

Teil B Synthese eines enantiomerenreinen Cyoctols

6 Einleitung

6-(5'-Methoxyheptyl)-bicyclo[3.3.0]octan-3-one wurden von der Chantal Pharm. Corp. (Los Angeles, USA) als Pharmaka entwickelt und mit dem Handelsnamen Cyoctol bezeichnet.⁹⁴ Aufgrund ihrer carbo-bicyclischen Grundstruktur gehören Cyoctole zur Substanzklasse der Carbacycline, einer interessanten Gruppe von synthetischen Analoga des natürlich vorkommenden Prostacyclin (Abbildung 15).⁹⁵

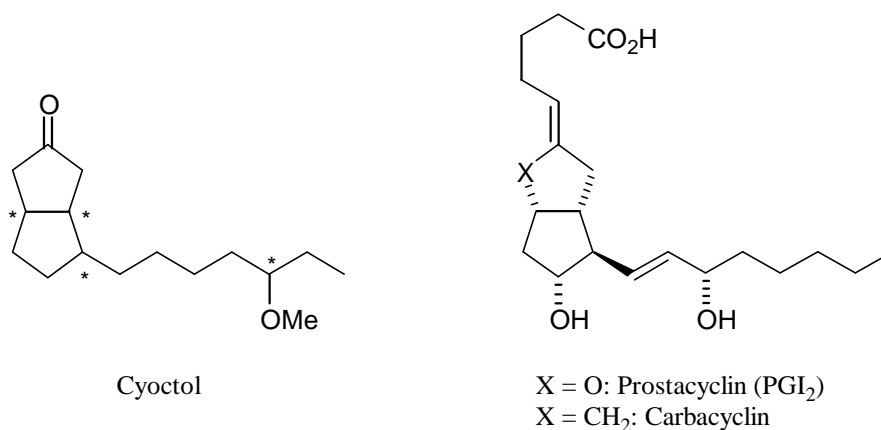


Abbildung 15: Cyoctol und seine Stammverbindungen

Prostacyclin wird hauptsächlich in den Blutgefäßen aus Arachidonsäure gebildet und ist der stärkste bisher bekannte natürliche Hemmer der Thrombocyten-Aggregation. Aufgrund seiner vasodilatierenden Eigenschaft wirkt es außerdem stark blutdrucksenkend. Bei der Suche nach stabilen Analoga gelangte man durch den Ersatz des Enolether-Sauerstoffs durch eine Methylengruppe zum sogenannten Carbacyclin⁹⁶, das bei unverändertem Wirkprofil ca. 1/30 der Wirkstärke des Prostacyclins besitzt. Weitere Variationen der Leitstruktur führten zu einer Fülle an Derivaten mit z. T. völlig veränderten physiologischen Eigenschaften. So werden Cyoctole in der Patentliteratur als nichtsteroidale Antiandrogene beschrieben, welche

⁹⁴ andere Bezeichnungen lauten X-Andron, CPC-10997, Cioterol,
CA Index Name: 2(1H) Pentalenone, hexahydro-4-(5-methoxyheptyl) [89672-11-7]

⁹⁵ P. W. Collins*, S. W. Djuric *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533-1564.

⁹⁶ K. Kojima, K. Sakai *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3743-3746; K. C. Nicolaou*, W. J. Sipio, R. L. Magolda, S. Seitz, W. E. Barnette *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 1067-1068.

sich bei *in vitro*- und *in vivo*-Tests sowohl wirksam gegen androgenbedingte Akne und Alopecia (Glatzenbildung) als auch gegen androgenbedingte Karzinome (Brustdrüse, Eierstöcke, Prostata) erwiesen haben.⁹⁷

7 Aufgabenstellung

Die Patentsynthesen beschränken sich auf die Synthese des racemischen Cyoctols.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese eines enantio- und diastereomerenreinen Cyoctols, das für weitere Untersuchungen seiner physiologischen Aktivitäten der Chantal Pharm. Corp. zur Verfügung gestellt werden soll.

Die Synthese sollte in wenigen Stufen und in hoher Ausbeute einen Zugriff auf ein quasi "unnatürliches" Cyoctols ermöglichen und gleichzeitig die Flexibilität zur Synthese anderer Isomere erlauben.

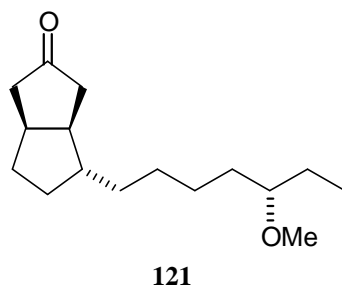


Abbildung 16: Cyoctol **121**, ein quasi "unnatürliches" Cyoctol

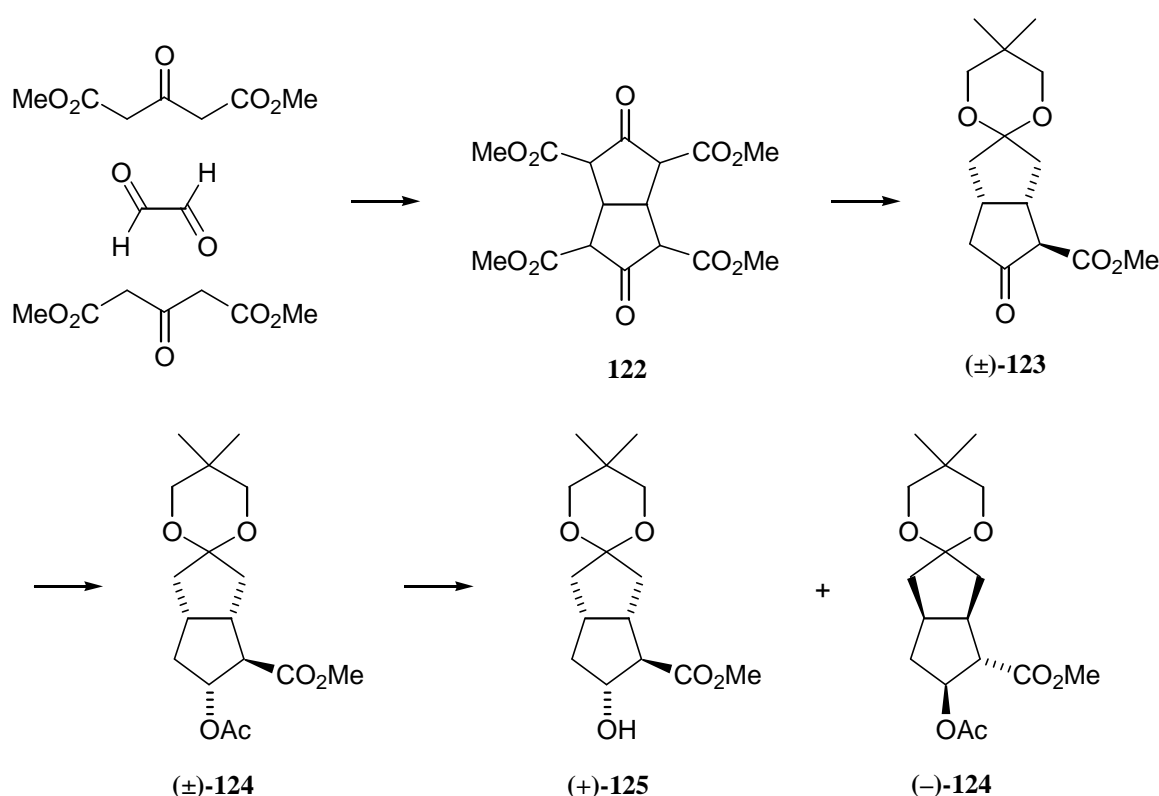
8 Synthesen

8.1 Synthese des Schlüsselbausteins 128

Die enantiomerenreine Ausgangsverbindung (–)-**125** wurde uns freundlicherweise von der Schering AG zur Verfügung gestellt. Der Bicyclooctan-Baustein wird von ihr als Precursor für Carbacycline verwendet und großtechnisch in hoher Enantiomerenreinheit synthetisiert.

⁹⁷ W. J. Kasha *et al.* US-Pat. 4.689.345 u. 4.689.349 (25.8.1987).

Das Bicyclo[3.3.0]octan-Grundgerüst wird durch Weiss-Cyclisierung von Oxoglutar säure-dimethylester und Glyoxal aufgebaut. Der entstehende Tetracarbonsäureester **122** wird durch sukzessive Decarbomethoxylierung und eine Monoketalisierung in den racemischen Monoester **123** überführt. Zur Enantiomerentrennung wird acetyliert und das racemische Acetat **124** einer enantiomerdifferenzierenden enzymatischen (Lipase PL aus *Alcaligenes*) oder mikrobiologischen (*Muccor rouxii* ATCC 8097) Acetathydrolyse unterworfen (Schema 58).⁹⁸ Der Enantiomerenüberschuß wurde von der Schering AG bestimmt und mit einem Wert von >99% angegeben.⁹⁹



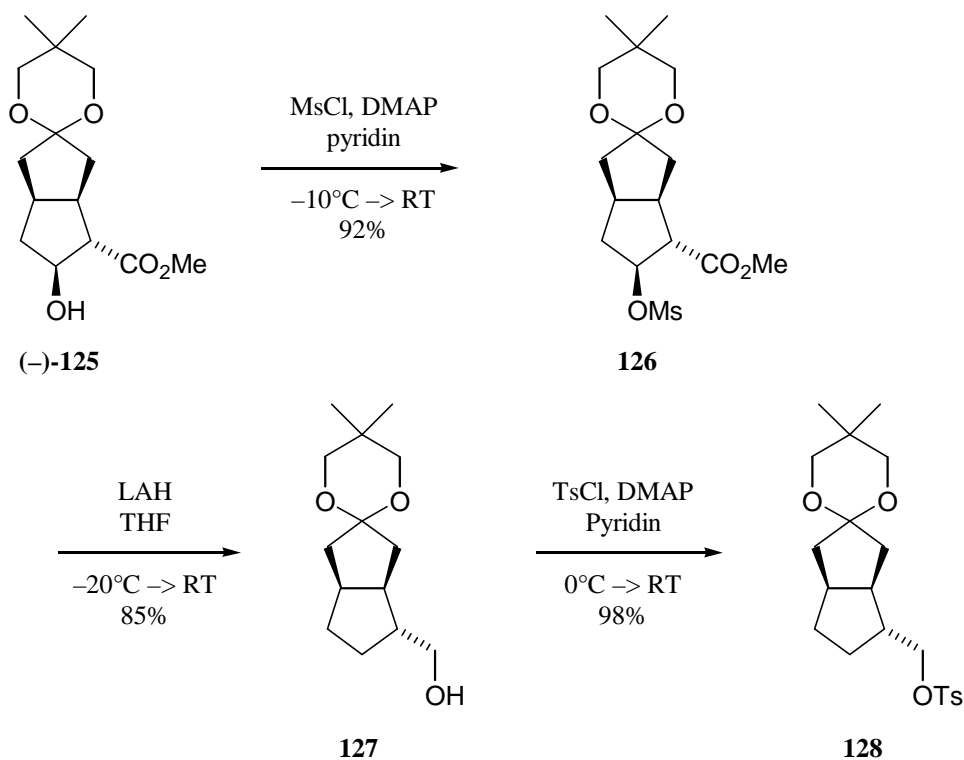
Schema 58: Synthese des enantiomerenreinen Carbacyclin-Precursors

Zur Synthese des Cyoctols **121** muß vom Precursor **(-)-125** zunächst die Hydroxylfunktion am C-3 entfernt werden. Hierzu wird der Alkohol in das Mesylat **126** überführt und damit eine gute Abgangsgruppe geschaffen. In der nächsten Umsetzung wird mit LAH in THF bei -20°C der Ester zum Alkohol reduziert. Läßt man den Ansatz auftauen, wird mit dem geeig-

⁹⁸ K. Petzoldt*, H. Dahl, W. Skuballa, M. Gottwald *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1087-1091.

⁹⁹ Bestimmung durch HPLC-Analyse des Benzoates an einem chiralen Trägermaterial (DNBLeu coval 5 μ , Länge 250 mm, Breite 4.6 mm, Eluent Hexan/Dichlormethan/2-Propanol 800:200:0.25, Fluß 1 ml/min, Detektion UV 228 nm).

neten Überschuß an LAH auch noch das Mesylat durch Hydrid substituiert. Die zweistufige Reaktion läßt sich per DC verfolgen. Man erhält den Alkohol **127**, der nach Tosylierung zu **128** den Schlüsselbaustein für verschiedene Kupplungen darstellt (Schema 59).



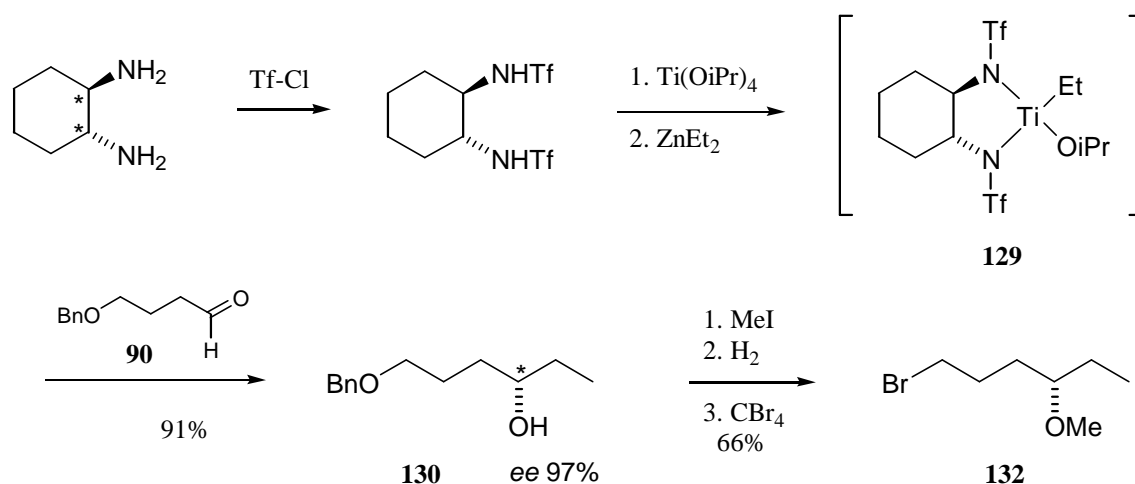
Schema 59: Synthese der Schlüsselbausteins C8

8.2 Synthese der Seitenkette

Unabhängig vom Bicyclus wird die Seitenkette des Cyoctols enantioselektiv aufgebaut. Ausgehend vom Aldehyd **98**, der auch in der Synthese des Zincophorins verwendet wurde, gelingt die Ethylierung mit dem chiralen Titanat **129**¹⁰⁰ zum sekundären Alkohol **130** in guter Ausbeute mit einer Enantiomerenreinheit von 97% *ee*. Die Synthese wurde von H. Kühne bereits ausführlich beschrieben.¹⁰¹ Nach Methylierung und Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe erhält man den primären Alkohol **131**, der mit Tetrabrommethan ins Bromid **132** überführt wird (Schema 60).

¹⁰⁰ H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yashioka, S. Kobayashi* *Tetrahedron* **1992**, 48, 5691-5700.

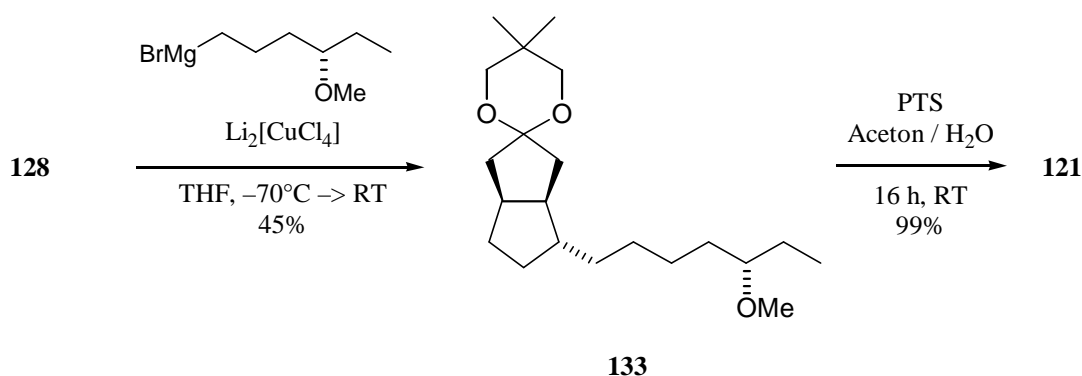
¹⁰¹ H. Kühne *Dissertation* Freie Universität Berlin **1996**, 65-74.



Schema 60: Enantioselective Synthese der Seitenkette **132**

8.3 Die Schlosser-Fouquet-Kupplung

Zur Verknüpfung der beiden Bausteine Bicyclus-Tosylat **128** und Seitenketten-Bromid **132** wird eine Dilithiumtetrachlorocuprat katalysierte Kupplung nach Schlosser-Fouquet verwendet.¹⁰² Man erhält das Kupplungsprodukt **133**, das nach Ketalsspaltung das gewünschte Cyoctol **121** ergibt (Schema 61).

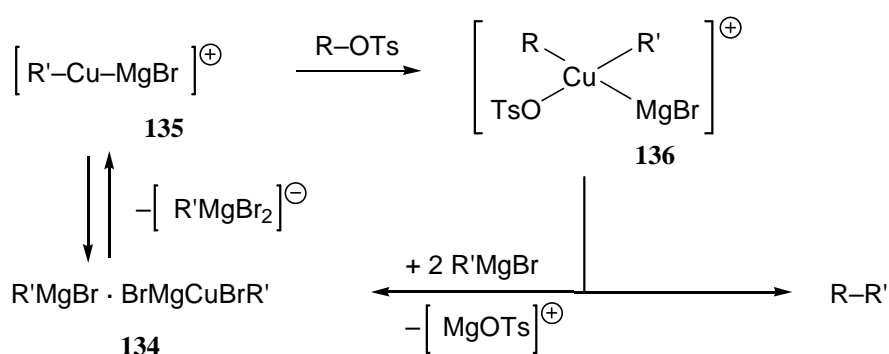


Schema 61: Schlosser-Fouquet-Kupplung zum Cyoctol **121**

Die katalytisch aktive Spezies der Kupplung ist ein Kupfer(I)-Derivat, das tetragonale Koordination bevorzugt. Cuprate des Typs MCuXR ($\text{M} = \text{MgX}, \text{Li}$ etc.; $\text{X} = \text{Halogenid}, \text{Alkoxid}$ oder org. Rest) erreichen ihre stabile Tetraederkoordination durch Assoziatbildung mit

¹⁰² M. Schmid, R. Bauer *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 464-473.

sich selbst oder mit einem anderen Organometallspezies, wenn dieses im Überschuß vorliegt. Es ist dafür zu sorgen, daß das Mischassoziat **134** sich ungestört bilden kann. Aus diesem Grund setzt man den Katalysator bei tiefen Temperaturen zu und "bebrütet" ihn im allmählichen Auftauen. Erst bei Raumtemperatur kommt die Kondensation zustande. Die reaktionsauslösende Rolle fällt dem monomeren Cuprat bzw. dem daraus abstammenden Kation **135** zu, die als Elektronenmangelverbindungen carbenartig in eine CX-Bindung wie **136** sich einzuschieben vermag. Abgangsgruppen, die wie Tosylate zu 1,4-Wechselwirkungen befähigt sind, erleichtern gegenüber Halogeniden die Insertion. (Schema 62).¹⁰³



Schema 62: Mechanistischer Verlauf der Schlosser-Fouquet-Kupplung

Die Ausbeute von 45% zum Kupplungsprodukt **133** blieb unbefriedigend und bedurfte einer Erklärung. Eine typische Nebenreaktion bei der Herstellung von Grignard-Reagenzien ist die Wurtz-Kupplung.¹⁰⁴ Im Falle des Bromids **132** würde dabei das Dimethoxyalkan **137** entstehen. Ein Überschuß von 2.5 bis 3 Äquivalenten Grignard-Reagenz sollte eine daraus resultierenden Ausbeutenverlust jedoch kompensieren.

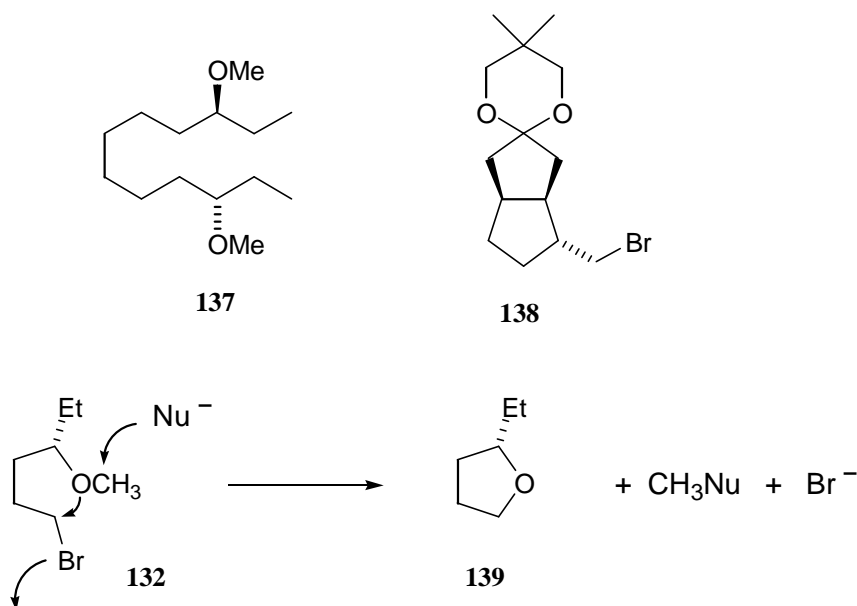
Ein weiteres Nebenprodukt ist das Bicyclus-Bromid **138**, das mit schwankender Ausbeute isoliert werden konnte. Die Umsetzung von Tosylaten mit Magnesiumbromid in Ether als milde Bromierungsmethode ist bekannt.¹⁰⁵

Die Hauptursache der geringen Ausbeute ist jedoch in der Stabilität des Grignard-Reagenz zu suchen. Der Methylether wird von dem bereits gebildetem Alkylmagnesiumbromid nucleophil angegriffen, was in einer intramolekularen Cyclisierung zu dem Ethyl-tetrahydrofuran **139** führt (Schema 63).

¹⁰³ G. Fouquet, M. Schlosser* *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 50-51.

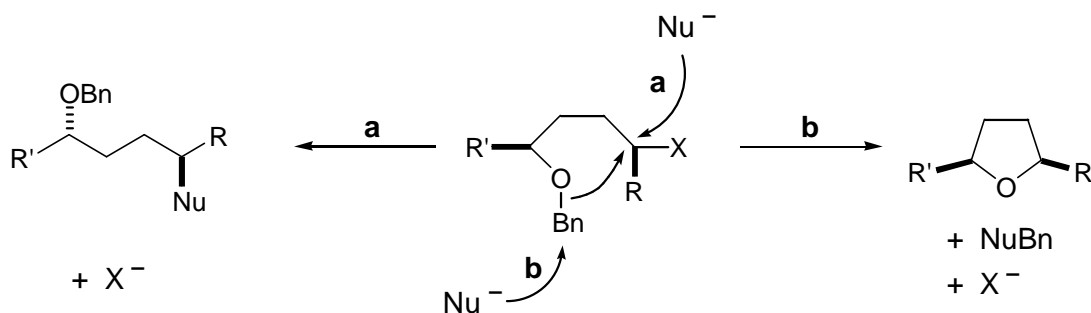
¹⁰⁴ M. Tamura, J. Kochi *Synthesis* **1971**, 303-305.

¹⁰⁵ P. Place, M. L. Roumestant, J. Gore *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 169-176.



Schema 63: Nebenprodukte der Schlosser-Fouquet-Kupplung

Reaktionen dieser Art sind bekannt. Benzylether, die normalerweise eine stabile Schutzgruppe für Alkohole darstellen, induzieren bei $\text{S}_{\text{N}}2$ -aktiven Fluchtgruppen in γ -Position eine Cyclisierung zum THF-System neben gleichzeitiger Debenzylierung (Schema 64).¹⁰⁶

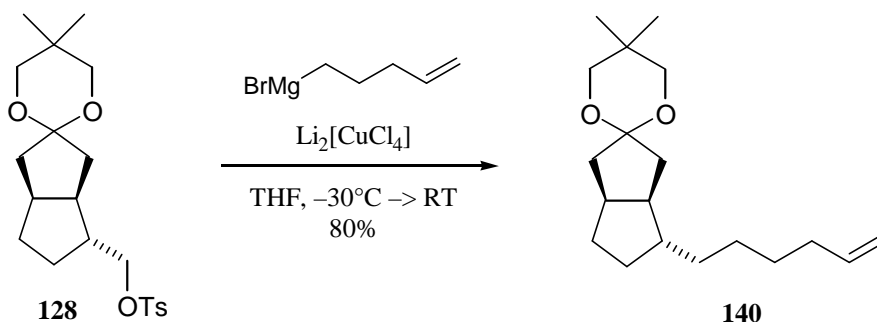


Schema 64: Stereokontrollierte Bildung von polysubstituiertem THF durch Debenzylierung

Zwei weitere Indizien sprechen für diese Nebenreaktion: So ist die Ausbeute stark zeitabhängig. Rührt man das frisch hergestellte Grignard-Reagenz 20 min aus, erhält man einen Ausbeute des Kupplungsprodukt von 45%. Ausrührzeiten von 1.5 h und länger vor Zugabe des Tosylats lassen die Ausbeute an Kupplungsprodukt **133** gegen null fallen. Neben einer geringen Menge an Bromid **138** kann das Tosylat **128** zurückgewonnen werden.

¹⁰⁶ H. Dehmlow*, J. Mulzer, C. Seitz, R. Strecker, A. Kohlmann *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3607-3610.

Schließlich läßt die Verwendung von 5-Brom-1-penten eine Ausbeute von 80% zu. Ein längeres Rühren des Grignard-Reagenz hat keinen Einfluß (Schema 65).

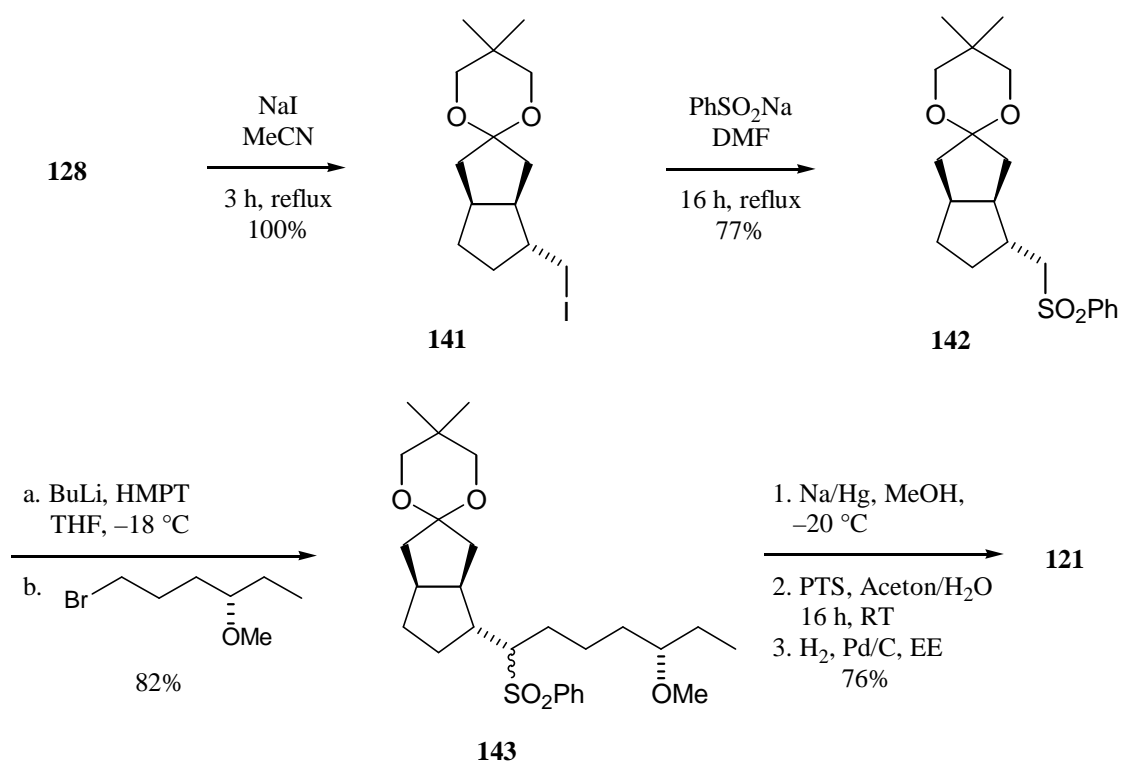


Schema 65: Schlosser-Fouquet-Kupplung mit variiertes Seitenkette

8.4 Die Sulfonylkupplung

Als Alternative zur Schlosser-Fouquet-Kupplung wurde auch eine Sulfonylkupplung erfolgreich angewendet. Dazu wird zunächst das Tosylat **128** mit Natriumiodid in Acetonitril in quantitativer Ausbeute in das Iodid **141** überführt und mit dem Natriumsalz der Benzolsulfonsäure in DMF als Lösungsmittel umgesetzt. Dieses ambident Nucleophil kann sowohl am Schwefel- als auch am Sauerstoff alkyliert werden. Die gewählten Reaktionsbedingungen entsprechen dabei der optimalen Ausbeute von 77% des Sulfons **142** neben etwa 17% des Sulfonsäureesters.

Das Sulfon wird nun bei -18°C mit BuLi unter Zugabe von HMPT in das Monoanion überführt und mit dem Seitenketten-Bromid **132** umgesetzt. Das erhaltene Kupplungsprodukt **143** besteht aus einem 1:1 Diastereomergemisch, das jedoch auf die weiteren Reaktionen keinen Einfluß nimmt. Die Desulfonylierung mit Natriumamalgam führt zu weiteren Nebenverbindungen. Neben dem gewünschten Produkt **133**, das dem der Schlosser-Fouquet-Kupplung entspricht, erhält man zu etwa 5% das Eliminierungsprodukt, das auf dieser Stufe nicht abgetrennt werden kann. Nach der Ketalspaltung wird deshalb eine katalytische Hydrierung angeschlossen, um schließlich das Cyoctol **121** in der gewünschten Reinheit zu erhalten. (Schema 66).



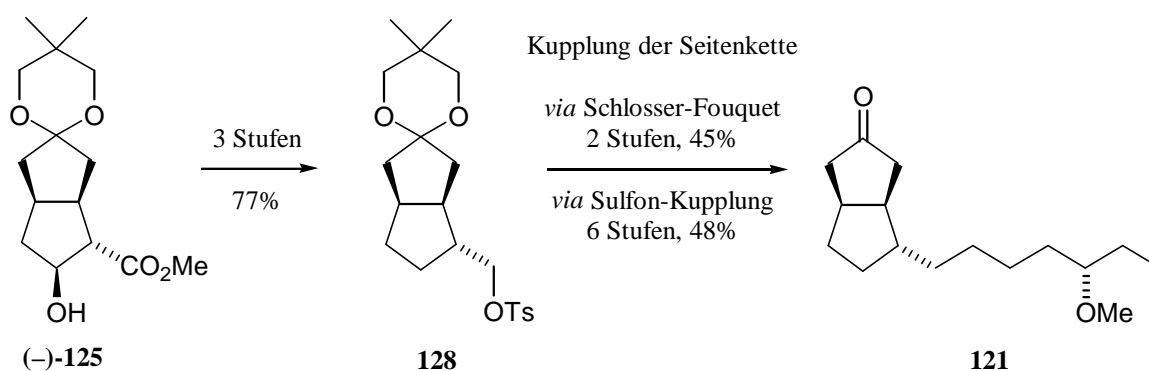
Schema 66: Sulfonkupplung zum Cyoctol 121

9 Zusammenfassung Teil B

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine neue Synthese für ein enantiomerenreinen Cyooctol entwickelt. Als Ausgangsverbindung dient der Bicyclooctan-Baustein (–)-**125**, der in der Industrie als Precursor vieler Cabacycline verwendet und großtechnisch synthetisiert wird.

Für die Synthese des chiralen Seitenketten-Bromids **132** werden vier Stufen mit einer Ausbeute von 60% benötigt. Bei der Verknüpfung des Tosylats **128** mit der Seitenkette wurden verschiedene Methoden getestet. Die kürzeste Sequenz gelingt mit einer Schlosser-Fouquet-Kupplung über fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 34%, ausgehend vom Baustein (–)-**125**.

Alternativ wird der Weg über eine Sulfonkupplung aufgezeigt, der ebenfalls über das Tosylat **128** verläuft. Die Ausbeute ist mit 37% geringfügig höher als die bei der Schlosser-Fouquet-Kupplung, jedoch beträgt die Synthesesequenz vier Stufen mehr, nämlich ganze neun Stufen (Schema 67).



Schema 67: Synthese des Cyooctols **121**