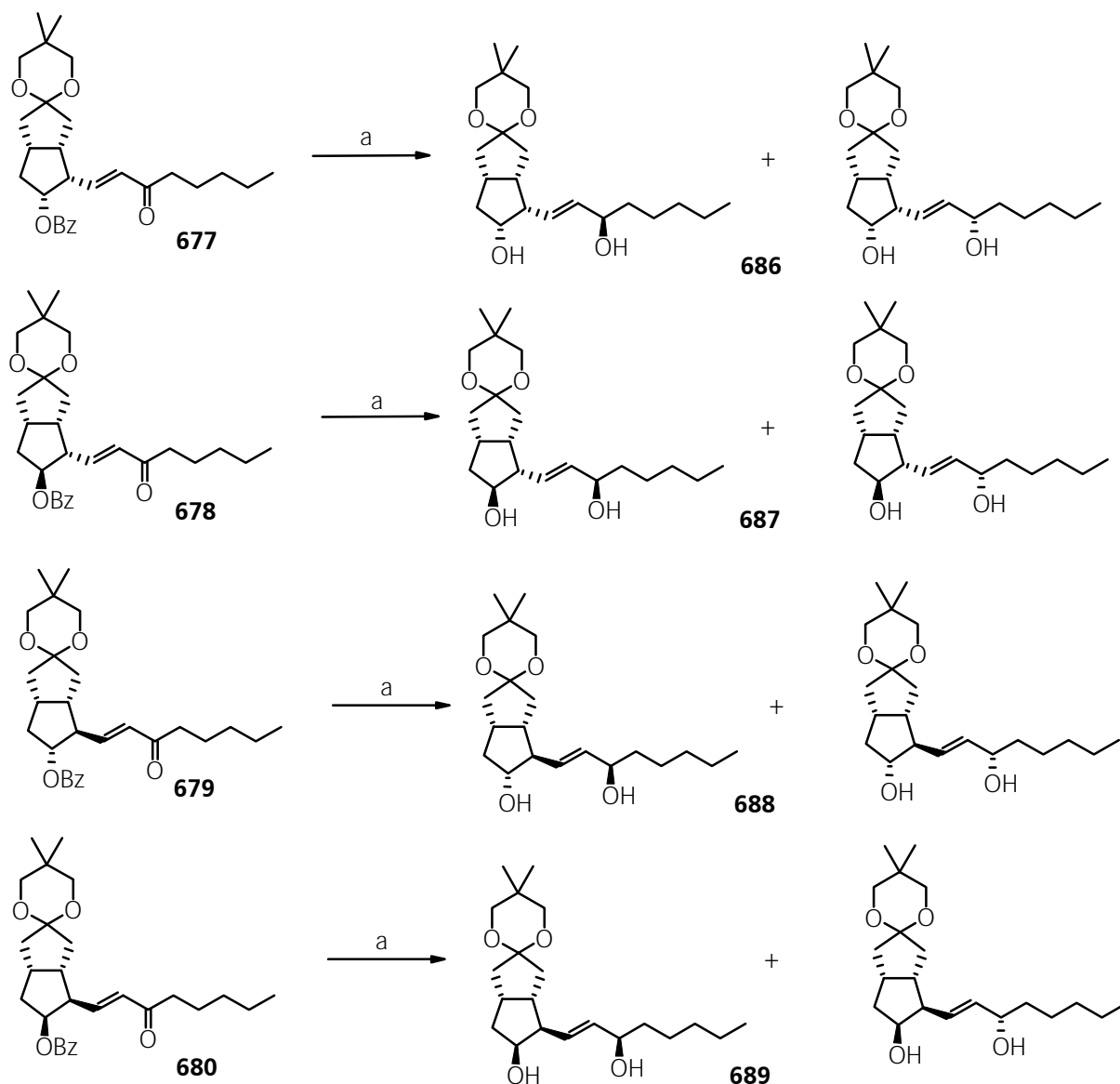
### Schema 139 Abspaltung der Benzoatschutzgruppe an **682**, **683**, **684** und **685**

Erfolgreich verlief auch die reduktive Abspaltung der Benzoatschutzgruppe mit DIBAH.

Das Verhältnis der C-15-Epimere wird durch die vorausgegangene Zinkboranat-Reduktion bestimmt.

Von Institoris et al. sind an Prostaglandinvorstufen Reduktionen des C-15-Ketons mit verschiedenen Metallhydriden ausgeführt und das Verhältnis der epimeren Allylalkohole bestimmt worden <sup>[636]</sup>.

Eine weitere Variante, die Allylalkohole **686**, **687**, **688** und **689** direkt aus den Enonen **677**, **678**, **679** und **680** zu erhalten, wurde durch Reduktion der Enone mit DIBAH realisiert.



Reaktionsbedingungen: a) DIBAH, THF, -60 °C, 30 min;

**Schema 140** DIBAH-Reduktion der Enone **677**, **678**, **679** und **680**

Die Reduktion unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzoatschutzgruppe hat den Nachteil, daß in geringem Maße auch 1,4-Addition des Hydrids beobachtet wurde. Dies wurde auch schon von Corey in Prostaglandinsynthesen auf der entsprechenden Stufe mit DIBAH-Reduktion beschrieben <sup>[157]</sup>. Diese Nebenprodukte zeichnen sich allerdings durch geringere Polarität aus, so daß bei einer chromatographischen Reinigung diese Nebenprodukte leicht abgetrennt werden konnten.

Eine Trennung eines Gemisches der diastereomeren Enone **678/679** kann leicht nach deren Reduktion mit DIBAH erfolgen. Durch präparative HPLC konnten auf diese Weise auf der Stufe der entsprechenden Diole alle 4 Diastereomere getrennt werden. Die Konfigurationszuordnung der vier Fraktionen zu den angegebenen Strukturen erfolgte durch Vergleich der Retentionszeit mit Proben, die durch Reduktion von diastereomerenreinem Enonen erhalten wurden.

Ebenso wurden die Enone **677** und **680** mit DIBAH reduziert (Schema 140). Nach Reduktion unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzoatschutzgruppe wurden die C-15 epimeren Diole **686** bzw. **689** erhalten.

Die C-15 Epimerengemische der Diole **686**, **687**, **688** konnten jeweils auf dieser Stufe chromatographisch gereinigt werden.

Die Konfigurationszuordnung der Allylalkohole an C-15 erfolgte auf der Stufe der Diole durch Übertragung bekannter Angaben. Allgemein ist aus Prostaglandinsynthesen bekannt, daß auf der Stufe der Diole eine präparative Trennung der C-15-Epimeren leicht erfolgen kann. Darüber hinaus weist auf dieser Stufe jeweils das 15S-Epimer die höhere Polarität (kleinerer  $R_f$ -Wert) auf. Dies wurde in Prostaglandinsynthesen <sup>[635,637,638,643b,652a,653a]</sup> ohne Ausnahme bestätigt und gilt auch für die entsprechenden Carbacyclinvorstufen <sup>[139,140a,140h,172b]</sup>. Selbst bei Prostaglandinderivaten <sup>[639,640]</sup> und bei veränderten  $\omega$ -Seitenketten ist diese Regel erfüllt.

Obwohl meist das 15S-konfigurierte C-15-Epimer höhere biologische Wirksamkeit aufweist, wurde eine stereoselektive Reduktion der C-15-Carbonylgruppe nicht ausgeführt, da alle möglichen Diastereomere hergestellt und getestet werden sollten. Es wird aber auf die Möglichkeiten der stereoselektiven Einführung der C-15S OH-Gruppe verwiesen:

- diastereoselektive Reduktion mit Diisopinocampheylboran-Methylolithium <sup>[157]</sup>, oder Diisobornyloxyaluminium-isopropylat <sup>[641]</sup>
- diastereoselektive mit asymmetrischem Trialkylhydridoboran-Reagenz aus Thexylboran und (+)-Limonen <sup>[157i,634]</sup>.
- diastereoselektive Reduktion mit chiralen Oxazaborolidinen <sup>[642]</sup>.
- diastereoselektive Reduktion mit dem von Noyori entwickeltem chiralen Binaphthol-Aluminiumhydridreagenz <sup>[643a]</sup>. Hohe Stereoselektivitäten wurden damit in Prostaglandin- <sup>[643b,644]</sup> und Carbacyclinsynthesen <sup>[189]</sup> erzielt.

- diastereoselektive Reduktion mit dem von Hayashi <sup>[635,645]</sup> eingeführten Reagenz aus DIBAH/Ionol (Ionol = 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol).
- diastereoselektive Palladium-katalysierte Overman-Umlagerung <sup>[537]</sup> eines C-13-Allylacetats <sup>[646]</sup> (E-Olefin zwischen C14-15).
- diastereoselektive Mislow-Umlagerung <sup>[208]</sup> eines C-13-Allylthioethers <sup>[207,209,210]</sup> (E-Olefin zwischen C-14-15, vgl. Seite 56).
- diastereoselektive Allylumlagerung eines C-13-Allylcarbaminoates (E-Olefin zwischen C-14-15) unter S<sub>N</sub>2'-Substitution mit Lithiumdiphenylsilylcuprat <sup>[647]</sup>.

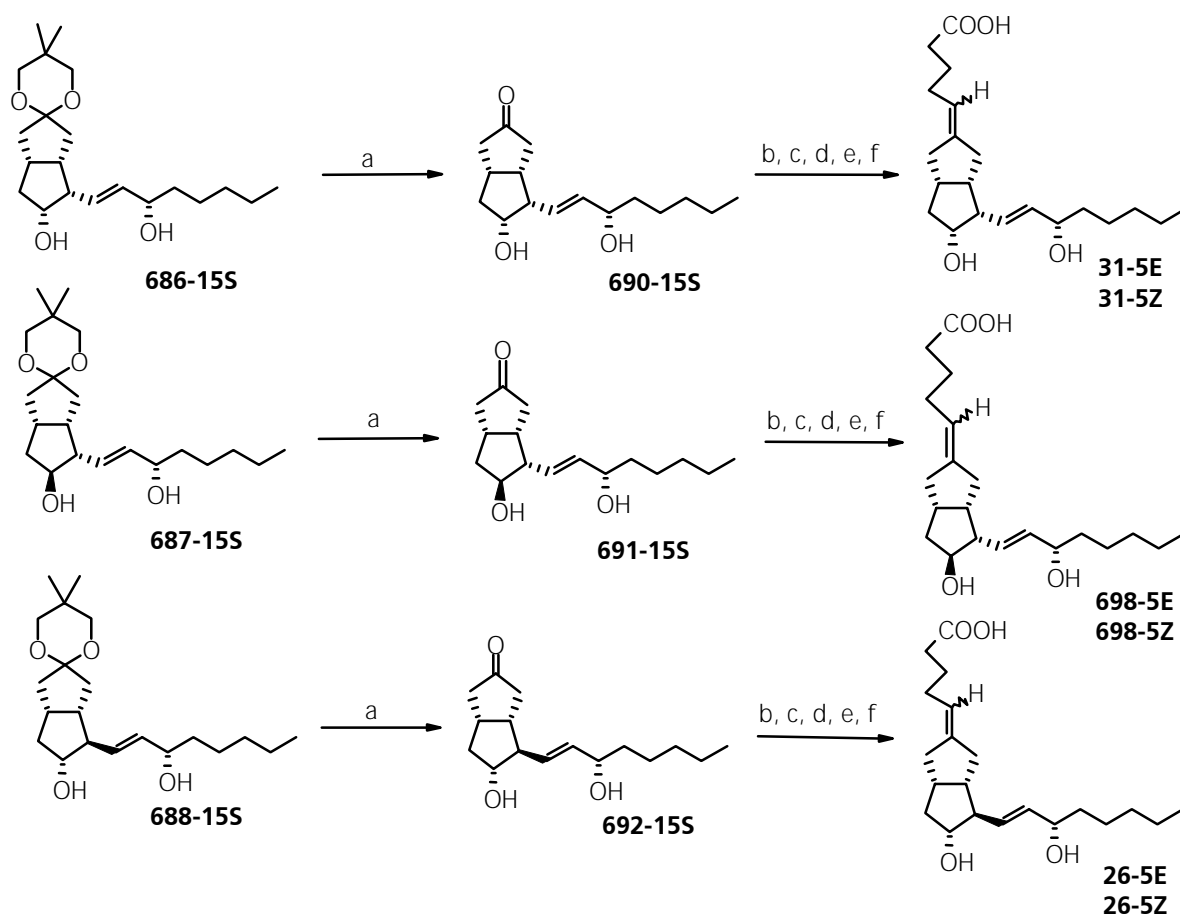
Der nächste Syntheseschritt erfordert die Abspaltung der Ketalschutzgruppe. Da der Neopentylglycol einen sehr ähnlichen R<sub>F</sub>-Wert wie die gewünschten Diole aufweist, eine vollständige Abtrennung aber für die weitere Umsetzung notwendig war, erschien es günstig, das Epimerengemisch der C-15-Alkohole nach der DIBAH-Reduktion direkt einer Ketalspaltung in wäßrigem Methanol zu unterziehen. Durch präparative HPLC auf der Stufe der Ketondiole **690**, **691**, **692** konnte einerseits 2,2-Dimethylpropandiol vollständig abgetrennt werden, andererseits wurden die epimeren Ketondiole rein erhalten. Eine Ketalspaltung durch Umketalisierung mit Aceton produzierte ein Gemisch verschiedener, nicht identifizierter Ketale, deshalb war diese Methode hier nicht anwendbar.

Um die all-*cis*-Carbacylinsynthese zu vervollständigen, wurden zunächst die freien Hydroxylfunktionen in **690**, **691** und **692** mit DHP als THP-Ether **694**, **695**, **696** geschützt und nachfolgend durch Wittig-Reaktion die obere δ-Seitenkette eingeführt. Die Anbringung der THP-Schutzgruppen verlief problemlos unter Standardbedingungen in hohen Ausbeuten. Die THP-Derivate **694**, **695**, **696** wurden durch Säulenchromatographie gereinigt und ohne Charakterisierung sofort in der nachfolgenden Wittig-Reaktion eingesetzt.

Die Wittig-Reaktion erforderte einen ca. 6-fachen Überschuß an dem Ylid, das aus 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid mit je 2 Moläquivalenten Base erzeugt wird. Um eine Enolisierung möglichst gering zu halten, sollten in dieser Reaktion keine Lithiumbasen zur Erzeugung des Ylids eingesetzt werden, besser eignen sich Natrium- und Kaliumbasen <sup>[648]</sup>.

Nach Abspaltung der THP-Schutzgruppen erhielt man ein E/Z-Gemisch der entsprechenden Carbonsäuren **31-5E** und **31-5Z**. Das Verhältnis der E/Z-Isomeren wurde durch analytische HPLC bestimmt und lieferte ein ca. 3:2 bis 2:1 E/Z-Verhältnis (Ergebnisse zusammengefaßt in Tabelle 10, Seite 418). Analog der Reaktionsfolge in Schema 141 wurden auch die 15-R-Epimeren **686-15R** und **687-15R** zu den Carbonsäuren **699** und **700** umgesetzt (nicht im Schema gezeigt; für Formeln- und Nummerzuweisung der Carbacycline vgl. Abbildung 23, Seite 217).





Reaktionsbedingungen: a) MeOH, katalyt. p-TsOH; Abtrennung von 2,2-Dimethylpropanediol durch HPLC; b) DHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; c) 6 mol-äqu. 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid, 12 mol-äqu. KHDMS in Toluol, THF, RT; d) chromatographische Abtrennung von PPh<sub>3</sub>O; e) i) MeOH, katalyt. p-TsOH; ii) NaOH, MeOH-H<sub>2</sub>O; iii) HCl bis pH 5; f) Trennung der E/Z-Gemische durch präparative HPLC;

### Schema 141 Gewinnung der Carbacycline

Wurde die Wittig-Reaktion wie von Morton <sup>[182]</sup> beschrieben ohne THP-Schutzgruppen mit den freien Diolen **690**, **691** und **692** durchgeführt, waren die isolierten Ausbeuten wegen der hohen Polarität der Carbacycline gering. Die von Morton <sup>[182]</sup> angegebenen Ausbeuten von 83 % müssen deshalb bezweifelt werden, es konnten nach den angegebenen Prozeduren etwa 20 % Ausbeute erreicht werden.

Allgemein weist das E-Isomer, wie aus Carbacyclinsynthesen bekannt <sup>[159c,189c]</sup>, die höhere Polarität auf. Das E-Isomer wird bei der Wittig-Reaktion in größerer Menge gebildet. Die Konfigurationszuordnung wurde anfangs durch Aktivitätstests in biologischen Systemen <sup>[652a]</sup>, später auch durch spektroskopische Methoden bestätigt <sup>[639,649,650]</sup>. Da nur das E-Isomer biologische Wirksamkeit zeigt, wurden Methoden entwickelt, um die Konfiguration der  $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung zu steuern <sup>[174c,176,651]</sup>.

Die Ergebnisse der literaturbekannten Zuordnung und Bestimmung der Konfiguration früherer Carbacyclinsynthesen wurden übertragen und auch auf die hier hergestellten Carbacycline angewandt.

Die Abspaltung der THP-Schutzgruppen erfolgte erst nach einer chromatographischen Abtrennung vom Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid, da nach Abspaltung der THP-Schutzgruppen das Triphenylphosphinoxid wegen ähnlicher Polarität störend wirkte. Die häufig angewandte Methode der THP-Etherspaltung in einer Mischung aus THF-Wasser-Essigsäure führte spätestens beim Versuch der destillativen Entfernung des Lösungsmittels zu Problemen, da leicht eine partielle Veresterung mit Essigsäure an den freien OH-Gruppen auftrat, was zur teilweisen Zersetzung (Epimerisierung an C-15 und Eliminierung) der Carbacycline führte. Die hohe Labilität der C-15-OH Konfiguration ist literaturbekannt, eine Upjohn-Arbeitsgruppe beschrieb eine Epimerisierung an C-15 durch einfache Behandlung mit Ameisensäure <sup>[185b]</sup> oder während der Abspaltung der THP-Schutzgruppen mit THF-Essigsäure-H<sub>2</sub>O <sup>[652a]</sup>. Als Methode der Abspaltung der THP-Schutzgruppen wurde die Umketalisierung in Methanol mit katalytischen Zusatz von p-Toluolsulfonsäure gewählt, ähnliche Bedingungen wurden auch von der Upjohn-Arbeitsgruppe mit Erfolg bei Abspaltung der Silylschutzgruppen angewandt <sup>[652a]</sup>. Allerdings trat teilweise Veresterung zum Methylester (sehr ähnlicher R<sub>F</sub>-Wert wie die Di-THP-Derivate der Carbacycline) ein, welcher *in situ* nachfolgend mit verdünnter NaOH verseift wurde. Nach erneuter Einstellung auf pH 6 wurden die freien Carbacycline als E/Z-Gemisch erhalten.

Eine Trennung der E/Z-Gemische wird in der Literatur durch Dickschichtchromatographie beschrieben, kann aber nur im mg-Maßstab angewandt werden. Geeignete Solvensgemische wurden von Andersen <sup>[653a]</sup> und Samuelson <sup>[653b]</sup> beschrieben. Teilweise wurde auch durch präparative Säulenchromatographie Trennung erreicht. Die Ausbeuten waren meist schlecht, da durch Adsorption auf dem Trägermaterial deutliche Materialverluste auftraten. Eine vollständige Trennung erforderte mehrmalige Chromatographie der Mischfraktionen. Um Ausbeuteverluste möglichst gering zu halten, war eine Trennung durch präparative HPLC wünschenswert. Löhmus et al. beschrieben die E/Z-Isomeren-Trennung von Carbacyclinanaloga <sup>[654]</sup> mittels HPLC (Lösungsmittel Benzol-Isopropanol-Wasser 97:2.95:0.05 bzw. Chloroform-Ethanol-Wasser 96:83:0.17 bzw. Hexan-Isopropanol-Wasser 96:3.86:0.04).

Die präparative Trennung der Carbonsäuren erfolgte in dieser Arbeit mittels HPLC (Eluent: iso-Propanol/Hexan-Gemische mit Zusatz von ca. 0.5 bis 1 % Essigsäure). Der Essigsäurezusatz war essentiell, da reine Essigester/Hexan- bzw. iso-Propanol/Hexan-Gemische eine präparativ nicht umsetzbare Trennung aufwiesen. Bei Abdestillation des Lösungsmittels war darauf zu achten, daß eine möglichst niedrige Temperatur eingestellt wurde, als auch gegen Ende der Destillation eine Anreicherung der Essigsäure verhindert werden sollte. Angereicherte Essigsäure wurde nach Zusatz von Toluol azeotrop entfernt.

### III.22. Strukturbeweise durch NMR-Spektroskopie

In der Literatur sind für diastereomere Carbacyclinbausteine keine umfassenden NMR-Daten vorhanden, so daß ein Vergleich nur zu Werten an Prostaglandinbausteinen gemacht werden kann. Im Falle von isomeren Prostaglandinen wurden von De Clercq und Vandewalle <sup>[198]</sup> Kopplungskonstanten zur Konfigurationsbestimmung am Cyclopentanring bestimmt, doch lassen sich diese Daten nur sehr beschränkt auf Carbacycline übertragen.

Für Konfigurationsbeweise mittels NMR-Spektroskopie lassen sich solche Merkmale verwenden, die durch die Konfiguration an C-6, C-8, C-11, C-12 und eventuell an C-13 bestimmt werden.

#### III.22.1. <sup>1</sup>H-NMR-NOEDS-Messungen

Auf verschiedenen Stufen dieser Synthese wurden <sup>1</sup>H-NMR-NOEDS-Messungen vorgenommen, um die Konfiguration der Reaktionsprodukte bestimmen zu können. Die Ergebnisse der Messungen sind im Experimentellen Teil bei den jeweiligen Verbindungen angegeben. Die angegebenen Konfigurationszuordnungen waren mit den Ergebnissen in allen Fällen konform.

#### III.22.2. Kopplungsmuster für das Proton an C-11

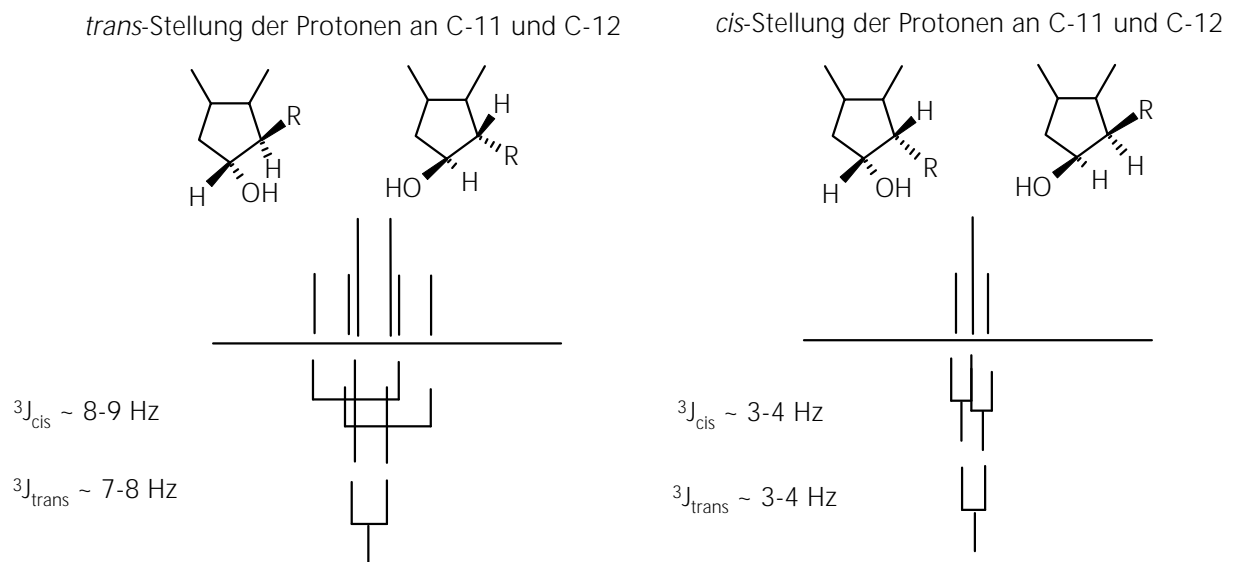
Nach Auswertung und Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Verbindungen einer Reihe gleicher relativer Konfiguration fällt auf, daß sich das Kopplungsmuster für das Proton an C-11 (PG-Nummerierung) als verlässlicher Strukturbeweis heranziehen läßt. Die vicinalen Protonen an C-10 bzw. C-12 bilden mit diesem ein Spinsystem aus 4 Kernen (AM<sub>2</sub>X-Spinsystem). Es zeigen sich charakteristische Merkmale, an denen die Konfiguration abgelesen werden kann. Dies läßt sich am Beispiel der Enone **677**, **678**, **679** und **680** verdeutlichen, diese Charakteristika treten aber bei allen Verbindungen gleicher relativer Konfiguration auf.

In **678** und **679** mit *trans*-Anordnung der Protonen an C-11 und C-12 (PG-Nummerierung) erscheint im 250-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein charakteristisches Multipllett („breiteres Quartett“). Zufälligerweise fallen hier zwei Kopplungen zusammen, ein Triplet mit <sup>3</sup>J-Kopplungen ist erkennbar (<sup>3</sup>J ~ 9 Hz). Dieses Triplet ist durch eine weitere Kopplung zu einem einzelnen Proton mit etwas kleinerer Kopplungskonstante (<sup>3</sup>J ~ 7 Hz) aufgespalten. Gelegentlich ist diese zusätzliche Kopplungskonstante gleich groß wie die anderen <sup>3</sup>J-Kopplungen (alle <sup>3</sup>J ~ 8 Hz), als dessen

Folge die mittleren Linien zusammenfallen. Als Ergebnis kann man ein breites „Quartett“ erkennen, an dem sich die *trans*-Anordnung ablesen läßt.

Stehen die Protonen an C-11 und C-12 (PG-Nummerierung) dagegen *cis*, wie in **677** und **680**, so erscheint das Multipllett an C-11 als „gestauchtes Triplet“. Dieses Multipllett ist ebenso ein ddd, doch ist hier die Halblinienbreite kleiner. Es fallen meist auch hier zwei Kopplungskonstanten zufälligerweise zusammen (größere Kopplung *cis*?,  $^3J \sim 4$  Hz), die dritte Kopplungskonstante ist etwa gleich groß. An diesem „Triplet“ läßt sich die *cis*-Anordnung der Protonen an C-11 und C-12 ablesen.

In Abbildung 20 ist das beobachtete „Kopplungsmuster“ für das Proton an C-11 verdeutlicht, während Abbildung 21 jeweils einen gespreizten Ausschnitt aus dem 250-MHz- $^1\text{H}$ -NMR zeigt.



**Abbildung 20** Kopplungsmuster an C-11

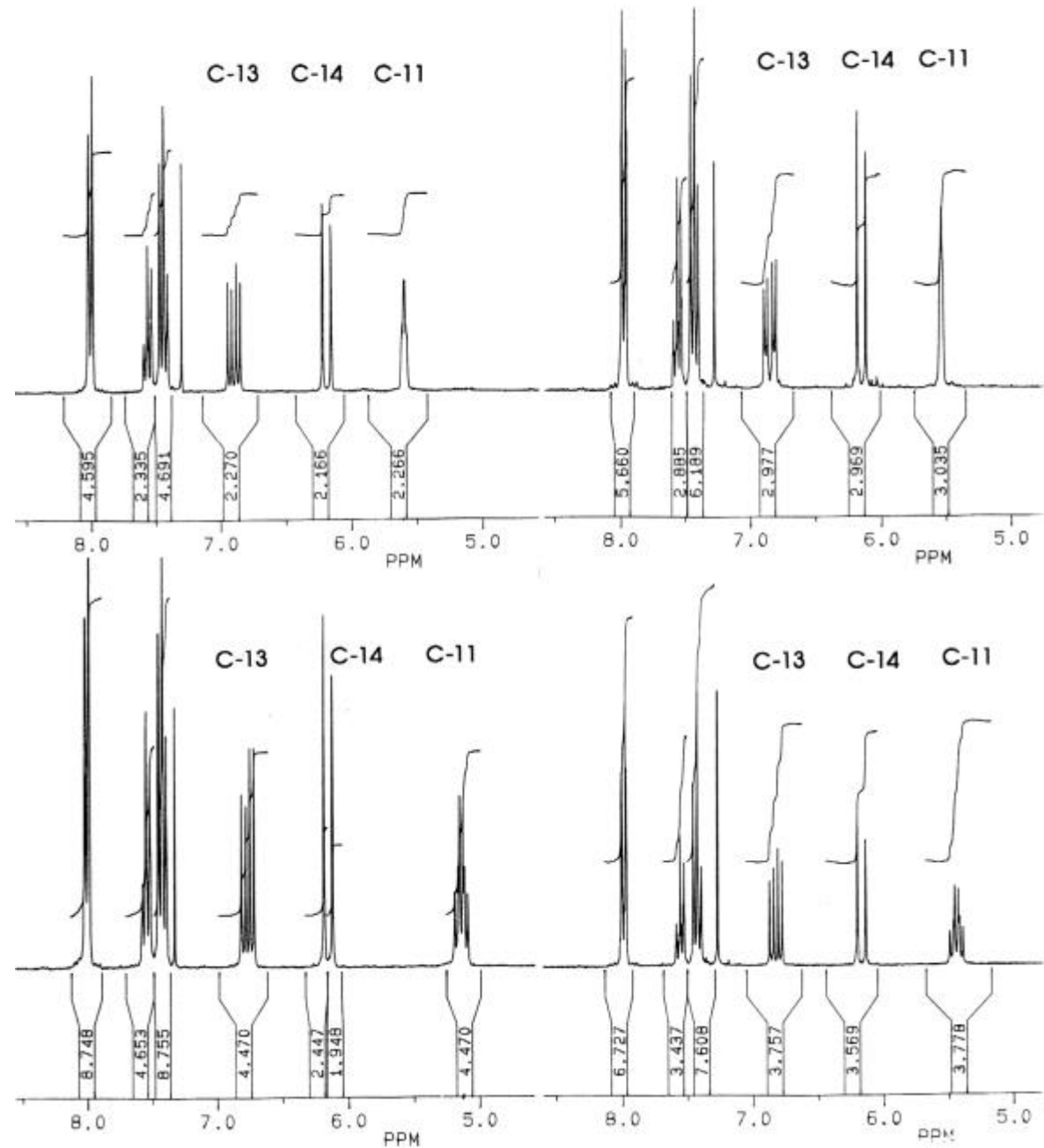


Abbildung 21

Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 677 (links oben),  
679 (links unten), 680 (rechts oben) und 678 (rechts unten)

### III.22.3. Chemische Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ für Protonen an C-11 und C-13

Durch die Ergebnisse der Arbeiten von De Clercq <sup>[198b]</sup> an isomeren Prostaglandinen ist bekannt, daß sich aus den Kopplungskonstanten der Protonen und auch anhand der chemischen Verschiebung leicht eine *cis*-Anordnung der  $\delta$ - und  $\omega$ -Seitenketten am Cyclopentanring ablesen läßt. Diese Ergebnisse wurden auch von O'Connor und Mihelich <sup>[36]</sup> an den radikalischen Cyclisierungsprodukte von der C-18-Carbonsäure  $\alpha$ -Linolensäure (**5**) gefunden. Diese Ergebnisse lassen sich teilweise auch auf die Carbacycline übertragen. Allgemein findet man auch hier, daß bei *cis*-Anordnung der Seitenketten eine Tieffeldverschiebung der Protonen an C-11 ( $\delta = 5.60$  vs.  $5.15$  bei **677/679** und  $5.55$  vs.  $5.45$  bei **678/680**) und C-12 gegenüber den gleichen bei *trans*-Anordnung der Seitenketten resultiert. Die Aussage gilt ohne Ausnahme für alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen für das Proton an C-11, während im Vergleich von **677** und **679** das Proton an C-13 in nahezu gleicher Lage zu finden ist (vgl. Abbildung 21).

Im Vergleich von **677** mit **679**, fällt auf, daß das Doppelbindungsproton an C-13 ( $\delta = 6.90$  vs.  $6.80$ ) in **677** bei tieferem Feld erscheint gegenüber den gleichen Protonen in **679** (siehe Abbildung 21). Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit Daten, die Turner <sup>[190b]</sup> ( $\delta = 7.15$  vs.  $6.80$ ), Vandewalle <sup>[198a]</sup> ( $\delta = 7.05$  vs.  $6.80$ ) und Corey <sup>[37b]</sup> ( $\delta = 7.03$  vs.  $6.68$ ) an Enonen in der analogen Reihe der Prostaglandine gesammelt haben.

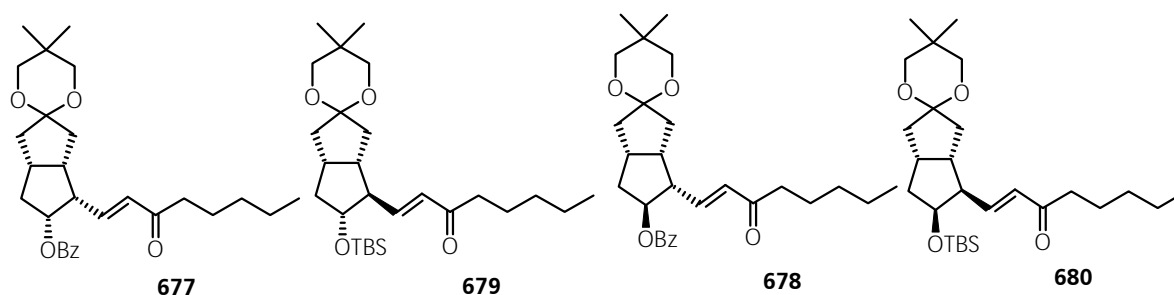
Die deutlichste Aussage über die relative Anordnung der Seitenketten würde die Kopplungskonstante zwischen den Protonen an C-8 und C-12 erlauben. Leider sind die von diesen Protonen verursachten Signale teilweise in ihren chemischen Verschiebungen mit denen von anderen überlagert, so daß bei einigen Verbindungen keine exakte Analyse der Signale vorgenommen werden konnte.

### III.22.4. Chemische Verschiebung im $^{13}\text{C-NMR}$ für C-11 und C-13

Auch  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektren sind zur Bestimmung von Konfiguration an Prostaglandinen von Mizsak und Slomp <sup>[655]</sup> und Fried <sup>[656]</sup> herangezogen worden. Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich aber nicht ohne weiteres auf Carbacycline übertragen, da wegen des bicyclischen Gerüsts andere Konformationen als in Cyclopentanen vorliegen. Es werden im Folgenden deshalb nur Unterschiede in Beziehung zur Konformation an Carbacyclinen gegeben. Absolute Aussagen lassen sich daher nicht ableiten, da entsprechende Vergleiche nicht verfügbar sind.

O'Connor und Mihelich <sup>[36a]</sup> geben als allgemeines Merkmal bei isomeren Prostaglandinen an, daß bei *trans*-Anordnung von  $\omega$ -Seitenkette und C-11-OH-Gruppe eine Hochfeldverschiebung für C-13 beobachtbar ist.

Bei Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren weist **677** gegenüber **679** eine Hochfeldverschiebung auf, die allerdings nicht im Falle **678** vs. **680** auftritt und damit die von O'Connor aufgestellte Regel hier bricht.



**Abbildung 22** Formeln der untersuchten diastereomeren Enone **677**, **678**, **679** und **680**

In Tabelle 6 sind die chemischen Verschiebungen für die Kohlenstoffatome C-11, C-13 und C-14 an den Enonen **677**, **678**, **679** und **680** zusammengefaßt.

Man beobachtet für C-11 eine Tieffeldverschiebung bei *cis*-Anordnung von C-12 und C-11-OH gegenüber derjenigen bei *trans*-Anordnung. Eine Aussage, daß C-11 in  $\beta$ -OH-Anordnung eine Hochfeldverschiebung gegenüber der  $\alpha$ -OH-Anordnung erfährt (bei jeweils gleicher Konfiguration an C-12) kann nicht gegeben werden.

<b>Tabelle 6</b> ausgewählte chemische Verschiebungen [ <sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 62.9 MHz)] <sup>[a]</sup>			
Enon	C-11	C-13	C-14
<b>677</b>	80.74	142.82	132.12
<b>679</b>	78.70	146.23	130.72
<b>678</b>	76.64	144.23	131.56
<b>680</b>	81.06	144.60	131.11

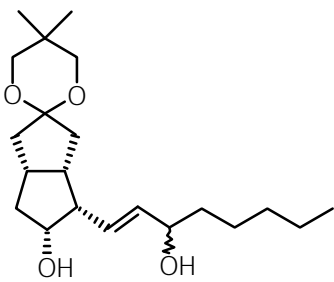
<sup>[a]</sup> Die Nummerierung der C-Atome erfolgt hier nach dem Prostaglandin-Gerüst

In Tabelle 7 sind die chemischen Verschiebungen für die Kohlenstoffatome C-13 und C-14 auf der Stufe der Diole **686**, **687** und **688** zusammengefaßt.

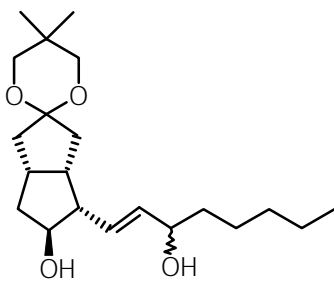
Im Vergleich von **686** vs. **688** ist die von O'Connor <sup>[36a]</sup> beobachtete Hochfeldverschiebung für C-13 bei *trans*-Anordnung von  $\omega$ -Seitenkette und C-11-OH-Gruppe an Prostaglandinen übertragbar.

<b>Tabelle 7</b> ausgewählte chemische Verschiebungen [ $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9 MHz)] <sup>[a]</sup>				
Diol	C-13		C-14	
	15-R	15S	15-R	15-S
<b>686</b>	127.85	129.39	135.94	136.12
<b>687</b>	135.57	136.04	129.37	130.65
<b>688</b>	132.03	133.75	134.68	135.01

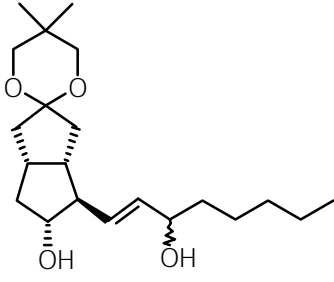
<sup>[a]</sup> Die Nummerierung der C-Atome erfolgt hier nach dem Prostaglandin-Gerüst



**686-15R/15S**



**687-15R/15S**



**688-15R/15S**