

Eine Prostaglandin-Synthese: Strategie und Wirklichkeit^[**]

Von Ivan Ernest^[*]

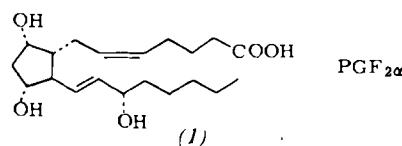
Am Beispiel der im Woodward-Forschungsinstitut in Basel durchgeführten Prostaglandin-Synthese wird im folgenden ein ungewöhnlicher Blick hinter die Kulissen gegeben, indem einmal offen und vollständig über die nicht immer geradlinige chronologische Entwicklung von Ideen und Experimenten während der Arbeit an einer anspruchsvollen Synthese berichtet wird.

1. Einleitung

Die nüchterne und leidenschaftslose Art, in der heute wissenschaftliche Publikationen verfaßt werden, bietet leider – oder vielleicht auch zum Glück – nicht viel Gelegenheit, um die schöpferische Motivierung und Atmosphäre zu beschreiben oder auch nur anzudeuten, in der Ideen entstehen und sich weiter entwickeln. Um diese Lücke mit wenigstens einem Beispiel auszufüllen, und in der Hoffnung auf eine nützliche Wirkung einer solch ungewöhnlichen Darbietung, soll im vorliegenden Aufsatz ein vollständiger und unbeschönigter Einblick in die Vorgänge des Entwerfens und Entwickelns einer „klassischen“ Synthese gegeben werden. Für diesen Zweck wurde die Prostaglandin-Synthese ausgewählt, die vor einiger Zeit im Woodward Research Institute in Basel ausgeführt wurde. Diese Synthese, die bereits als vorläufige Mitteilung^[1] publiziert worden ist, wird hier nicht in der üblichen Form dargeboten, d. h. als ob jeder Schritt der endgültigen Fassung bereits von Anfang an vorgesehen gewesen wäre, sondern es wird aufrichtig und mehr oder weniger vollständig über die chronologische Entwicklung von Ideen und Experimenten berichtet, die schließlich zur Lösung des Problems führten.

Die Prostaglandine sind eine umfangreiche Klasse von Verbindungen mit zahlreichen vielversprechenden pharmazeutischen Aspekten; die für die einzelnen Vertreter so typische Vielfalt der physiologischen Wirkungen macht ihre medizinische Anwendung aber immer noch etwas problematisch und die Auswahl einer bestimmten Verbindung sehr schwierig.

Deshalb hätte eine neue Synthese allgemeingültig zu sein und müßte bei Bedarf die Herstellung *jedes* natürlichen Prostaglandins in großem Maßstab gestatten. Außerdem sollte die Synthese den Weg zu einer möglichst großen Zahl von Analogen öffnen.



Zum Glück sind alle Prostaglandine strukturell eng miteinander verwandt, was die Aufgabe erleichtert, eine gemeinsame Schlüsselverbindung für ihre Synthese abzuleiten. Bei der Wahl einer solchen Schlüsselverbindung geht man allerdings nicht von der Struktur des einfachsten, sondern vielmehr von derje-

nigen des kompliziertesten Glieds der zu synthetisierenden Verbindungsgruppe aus; auf diese Weise ist im allgemeinen die Möglichkeit der Synthese aller Glieder besser gewährleistet.

Formel (1) zeigt ein solch kompliziert gebautes Prostaglandin, nämlich Prostaglandin F_{2α} (abgekürzt PGF_{2α}). Diese Verbindung ist nicht nur eines der vom physiologischen und medizinischen Standpunkt aus interessantesten und am besten untersuchten Mitglieder der Gruppe, sondern sie bietet dem synthetisch arbeitenden Chemiker auch eine lohnende Aufgabe, da sie in sich die meisten der Strukturelemente vereinigt, die in einer Prostaglandin-Synthese überhaupt berücksichtigt werden müssen. Tatsächlich wurde gezeigt, daß sich, sobald ein Syntheseweg zu dieser Verbindung gefunden worden war, auch ein Weg zu den anderen Prostaglandinen aufstät.

Die synthetischen Probleme der Struktur von PGF_{2α} liegen auf der Hand. Erstens besitzt es fünf Chiralitätszentren, von denen sich vier im Cyclopentanring befinden, während das verbleibende Chiralitätszentrum Bestandteil einer sekundären Allylalkohol-Gruppierung ist. Weiterhin erkennt man zwei zueinander *trans*-orientierte aliphatische Seitenketten mit jeweils einer Doppelbindung. Eine ist *cis*-disubstituiert und isoliert und befindet sich in der Kohlenwasserstoffkette einer Fettsäure, die andere ist *trans*-disubstituiert und Bestandteil des Allylsystems der anderen Kette. Die allylische Hydroxylgruppe ist eine von insgesamt drei sekundären Hydroxylgruppen; die beiden anderen haften, zueinander *cis*-orientiert, am fünfgliedrigen Ring.

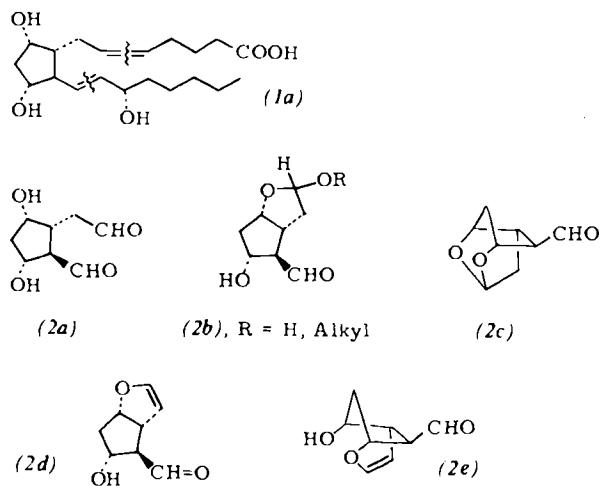
Diese Anhäufung von relativ vielen stereochemischen Strukturmerkmalen in einem nicht allzu komplizierten und nur wenige funktionelle Gruppen tragenden Molekül sollte den grundlegenden Charakter unserer Synthese bestimmen: sie verlangte eine möglichst stereospezifische Lösung.

2. Der Dialdehyd (2a) als geplante Schlüsselverbindung (der „Cyclooctatetraen-Weg“)

Wie ließ sich nun die Struktur der gemeinsamen Schlüsselverbindung für unsere Synthese aus der Struktur von PGF_{2α} ableiten? Die Schnittlinien in (1a) deuten eine Spaltung des PGF_{2α}-Moleküls an den Doppelbindungen in einer Art gedachter retro-Wittig-Reaktion an. Durch diese imaginäre Operation zerfällt die Prostaglandinstruktur in einen interessanten Dialdehyd (2a), der noch vier der fünf Chiralitätszentren enthält, und in zwei Seitenkettenreste, die bei der Synthese an das erwähnte Fragment mit Hilfe geeigneter Phosphorylide angeheftet werden sollten. Die Möglichkeit, die Seitenketten von PGF_{2α} in dieser Weise aufzubauen – ein Verfahren, das offensichtlich auch für die Synthese anderer Prostanoide aus derselben Schlüsselverbindung vorteilhaft ist – hat Corey^[2] bereits gezeigt.

[*] Dr. I. Ernest
Woodward Research Institute
CH-4002 Basel (Schweiz)

[**] Nach einem Vortrag beim „Symposium on Strategy in Organic Synthesis“. Louvain-la-Neuve, März 1974.



Die berühmte Synthese von Corey führt jedoch nicht über den Dialdehyd (2a), sondern stattdessen über ein nicht aldehydisches Zwischenprodukt, in welchem die Aldehydgruppen, die man für die Wittig-Reaktionen braucht, erst nacheinander hergestellt werden, und zwar unmittelbar vor der jeweiligen Carbonyl-Olefinierung; die eine Aldehydgruppe wird durch Oxidation eines primären Alkohols, der erst von seiner etherartig gebundenen Schutzgruppe befreit werden muß, die andere durch Reduktion eines γ -Lactons erzeugt.

Ein Syntheseschema zu entwerfen, in dem sich der Dialdehyd (2a) direkt herstellen lässt, d. h. ohne irgendwelche zusätzlichen Oxidationen und Reduktionen, war natürlich verlockend. Es war anzunehmen, daß die „obere“ Aldehydgruppe, ein Teil eines γ -Hydroxyaldehyd-Systems, sehr wahrscheinlich als Halbacetals [(2b), R = H] vorliegen, mit Alkoholen cyclische Acetale [(2b), R = Alkyl], liefern und vielleicht sogar mit beiden Hydroxylgruppen des Cyclopentanrings zum tricyclischen Acetal (2c) in Wechselwirkung treten würde. In ähnlicher Weise könnten durch Wechselwirkung dieser Aldehydgruppe mit nur einer der beiden Hydroxylfunktionen die beiden bicyclischen Enoether (2d) und (2e) abgeleitet werden. In allen diesen bi- oder tricyclischen Strukturen würden sich die ursprünglichen Aldehydgruppen genügend stark von einander unterscheiden – eine notwendige Voraussetzung für die beiden geplanten Wittig-Reaktionen.

Der Dialdehyd (2a) oder besser gesagt seine cyclischen Acetale oder Enoether schienen also alle Voraussetzungen für eine gute Schlüsselverbindung zu erfüllen:

Jedes dieser Derivate schien sowohl für die gesamte Prostaglandinruppe als auch für einen weiten Bereich von Analogen universell zu sein;

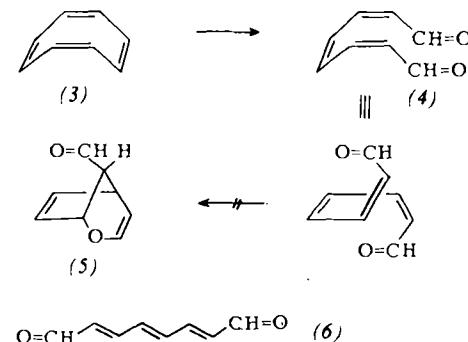
bei ihnen allen waren die meisten stereochemischen Probleme der Synthese bereits gelöst;

jedes trug die für die Synthese benötigten Funktionen entweder in ihrer endgültigen oder in einer leicht umzuwandlenden Form;

sie alle befolgten das nützliche Prinzip des gegenseitigen internen Schutzes funktioneller Gruppen, was nicht nur die Gesamtzahl der synthetischen Schritte herabsetzt und die Einführung besonderer Schutzgruppen überflüssig macht, sondern auch die Zwischenstufen so einfach wie möglich hält. Außerdem kann, wie später gezeigt wird, das Prinzip des gegenseitigen internen Schutzes einem weiteren Zweck dienen, nämlich der Gewährleistung einer ausgezeichneten stereochemischen Kontrolle bei den Syntheseschritten.

2.1. Der Aldehyd (5) als geplante Vorstufe

Es war geplant, zunächst die bicyclische Struktur (5) mit acht Kohlenstoffatomen darzustellen, die eng mit den Verbindungen (2) verwandt ist. Der ursprüngliche Vorschlag ging vom leicht zugänglichen Cyclooctatetraen (3) aus. Eine selektive oxidative Spaltung einer der Doppelbindungen dieses Kohlenwasserstoffs, z. B. durch Ozonolyse, sollte all-cis-Octatrienial (4) geben, das in seiner helikalen Konformation durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion das bicyclische System (5) liefern sollte, bei dem ein Cyclopentenring durch eine Enolethergruppierung verbrückt ist. Die Enoletherbrücke entspricht der Acetaldehyd-Seitenkette und einer der Hydroxylgruppen des als Schlüsselverbindung vorgesehenen C_8 -Dialdehyds (2) in gegenseitig geschützter Form, wobei zugleich die erforderliche cis-Orientierung gesichert ist. Die Stereochemie der Diels-Alder-Reaktion würde außerdem die freie Aldehydgruppe *trans*-ständig zur Enoletherbrücke orientieren, wie für die Schlüsselverbindung erwünscht. Es würden daher in einer Einstufenreaktion entstehen: der fünfgliedrige Ring, drei der vier Chiralitätszentren in richtiger Konfiguration, drei der vier funktionellen Gruppen unmittelbar in der richtigen Form, und außerdem eine Doppelbindung, über die die fehlende funktionelle Gruppe, eine Hydroxylgruppe, leicht eingeführt werden könnte.



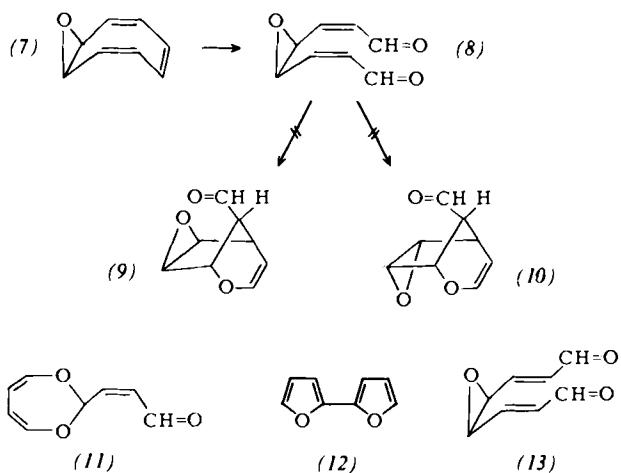
In der Literatur fanden sich einige Angaben zugunsten dieses Plans, so die Beobachtung von Wibaut und Sixma^[31], daß bei der Ozonisierung von Cyclooctatetraen das erste mol Ozon schneller als die folgenden aufgenommen wird. Das war ein Hinweis auf die Möglichkeit, nur eine Doppelbindung selektiv zu spalten. Es gab weiterhin einen Präzedenzfall für die Diels-Alder-Reaktion zwischen zwei ungesättigten Aldehyden: eine unter besonderen Bedingungen durchgeführte Cyclodimerisation von Methacrolein^[4].

Tatsächlich zeigte sich bei der Ozonisierung von Cyclooctatetraen bei -78°C mit einem mol Ozon in verschiedenen Lösungsmitteln, daß die Vorstellung von der selektiven Spaltung einer einzigen Doppelbindung richtig war, aber leider ließen die Versuche auch auf eine sehr niedrige Stabilität des gebildeten all-cis-Dialdehyds (4) schließen: seine Anwesenheit als Ozonisierungsprodukt konnte zwar NMR-spektroskopisch bewiesen werden, aber alle Versuche, die Verbindung zu isolieren oder wenigstens im Ozonisierungsansatz aufzubewahren, lieferten zum einen ein polymeres Material, zum anderen Teil das sehr viel stabiler und schön kristalline, aber unbrauchbare Isomer (6). Keine der angewendeten Versuchsbedingungen führte zur Bildung des erwünschten Diels-Alder-Produkts (5).

2.2. Die Aldehyde (9) oder (10) als geplante Vorstufen

Die ursprüngliche Idee, so ansprechend sie war, ließ sich über Verbindung (4) nicht realisieren. Sie war jedoch zu attraktiv, um beiseite gelegt zu werden, bevor alle die ihr innenwohnenden Möglichkeiten ausgeschöpft waren. Da die Instabilität des all-*cis*-Dialdehyds (4) – offenbar eng verknüpft mit seinem hohen Unsatzzungsgrad – eine wesentliche Ursache des Mißerfolgs zu sein schien, wurde als nächstes eine Korrektur des ursprünglichen Plans vorgeschlagen, bei der die Konjugation unterbrochen werden sollte, ohne die all-*cis*-Konfiguration des Dialdehyds aufzuheben:

Cyclooctatetraen-monoxid (7), eine bekannte Verbindung, die sich leicht durch Persäureoxidation aus dem Kohlenwasserstoff herstellen lässt, sollte bei selektiver Monoozonisierung den all-*cis*-Epoxydialdehyd (8) ergeben. Wir hofften, daß diese Verbindung stabiler sein würde als Verbindung (4), an die



wir zuerst gedacht hatten. Die Epoxidgruppe würde die Konjugation unterbrechen, das Molekül in der für die Diels-Alder-Reaktion richtigen Konfiguration halten und außerdem den Sauerstoffsubstituenten einführen, der im ersten Plan fehlte.

Allerdings ergaben sich mit Cyclooctatetraenoxid als Ausgangsmaterial einige zusätzliche Risiken:

Das Ausgangsmaterial enthält jetzt zwei Arten von Doppelbindungen, so daß die Ozonisierung an der falschen Stelle stattfinden könnte; die Diels-Alder-Reaktion könnte von vornherein zwei verschiedene Produkte – (9) und (10) – liefern, von denen nur eines nach Spaltung des Epoxidrings die gewünschte *cis*-Konfiguration der beiden 1,3-lokalisierten Sauerstoff-Funktionen besäße.

Wir waren jedoch bereit, diese Risiken einzugehen, da uns einige von ihnen nach reiflicher Überlegung nicht mehr allzu gefährlich schienen. So konnten wir z. B. ableiten, daß Ozon wie vorgesehen wahrscheinlich die am weitesten vom Epoxidring entfernte Doppelbindung angreifen würde. Diese Vermutung erwies sich als richtig; der neue kristalline all-*cis*-Epoxydialdehyd (8) war das einzige definierte Produkt und konnte aus dem Ozonisierungsgemisch in befriedigenden Ausbeuten isoliert werden.

Wie erwartet, war der Epoxydialdehyd (8) stabiler als das konjugierte all-*cis*-Octatrienodial (4). Er ließ sich auf Kieselgel chromatographieren und bei tiefen Temperaturen aufbewahren, erwies sich aber als eine sehr reaktionsfähige Substanz mit besonderer Vorliebe für überraschende Reaktionen. So

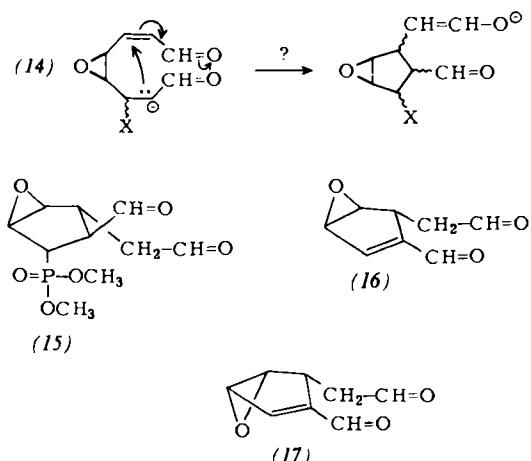
lief beim Erhitzen auf 100°C in Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel statt der erwünschten Diels-Alder-Cycloaddition eine recht unerwartete elektrocyclische Reaktion ab, und es bildete sich das interessante Dioxacycloheptadien-Derivat (11) – eine Kombination von Malein- und enolisiertem Succinaldehyd.

Es gab zwei weitere Ausweichwege, auf denen der Dialdehyd die geplante Diels-Alder-Reaktion (für die wahrscheinlich die Orbitalüberlappung in der helikalen Konformation nicht allzu günstig war) umging: Mit Säuren und einigen Metallsalzen (Quecksilber(II)-sulfat) bildete sich 2,2'-Bifuryl (12), und mit basischen Agentien wie Pyridin oder Triphenylphosphoran lagerte sich der *cis,cis*-Dialdehyd in das stabilere, aber für die Diels-Alder-Reaktion wiederum unbrauchbare *trans,trans*-Isomer (13) um.

2.3. Die Dialdehyde (15), (16) und (17) als Vorstufen

Wir hatten den Eindruck, daß trotz des enttäuschenden Ergebnisses die *cis-trans*-Isomerisierung (8) → (13) mehr Aufmerksamkeit verdiente. Der wahrscheinlichste Mechanismus dieser Reaktion war eine reversible Michael-Addition der Base (des Nucleophils) an das konjugierte System des α,β -ungesättigten Aldehyds. Wir fragten uns nun, ob ein Carbanion vom Typ (14), das sich durch Addition eines geeigneten Nucleophils an eine der ungesättigten Seitenketten gebildet hatte, sich nicht nach Art einer Michael-Addition an die andere Seitenkette anlagern und so ein Cyclopentan-System bilden würde. Mit anderen Worten: Wenn sich die Diels-Alder-Reaktion nicht in einer Stufe verwirklichen ließ, könnte nicht wenigstens ein schrittweiser Ringschluß zum gleichen oder einem ähnlichen Ergebnis führen?

Zu diesem Zweck ließ man eine große Anzahl von Nucleophilen unter verschiedenen Bedingungen sowohl auf den *cis*- (8) als auch auf den *trans*-Epoxydialdehyd (13) einwirken. (Die *trans*-Stereochemie der Doppelbindung sollte in einem stufenweisen Prozeß kein Hindernis sein; eine *cis-trans*-Isomerisierung war unter den angewendeten Bedingungen ohnehin zu erwarten.)



Der erste Ringschluß zum Cyclopentan wurde am *cis*-Dialdehyd (8) mit überschüssigem Trimethylphosphit (in Dichlormethan bei Raumtemperatur) beobachtet: in einem mechanistisch nicht ganz klaren Reaktionsablauf bildete sich Dimethyl-2-formyl-3-formylmethyl-4,5-epoxycyclopentanphosphonat,

wahrscheinlich mit der in (15) gezeigten Stereochemie, in wechselnden Ausbeuten (40–50%). Die Struktur dieser Verbindung erinnerte etwas an die von (2a), allerdings waren Epoxidring und Acetaldehyd-Seitenkette *trans*-orientiert, außerdem war die Phosphonatgruppe in keiner Weise ein idealer Ersatz für die geplante Sauerstoff-Funktion in dieser Position unserer Schlüsselverbindung: Die C—P-Bindung war zu fest und widerstand allen Versuchen zur Substitution oder Eliminierung.

Daher waren wir sehr erfreut, daß sich bei der Behandlung mit Alkalimetall-*p*-toluolsulfinaten in Suspension (Tetrahydrofuran oder Dichlormethan) oder in homogener Lösung (Dimethylformamid) sowohl der *cis*- (8) als auch der *trans*-Epoxydialdehyd (13) in 37–42% Ausbeute zum neuartigen Dialdehyd (16) umwandelten. Diesmal wurde das nucleophile Reagens nicht in das Molekül inkorporiert, und eine zur Aldehydgruppe konjugierte Doppelbindung stand zur Einführung der noch fehlenden Hydroxylgruppe bereit.

Die Spektren ließen allerdings einigen Zweifel, ob (16) oder (17) entstanden war; diese Frage konnte aber bald durch einen anderen Befund eindeutig beantwortet werden: Mit Piperidin und Piperidiniumacetat ergaben die Epoxydialdehyde (8) und (13) ein Stereoisomer des neuartigen Dialdehyds, und der Vergleich der spektralen Daten beider Isomere zeigte, daß bei der sulfinat-katalysierten Cyclisierung das Produkt mit *trans*-ständigen Gruppen [(16)] entstanden war, bei der piperidin-katalysierten Cyclisierung dagegen das *cis*-Isomer (17).

Wenn man diese Strukturen mit der des gewünschten Dihydroxydialdehyds (2a) vergleicht, sieht insbesondere das Isomer (17) wie ein vielversprechendes, dem Ziel der Synthese bereits recht nahe liegendes Zwischenprodukt aus. Vom Cyclooctatetraen ist es nur durch drei Schritte getrennt; der Epoxidring muß nur noch in eine – richtig orientierte – Hydroxylgruppe umgewandelt und eine weitere Sauerstoff-Funktion eingeführt werden, um die Verbindung in eine der vorher diskutierten Formen der Schlüsselverbindung (2) überzuführen.

In der Einleitung dieses Aufsatzes wurden Ehrlichkeit und Offenheit versprochen; jetzt kommt der Augenblick, dieses Versprechen einzulösen. Das gut aussehende obige Formelschema sagt nichts über die Schwierigkeiten der Isolierung und über die wechselnden Ausbeuten von recht instabilen und schwer zu handhabenden Zwischenprodukten, und in dem Maße, wie sich immer mehr Informationen über die Chemie des cyclischen Dialdehyds (17) ansammelten, trübte sich auch die Aussicht auf seine Nützlichkeit für unser synthetisches Vorhaben.

Zu dieser Zeit wurde in unserer Arbeitsgruppe schon ein anderer synthetischer Zutritt zu Prostaglandinen als potentielle Alternative zum „Cyclooctatetraen-Weg“ entwickelt. Diese Alternative erwies sich bald als vielversprechend und zog schließlich alle Aktivitäten auf sich.

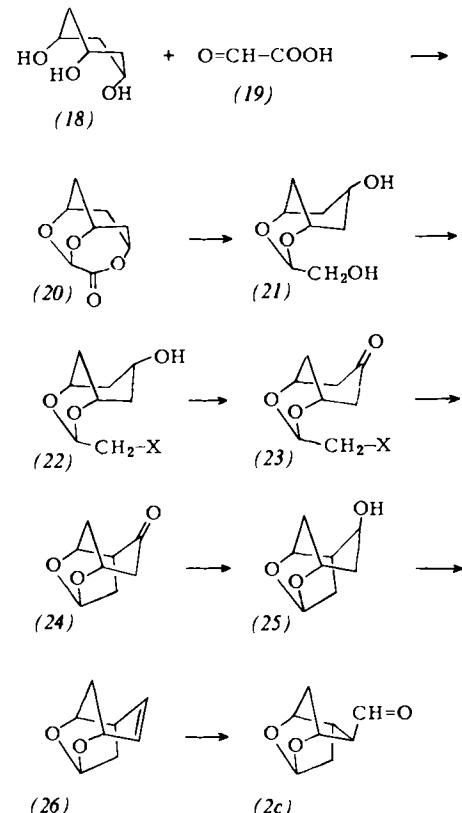
3. Der Aldehyd (2c) als geplante Schlüsselverbindung

3.1. Das Dioxo-protoadamantan (24) als geplante Vorstufe

Das grundlegende Konzept der Prostaglandin-Synthese blieb auf dem neuen Weg gleichwohl unverändert, d. h. es mußte wiederum eine C₈-Dialdehyd-Einheit als Schlüsselverbindung synthetisiert werden; von den früher diskutierten

Formen wurde jetzt aber dem tricyclischen Acetal-aldehyd (2c) der Vorzug gegeben.

Die Ausgangsmaterialien waren ebenfalls einfach und leicht zugänglich: *cis*-1,3,5-Cyclohexantriol (18) (absichtlich in seiner ziemlich ungewöhnlichen axialen Konformation abgebildet), das man leicht aus Phloroglucin durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel gewinnen kann, und die handelsübliche Glyoxylsäure (19). Warum gerade diese beiden Verbindungen?



Erstens hat jedes Paar Hydroxylgruppen des symmetrischen Triols sowohl die richtige 1,3-Position zueinander als auch die *cis*-Konfiguration, die man für die beiden ringständigen Hydroxylfunktionen in PGF_{2α} und infolgedessen auch für die beiden Acetal-Sauerstoffatome in der geplanten Schlüsselverbindung (2c) braucht. Zwei der insgesamt vier Chiralitätszentren der Schlüsselverbindung waren hier also bereits vorgebildet, so daß die Aufgabe, Sauerstoff-Substituenten stereospezifisch einzuführen – wie man sich erinnert, eines der Hauptprobleme beim „Cyclooctatetraen-Weg“ – durch die Wahl dieses Ausgangsmaterials umgangen wurde.

Weiterhin hofften wir, daß sich der sechsgliedrige Ring dieser Verbindung später zu einem Cyclopentanring kontrahieren ließe, wobei das „überzählige“ Kohlenstoffatom zur Aldehydgruppe der Schlüsselverbindung werden könnte. Zu diesem Zweck könnte die dritte Hydroxylgruppe als temporäre Funktion willkommen sein. Außerdem könnte diese Hydroxylgruppe, wie noch später näher erklärt werden soll, durch eine zusätzliche, vorübergehende Verknüpfung des Triols mit der anderen Komponente für deren richtige sterische Orientierung sorgen.

Die andere Komponente mußte die beiden Kohlenstoffatome der Acetaldehyd-Seitenkette beisteuern, die in der Schlüsselverbindung (2c) als cyclisches Acetal geschützt ist. In Glyoxylsäure lag die Aldehydgruppe unmittelbar vor; ihre bekann-

termaßen hohe Reaktivität war eine gute Voraussetzung für die geplante Reaktion, in der der gegenseitige Schutz mit zwei Hydroxylgruppen des Triols aufgebaut werden sollte. Die Carboxylgruppe, die das andere Kohlenstoffatom der Acetaldehyd-Seitenkette liefern sollte, schien am Beginn der Synthese ein ausgezeichnetes Gegenstück zu der dritten Hydroxylgruppe für die geplante, zusätzliche Verknüpfung der beiden Komponenten zu sein.

Mit anderen Worten: der Plan bestand darin, mit Hilfe eines sauren Katalysators Cyclohexantriol und Glyoxylsäure miteinander zum tricyclischen Acetal-lacton (20) zu vereinigen.

Durch anschließende Reduktion der Lactongruppierung zum bicyclischen, primär-sekundären Diol (21) würde auch das andere von der Glyoxylsäure herstammende Kohlenstoffatom die richtige Oxidationsstufe, wie man sie in der Seitenkette braucht, erreichen, während die ursprüngliche Aldehydgruppe als Acetal geschützt bleiben würde.

Als nächstes mußte die Seitenkette durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit dem Ring verknüpft werden. Ein gangbarer Weg dazu schien die Umwandlung der primären Hydroxylgruppe von (21) in eine bessere Abgangsgruppe zu sein, z. B. durch selektive Tosylierung oder Mesylierung zu (22), $X = \text{OSO}_2\text{R}$, und die Oxidation der sekundären alkoholischen Gruppe zum Keton. Im resultierenden symmetrischen Keton (23), $X = \text{OSO}_2\text{R}$, sollte die Carbonylgruppe ihre α -Stellungen für eine basen-induzierte intramolekulare Alkylierung durch die Sulfonat-Seitenkette aktivieren. (An dieser Stelle läßt sich erst der Wert der Lactonbildung im ersten Schritt der Reaktionsfolge für die stereochemisch richtige Orientierung der Seitenkette erkennen.)

Auf diese Weise sollte sich Diosa-protadamantan (24) bilden, das in seiner Struktur viel Gemeinsames mit der tricyclischen Schlüsselverbindung (2c) aufweist. Es wäre nur noch eine Ringkontraktion des Cyclohexanon-Teils zum Cyclopentan-carbaldehyd notwendig.

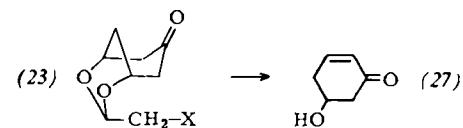
Dafür gab es von vornherein mehrere Möglichkeiten, von denen im ursprünglichen Plan keine bevorzugt worden war, außer daß (wie auch bei den vorangegangenen Reaktionen) die Säureempfindlichkeit der Acetale berücksichtigt werden mußte. Natürlich wurden einige Möglichkeiten öfter in Erwägung gezogen und für erfolgversprechender gehalten als andere. Daher bringt das von (18) und (19) ausgehende Reaktionsschema, wenn auch in sehr allgemeiner Form, bereits eine gewisse Präferenz zum Ausdruck: Die Reduktion des tricyclischen Ketons zum Alkohol (25), eine (wahrscheinlich zweistufige) Eliminierung des letzteren zum Diosa-protadamanten (26) und schließlich eine ein- oder mehrstufige Ringkontraktion zum Cyclopentan-carbaldehyd-Derivat (2c).

Wir wollen uns nun den ersten experimentellen Ergebnissen dieser geplanten Reaktionsfolge zuwenden: einem vielversprechenden Anfang, aber auch den ersten Schwierigkeiten.

Wie zu erwarten, lief beim Erhitzen von Cyclohexantriol (18) und Glyoxylsäure (19) in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Glyme) in Gegenwart eines sauren Katalysators (Amberlyst 15) ein komplizierter multifunktioneller Vorgang ab, aus dem das schön kristalline Diosa-homoadamanon (20) als einziges Produkt mit über 85 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Die Lactongruppierung dieser neuartigen Verbindung ließ sich leicht durch eine Reihe von Reagentien reduzieren, am besten durch Natriumtetrahydridoborat in Ethanol, und ergab

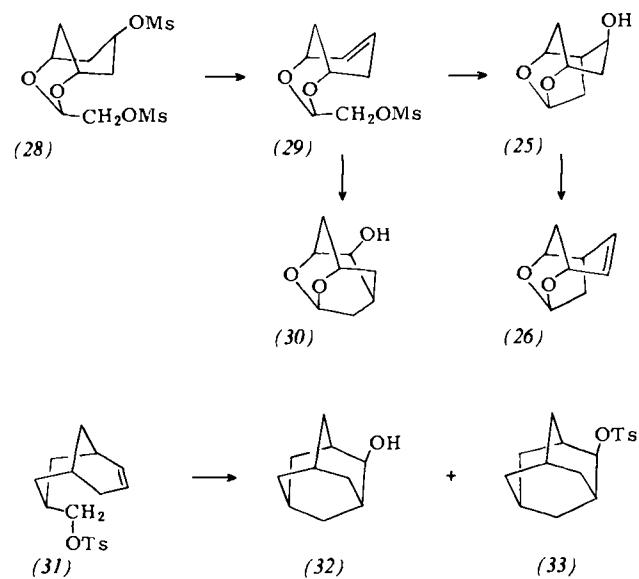
in fast quantitativer Ausbeute das bicyclische, primär-sekundäre Diol (21). In voller Übereinstimmung mit dem Plan erwies sich die Reaktivität beider Hydroxylgruppen in (21) als unterschiedlich genug, um mit hoher Selektivität nur die primäre zu tosylieren. Das kristalline Monotosylat (22), $X = \text{OTs}$, das in guter Ausbeute durch Behandlung des Diols in Pyridin bei $\sim 20^\circ\text{C}$ mit etwas mehr als einem Äquivalent Tosylchlorid entstand, wurde danach durch den Chromoxid-Pyridin-Komplex in Dichlormethan zum ebenfalls schön kristallinen, bicyclischen Keton (23), $X = \text{OTs}$, oxidiert (92% Ausbeute).



Als jedoch diese Verbindung mit basischen Reagentien (Kalium-*tert*-butanolat in *tert*-Butanol oder Glyme, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) in Benzol, festes Natriumcarbonat bei $250^\circ\text{C}/0.5\text{ Torr}$ etc.) behandelt wurde, um die erwünschte intramolekulare Alkylierung auszulösen, trat eine schon befürchtete Alternativreaktion ein, nämlich die Eliminierung des Alkoxy-Substituenten aus der β -Stellung; statt des tricyclischen Ketons erhielten wir das für unser Ziel recht uninteressante Cyclohexenon-Derivat (27). Der neue Plan mußte also dringend modifiziert werden.

3.2. Das Olefinmesylat (29) als Vorstufe

Es schien denkbar, das Diol (21) – über ein Ditosylat oder ein Dimesylat (28) – in ein bicyclisches Olefin-monosulfonat (29) überzuführen und dieses als Substrat in einer Solvolysereaktion zu benutzen, in der Hoffnung, daß sich die π -Elektronen der Doppelbindung an der Reaktion beteiligen würden und eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen Ring und



Seitenkette zustande käme. In der Literatur fanden sich mehrere Beispiele solch eines π -Wegs zu polycyclischen Systemen; dasjenige, das unserem Fall am meisten ähnelte, stammte von Raber, Kane und Schleyer^[5]:

Das ungesättigte bicyclische Tosylat (31) – ein carbocyclisches Analogon des Olefin-sulfonats (29) – ergab bei der

Hydrolyse in 80proz. wäßrigem Aceton bei 25°C 95 % 2-Adamantanol (32), daneben 5 % 2-Adamantyl-tosylat (33), wobei die Reaktion 10⁴mal so schnell ablief wie die Solvolyse der entsprechenden gesättigten Verbindung unter sonst ähnlichen Bedingungen. Ein weiteres, noch erstaunlicheres Zeichen der Neigung der ungesättigten Verbindung (31) zur Cyclisierung war ihr spontaner Übergang (in Deuterochloroform bei 6°C) in 2-Adamantyl-tosylat (33).

Wie schon erwähnt, ist die Geometrie des Olefinmesylats (29) derjenigen des Substrats (31) sehr ähnlich, sogar einschließlich der für eine Reaktion mit der Doppelbindung günstigen Orientierung der Seitenkette. Infolgedessen sollte selbst hier eine Beteiligung des π -Systems an der Solvolyse zu erwarten sein. Offen war jedoch die Frage, wie die beiden Sauerstoffatome die Geschwindigkeit der Solvolyse beeinflussen würden, und welches der doppelt gebundenen Kohlenstoffatome sich in (29) an der neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung beteiligen würde. Besonders die letzte Frage war für unsere Pläne wichtig.

Der in Schleyers Arbeit beschriebene Fall ist ein Beispiel dafür, daß in der carbocyclischen Chemie das spannungsfreie Adamantansystem bevorzugt ist; die ausschließliche Bildung von 2-Adamantyl-Derivaten ließ annehmen, daß – ungeachtet der sterischen und polaren Effekte der beiden Sauerstoffatome in unserem Substrat – Dioxa-adamantan (30) eine spannungsfreie Verbindung und somit ein potentielles Solvolyseprodukt von (29) sein würde.

Natürlich wäre eine so gerichtete Bindungsbildung in keiner Weise ideal für unser Vorhaben, da die Seitenkette in der Schlüsselverbindung (2c) an dasjenige Kohlenstoffatom gebunden sein sollte, das dem sauerstofftragenden Ringglied am nächsten steht, aber es gab wiederum Beispiele aus der carbocyclischen Chemie, wie man ein 2-Adamantyl-Derivat in Protoadamanten umwandeln konnte, d. h. in ein carbocyclisches Analogon des in unserer Synthese vorgesehenen tricyclischen Olefins (26).

Außerdem konnten wir erwarten, daß der induktive Effekt des Sauerstoffs in Allylstellung zur Doppelbindung im Olefinmesylat (29) die bei der carbocyclischen Verbindung (31) beobachtete Art der Addition in die von uns gewünschte Richtung umkehren würde, indem er die π -Elektronen an das näher liegende Kohlenstoffatom der Doppelbindung heranziehen und seine Nucleophilie so erhöhen würde. Dieser Effekt sollte auch das sonst stereochemisch bevorzugte 2-Adamantyl-Kation destabilisieren und zum gleichen Ergebnis führen, nämlich zur Bildung des Dioxa-protoadamantyl-alkohols (25).

Wir wollen uns nun wieder der experimentellen Wirklichkeit zuwenden. Dieses Mal ließen sich die geplanten Reaktionen glatt durchführen: Das bicyclische Dimesylat (28), das in hoher Ausbeute entstehende Produkt des Diols (21) mit überschüssigem Mesylchlorid in Pyridin, ergab beim Behandeln mit basischen Reagentien unter verschiedenen Bedingungen das gewünschte Olefinmesylat (29) in gleichmäßig guten Ausbeuten.

Hier ist eine kleine praktische Anmerkung am Platz. Für diese Eliminierung probierten wir eine Vielzahl von Basen aus, zuerst so ausgesallene wie DBU in Dimethylsulfoxid oder Tetrabutylammoniumfluorid in Dimethylformamid, um schließlich herauszufinden, daß Kaliumhydroxid in Isopropanol die Reaktion genausogut ermöglichte, und daß fünfminütiges Erhitzen unter Rückfluß mit diesem billigen Reagens

die Verbindung (29) in einfacher Weise und ausgezeichneter Ausbeute ergab.

Die erste Solvolyse des Olefinmesylats (29) in siedendem wäßrigem Kaliumcarbonat – ein einfacher, aber mit viel Spannung verfolgter Versuch – erfüllte bereits unsere Erwartungen: Es war erfreulich, das schön kristalline Dioxa-protoadamantan (25) als weit überwiegendes Hauptprodukt der Reaktion zu isolieren. Eine genauere Analyse ergab später ungefähr 5–8 % des weniger erwünschten, isomeren Dioxa-adamantan (30) im Rohprodukt; die Aktivierungsenergien der miteinander konkurrierenden Ringschluß-Prozesse unterschieden sich also nur wenig. Die Anwesenheit des Isomers (30) verursachte aber keine Komplikationen; es konnte während der folgenden Schritte leicht entfernt werden.

Dioxa-protoadamantan (25) war schon die zweite chirale Verbindung unserer Sequenz – die erste war d. s. Olefinmesylat (29) – sie war jedoch die erste, die sich für eine Trennung in die optischen Antipoden eignete. Zu diesem Zweck wurde der racemische Alkohol in ein Gemisch der diastereomeren Ester der (+)-Ketopinsäure übergeführt, aus dem das weniger lösliche (–)-Diastereomer nach mehrfachem Umkristallisieren aus Ethylacetat in reiner Form mit 78 % Ausbeute erhalten werden konnte. Der positive Cotton-Effekt, den das entsprechende Keton zeigte, bewies, daß der linksdrehende Alkohol, der aus dem oben erwähnten Ester-Diastereomer durch alkalische Hydrolyse erhalten wurde, die in Formel (25) gezeigte absolute Konfiguration hatte. Es war die Konfiguration, die wir für die Synthese von natürlichem PGF_{2 α} brauchten. (Von dieser Stufe an wurde die Synthese zweigleisig versucht, sowohl mit racemischem als auch mit optisch aktivem Material.)

Der tricyclische Alkohol (25) wurde durch zwei einfache Reaktionen – Mesylierung und Eliminierung mit KOH in Isopropanol – in mehr als 88 % Gesamtausbeute in das entsprechende Olefin [Dioxa-protoadamanten (26)] übergeführt. An dieser Stelle wird man zugeben müssen, daß die Korrektur des ursprünglichen Schemas mehr als nur eine Notlösung war: Sie kürzte den Weg zu (25) um einen Schritt ab; außerdem waren die Ausbeuten aller Stufen bis zur ungesättigten Verbindung (26) hin ausgezeichnet.

3.3. Die geplante Ringkontraktion des Dioxa-protoadamantens (26) zu (2c)

Das tricyclische Olefin (26) erwies sich als eine chemisch sehr interessante Verbindung; nicht alle seine Reaktionen waren jedoch erwünscht oder nützlich für die geplante Ringkontraktion zu (2c). So zeigte sich das offensichtlich gespannte cyclische Acetalsystem von (26) extrem säureempfindlich. Wäßrige oder alkoholische Säuren öffneten schon in Spurenkonzentrationen das tricyclische System unter Bildung des bicyclischen Hydroxy-halbacetals (34), R = H, bzw. der Hydroxy-acetale (34), R = Alkyl.

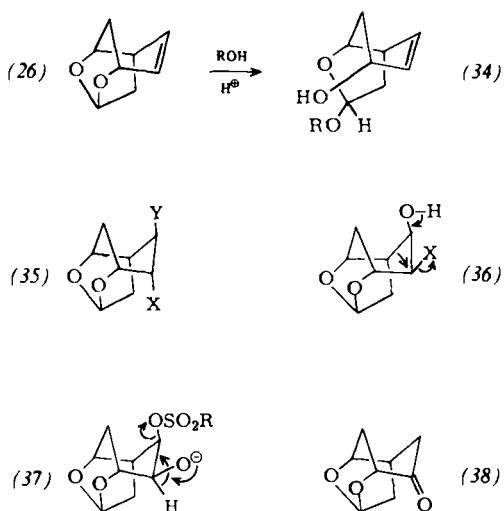
Mit Säuren, aber in Abwesenheit von hydroxylgruppenhaltigen Reagentien, bildete sich sofort ein unlösliches Polymer, offensichtlich über einen ähnlichen Mechanismus. Diese ausgeprägte Labilität gegenüber Säuren war sicherlich einer der Gründe, warum eine „direkte“ Ringkontraktion des tricyclischen Olefins (26) mit Thalliumsalzen unter verschiedenen Bedingungen fehlschlug.

Eine Anzahl elektrophiler Reagentien wie Brom, Bromnitrat, Iodazid, Dichlorurethan etc. addierten sich an die Doppelbindung des Dioxa-protoadamantens (26), die meisten davon

hoch stereo- und regiospezifisch, unter Bildung von diaxialen Produkten der allgemeinen Struktur (35).

Die Bevorzugung diaxialer Produkte, so verständlich sie war, begünstigte jedoch keinesfalls die geplante Ringkontraktion. Wie an vielen Beispielen erhärtet ist, kann eine Kontraktion eines 1,2-disubstituierten Cyclohexans nur stattfinden, wenn die Abgangsgruppe äquatorial und damit antiperiplanar zur wandernden Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung steht.

Von den Additionsreaktionen, die wir ausprobieren, ergab nur eine einzige ein in dieser Hinsicht Hoffnung erweckendes Addukt. Die Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid lieferte das kristalline *cis*-Diol (36), $X=OH$, in der annehmbaren Ausbeute von etwa 55%.



Man konnte erwarten, daß bei der Behandlung mit einem Äquivalent eines Sulfonylchlorids nur die äquatoriale Hydroxylgruppe dieses Diols reagieren würde, und zwar unter Bildung eines Produkts (36), $X=OSO_2R$, das sich in idealer Weise zur Eliminierung unter Ringkontraktion eignen müßte.

Der erste Teil dieses Plans war leicht zu verwirklichen: Selbst mit einem Überschuß von Brosylchlorid in Pyridin bildete sich nur das äquatoriale Monobrosylat (36), $X=OSO_2C_6H_4Br$, in ausgezeichneter Ausbeute. Als die Verbindung jedoch in siedendem wäßrigem Glyme in Gegenwart von Kaliumcarbonat solvolysiert oder mit Kalium-*tert*-butanolat in *tert*-Butanol behandelt wurde, bekam man statt des erwünschten (2c) ein recht unerwartetes Produkt: das tricyclische Cyclohexanon-Derivat (38).

Was konnte hier geschehen sein? In der angestrebten, stereochemisch durchaus plausiblen Ringkontraktion würde sich beim Ablösen der Brosylat-Gruppe an dem sie tragenden Kohlenstoffatom vorübergehend eine positive Ladung ausbilden; dieses kationische Zentrum würde aber durch den negativen induktiven Effekt des benachbarten Acetal-Sauerstoffs destabilisiert [ein Effekt, dem wir bereits bei der bevorzugten Bildung unseres Dioxa-protoadamantans (25) begegnet sind]. Darum blieb offenbar die Ringverengung aus, und stattdessen kam eine ungewöhnliche, wenn auch nicht völlig unbekannte Reaktion zum Zuge, nämlich der Sulfonyl-Transfer von einem Sauerstoffatom auf das andere. Bei dem so gebildeten isomeren Brosylat (37) (als Anion gezeichnet) spielte der oben erwähnte induktive Effekt keine hemmende Rolle mehr; durch Eliminierung der Sulfonatgruppe sowie Hydridverschiebung von der antiperiplanaren Stellung entstand das Keton

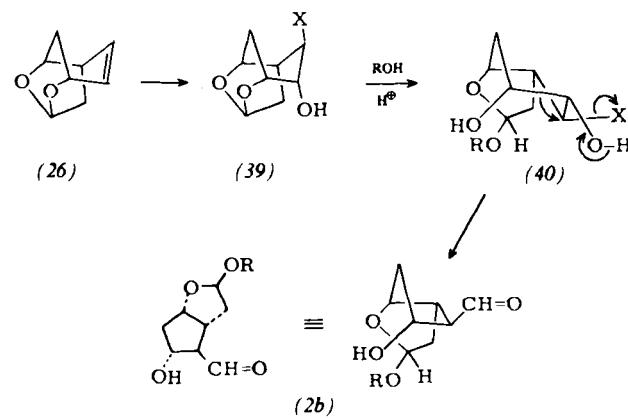
(38). Es war auch denkbar, daß die Erhöhung der sterischen Spannung ein weiterer für die Ringkontraktion ungünstiger Faktor war.

Faßt man die experimentellen Befunde an dieser Stelle zusammen, so erscheint das tricyclische Olefin (26) als völlig ungeeignetes Zwischenprodukt. Alle seine charakteristischen Eigenschaften wie sterische Spannung, destabilisierende polare Effekte, Säurelabilität, Bevorzugung diaxialer Addukte schienen gegen unsere Pläne zur Ringkontraktion zu wirken.

4. Der Aldehyd (2b) als Schlüsselverbindung

Wenn wir trotz allem Gesagten (26) als Zwischenprodukt nicht aufgeben wollten, mußten wir wieder einmal einen Ausweg suchen. Das folgende oder ein ähnliches Schema schien eine Lösung des Problems zu bringen.

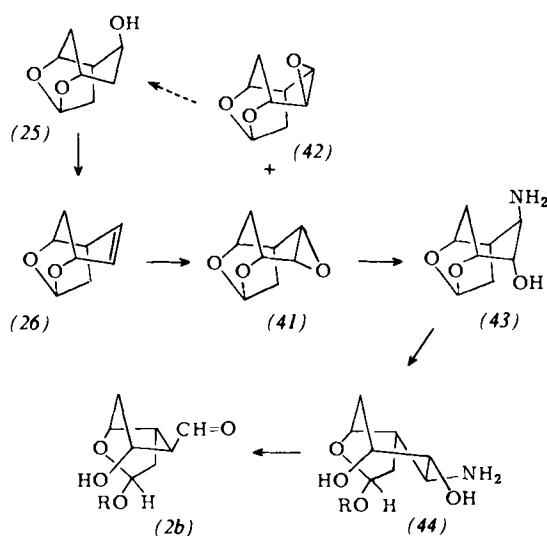
Man brauchte ein diaxiales Produkt der allgemeinen Formel (39), worin X entweder eine gute Abgangsgruppe oder eine Funktion bedeutet, die sich leicht in eine gute Abgangsgruppe umwandeln läßt. Aus Molekülmodellen und experimentellen Hinweisen an Modellverbindungen ging hervor, daß der Cyclohexanring, der im ursprünglich starren System (39) in die Bootform gezwungen war, nach Öffnen des tricyclischen Gerüsts die weitaus bevorzugte Sesselform annehmen würde, wobei die beiden Substituenten (X und OH) in die äquatorialen Positionen umklappen würden. Eine solche Ringöffnung durch säurekatalysierte Alkoholyse ist in Abschnitt 3.3 im Zusammenhang mit dem tricyclischen Olefin (26) erwähnt worden.



Danach könnte die Gruppe X unter gleichzeitiger Wanderung der antiperiplanaren Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Ring eliminiert werden, wobei ein Cyclopentancarbaldehyd mit der Aldehydgruppe in *trans*-Stellung zu den anderen drei Substituenten entstehen würde; mit anderen Worten: es würde sich (2b) bilden, eine ausgezeichnete Schlüsselverbindung, die wir schon vorher in Erwägung gezogen hatten. Auf diese Weise würden die unserem früheren Plan im Wege stehenden Eigenschaften des tricyclischen Olefins (26), d. h. die Bildung diaxialer Addukte, die leicht ablaufende säurekatalysierte Spaltung und die Tendenz, die Ringspannung eher zu verringern als zu vergrößern, alle zu unserem Vorteil verwendet. Die nächsten Abschnitte zeigen, wie diese Idee in die Tat umgesetzt wurde.

Wenn man das tricyclische Olefin (26) bei Raumtemperatur mit einer methanolischen Lösung von Benzonitril und Wasser-

stoffperoxid in Gegenwart von festem Kaliumhydrogencarbonat^[6] behandelte, ging es in ein Gemisch von zwei kristallinen stereoisomeren Epoxiden über, von denen das gewünschte *endo*-Isomer (41) vorherrschte. Da das *exo*-Epoxid (42) durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid leicht abgetrennt und nach Reduktion mit Lithiumtetrahydridoaluminat über den tricyclischen Alkohol (25) in die Synthese zurückgeführt werden konnte, bedeutete seine Bildung keinen nennenswerten Materialverlust. Interessanterweise kehrt sich bei der Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoësäure in Dichlormethan oder in Chloroform das Verhältnis der beiden Epoxide um, d. h. es entsteht vor allem das unerwünschte *exo*-Isomer (42).



Das *endo*-Epoxid (41) wurde dann in konzentriertem wäßrigem Ammoniak zwei Stunden auf 100°C erhitzt. Infolge der starren Konformation des Substrats wurde der Epoxidring regiospezifisch geöffnet; es entstand als einziges Produkt der kristalline, diaxiale Aminoalkohol (43) in über 90 % Ausbeute.

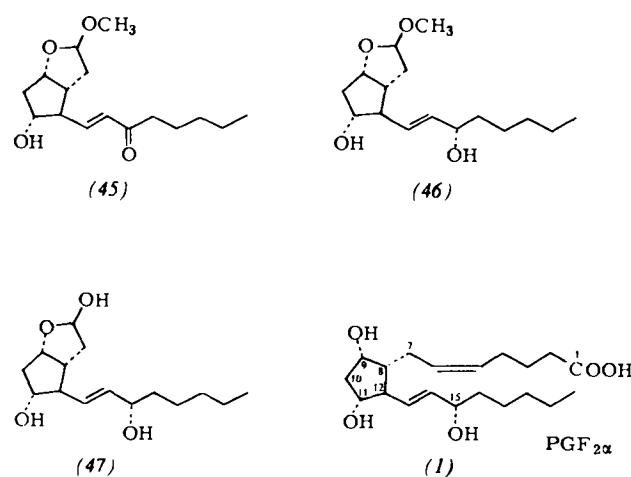
Wenn eine Lösung von (43) in überschüssiger methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt wurde, begann alsbald die Ausfällung eines kristallinen Hydrochlorids, das schließlich in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Elementaranalyse und spektrales Verhalten standen mit der Struktur des bicyclischen Amino-acetal-diols (44), R = CH₃, in Einklang. Ein starker Anstieg der vicinalen Kopplungskonstante zwischen den Wasserstoffatomen an den beiden Kohlenstoffatomen, die die OH- und die NH₂-Gruppe trugen [von J ≈ 0 in (43) auf J = 11 Hz in (44)], war ein überzeugender Beweis für die erwartete Konformationsänderung; beide Wasserstoffatome waren von der äquatorialen in die axiale Position übergegangen.

Als angenehme Folge dieser Konformationsänderung lief der nächste Schritt in der erwarteten Weise ab: die Diazotierung des in verdünnter wäßriger Essigsäure (mit etwas Natriumacetat) gelösten Hydrochlorids von (44) mit überschüssigem Natriumnitrit lieferte die gewünschte Schlüsselverbindung (2b) in Ausbeuten von 80–85 %. Leider, wenn auch nicht gerade überraschend, war dieses entscheidende Zwischenprodukt unserer Prostaglandin-Synthese die einzige nichtkristalline Verbindung der bisherigen Reaktionsfolge und als recht instabiler β -Hydroxyaldehyd für eine weitere Reinigung kaum geeignet. Jedoch bestätigten spektrale und chemische Eigenschaften eindeutig seine Struktur.

Der Acetal-aldehyd (2b) erfüllte unsere Erwartungen als nützliches Zwischenprodukt der Prostaglandin-Synthese. So bildete sich beim Erhitzen mit 1-(Triphenyl- oder 1-(Tributylphosphoranylid)-2-heptanon in Glyme auf 60°C ein kristallines, ungesättigtes Keton in Ausbeuten von 75–79 %; seine Elementaranalyse und alle spektralen Befunde deuteten auf die Struktur (45) hin. Das Keton wurde mit Zinktetrahydridoborat zu einem etwa äquimolaren Gemisch aus dem Diol (46) und dessen 15 β -Epimer (Prostaglandin-Numerierung) reduziert. Beide Isomere wurden durch Säulenchromatographie voneinander getrennt und das unerwünschte β -Epimer durch Oxidation mit Mangandioxid zum Enon (45) in den Prozeß zurückgeführt.

Die beiden epimeren Diole wurden durch spektrale Daten und durch die schön kristallinen und gut analysierbaren Bis-*p*-nitrobenzoate charakterisiert. Die racemischen Diole hatten *Corey* und *Noyori*^[7] bereits 1970 in einer völlig anderen Reaktionsfolge synthetisiert und das 15 α -Epimer (46) in DL-PGF_{2 α} übergeführt.

Wir übernahmen das Verfahren dieser Autoren für die letzten beiden Schritte und hydrolysierten zuerst die Acetalfunktion von (46) mit verdünnter Salzsäure in wäßrigem Acetonitril (oder Glyme) zum Halbacetal (47). Als wir das rohe Halbacetal bei 50°C mit überschüssigem ω -(Triphenylphosphoranylid)-pentanoat in Dimethylsulfoxid behandelten, bekamen wir das racemische, oder – falls von optisch aktivem Material ausgegangen worden war – das rechtsdrehende Prostaglandin F_{2 α} (1) in Ausbeuten von ca. 80 %. Sowohl das spektrale und chromatographische Verhalten als auch die optische Rotation der rechtsdrehenden Verbindung stimmten mit den veröffentlichten Daten für DL- und für natürliches PGF_{2 α} überein.



So konnte nach knapp einem Jahr angestrengter Arbeit das Ziel, die Synthese von Prostaglandinen, erreicht werden. Wie dieser Bericht zeigt, war der Weg nicht immer gerade und eben. Jedoch die richtige Wahl der C₈-Verbindungen vom Typ (2) als Schlüsselverbindung, die in der Konzeption der Synthese liegende Flexibilität und die konsequente und schöpferische Anpassung der Pläne an neue experimentelle Erfahrungen machten schließlich die Synthese möglich, ohne irgendwelche der angestrebten Gesichtspunkte zu opfern: eine hohe Stereospezifität, eine geringe Zahl von Syntheseschritten, das Vermeiden besonderer Schutzmaßnahmen, die Verwendung einfacher, leicht zugänglicher Ausgangsmaterialien und

Reagentien sowie die Anwendung einfacher, leistungsfähiger und leicht ausführbarer Reaktionen.

Eingegangen am 18. März 1975,
in gekürzter Form am 9. April 1975 [A 106]
Übersetzt von Prof. Dr. Harold Rüdiger, Würzburg

[1] R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter u. J. K. Whitesell, J. Am. Chem. Soc. 95, 6853 (1973).

- [2] J. E. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf u. W. Huber, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969).
[3] J. P. Wibaut u. F. L. J. Sixma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 73, 797 (1954).
[4] A. Misra, T. Osa u. T. Ueno, Nippon Kagaku Zashi 88, 1184 (1967).
[5] D. J. Raber, G. J. Kane u. P. v. R. Schleyer, Tetrahedron Lett. 1970, 4117.
[6] G. B. Payne, Tetrahedron 18, 763 (1962).
[7] E. J. Corey u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. 1970, 311.

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vor dringliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

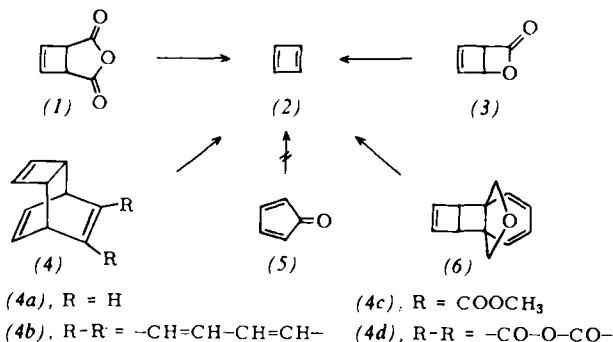
Cyclobutadien – ein quadratisches Singulett-Molekül? [1][**]

Von Günther Maier, Hans-Georg Hartan und Tugmac Sayrac^[*]

Die Matrix-Isolier-Technik, zunächst erfolgreich eingesetzt beim Studium alkylsubstituierter Cyclobutadiene^[2], gestattet es auch, den unsubstituierten Grundkörper (2) monomer zu erfassen und spektroskopisch zu untersuchen. Ausgehend vom Corey-Lacton (3) ist es Krantz^[3] und Chapman^[4] gelungen, (2) in einer Argon-Matrix bei 8 K zu erzeugen und sein IR-Spektrum zu messen. Masamune^[5] hat den Ether (6) und wir^[6] haben das Anhydrid (1) in organischen Gläsern bei 77 K photochemisch gespalten und ebenfalls auf die Bildung von monomerem Cyclobutadien geschlossen.

Aus der Zahl der beobachteten IR-Banden [eine quadratische Geometrie (D_{4h}) erlaubt vier, eine rechteckige (D_{2h}) sieben

IR-aktive Schwingungen] wird eine quadratische Struktur für (2) gefordert. Dagegen steht, daß nach den meisten theoretischen Berechnungen quadratisches Cyclobutadien einen Triplet-Grundzustand besitzen und der Energieinhalt in der Reihe RS (rechteckiges Singulett), QT (quadratisches Triplet), QS (quadratisches Singulett) zunehmen soll. Das chemische Verhalten von (2) spricht im Gegensatz dazu für ein Singulett-Molekül. Aufgrund von MINDO/3-Rechnungen bietet Dewar^[7] folgenden Weg aus dem Dilemma an: Bei der Photospaltung von (3) soll (2) in einem angeregten Triplet-Zustand entstehen und, bedingt durch eine Barriere von 3.5 kcal/mol für den Übergang von QT- in RS-Cyclobutadien, unter Matrixbedingungen beständig sein.



Wir zeigen in dieser Mitteilung, daß die Interpretation der IR-Spektren von (2) modifiziert und bei der Diskussion der Eigenschaften von Cyclobutadien dessen Tendenz zur Komplexbildung berücksichtigt werden muß.

Belichtet man das Anhydrid (1) in einer Argon-Matrix bei 7 K mit einer Hg-Niederdrucklampe, so beobachtet man im wesentlichen das gleiche IR-Spektrum^[3, 4] wie bei der Photofragmentierung von (3). Ein Unterschied ist jedoch augenfällig: Die Bande bei 1240 cm⁻¹ ist jetzt in ein Dublett (1237, 1241 cm⁻¹) aufgespalten (Tabelle 1).

Macht dieser Befund bereits stutzig, da mehr Banden auftreten als für eine einzige D_{4h} -Spezies zulässig wären, so geben die Ergebnisse der Photofragmentierung von Verbindungen des Typs (4) noch mehr Anlaß zur Skepsis. Während die Kohlenwasserstoffe (4a) und (4b) photostabil sind, werden der Ester (4c) und das Anhydrid (4d) bei der Bestrahlung (Argon, 7 K, 254 nm) gespalten. In den IR-Spektren sind nur kleine Mengen an Cyclobutadien (1240, 570 cm⁻¹) zu entdecken. Trotzdem ist erkennbar, daß eine „Cyclobutadien-Bande“ bei 653 cm⁻¹ fehlt. Die gleiche Besonderheit zeigt das IR-Spektrum, das man bei analoger Photospaltung des Ethers (6)^[8]

[*] Prof. Dr. G. Maier und Dipl.-Chem. H.-G. Hartan
Fachbereich Chemie der Universität
Lahnberge, 3550 Marburg

Prof. Dr. T. Sayrac
Middle East Technical University Ankara
(Gastaufenthalte in Marburg: 1972, 1973 und 1975)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der BASF AG unterstützt. Fr. U. Stanier sind wir für experimentelle Hilfe zu Dank verpflichtet.