

## Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-one: Photochemisch hergestellte Bausteine zur enantiospezifischen Totalsynthese cyclopentanoider Naturstoffe

Von Martin Demuth\* und Kurt Schaffner\*

*Professor Oskar Jeger zum 65. Geburtstag gewidmet*

Bi- und tricyclopentanoide Naturstoffe stehen seit einigen Jahren als Zielstrukturen im Vordergrund des Interesses präparativ arbeitender Chemiker. Mangels abwandelbarer Synthesemethoden wurden bisher meist nur produktbezogene Einzellösungen erreicht, wobei in der Regel racemische Endstufen erhalten wurden. Das hier vorgestellte neue Konzept geht von einem einfachen Grundbaustein, dem Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on, aus und erschließt erstmals einen enantiospezifischen Zugang zu verschiedenen cyclopentanoiden Verbindungen. Das Tricyclooctanon ist in hoher Ausbeute aus Benzol erhältlich; dabei ist die Triplett-sensibilisierte Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung von Bicyclo[2.2.2]octanon die photochemische Schlüsselreaktion. Racematspaltungen können problemlos auf der Bicyclooctanon-Stufe vorgenommen werden. Die strukturellen Eigenschaften des Tricyclooctanons erfüllen die Anforderungen an einen zentralen Synthesebaustein: Isomerisierungs- und Aufbaureaktionen lassen sich in hohen Ausbeuten regio- und stereoselektiv ausführen. Erste abgeschlossene Anwendungsbeispiele, Totalsynthesen von Boschnialacton, Allodolicholacton, Irido- und Isoiridomyrmecin sowie von *O*-Acetyl-loganinaglucon, und erfolgversprechende Ansätze zur Synthese von Coriolin, von 6a-Carbaprostacyclin und Homologen sowie von 9,11-Dehydroöstron demonstrieren das einzigartige Synthesepotential des Tricyclooctanons für Totalsynthesen polycyclopentanoider Verbindungen.

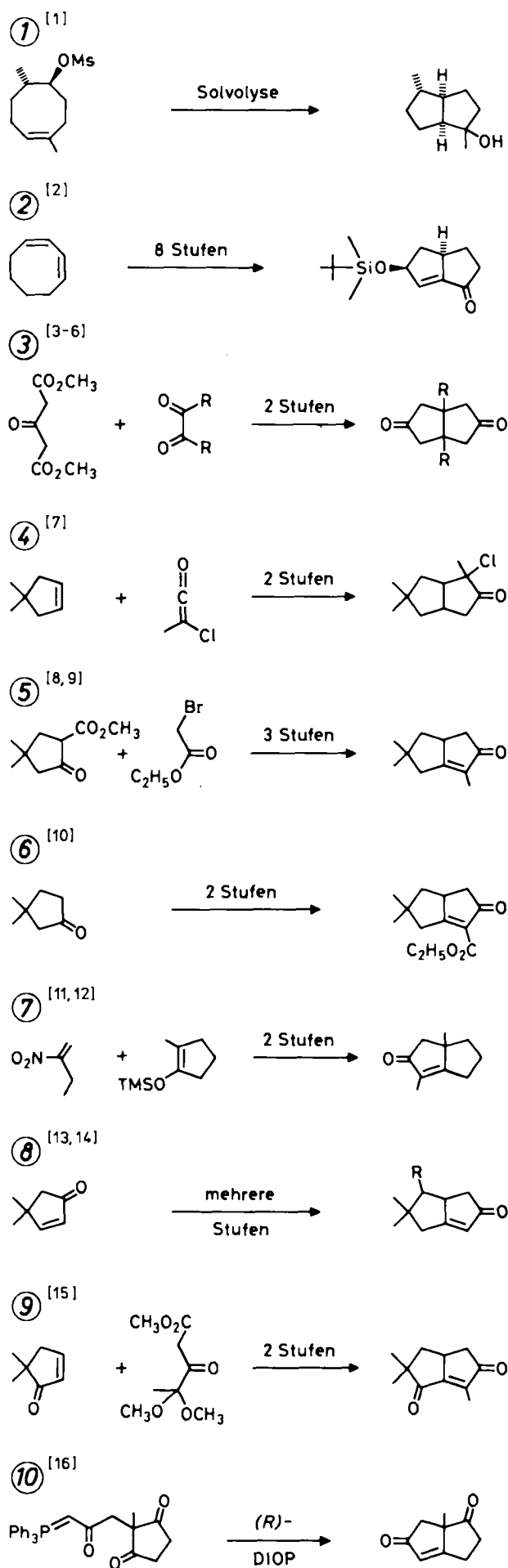
### 1. Einleitung

In letzter Zeit sind bemerkenswert viele Naturstoffe isoliert worden, die zur Verbindungsgruppe mit cyclopentanoidem Kohlenstoffgerüst zählen. Für mehrere sind pharmakologisch interessante biologische Wirkungen nachgewiesen worden. Zu diesem Anreiz zur Herstellung solcher Substanzen gesellt sich das Problem, einen allgemeinen Syntheseweg für bi- und tricyclopentanoide Verbindungen zu finden und diese selektiv zu funktionalisieren. Dieses Synthesegebiet ist erst verhältnismäßig wenig entwickelt,

steht aber seit einigen Jahren im Vordergrund des Interesses vieler präparativ arbeitender Chemiker.

Im Schema 1 ist eine charakteristische Auswahl von Zwischenstufen und Bausteinen zusammengestellt, die bisher bei Synthesen cyclopentanoider Verbindungen verwendet worden sind. Es fällt auf, daß es generell an Bausteinen sehr vielseitiger Verwendbarkeit mangelt und daß lediglich racemische Endstufen entstehen – mit Ausnahme des Einzelfalles ⑩, bei dem ein allerdings noch nicht befriedigender Enantiomerenüberschuß erzielt wurde. Es ist im Zusammenhang mit ⑩ anzumerken, daß eine Robinson-Anellierung, die für Sechsring-Systeme mit chiralen Basen hohe Enantioselektivitäten ermöglicht, für Fünfring-Derivate nicht anwendbar ist<sup>[17]</sup>.

[\*] Dr. M. Demuth, Prof. Dr. K. Schaffner  
Max-Planck-Institut für Strahlenchemie  
Stiftstraße 34–36, D-4330 Mülheim a. d. Ruhr



Auf den Wegen ① und ② wurden Bicyclo[3.3.0]octan-Derivate durch transannulare Reaktionen an achtgliedrigen Ringen hergestellt<sup>[1,2]</sup>. Die Kondensation ③<sup>[3]</sup> von Keto-glutarsäureester wurde beispielsweise mit Biacetyl ( $R=CH_3$ ) und mit Glyoxal ( $R=H$ ) zur Synthese von ( $\pm$ )-Gymnomitrol<sup>[4]</sup> bzw. von 6a-Carbaprostacyclin<sup>[5]</sup> durchgeführt<sup>[6]</sup>. Mit einer [2+2]-Ketenaddition und einer anschließenden Erweiterung des Vierringes ④ wurde ein Zugang zu ( $\pm$ )-Hirsuten erschlossen<sup>[7]</sup>. In weit zahlreicheren Fällen dienten Enone und Endione als Bausteine. So wurden neben ( $\pm$ )-Hirsuten<sup>[8]</sup> (über ⑤<sup>[9]</sup>) auch ( $\pm$ )-Pentalenolactone (über ⑥<sup>[10]</sup>), ( $\pm$ )-Isocomen<sup>[11]</sup> (über ⑦<sup>[12]</sup>), ( $\pm$ )-Quadron (über ⑧,  $R=CHCH_2$ <sup>[13]</sup>,  $R=CH_2CH_2Br$ <sup>[14]</sup>) und ( $\pm$ )-Coriolin (über ⑨<sup>[15]</sup> und ⑩<sup>[16, 18]</sup>) synthetisiert.

Bereits die Beispiele in Schema 1 illustrieren, stellvertretend für zahlreiche weitere Arbeiten<sup>[19-23]</sup>, die allgemeine Tendenz, sich lediglich auf produktbezogene Einzellösungen zu beschränken. Ein weiterreichendes Konzept, das ausgehend von einem zentralen Reaktionstyp für verschiedene Verbindungsklassen anwendbar ist, steht nur mit dem Aufbau ⑩ zur Verfügung.

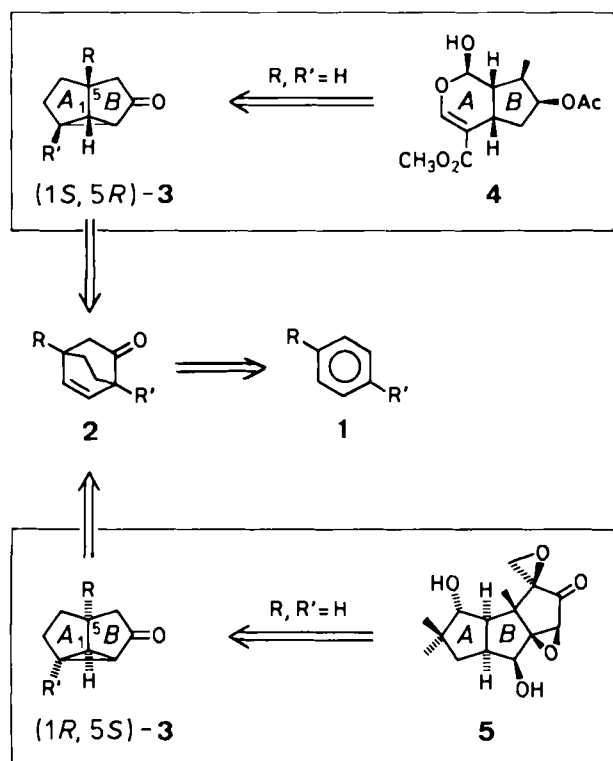
## 2. Das Konzept

Das im folgenden beschriebene Konzept eröffnet als erstes einen enantiospezifischen Zugang zu den verschiedenen Strukturvarianten der cyclopentanoiden Naturstoffe. Zu diesem Vorteil kommt noch hinzu, daß das neue Syntheseprinzip<sup>[24-28]</sup> den in der Einleitung erwähnten Methoden auch hinsichtlich der Flexibilität im Aufbau des Substitutionsmusters überlegen ist. Es beruht auf der Verwendung von Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-onen 3 (siehe Schema 2 und Tabelle 1) als Synthesebausteine; diese sind leicht aus den aromatischen Ausgangsmaterialien 1 zugänglich. Der Schlüsselschritt ist dabei die photochemische Umlagerung der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketone 2. Das Ziel war, mit den Photoprodukten 3 möglichst einfache, bereits in *beide* Enantiomere getrennte Bausteine bereitzustellen, um über das jeweils geeignetste konfigurative Ensemble zu verfügen. Die strukturellen Merkmale dieser Tricyclooctanone verheißen eine Vielfalt möglicher Aufbaureaktionen mit weitgehender, voraussagbarer Regio- und Stereoselektivität. Schema 2 illustriert an zwei Beispielen die Grundzüge der Retrosynthese cyclopentanoider Naturstoffe anhand des dargelegten Konzepts.

## 3. Herstellung der Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-one

Die Tricyclooctanone 3 lassen sich problemlos und in hohen Ausbeuten aus billigen Grundchemikalien gewinnen. In Tabelle 1 sind die bisher durchgeführten Synthesen von Verbindungen dieses Typs zusammengefaßt. Im Anschluß an die Birch-Reduktion der Arene wurden die 1,4-Cyclohexadiene 7 im Eintopfverfahren durch Erhitzen in Gegenwart katalytischer Mengen von Hydrochinon in situ

◀ Schema 1. Ausgewählte Beispiele von Schlüsselschritten in Synthesen cyclopentanoider Verbindungen (siehe auch Schema 3). TMS=Trimethylsilyl; DIOP=*P,P'*-[2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-bis(methylen)]bis(diphenylphosphan).

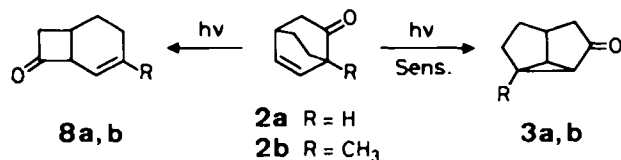


Schema 2. Retrosynthesen unter Einbeziehung von Tricyclo[3.3.0.0.2]octan-3-on **3a**: 6-O-Acetyl-loganinaglucon **4** aus (1*S*,5*R*)-**3a** und Coriolin **5** aus (1*R*,5*S*)-**3a**.

zu den 1,3-Dienen isomerisiert und diese direkt an 2-Chloracrylonitril addiert. Erwartungsgemäß gelang die Diels-Alder-Addition an die substituierten Diene mit ho-

her Regioselektivität. Einzig für die Synthese von **3a** wurde das kommerziell erhältliche 1,3-Cyclohexadien **6** verwendet; es wurde mit Acrylonitril umgesetzt, und das Addukt wurde anschließend chloriert.

Givens et al.<sup>[30]</sup> haben für **2a** schon vor Jahren die allgemein für  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Ketone charakteristischen<sup>[34]</sup> photochemischen Umlagerungen beschrieben: eine 1,3-Acylverschiebung unter Bildung des Cyclobutanons **8a** bei direkter Lichtanregung, und eine Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung zu **3a** bei Triplett-Sensibilisierung.



Der Reaktionsmechanismus ist in der Folgezeit für andere  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Ketone detailliert aufgeklärt worden<sup>[35-37]</sup>. Die photolytische  $\alpha$ -Spaltung, die zu einem Acyl/Allyl-Diradikal und durch anschließende Rekombination in Allylstellung zum Produkt der 1,3-Acylwanderung führt, erfolgt in den  $n,\pi^*$ -angeregten Singulett- und Triplett-Zuständen des  $\beta,\gamma$ -Enons,  $S_1(n,\pi^*)$  bzw.  $T_2(n,\pi^*)$ , die Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung hingegen ebenso spezifisch im tiefstliegenden Triplett-Zustand  $T_1(\pi,\pi^*)$  (Figur 1). Um eine selektive Bildung des Oxa-di- $\pi$ -methan-Produktes zu gewährleisten, muß daher eine Anregung zu  $S_1$  durch direkte Lichtabsorption des Edukts vermieden werden. Außerdem müssen die Triplettenergien von Enon und Sensibilisator aufeinander abgestimmt sein.  $E_T$  des Sensibilisators soll zwischen  $E_T$  von  $T_1$  und von  $T_2$  des Enons

Tabelle 1. Herstellung von **2a-2e**, **3a-3c** und **9d, e**.

Edukt [a]	Bedingungen der Diels-Alder-Addition und Hydrolyse (Temperatur [°C])		Zwischenstufe <b>2</b> [b]	Bestrahlungsbedingungen	Produkt [b]
	[c] [d]	[e] (25)	 <b>2a</b>	(64%) [29] [f]	 <b>3a</b> (85%) [30-32]
	[g] (150)	[e] (120)	 <b>2b</b>	(87%) [25] [h]	 <b>3b</b> (88%) [25]
	[g] (135)	[i]	 <b>2c</b>	(35%) [j] [h]	 <b>3c</b> (72%)
	[g] (90)	[k]	 <b>2d</b>	(69%) [33] [h]	 <b>9d</b> (61%)
	[l] (100)	[i]	 <b>2e</b>	(55%) [j] [h]	 <b>9e</b> (84%)

[a] Herstellung von **7b-7e** durch Birch-Reduktion ( $\text{Na}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) in 80-95% Ausbeute. [b] Ausbeuten an reinen, über Silicagel chromatographierten Produkten; bezogen auf **6** oder **7** bzw. **2**. [c] Acrylonitril, 2% Hydrochinon. [d]  $\text{PCl}_5$ , Pyridin. [e]  $\text{KOH}$ , Dimethylsulfoxid (DMSO). [f] 1proz. Acetonlösung, 300nm-RUL-Lampe (Rayonet), Quarzgefäß, Raumtemperatur. [g] Chloracrylonitril, 1% Hydrochinon, Toluol. [h] 2proz. Acetonlösung, 0.3 Mol-Äquiv. Acetophenon, 340nm-Licht [25], Raumtemperatur. [i]  $\text{Na}_2\text{S}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , Rückfluß. [j] Ausbeute nicht optimiert. [k]  $\text{Na}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , Rückfluß. [l] Chloracrylonitril.

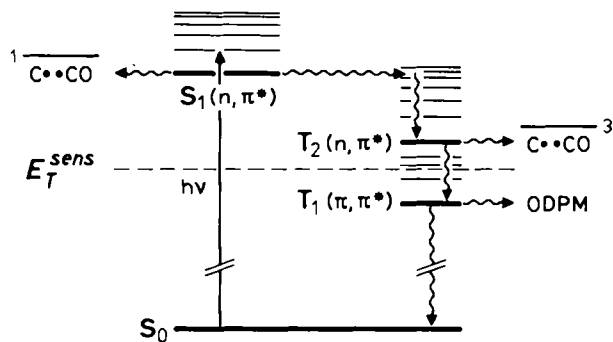


Fig. 1. Energiediagramm der Anregungszustände eines  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons mit der optimalen Einstellung der Triplettenergie des Sensibilisators ( $E_T^{\text{sens}}$ ) für die Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung (ODPM) durch selektive Energieübertragung auf  $T_1$ .

liegen, so daß gezielt nur der tieferliegende Triplett-Zustand angeregt wird.

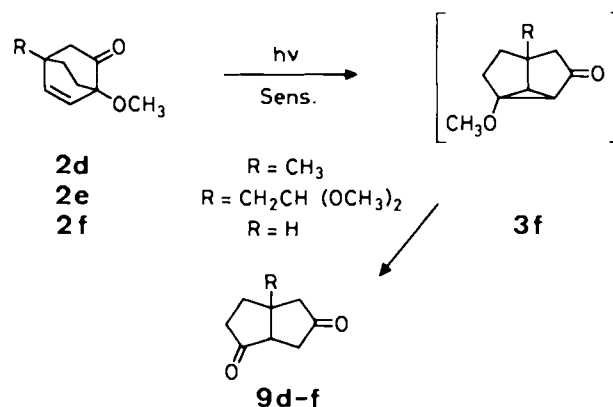
Die ursprünglich erzielte mäßige Ausbeute an **3a** (34% in Aceton mit Licht der Wellenlänge 254 nm<sup>[30]</sup>) konnte durch Optimierung von Konzentration und Anregungswellenlänge erheblich gesteigert werden<sup>[25]</sup>. Die Bestrahlung ( $\lambda = 300$  nm) von einprozentigen Lösungen von **2a** in Aceton, das Lösungsmittel und Sensibilisator zugleich ist, ergibt **3a** routinemäßig in chemischen Ausbeuten von  $\geq 85\%$ . Erst bei höheren Konzentrationen, ab ca. 4% **2a**, beginnt die Bildung von **8a** störend in Erscheinung zu treten. Die Konzentrations- und Wellenlängenabhängigkeit der Bildung von **8a** (bei 1–10proz. Lösungen von **2a** und Wellenlängen von 250–320 nm) läßt den Schluß zu, daß die 1,3-Acylverschiebung ausschließlich auf direkte Restabsorption bei ungenügender Lichtfilterwirkung durch Aceton zurückgeht.

Die Produktverteilung in bestrahlten Acetonlösungen der Methylverbindung **2b** zeigte eine ähnliche Konzentrationsabhängigkeit. Unter den für die Triplett-sensibilisierte Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung von **2a** optimierten Bedingungen wurde aber das unerwünschte Produkt **8b** bereits in beachtlichem Umfang (18%) gebildet. Obwohl die Absorptionsspektren von **2a** und **2b** praktisch deckungsgleich sind, konnte die 1,3-Umlagerung von **2b** durch bloßes Verdünnen der Acetonlösung nicht unterdrückt werden. Erst mit Acetophenon als Triplett-Sensibilisator und  $\lambda > 340$  nm entsteht kein **8b** mehr; allerdings muß mit der anschließenden säulenchromatographischen Trennung von Photoprodukt und Sensibilisator eine zusätzliche Reinigungsoperation in Kauf genommen werden. Das Verfahren mit Acetophenon als Sensibilisator erwies sich dennoch auch für alle anderen 1-substituierten Enone (Tabelle 1) als das vorteilhaftere.

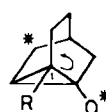
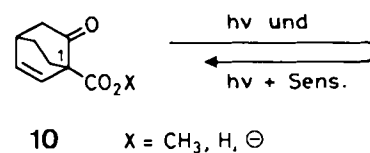
Das analoge photochemische Verhalten der beiden Enone zeigt, daß auch die Bildung von **8b** auf einer direkten Restabsorption beruht. Sie ist hier nicht etwa eine Folge davon, daß zusätzlich das höhere Triplett von **2b** durch Aceton partiell sensibilisiert wird. Der Unterschied in der Produktverteilung muß vielmehr darauf zurückgeführt werden, daß die 1,3-Acylverschiebung beim  $\alpha$ -methylthierten Keton **2b** effizienter ist als bei **2a** (siehe unten).

Die photochemische Umlagerung **2d–2f**  $\rightarrow$  **9d–9f** führt schließlich auf einfachste Weise zu einem in beiden Ringen mit differenzierbaren Ketogruppen ausgestatteten Bi-

cyclo[3.3.0]octan-Gerüst. Im Gegensatz zu **2d** und **2e** war es bei dem schon früher beschriebenen **2f**<sup>[38]</sup> gelungen, in kleiner Menge das zu erwartende Primärprodukt **3f** zu isolieren, dessen Dreiring entweder in einem zweiten photochemischen Schritt oder aber thermisch infolge der Destabilisierung durch die Donor-/Acceptorsubstitution geöffnet wird<sup>[39]</sup>.



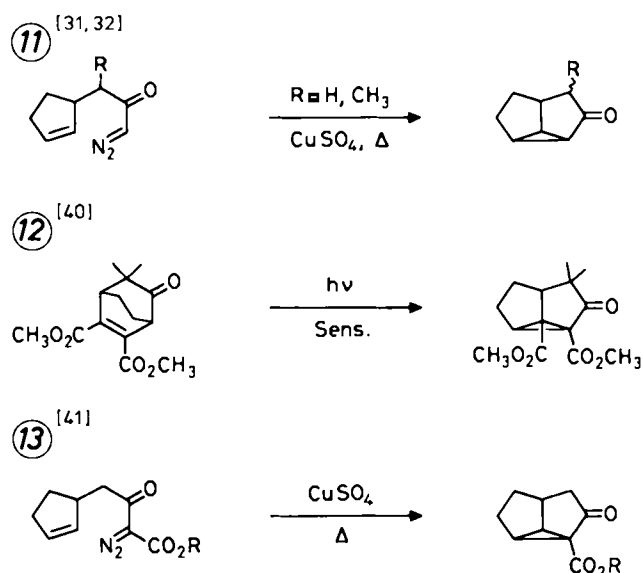
Die in der Tabelle 1 zusammengestellten Beispiele dokumentieren eine beachtliche Anwendungsbreite der Photoumlagerung von Bicyclo[2.2.2]octenonen. Allerdings wurde mit **10** auch ein Verbindungstyp gefunden, der weder durch direkte Bestrahlung ( $\lambda = 300$  nm, Chloroform) noch durch Triplett-Sensibilisierung mit Aceton, Benzol (jeweils  $\lambda \leq 300$  nm) oder Acetophenon (in Aceton,  $\lambda > 340$  nm) zur Reaktion gebracht werden konnte. Vergleicht man die photochemische Reaktivität der untersuchten Ketone, so fällt auf, daß sie qualitativ mit den Elektronendonord- und -acceptoreigenschaften (im Grundzustand) der Brückenkopfsubstituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Ketogruppe (C1)



**11**  $R = \text{Donor } (\text{CH}_3\text{O}, \text{CH}_3, \text{H})$   
oder  
 $R = \text{Acceptor } (\text{CO}_2\text{X})$

korreliert werden kann. Ein reaktionsfördernder Einfluß auf die 1,3-Acylverschiebung durch  $\alpha$ -Donorsubstituenten ist sowohl bei **2b** als auch schon früher z. B. bei 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2(1*H*)-naphthalinon (2-Octalon) und seinen 1-Methyl- und 1,1-Dimethylhomologen festgestellt worden<sup>[34]</sup>, während Untersuchungen an  $\beta,\gamma$ -Enonen mit  $\alpha$ -Acceptorgruppen bisher nicht bekannt sind. Die Hemmung beider Reaktionswege bei **10** beruht möglicherweise darauf, daß die an C1 noch verfügbare Elektronendichte weder für die  $\alpha$ -Spaltung nach  $n,\pi^*$ -Anregung, noch für den Bindungsbruch im Zwischenprodukt **11** ( $R = \text{CO}_2\text{X}$ ;  $\ast = \odot/\odot$  oder  $\oplus/\ominus$ ) der Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung (vgl. dazu Schema 5) ausreicht.

Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on **3a** ist bereits früher über die Diazoketon-Methode hergestellt worden (Schema 3, ⑪)<sup>[31,32]</sup>; dieser Zugang ist aber aufwendiger, und der Schritt ⑪ macht das Verfahren für größere Mengen ungeeignet. Die Vorzüge unseres Konzepts zeichnen sich nicht



Schema 3. Herstellung von Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on **3a** und Derivaten davon nach anderen Methoden.

nur beim Vergleich mit dem älteren Syntheseweg ⑪ ab, sondern sie werden noch deutlicher, betrachtet man neueste Anstrengungen<sup>[41]</sup>, die sich auf den kostspieligeren Zugang ⑬ und eine Strukturvariante mit kleinerem Synthesepotential beschränken. Schließlich ist auch die Reaktion ⑫ zu erwähnen, bei der Yates et al.<sup>[40]</sup> unabhängig von uns die photochemische Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung von Bicyclo[2.2.2]octenon-Derivaten zur Synthese von racemischen Cedren-Verbindungen verwendete.

#### 4. Die Enantiomerentrennung

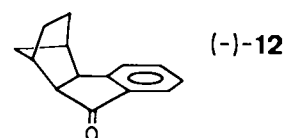
In einem ersten Versuch, das Keton **3a** in optisch aktiver Form herzustellen, wurde die Möglichkeit einer enantioselektiven Energieübertragung untersucht. In Aceton wird eine *höchstmögliche* Quantenausbeute ( $\Phi$ ) der Bildung von **3a** erzielt. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, zeigen der  $\Phi$ -Wert und die Geschwindigkeitskonstante  $k_q$ , mit der die Triplett-Energieübertragung vom Sensibilisator auf **2a** erfolgt, eine ähnliche Abhängigkeit von der Sensibilisatorenergie ( $E_T^{\text{sens}}$ ). Mit abnehmendem  $E_T^{\text{sens}}$ -Wert im Bereich von ca. 69–75 kcal·mol<sup>-1</sup> sinken auch  $\Phi$

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten der Sensibilisatorlöschung durch **2a** und Quantenausbeuten der Bildung von **3a**; Lösungsmittel: Benzol.

Sensibilisator	$E_T^{\text{sens}}$ [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	$\lambda$ [nm]	$\tau^{\text{sens}}$ (exp) [ $\mu$ s] [a]	$k_q$ [b] [mol·L <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	$\Phi_{\text{max}}$ [c]
Aceton [d]	80 [43]	300			1.0 [e]
l-Indanon	75 [43]	353	1.7	$1.0 \cdot 10^8$	
(-)- <b>12</b>	74 [f]	> 340	20	$6.7 \cdot 10^6$ [g]	0.5
Acetophenon	72 [45]	> 340			0.3
		353	58	$7.5 \cdot 10^6$	
Benzophenon	68 [45]	353	36	$7.0 \cdot 10^6$	

[a] Unveröffentlichte Laserpulseexperimente; zur Versuchsanordnung siehe [42]. [b] Berechnet aus der Neigung ( $k_q \cdot \tau^{\text{sens}}$ ) der Stern-Volmer-Diagramme. [c] Reziproke Werte der Schnittpunkte mit der Stern-Volmer-Ordinate [25]. [d] Aceton ist auch das Lösungsmittel. [e] Literaturwert: 0.13 [30]. [f] Geschätzter Wert aus  $E_T^{\text{phosph}}$  in Ether-Isopentan-Ethanol (5:5:2) bei 77 K [44]. [g] Bei diesem Wert ist beim Vergleich mit  $k_q$  der anderen Sensibilisatoren eine größere sterische Hinderung der Energieübertragung als möglicher zusätzlicher Faktor in Betracht zu ziehen.

und  $k_q$ , wobei die Energieübertragung von Indanon bereits deutlich langsamer als diffusionskontrolliert ist. Man kann daraus schließen, daß  $E_T$  von **2a**, ebenso wie die tiefstliegende Triplettenergie anderer  $\beta,\gamma$ -ungesättigter Ketone, auch in diesem Bereich liegt und daher die Energieübertragung reversibel wird. Es war zu erwarten, daß sich solche Randbedingungen zugunsten einer enantioselektiven Übertragung durch einen chiralen Sensibilisator auswirken könnten, indem in dieser Situation die Steuerung durch sterische Faktoren am ehesten bemerkbar werden sollte. Allerdings wurden diese Erwartungen bei der Verwendung von (-)-**12**<sup>[44]</sup> keineswegs befriedigend erfüllt. Zwar wurde eine asymmetrische Induktion der Umlagerung von ( $\pm$ )-**2a** erzielt, doch war sie – von der gleichen Größenordnung wie bereits bekannte Beispiele<sup>[46]</sup> – für eine praktische Verwendbarkeit nicht ausreichend. So betrug der Enantiomerenüberschuß an (-)-**3a** nach 7–44% Umsatz von ( $\pm$ )-**2a** nur  $4.5 \pm 0.7\%$  in Benzol und in Ethylacetat bei Raumtemperatur, und  $10 \pm 3\%$  in Ethylacetat bei  $-78^\circ\text{C}$ .

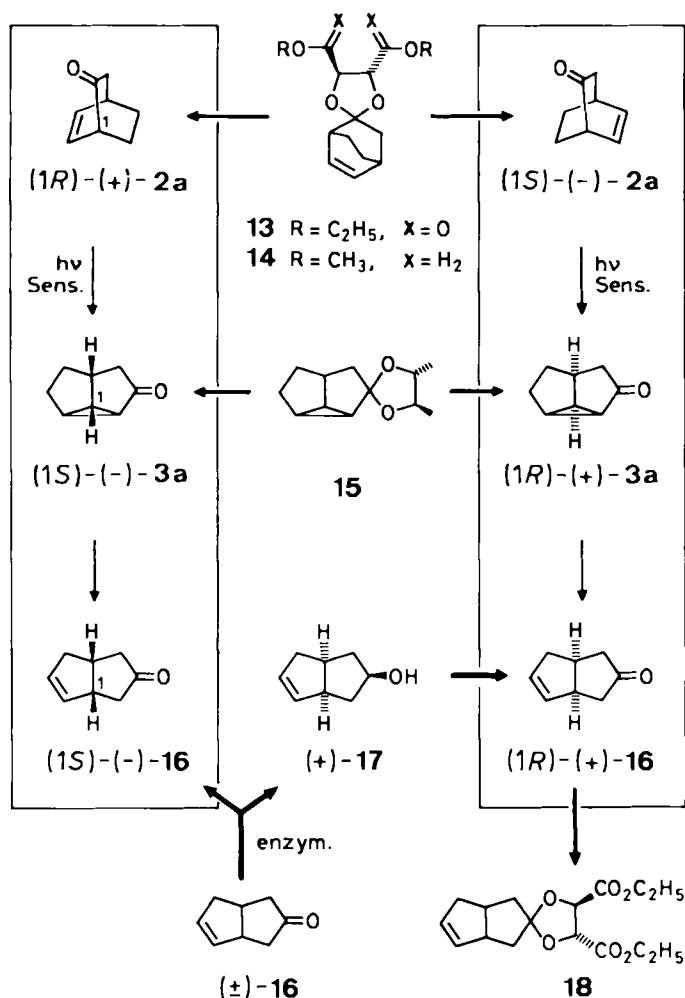


Die reinen Enantiomere konnten jedoch durch Racematspaltung erhalten werden. Diese Methode ist wahlweise auf den Stufen der Bicyclooctenone **2** und der Photoproducte **3** möglich (Schema 4). Die Sequenzen Acetalisierung, chromatographische Trennung der Diastereoisomere und Hydrolyse ließen sich in jedem Fall (**13**–**15**) ohne wesentliche Substanzverluste durchführen.

Besonders vorteilhaft ist das Verfahren mit dem Acetal **13**, das mit (+)-Weinsäurediethylester die billigste optisch aktive Diolkomponente erfordert. Es erwies sich auch bezüglich der Acetalisierung und chromatographischen Trennbarkeit als die beste Variante. So wird ( $\pm$ )-**2a** in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol quantitativ zum Diastereoisomengemisch **13** umgesetzt, während bei der Transacetalisierung mit (*S,S*)-(-)-4,5-Bis(methoxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan<sup>[47]</sup> zu **14** nur ein Umsatz von ca. 80% erreicht wird. Bei der Chromatographie von z. B. 5 g des Gemischs **13** können an zwei hintereinander geschalteten Lobar-C-Säulen (Merck) mit Toluol neben einer Mischfraktion von ca. 1.9 g je ca. 1.5 g der beiden Diastereoisomere (Reinheit > 98%) eluiert werden. Die Chromatographiesäulen können mehrfach verwendet werden.

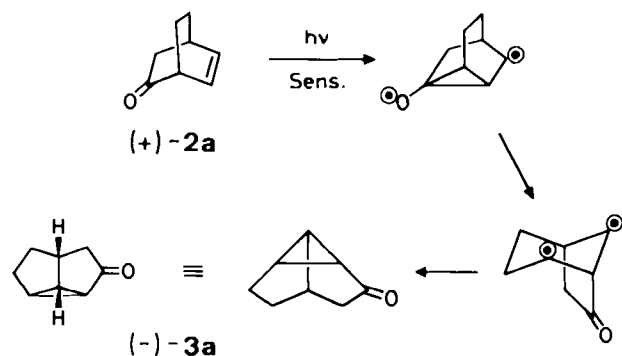
Der Weg über **15** wird dadurch beeinträchtigt, daß bei der Acetalisierung von ( $\pm$ )-**3a** mit (-)-1,2-Butandiol<sup>[48]</sup> ebenfalls nur ein Umsatz von ca. 80% erreicht wird, und daß zudem bei der chromatographischen Trennung eine relativ große Mischfraktion erhalten wird. Es können folglich jeweils nur einige hundert Milligramm rein erhalten werden.

Die absolute Konfiguration der enantiomeren Bicyclooctenone **2a** war schon früher an Präparaten, die durch fraktionierende Kristallisation gewonnen worden waren, bestimmt worden<sup>[49]</sup>. Die Konfiguration von (+)- und (-)-**3a** ergab sich aus einem CD-Cotton-Effekt von  $\Delta\epsilon_{\text{max}}^{306\text{nm}} =$



Schema 4. Herstellung der reinen Enantiomere durch Racematspaltung von Bicyclo[2.2.2]octenon ( $\pm$ )-**2a** und Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on ( $\pm$ )-**3a** sowie die enantioselektive Reduktion von ( $\pm$ )-**16** mit Pferdeleber-Alkohol-Dehydrogenase (HLAD). **16** wird wie die Stammverbindung **3a** nummeriert.

–2.02 für das (+)-Enantiomer unter Anwendung der Oktantenregel für Bicyclo[3.1.0]hexan-2-one<sup>[50]</sup>. Die Stereospezifität der Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung **2**  $\rightarrow$  **3**, wie sie aus dem in Schema 5 wiedergegebenen und auch bei anderen  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketonen gefundenen<sup>[37b,c]</sup> Reaktionsmechanismus hervorgeht, wurde durch Acetophenon-sensibilisierte Bestrahlungen von (+)-**2a** und (–)-**2a** in Benzol bei Raumtemperatur ( $\lambda > 340$  nm) überprüft und voll bestätigt. Die Photoprodukte (–)-**3a** bzw. (+)-**3a** wurden unter vollständiger Erhaltung der Enantiomerenreinheit gebildet.



Schema 5. Mechanismus der stereospezifischen photochemischen Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung von (+)-**2a**.

Eine wichtige Erweiterung des methodischen Instrumentariums zur Enantiomerentrennung in dieser Verbindungsgruppe verspricht schließlich das leicht zugängliche und einfach zu handhabende Redoxsystem der Pferdeleber-Alkohol-Dehydrogenase, HLAD/NAD<sup>+</sup>/Ethanol<sup>[51]</sup>. Weder ( $\pm$ )-**2a,b** noch ( $\pm$ )-**3a,b** konnten enzymatisch reduziert werden. Im Fall von **3** deckt sich dieses Resultat mit den negativen Befunden<sup>[52]</sup> für Cyclopropylketone und -aldehyde. Das Bicyclo[3.3.0]octenon ( $\pm$ )-**16** hingegen, aus **3a** praktisch quantitativ zugänglich (siehe Abschnitt 5, Schema 6), wurde durch HLAD/NAD<sup>+</sup> mit vielversprechender Enantioselektivität reduziert. Wenn z. B. die Reaktion nach einem Umsatz von 48% an Silicagel gestoppt und das Gemisch chromatographisch getrennt wurde, erhielt man (–)-**16** und (+)-**17** angereichert in noch nicht optimierten Ausbeuten von je 35–40%. Die Enantiomerenreinheit des Produktes der enzymatischen Reduktion, (+)-**17**, wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit einem optisch aktiven Europium-Verschiebungsreagens bestimmt. Der bisher erzielte Enantiomerenüberschuß von 65% ist ebenfalls noch nicht optimiert. Die Acetalisierung des durch Jones-Oxidation von (+)-**17** erhaltenen angereicherten Ketons (+)-**16** mit (+)-Weinsäurediethylester lieferte ein Diastereoisomengemisch von **18**. Im Gegensatz zu **13** gelang jedoch hier die gaschromatographische Trennung und damit Bestimmung des Diastereoisomerenverhältnisses nicht. Die *endo*-Konfiguration der Hydroxygruppe von **17** wurde unter Berücksichtigung des Mechanismus der Enzym-Reduktion<sup>[52]</sup> zugeordnet. Stereochemisch gleich verläuft die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von **16** in Methanol bei 0 °C.

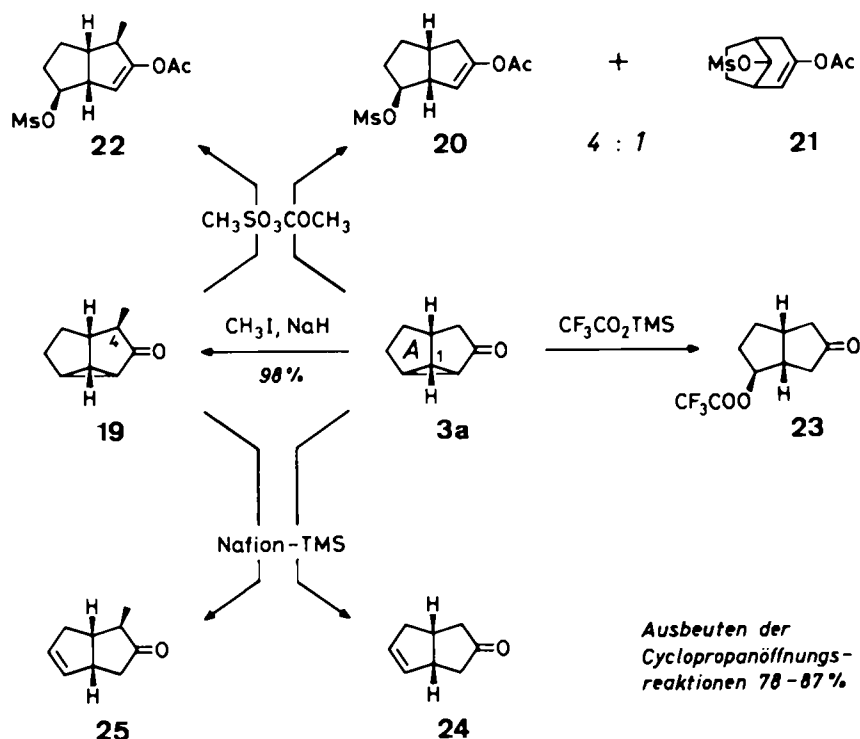
## 5. Umwandlung der Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-one

### 5.1. Funktionalisierung des Ringes A von **3a**

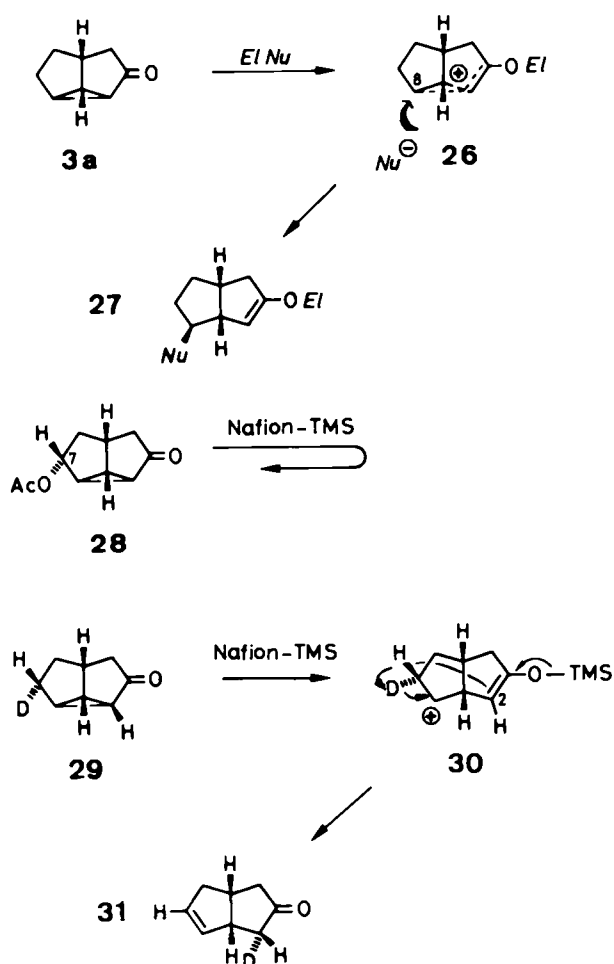
Der nicht oxygenierte Fünfring von **3a** läßt sich im allgemeinen glatt funktionalisieren, indem der Dreiring durch Elektrophile und Nucleophile, die sich kooperativ unterstützen, geöffnet wird. Diese können entweder als Gemisch oder als „zusammengesetzte“ Reagentien verwendet werden<sup>[53,54]</sup>. Die gewünschte Spaltung der C2–C8-Dreiringbindung wird überwiegend durch die stereoelektronische Kontrolle der Reaktion gewährleistet. So reagiert **3a** mit Acetylmethansulfonat<sup>[55]</sup> zu der Verbindung **20** in guter Ausbeute; als Nebenprodukt entsteht jedoch durch die alternative Bindungsspaltung **21** (Schema 6<sup>[a]</sup>)<sup>[53]</sup>. Die Reaktion verlief höchst regioselektiv, wenn **3a** an C4 zu **19** methyliert wurde; der Substituent addiert sich dann ausschließlich von der *exo*-Seite her (kürzlich wurde auch eine andere, sterisch allerdings nicht selektive Herstellung von **19** beschrieben<sup>[32]</sup>). Die Methylverbindung **19** ergab mit Acetylmethansulfonat nur **22**.

Eine ähnlich hohe Regioselektivität der Dreiringöffnung im unsubstituierten Keton **3a** mußte mit dem Verzicht auf die in **20** und **22** geglückte Enolderivat-Bildung erkaufte werden. Mit Trimethylsilyltrifluoacetat entstand aus **3a** das Trifluoacetoxyketon **23**<sup>[54,56]</sup>, während mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat<sup>[56b]</sup> in Chloroform bei Raumtemperatur das ungesättigte Keton **24** erhalten werden

[<sup>a</sup>] Die Verbindungen der Schemata 6–13 und 15–17 wurden in racemischer Form hergestellt.



Schema 6. Funktionalisierung des Ringes A von **3a**: Dreiringöffnung durch Umsetzung mit Acetylmethansulfonat, Trimethylsilyltrifluoacetat und Nafion-TMS; TMS = Trimethylsilyl.

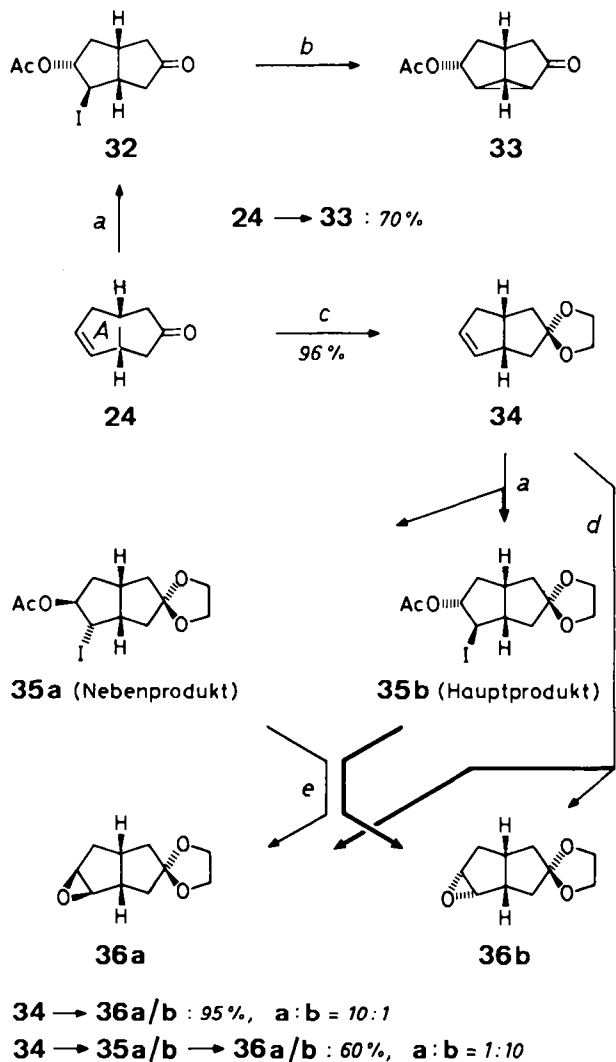


Schema 7. Mechanismen der Elektrophil(El)-assitierten Dreiringöffnung mit Anlagerung eines Nucleophils (Nu) an C8 bzw. intramolekularer Deuteriumübertragung von C7 auf C2.

konnte<sup>[26, 57]</sup>. Die Nucleophilie des Trifluormethansulfonats ist offenbar zu gering, um noch eine Anlagerung zu ermöglichen. Allerdings wurde die Ausbeute der sehr sauberen Umwandlung bei der chromatographischen Reinigung des Rohproduktes stark herabgesetzt. Bei der Verwendung von Nafion-TMS, einem perfluorierten Trimethylsilylsulfonat-Harz<sup>[58]</sup>, in Toluol bei 80 °C wurde hingegen **24** fast quantitativ rein isoliert. Ähnlich glatt ließ sich auch **19** ( $\rightarrow$  **25**) isomerisieren<sup>[57]</sup>. Das Enon **24** war bereits früher nach einem anderen, allerdings weniger praktikablen Verfahren hergestellt worden<sup>[59]</sup>.

Die sterisch sehr einheitlich verlaufende nucleophile Addition an C8 unter Bildung von Verbindungen des Typus **20**, **22** und **23** deutet auf einen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus hin (Schema 7: **26**). Obwohl im Reaktionsgemisch von **3a** gaschromatographisch und IR-spektroskopisch als Zwischenprodukt nachweisbar, ließ sich der Silylenolether als Vorläufer von **23** (vgl. **27**) nicht isolieren. Erfahrungsgemäß<sup>[60]</sup> sind solche funktionellen Gruppen leicht zu Ketogruppen hydrolysierbar. Die entsprechenden Vorstufen von **24** und **25** werden aber nicht durch Feuchtigkeit, sondern durch eine intramolekulare Übertragung des 7-*endo*-Protons auf C2 gespalten. Die Suche nach einem Zwischenprodukt in der Reaktion **3a**  $\rightarrow$  **24** war vergeblich, obwohl der in Frage kommende und zu Vergleichszwecken aus **24** hergestellte Trimethylsilylenolether genügend stabil für einen Nachweis ist. Auch bei der Dreiringöffnung von **3a** mit Methyltrifluormethansulfonat (Methyltriflat) wurde ausschließlich **24** und nicht etwa der Methylenelether gebildet, der wesentlich weniger leicht hydrolysierbar wäre. Schließlich zeigte sich, daß das *endo*-7-Acetoxyketon **28** unter den Reaktionsbedingungen (Nafion-TMS in Toluol bei  $\geq 80$  °C), die zur glatten Isomerisierung von **3a** und **19** ausreichen, stabil ist. Dies war der erste Hinweis dafür,

daß sich das *endo*-Proton an C7 an der Reaktion beteiligt. Bewiesen wurde die intramolekulare Protonenübertragung (siehe 30) wie folgt: Bei der Umsetzung von 29 mit Nafion-TMS in Toluol bei 80 °C war die Isomerisierung zu 31 nach 6 h zu 85% erfolgt. Das Deuteriumatom war dabei ausschließlich in die 2-*endo*-Stellung eingebaut worden. Erst nach etwa doppelter Reaktionszeit stellte sich ein Gleichgewicht zwischen 2-*endo*- und 2-*exo*-deuterierten Stereoisomeren ein<sup>[57]</sup>.

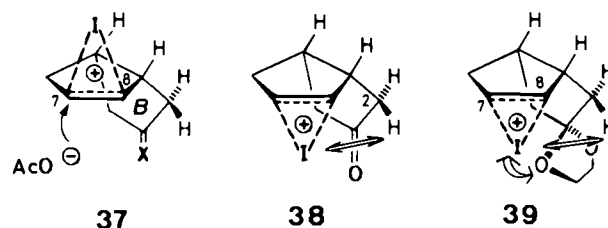


Schema 8. Funktionalisierung des Ringes A von 3a: Oxidative Anlagerungen an die Doppelbindung von 24 und Wiederherstellung des Dreirings. a: AcOAg, I<sub>2</sub>, Toluol, 80 °C. b: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), Raumtemperatur. c: HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>OH)<sub>2</sub>, TosOH. d: *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C. e: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH.

Die Prévost-Addition von Acetylhypiodit an die neu geschaffene Doppelbindung von 24 verlief mit außerordentlicher Regio- und Stereoselektivität (Schema 8), wie sie schon früher auch an einem Lacton-Analogon von 24 beobachtet worden ist<sup>[61]</sup>. Basisch läßt sich das in etwa 80–85% Ausbeute entstandene Hauptprodukt 32 unter Rückbildung des Dreirings in 33 umwandeln. Die Iodwasserstoff-Eliminierung konnte auch zugunsten der Epoxid-Bildung vermieden werden, wenn zuerst die Ketogruppe von 24 acetalisiert wurde: an 34 läßt sich Acetylhypiodit ebenfalls selektiv anlagern. Die im Verhältnis von etwa 1 : 10 gebildeten Iodacetate 35a und 35b wurden mit Base direkt in das Gemisch der chromatographisch leicht trenn-

baren Epoxide 36a und 36b umgewandelt. Die Stereoselektivität der Bildung dieser Produkte konnte schließlich auch umgekehrt werden, indem 34 direkt mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert wurde.

Die Konfigurationszuordnung des Iodacetates 32 wurde aufgrund des Ringschlusses 32  $\rightarrow$  33, der bei einer anderen Konfiguration an C8<sup>[6]</sup> nicht so leicht stattfinden sollte, sowie anhand von Modellbetrachtungen des Reaktionsverlaufs der Prévost-Addition vorgenommen. Wie aus den räumlichen Darstellungen im Schema 9<sup>[6]</sup> ersichtlich ist, wird jede Anlagerung an die dem Ring B zugewandte Seite der Doppelbindung von 24 und 34 (*endo*-Angriff) erschwert. So sind mit der Iodonium-Bildung in *endo*-Stellung sterische Wechselwirkungen mit dem *endo*-Methylenwasserstoff an C2 (in 38 und 39) und dem *endo*-Acetalsauerstoff (in 39) verbunden. Die Iodonium-Gruppierung in der *exo*-Anordnung 37 ist hingegen sterisch ungehindert. Die Steuerung durch solche Wechselwirkungen wird weiter durch den Befund illustriert, daß bei Brom anstelle von Iod die Stereoselektivität erheblich geringer ist. Die *endo*-Anordnung der Acetoxygruppe in Verbindungen vom Typ 33, die sich aus der *exo*-Stellung der Iodonium-Gruppierung ergibt, wurde schließlich durch einen intramolekularen Ether-Ringschluß (Schema 15: 61  $\rightarrow$  63) und durch die Umwandlung von 35b in das Epoxid 36b bestätigt. Die Konfiguration des letzteren war, zusammen mit der von 36a, durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart von Verschiebungsreagentien aufgeklärt worden.



Schema 9. Stereo- und regioselektive Steuerung der Prévost-Addition von Acetylhypiodit an 24 und 34.

Die Bevorzugung der Position C7 von 37 (X=O und O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O) bei der Anlagerung des Acetat-Ions ist zweifellos mit der sterischen Abschirmung der *endo*-Seite von C8 durch den *endo*-Methylenwasserstoff an C2 zu erklären. Die Frage des regio(un)selektiven Angriffs des Acetat-Ions an 39 bleibt noch offen, da sich am Modell keine signifikante Unterscheidung zwischen C7 und C8 ableiten läßt. Die in der Formel 35a gezeichnete Konstitution ist somit nicht gesichert. Immerhin steht die *exo*-Anordnung der Acetoxygruppe außer Zweifel, ist doch das aus dem Gemisch 35a/35b erhaltene Verhältnis der Epoxide 36a/36b genau umgekehrt wie das bei der direkten Epoxidierung (34  $\rightarrow$  36a, b).

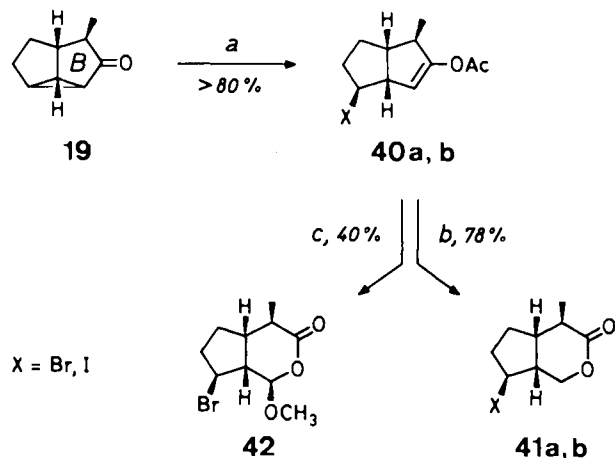
## 5.2. Funktionalisierung des Ringes B von 19

Die regiospezifisch bei der Dreiringöffnung von 3a und 19 gebildeten Enolacetate 20 bzw. 22 (Schema 6) boten sich für eine gezielte Erweiterung des Ringes B an: Durch

[6] Es wird wie bei der Stammverbindung 3a numeriert.



oxidative Spaltung der Enol-Doppelbindung kann ein  $\delta$ -Lacton erhalten werden. In Gegenwart von Tetramethylammoniumhalogenid wurde daher **19** mit Acetylmethansulfonat in die Bromid- und Iodidverbindungen **40a** bzw. **40b** umgewandelt (Schema 10). Die Doppelbindung wurde anschließend mit  $\text{OsO}_4$  und  $\text{NaIO}_4$  oxidiert, die Aldehydfunktion mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert und die Produkte mit Säure zu den entsprechenden Lactonen **41a** bzw. **41b** cyclisiert. Die Reaktionsfolge ergab eine Gesamtausbeute von 69%.

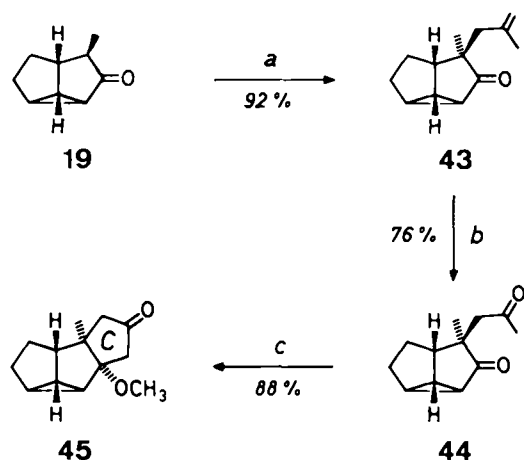


Schema 10. Funktionalisierung des Ringes B von **19** als Modell für **3a**: Erweiterung des Cyclopentenylacetats zu den Sechsringlactonen **41** und **42**. a:  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{COCH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_4\text{NX}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ . b:  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ , Dioxan,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ;  $\text{HCl}$ . c:  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ;  $\text{HCl}$ ; Ausbeute nicht optimiert.

Bei der Ozonolyse der Bromverbindung **40a** in Methanol wurde das Ozonid in bekannter Weise<sup>[62]</sup> durch das Lösungsmittel zum Methoxyhydroperoxid gespalten. Dessen Reduktion zum Hemiacetal und säurekatalysierter Ringschluß führten zum Methoxylacton **42**.

### 5.3. Anellierung eines Fünfrings an 19

Für die *anti*-Anellierung eines dritten Ringes ließ sich die ausgeprägte sterische Kontrolle der Alkylierung an C4 von **3a** nutzen. So wurde **19**, das Produkt des ersten Alkylierungsschritts, durch nochmalige *exo*-Alkylierung mit Methallylbromid in hoher Ausbeute zu **43** umgesetzt



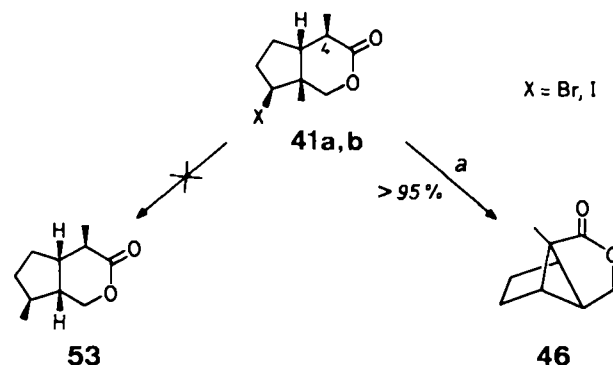
Schema 11. Aufbau des *cis-transoid-cis*-verknüpften tetracyclischen Undecans **45** durch Anellierung des Rings C an **19**. a:  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{KBr}$ ,  $t\text{BuOK}$ ,  $t\text{BuOH}$ , Toluol,  $80^\circ\text{C}$ . b:  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ , Tetrahydrofuran (THF),  $\text{H}_2\text{O}$ , Raumtemperatur. c:  $t\text{BuOK}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , Rückfluß.

(Schema 11), das durch oxidative Spaltung der CC-Doppelbindung in das Diketon **44** umgewandelt wurde. Der Base-katalysierte Ringschluß ergab in Gegenwart von Methanol schließlich – unter spontaner nucleophiler Anlagerung des Alkohols an das intermediäre  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton – das einheitliche Tetracyclo[6.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,7</sup>]undecanon **45**. Der Aufbau des Ringes C ließ sich somit in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 62% durchführen.

## 6. Anwendungen in der Naturstoffsynthese

### 6.1. Totalsynthesen von Boschnialacton, Allodolicholacton, Iridomyrmecin und Isoiridomyrmecin

Die Verwendbarkeit des Bausteins **3a** sollte erstmals in einer sechsstufigen Umwandlung zu racemischem Isoiridomyrmecin **53** (Schema 12) erprobt werden. Die Substanz ist ein Inhaltsstoff des Abwehrsekrets von Ameisen, dem sonst kein praktisches Interesse zukommt. Sie ist strukturell repräsentativ für die Familie der Iridoide, von welcher einige Verbindungen pharmakologisch interessante Aktivitäten zeigen<sup>[63]</sup>. Mit der Synthese dieses Naturstoffs war



Schema 12. Vorversuche zur Totalsynthese von Isoiridomyrmecin **53** aus (+)-**3a** über **19** und **41a,b**. a:  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$  oder  $(\text{CH}_3)_2\text{ZnLi}$ .

eine Bestätigung der *exo*-Steuerung der Alkylierung an C4 von **3a** ( $\rightarrow$  **19**) und der Einführung von Nucleophilen an C8 bei der Cyclopropanöffnung (**19**  $\rightarrow$  **22**, **40**) angestrebt worden (Schema 6 und 10). Der aufgrund von Modellbetrachtungen zu erwartende sterische Verlauf dieser Reaktionen – bis dahin nur spektroskopisch an Verbindungen wie **19**, **22** und **40** nachgewiesen – wurde schließlich in einer röntgenographischen Analyse des Bromlactons **41a** bestätigt (Figur 2)<sup>[26,64]</sup>.

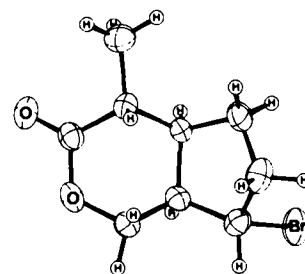
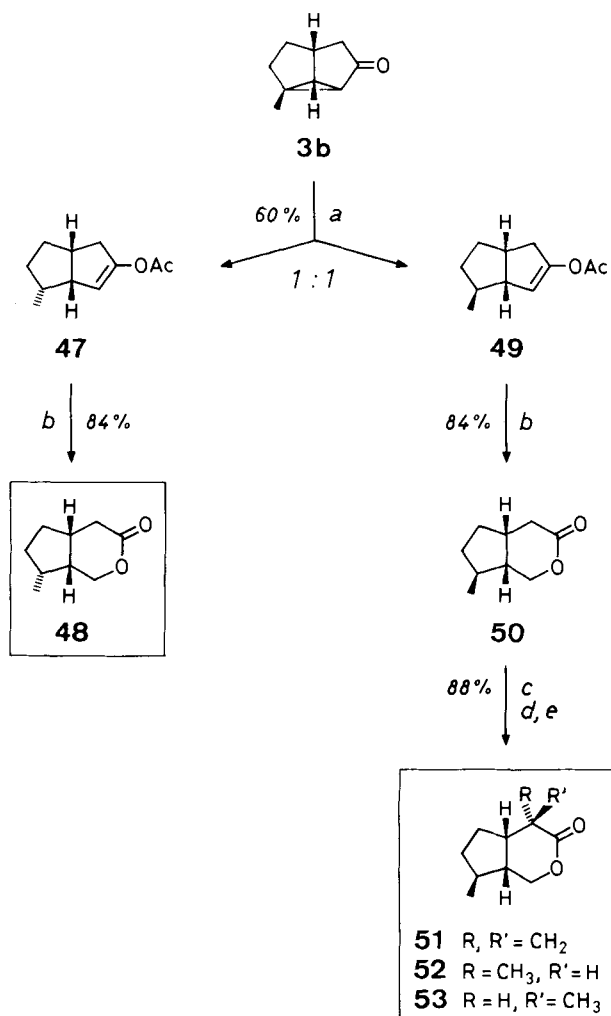


Fig. 2. Röntgenographisch bestimmte Struktur des Bromlactons **41a** [64].

Die Synthese scheiterte nach den Stufen **3a**  $\rightarrow$  **19**  $\rightarrow$  **40a**, **b**  $\rightarrow$  **41a,b** erst im letzten Schritt am geplanten Austausch des Halogensubstituenten von **41** gegen eine Me-

thylgruppe. Stattdessen entstand nahezu quantitativ das unerwünschte Lacton **46**; offenbar ist bei der Einwirkung von z. B. Cuprat- und Zinkat-Reagentien die Proton-Abstraktion von C4 begünstigt: Cyclisierung unter intramolekularer Substitution des Halogens an C8 führt zu **46**, für das eine Röntgen-Strukturanalyse vorliegt<sup>[64]</sup>.



Schema 13. Totalsynthese von Boschnialacton **48**, Allodolicholacton **51**, Iridomyrmecin **52** und Isoiridomyrmecin **53** in racemischer Form aus  $(\pm)$ -**3b**. *a*: Na, NH<sub>3</sub>, *t*BuOH; Ac<sub>2</sub>O. *b*: OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>; NaBH<sub>4</sub>; HCl, H<sub>2</sub>O. *c*: CH<sub>2</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>I, LDA; CH<sub>3</sub>I; DBN, Benzol, ( $\rightarrow$ **51**). *d*: H<sub>2</sub>, Pd/C ( $\rightarrow$ **52**) [65]. *e*: CH<sub>3</sub>OK ( $\rightarrow$ **53**) [67].

Das Scheitern der nachträglichen Einführung einer Methylgruppe an C8 rief nach einer Änderung der Synthesestrategie durch Vorgabe der Methylgruppe im Ausgangsmaterial. Mit einer Reaktion, die *nicht* stereoselektiv ist, wurde der Zugang zu gleich vier Naturstoffen erkaufte. So lieferte die Birch-Reduktion von **3b** nach Zugabe von Acetanhydrid ein leicht trennbares 1:1-Gemisch der epimeren Enolacetate **47** und **49** (Schema 13). Die beiden Produkte wurden wie oben in die Lactone **48** (Boschnialacton) bzw. **50** umgewandelt. **50** reagierte schließlich mit Lithiumdiisopropylamid(LDA)-Dimethyl(methylen)ammoniumiodid, Methyljodid und DBN zum ungesättigten Allodolicholacton **51**<sup>[65]</sup>, das damit erstmals synthetisiert worden war. Es kann<sup>[66]</sup> zu Iridomyrmecin **52** hydriert werden<sup>[65]</sup>, das unter Base-Einwirkung zu Isoiridomyrmecin **53**<sup>[67]</sup> isomerisiert.

Die hier beschriebene erste Synthese des racemischen Allodolicholactons **51** umfaßt, ausgehend von Toluol, zwölf Stufen und ergab eine Gesamtausbeute von 16%. Die ebenfalls über die gemeinsame, potentiell enantiospezifisch herstellbare Schlüsselverbindung **3b** verwirklichten Synthesen von Boschnialacton **48**, Iridomyrmecin **52** und Isoiridomyrmecin **53** sind wesentlich effizienter (Tabelle 3) als frühere Methoden.

Tabelle 3. Vergleich der neuen Synthese (vgl. Schema 13) mit früheren Totalsynthesen von Boschnialacton **48**, Iridomyrmecin **52** und Isoiridomyrmecin **53**.

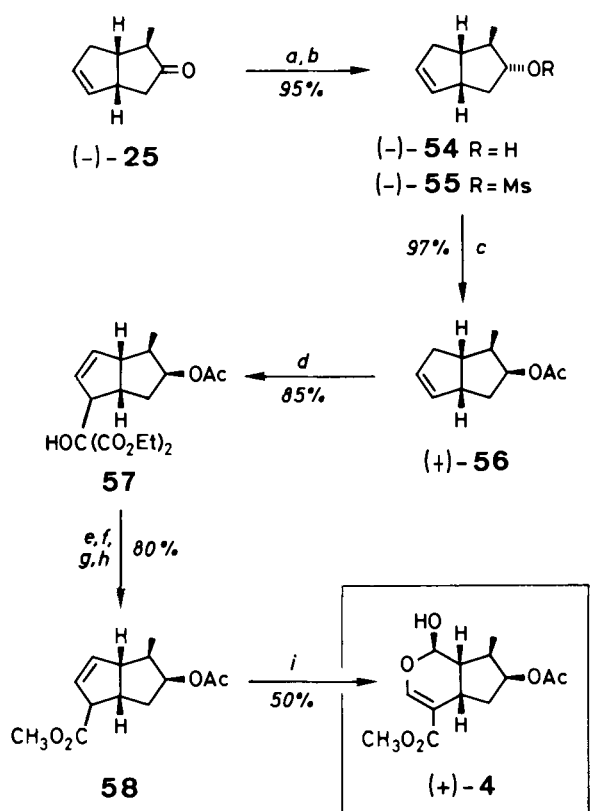
Produkt	Edukt	Synthesestufen	Gesamtausbeute [%]	Lit.
$(\pm)$ - <b>48</b>		9	19	diese Arbeit
$(\pm)$ - <b>48</b>		12	< 1	[68]
$(\pm)$ - <b>52</b>		13	14	diese Arbeit
$(-)$ - <b>52</b> $(+)$ -		11	3	[69]
$(\pm)$ - <b>53</b>		14	12	diese Arbeit
$(\pm)$ - <b>53</b>		6	< 2	[70]
$(\pm)$ - <b>53</b>		10	4	[71]
$(-)$ - <b>53</b> $(-)$ -		5	< 1	[72]

## 6.2. Enantiospezifische Totalsynthese von 6-O-Acetyl-loganinaglucon

Früher ein Bittertonikum in der Volksmedizin<sup>[73]</sup>, hat das aus zahlreichen Pflanzenspezies isolierte Loganin<sup>[74]</sup> bisher keine Verwendung als Arzneimittel gefunden, während anderen Iridoidglucosiden interessante Aktivitäten zugeschrieben werden<sup>[63]</sup>. Immerhin spielt Loganin eine zentrale Rolle in der Biosynthese von Indol- und Monoterpenalkaloiden sowie anderen Naturstoffen<sup>[75]</sup>.

Nachdem das Acetylglucon **4** bereits über das Glucosidpentaacetat<sup>[76, 77]</sup> in Loganin umgewandelt worden war<sup>[73b]</sup>, konnten wir uns auf die Herstellung von **4** beschränken. Mit dem Zugang zum ungesättigten Keton  $(-)$ -**25** über die Schritte  $(-)$ -**3a**  $\rightarrow$   $(-)$ -**19**  $\rightarrow$   $(-)$ -**25** (vgl. Schema 6) verblieben dabei im wesentlichen noch drei Aufgaben: die Umwandlung des Ketons in eine *exo*-ständige Acetoxygruppe, die Einführung einer Methoxycarbo-

nylgruppe unter allylischer Doppelbindungsverschiebung und die oxidative Spaltung der Doppelbindung zum Dialdehyd, der über die Enolform der  $\alpha$ -Formylester-Gruppierung spontan zum Hemiacetal von **4** cyclisiert. Alle drei Schritte waren bereits bekannt: Bei der Synthese von racemischem Loganin wurde von Büchi et al. eine *endo*-ständige Hydroxygruppe durch eine  $S_N2$ -Substitution des Mesylates in das *exo*-Acetat umgewandelt<sup>[77]</sup>, und in einer kürzlich beschriebenen Synthese von ( $\pm$ )-**4** gelang Fleming et al.<sup>[78]</sup> die Spaltung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Esters sowohl mit  $OsO_4$  und  $NaIO_4$  (in 3 Schritten) als auch durch Ozonolyse (in 2 Schritten). Für die Einführung der Estergruppe kam eine von uns modifizierte Version der En-Synthese mit Mesoxalat<sup>[79]</sup> in Betracht. Flemings Loganin-Synthese<sup>[78]</sup> enthält bereits eine En-Reaktion, deren Regioselektivität allerdings auf dem Umweg über eine Allylsilan-Gruppierung gesteuert wird.



Schema 14. Enantiospezifische Totalsynthese von 6-O-Acetyl-loganinaglucon (+)-**4** aus (-)-**3a** über (-)-**19** und (-)-**25** (siehe Schema 6) [28]. a:  $NaBH_4$ ,  $CH_3OH$ ,  $0^\circ C$ . b:  $CH_3SO_2Cl$ ,  $N(C_2H_5)_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ . c:  $(C_2H_5)_4NOAc$ , Aceton, Rückfluß. d:  $OC(CO_2C_2H_5)_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ C$ . e: 10%  $KOH$ , Raumtemperatur. f:  $NaIO_4$ , Pyridin (katalyt.), Raumtemperatur. g:  $CH_2N_2$ , Ether- $CH_3OH$ . h:  $Ac_2O$ , Pyridin, Raumtemperatur. i:  $OsO_4$ , Benzol, Raumtemperatur;  $Na_2S_2O_5$ ,  $C_2H_5OH$ , Raumtemperatur;  $NaIO_4$ , wäßriges Dioxan,  $0^\circ C$ .

Erwartungsgemäß ergab die  $NaBH_4$ -Reduktion von (-)-**25** den *endo*-Alkohol (-)-**54** (Schema 14), der über das Mesylat (-)-**55** mit Tetraethylammoniumacetat zum *exo*-Acetat (+)-**56** epimerisiert wurde. Die anschließende  $TiCl_4$ -katalysierte En-Synthese mit Diethylmesoxalat bei  $0-20^\circ C$  verlief mit höheren Ausbeuten an **57** als die gleiche Reaktion mit  $BF_3$  oder  $SnCl_4$ <sup>[79]</sup>. Die Reaktion ist sterisch nicht einheitlich, was jedoch im Hinblick auf die Zielstruktur unerheblich ist. Das Epimerengemisch wurde in hoher Ausbeute zum sterisch noch immer nicht einheit-

lichen Methylester **58** in einer vierstufigen Sequenz – alkalische Hydrolyse, Periodat-Spaltung der  $\alpha$ -Hydroxydicarbonsäure, Veresterung der Carbonsäure und Reacetylierung der Hydroxygruppe – abgebaut. Die Doppelbindung von **58** wurde schließlich schrittweise mit  $OsO_4$  und  $NaIO_4$  zu (+)-**4** oxidiert<sup>[78]</sup>.

Tabelle 4. Vergleich der neuen Synthese (vgl. Schema 14) mit früheren Totalsynthesen von 6-O-Acetyl-loganinaglucon **4**.

Produkt	Edukt	Synthesestufen	Gesamtausbeute [%]	Lit.
(+)- <b>4</b>		18	14	diese Arbeit
(+)- <b>4</b>		6	4	[76]
( $\pm$ )- <b>4</b>		13	6	[77]
( $\pm$ )- <b>4</b>		14	5	[78]
( $\pm$ )- <b>4</b>		15	<1	[80]

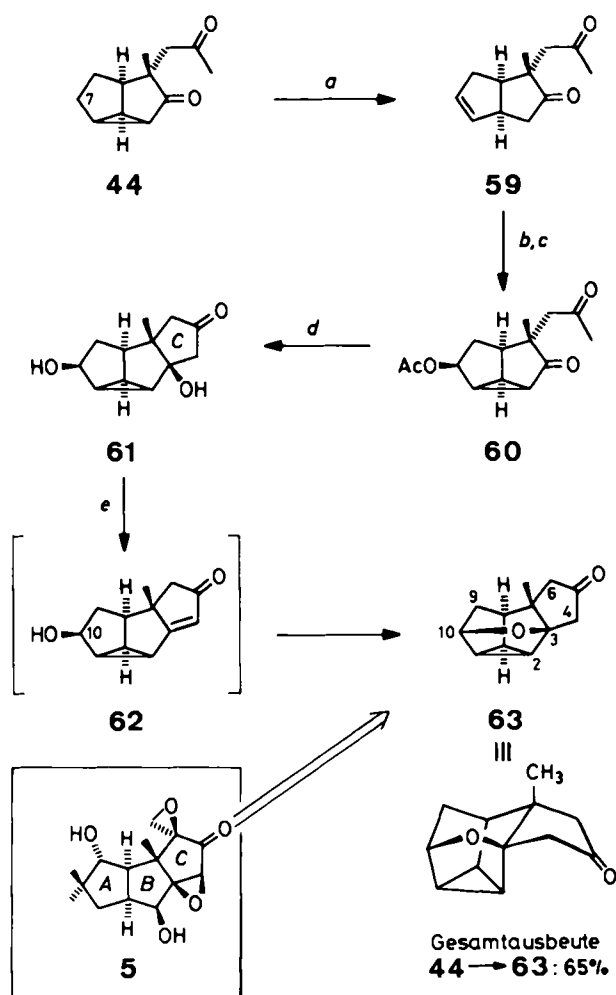
Beim Vergleich dieser neuen Synthese mit den früheren Synthesen (Tabelle 4) ist besonders die bisher einzige asymmetrisch induzierte Synthese von (+)-**4** von Uskoković et al.<sup>[76]</sup> hervorzuheben, die durch ihre Kürze besticht. Allerdings ist die Gesamtausbeute relativ gering. Zudem sind Trennverfahren notwendig, die sich für die Durchführung in einem größeren Maßstab nicht gut eignen; dieses Problem hat die hier vorgestellte neue Synthese des natürlichen Enantiomers nicht. Die von Uskoković et al.<sup>[76]</sup> und von Büchi et al.<sup>[77]</sup> gewählte Schlüsselreaktion des Gerüstaufbaus besteht in einer de-Mayo-Photoanellierung<sup>[81]</sup>. Die [2+2]-Addition eines Cyclopenten-Derivats an die Enolform des Diformylessigsäuremethylesters führte über das Cyclobutan-Zwischenprodukt über Retroaldolspaltung und anschließenden Ringschluß zum Grundgerüst des Loganins. Die beiden anderen Synthesen<sup>[78,80]</sup> folgten auch der von uns angewandten Strategie, erst ein dicyclopentanoides Kohlenstoffgerüst herzustellen, wobei auf dem erfolgreicherem der beiden Wege<sup>[78]</sup> (ähnlich der Methode ④ in Schema 1) der zweite Fünfring durch Addition von Dichlorketen und Ringerweiterung des Cyclobutanons aufgebaut wird.

### 6.3. Vorarbeiten zu enantiospezifischen Totalsynthesen von Coriolin, 6a-Carbaprostacyclinen und 9,11-Dehydroöstron

#### 6.3.1. Coriolin **5**

Produkte vom Typ **61** (Schema 15) dürften ausreichend funktionalisiert sein, um daraus das sesquiterpenoide Coriolin **5**<sup>[82]</sup>, ein auch als Antitumormittel wirksames Antibiotikum, totalsynthetisch aufzubauen. Zur Herstellung von **61** bot sich die Verbindung **19** an. In Anlehnung an die entsprechenden Vorarbeiten (Schema 8 und 11) mußten eine Sauerstofffunktion an C7 eingeführt und eine Anel-

lierung des Ringes C vorgenommen werden. Dies geschah durch folgende Schritte: Nafion-TMS-induzierte Isomerisierung (**44** → **59**), Prévost-Anlagerung an die Doppelbindung und Wiederherstellung des Dreirings (**59** → **60**) sowie Ringschluß direkt zu **63**; diese letzte Stufe gelingt durch mehrstündige Behandlung von **60** mit Kalium-*tert*-butylalkoholat in *tert*-Butylalkohol und Toluol bei 80 °C. Die Se-



Schema 15. Erste Stufen einer enantiospezifischen Totalsynthese von Coriolin **5** aus **3a** über **19** und **44** (siehe Schema 11). *a*: Nafion-TMS, Toluol, 80 °C. *b*: AcOAg, I<sub>2</sub>, Toluol, 80 °C. *c*: DBN, Toluol, Raumtemperatur. *d*: *t*BuOK, *t*BuOH, Toluol, 80 °C, 5 min. *e*: wie *d*, jedoch 12 h oder TosOH, CH<sub>3</sub>OH, Raumtemperatur. Die Numerierung in **62** und **63** entspricht nicht den IUPAC-Regeln, ist aber in der Coriolin-Chemie allgemein üblich.

quenz konnte mit einer Gesamtausbeute von 65% durchgeführt werden, ohne daß dazwischen größere Aufarbeitungs- und Reinigungsoperationen notwendig gewesen wären. Das Primärprodukt der Anellierung (**61**) konnte isoliert werden, wenn die Aldolreaktion von **60** bereits nach 5 min abgebrochen wurde. Der Ether-Ringschluß (**61** → **63**) wurde schon in Methanollösung bei Raumtemperatur mit katalytischer Menge *p*-Toluolsulfonsäure eingeleitet, wobei das wohl intermediär auftretende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **62** nicht nachgewiesen werden konnte. Die Leichtigkeit dieser Cyclisierung wird am räumlichen Modell (vgl. Schema 15) verständlich: Die 10-*endo*-Hydroxygruppe befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum  $\beta$ -Enonkohlenstoff.

Die Bisepoxidketonstruktur des Ringes C von **5** kann in Analogie zu anderen Coriolin-Synthesen aufgebaut werden<sup>[15]</sup>, wobei von der „geschützten“  $\Delta^{3,4}$ -Doppelbindung

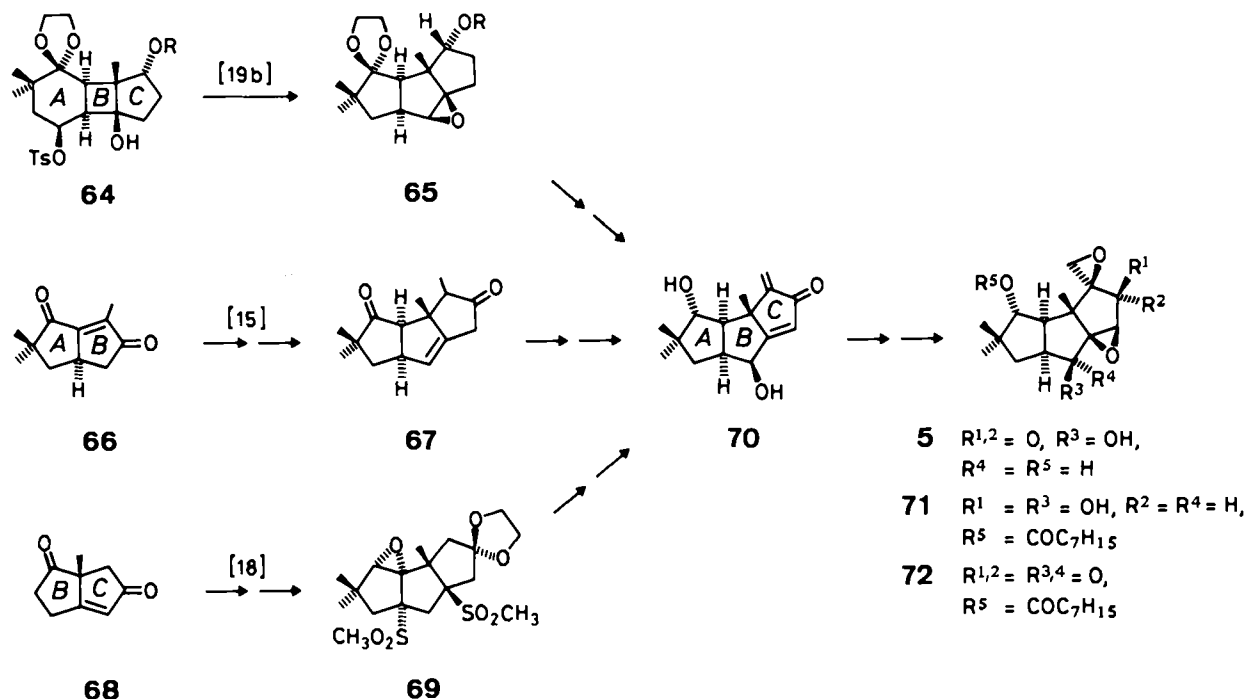
und der an C6 einzuführenden Methylengruppe, beide  $\alpha$ -ständig zum Keton, auszugehen ist. Es verbleiben dann noch die Einführung von Hydroxygruppen an C2 und C9, die Cyclopropanöffnung sowie die Dimethylierung an C10. Die Verbindung **63** dürfte den notwendigen Funktionalisierungsgrad und die erforderlichen Aktivierungsmöglichkeiten aufweisen.

In den bisher beschriebenen Synthesen der Racemate von Coriolin **5**, Coriolin B **71** und Diketocoriolin B **72**, deren in der Natur vorkommende Enantiomere von pharmakologischem Interesse sind<sup>[82,83]</sup>, wurden die folgenden Strategien befolgt (Schema 16). Die endständigen Ringe A und C lassen sich unter gleichzeitiger Bildung des mittleren Ringes B sowohl durch eine [2+2]-Photoaddition (→ **64**)<sup>[19b]</sup> als auch durch eine Metathese-Sequenz thermischer und photochemischer Schritte<sup>[19d,84]</sup> zum linearen tricyclischen System verknüpfen. Auf einem anderen Weg wurden die Ringe A und B durch die intramolekulare Anlagerung einer aliphatischen Doppelbindung an das Trimethylenmethan-artige Diylsystem des vorgegebenen Ringes C gebildet<sup>[85]</sup>. In der Mehrzahl wurde jedoch von bicyclischen Bausteinen ausgegangen, die als Basis entweder für die Ringe A und B<sup>[15,19c,e]</sup> (z. B. **66**) oder für B und C<sup>[18]</sup> (z. B. **68**) dienen (vgl. dazu auch **9** und **10** im Schema 1). Die Synthesen von Tatsuta et al.<sup>[19b]</sup> (→ **64** → **65**) und von Danishefsky et al.<sup>[15]</sup> (→ **66** → **67**) führen beide zum Zwischenprodukt **70**, von dem aus Coriolin **5** durch gleichzeitige Epoxidierung der beiden Doppelbindungen zugänglich ist. Allerdings wird dabei das exocyclische Epoxid nicht stereoselektiv gebildet, und die Ausbeuten der letzten Stufen betragen nur 12<sup>[19b]</sup>–29%<sup>[15]</sup>. Eine Verbesserung ergab sich, als – in Anlehnung an eine frühere Hirsutinsäure-Synthese<sup>[86]</sup> – schrittweise erst die Cyclopentenon-Gruppierung von **70** stereoselektiv epoxidiert, dann die Ketongruppe reduziert und schließlich die exocyclische Doppelbindung nach Sharpless epoxidiert wurde. Auf diesem Weg wurden **5** und **71** erhalten<sup>[15]</sup>; die Gesamtausbeute an **5** betrug dabei über 24 Stufen lediglich 0.2%. Mit **71** sowie dessen unveresterter Form war durch eine bereits beschriebene Umwandlung<sup>[82b,87]</sup> formal auch das Diketon **72** synthetisch zugänglich.

In der Folge wurden weitere Synthesen beschrieben, die alle ebenfalls in der Zwischenstufe **70** münden<sup>[18,19c-e]</sup>. Darunter ist jene von Trost et al.<sup>[18]</sup> hervorzuheben, weil sie als einzige einen enantioselektiven Zugang zu **70** über **68** (Enantiomerenüberschuß 40%) und **69** bietet<sup>[114]</sup>. Erst die Verwendung von **44** (Schema 15) verspricht eine befriedigende Lösung des Enantiomerenproblems (Enantiomerenüberschuß >98%), verbunden mit einer akzeptablen Ausbeute an Endprodukt.

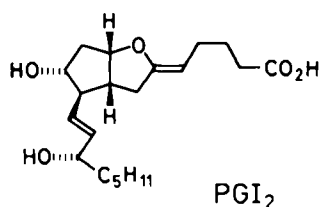
### 6.3.2. 6a-Carbaprostacycline **78**

Von 6a-Carbaprostacyclin **78** (R = H; auch Carba-PGI<sub>2</sub>, Carbacyclin und 9(O)-Methanoprostacyclin genannt) verspricht man sich eine mindestens ebenso breite therapeutische Anwendung als Blutplättchenaggregationshemmer<sup>[88]</sup> wie sie einige der natürlich vorkommenden Prostaglandine in der Tat gefunden haben<sup>[89]</sup>. **78** (R = H) ist das carbocyclische Analogon des Prostacyclins (PGI<sub>2</sub>)<sup>[90]</sup>, der pharmakologisch attraktivsten Verbindung der Prostaglan-

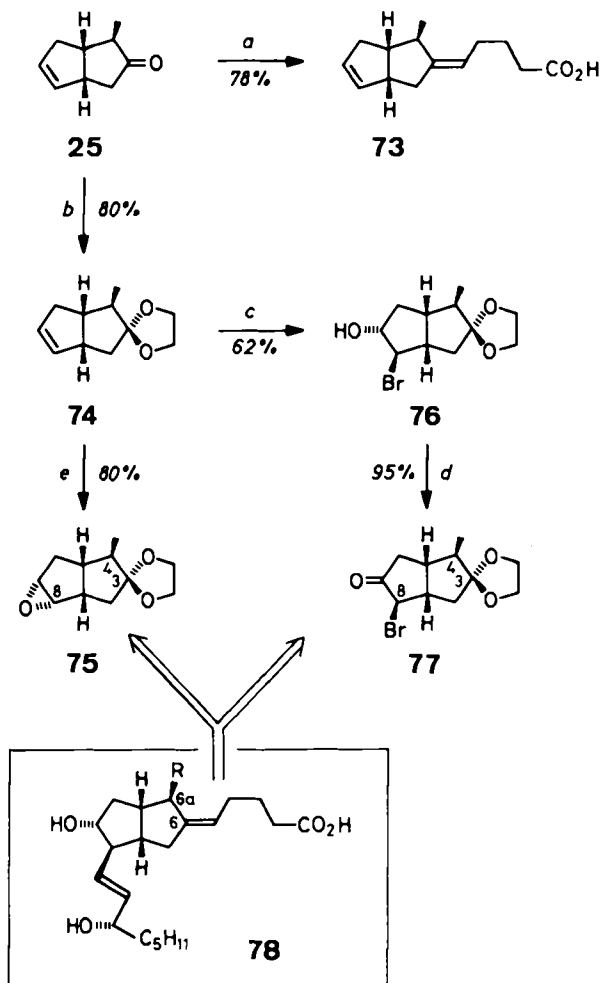


Schema 16. Strategien bekannter Synthesen von Coriolin 5, Coriolin B 71 und Diketocoriolin B 72.

dinfamilie. Solche bicyclopentanoiden Analoga zeichnen sich gegenüber  $PGI_2$  durch eine erhöhte Resistenz gegen Hydrolyse<sup>[91]</sup> aus – ein wesentlicher Vorteil bei der therapeutischen Verwendung. Es wurden deshalb auch schon verschiedentlich Anstrengungen zu ihrer Synthese unternommen<sup>[5, 92–95]</sup>.



Zwei Kombinationen funktioneller Gruppierungen, die über die Ketone **19** und **25** (Schema 6) problemlos zugänglich sind, bieten sich nun an für eine verbesserte Totalsynthese des Carbaprostacyclins **78** ( $R = H$ ) sowie erstmals auch für die Herstellung von 6a-*exo*-alkylierten Derivaten (z. B. **78**,  $R = CH_3$ ): die Ketonacetale mit *endo*-ständigem Epoxid wie in **36b** (Schema 8) und **75** (Schema 17) und die  $\alpha$ -Bromketongruppierung wie in **77**. Die Herstellung von **75** und **77** erfolgte einerseits durch Oxidation des ungesättigten Acetals **74** mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu einem 9:1-Gemisch stereoisomerer Epoxide (>95% Ausbeute). Die Hauptkomponente **75** mit *endo*-Konfiguration konnte säulenchromatographisch an Florisil abgetrennt werden (80% Ausbeute). Wenn andererseits **74** mit *N*-Bromsuccinimid in wässrigem Tetrahydrofuran umgesetzt wurde, erhielt man ein Gemisch an Bromhydrinen, aus dem durch Chromatographie an Silicagel das Produkt **76** isoliert werden konnte. Obwohl die Selektivität schlechter ist als bei dem Schritt **74**  $\rightarrow$  **75**, ist die Ausbeute an **76** (62%) noch immer ausreichend, um diese Synthesevariante



Schema 17. Erste Stufen der enantiospezifischen Totalsynthese des 6a-Carbaprostacyclins **78** ( $R = CH_3$ ) aus **3a** über **19** und **25** (siehe Schema 6). a:  $Br(CH_2)_4CO_2H$ ,  $(C_6H_5)_3P$ ,  $nBuLi$ , THF, Raumtemperatur. b:  $HC(OCH_3)_3$ ,  $(CH_2OH)_2$ ,  $TsOH$ . c: NBS, THF,  $H_2O$ ,  $0^\circ C$ . d: NCS,  $(CH_3)_2S$ ,  $(C_2H_5)_3N$ , Toluol,  $-30^\circ C$ . e: *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ .

ebenfalls attraktiv erscheinen zu lassen. Ähnliche Umsetzungen der entsprechenden Lactonvorstufe zu  $\text{PGI}_2$  verliefen nicht selektiv<sup>[96]</sup>. Das reine Bromketon **77** erhält man schließlich bei der Oxidation mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS)<sup>[97]</sup> ohne weitere Reinigungsoperationen.

Die verbleibenden Aufgaben der geplanten Synthese beschränken sich somit nur noch auf die Einführung der Seitenketten an C3 und C8 von **75** und **77**. Für beide sind gut ausgearbeitete Verfahren bekannt. Die  $\delta$ -Seitenkette an C3 wird üblicherweise in einer Wittig-Reaktion eingeführt, wobei ein Gemisch von Isomeren entsteht, die sich durch die Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung unterscheiden<sup>[5, 93, 94]</sup>. Da nur das in der Formel **78** wiedergegebene *E*-Isomer ( $R=H$ ) die erwünschte biologische Aktivität zeigt<sup>[5, 94]</sup>, hatten wir als erste eine Synthese des noch unbekannten Methylhomologen **78** ( $R=CH_3$ ) in der Erwartung angestrebt, daß die *exo*-ständige Methylgruppe an C4 die Wittig-Reaktion mit den in **75** und **77** noch als Acetale geschützten Ketogruppen in die erforderliche Richtung steuern sollte. In einem orientierenden Versuch reagierte **25** tatsächlich in hoher Ausbeute ausschließlich zu **73** mit der erhofften Doppelbindungskonfiguration. Die bemerkenswert hohe Selektivität der Wittig-Reaktion ist in früheren Synthesen<sup>[5, 93–95]</sup> nicht genutzt worden, wahrscheinlich schon deswegen nicht, weil eine entsprechende Methylierung der verwendeten Systeme (Bicyclo[3.3.0]octan-Derivate) nicht sehr stereoselektiv verlief.

Für die regioselektive Einführung der  $\omega$ -Seitenkette an C8 ist von Corey et al. bereits bei der Synthese von  $\text{PGI}_2$  mit der Öffnung des *endo*-Epoxids durch das Gilman-Reagens Lithiumbisvinylcuprat eine effektive Methode ausgearbeitet worden<sup>[98]</sup>. Der gesamte Aufbau der  $\omega$ -Seitenkette wurde damit in drei weiteren Stufen ermöglicht. Diese Methode dürfte sich auch auf **36b** und **75** übertragen lassen. Eine direkte Einführung der  $\omega$ -Kette mit einem gemischten Cuprat<sup>[99]</sup>, das bereits die intakte Seitenkette enthält, ist bisher erst in einem speziellen Fall gelungen<sup>[96]</sup>, und zwar mit einer geringen, aber noch brauchbaren Regioselektivität; da **36b** und **75** dieselbe Kombination funktioneller Gruppen in einer ähnlichen räumlichen Anordnung wie das Literaturbeispiel aufweisen, könnte sich dieses Verfahren auch hier eignen, besonders auch deshalb, weil der Gesamtaufwand vermutlich kleiner ist als beim Weg über das Gilman-Reagens.

Ein anderer Aufbau der  $\omega$ -Seitenkette beginnt mit einem Alkylierungsschritt<sup>[5, 93, 95]</sup>. Aus unserem Satz von Bausteinen bietet sich als Edukt für diese Reaktion das  $\alpha$ -Bromketon **77** an.

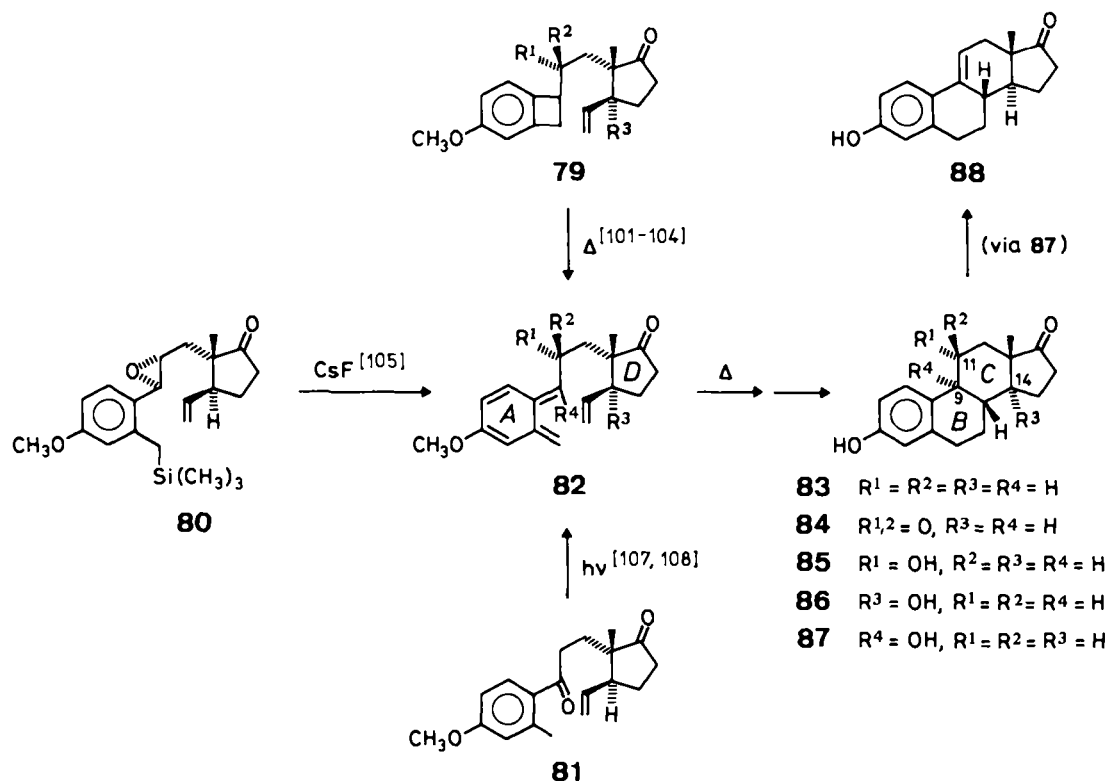
Wir hoffen, mit den Verbindungen **36b**, **75** und **77** den bisher einfachsten enantioselektiven Zugang zu 6 $\alpha$ -Carbaprostacyclinen **78** ( $R=H$ , Alkyl) und 4,4-Dialkyl-Derivaten eröffnet zu haben. Ausgehend von Benzol ist z. B. bei erfolgreicher Verwendung des gemischten Cuprat-Reagens mit einer Stufenzahl von 12 für **78** ( $R=H$ ) und von 13 für **78** ( $R=\text{Alkyl}$ ) zu rechnen. Mit der Variante über das bisvinylische Cuprat würden sich die Sequenzen auf 16 bzw. 17 Schritte erhöhen. Im Vergleich dazu erscheint die bisher einzige Synthese von optisch aktivem **78** ( $R=H$ )<sup>[94]</sup> weniger vorteilhaft; sie geht von relativ kostspieligen, optisch aktiven Zwischenprodukten aus und führt, z. B. bei Verwendung des Corey-Lactons<sup>[100]</sup>, in 17 weiteren Schritten zu einem *E,Z*-Gemisch von **78** ( $R=H$ ).

### 6.3.3. 9,11-Dehydroöstron **88**

In den letzten Jahren ist eine Vielzahl neuartiger und einfallsreicher Totalsynthesen von Steroiden, vor allem der weiblichen Sexualhormone Östron und Östradiol, ausgearbeitet worden. Beide Hormone finden als Ovulationsregulanten Verwendung. Das größte praktische Interesse richtet sich gegenwärtig auf die Herstellung strukturell modifizierter, optisch aktiver Analoga mit reduzierten Nebenwirkungen auch bei Langzeitanwendung.

Die meisten neueren Synthesen benutzen ein Aufbauprinzip, nach dem erst die endständigen Ringe A und D verknüpft und dann die mittleren Ringe B und C gleichzeitig in einer Cyclisierung hergestellt werden:  $A + D \rightarrow AD \rightarrow ABCD$  (Schema 18). Die Methode gestattet, Östron-Derivate mit funktionalisiertem Ring C herzustellen. Für den letzten Schritt wurden sowohl rein thermische<sup>[101–105]</sup> als auch photochemisch-thermische Reaktionsfolgen<sup>[107, 108]</sup> verwendet. Der eigentliche Ringschluß erfolgte stets durch die regio- und stereoselektive, intramolekulare [2 + 4]-Cycloaddition eines in situ erzeugten *o*-Chinodimethans **82**. Diese zentrale Zwischenstufe kann durch die thermische Isomerisierung der entsprechenden Benzocyclobutene **79** erzeugt werden<sup>[101–104]</sup>. Die Methode führte in zwei Fällen zu oxygenierten Östron-Derivaten. Von Oppolzer<sup>[101]</sup> wurde das natürliche Enantiomer von 11-Oxoöstron **84** hergestellt, indem auf der Stufe des monocyclischen (Ring-D)-Vorläufers von **79** ( $R^1, R^2=O, R^3=H$ ) eine Racematspaltung durchgeführt wurde. Kametani et al.<sup>[104]</sup> gingen von einer 1,3-oxygenierten Ring-D-Vorstufe aus ( $\rightarrow 79$ ,  $R^1=R^2=H, R^3=OH$ ), um so zur racemischen Form eines 14-Hydroxysteroids **86** zu gelangen. Mit dem Ziel der Synthese von racemischem 11 $\alpha$ -Hydroxyöstron **85** glückte die in-situ-Herstellung der *o*-Chinodimethan-Gruppierung sogar bei Raumtemperatur durch Umsetzung der Verbindung **80** mit Cäsiumfluorid ( $\rightarrow 82$ ,  $R^1=O^\ominus$ ,  $R^2=R^3=R^4=H$ )<sup>[105]</sup>.

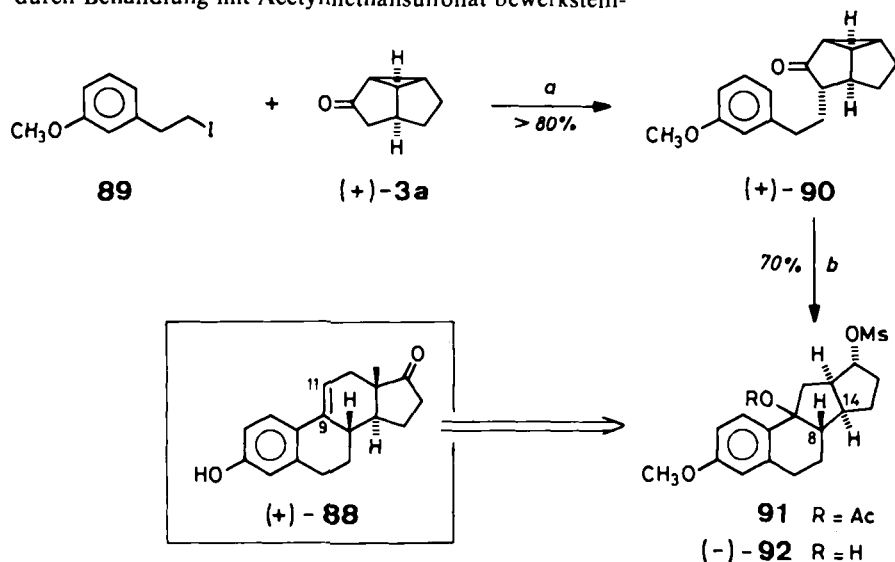
In der photochemischen Variante wurde das *o*-Chinodimethan **82** ( $R^1=R^2=R^3=H, R^4=OH$ ) durch eine intramolekulare Wasserstoffabstraktion des optisch aktiven aromatischen Ketons **81** (Norrish-II-Photoreaktion) gebildet. Quinkert et al.<sup>[107, 108]</sup> eröffneten damit den Weg zu 9 $\alpha$ -Hydroxyöstron **87**, 9,11-Dehydroöstron **88** und damit auch zu Östron **83**. Für die Synthese der oxygenierten und ungesättigten Östron-Derivate werden so 10 Stufen (Bildung der Racemate)<sup>[105]</sup> oder 15 Stufen (Bildung der reinen Enantiomere)<sup>[101]</sup> benötigt, wenn man als Ausgangsmaterialien die jeweiligen Ring-D-Vorläufer betrachtet, die jedoch bis auf eine Ausnahme<sup>[108]</sup> kostspielige Cyclopenten-Derivate sind<sup>[101, 104, 105]</sup>. Bezüglich der Stufenzahl – nicht aber hinsichtlich der Gesamtausbeute – erscheinen die Synthesen von 9,11-Dehydroöstron **88** nach Crispin und Whitehurst<sup>[106]</sup> sowie nach Cohen et al.<sup>[109]</sup> noch immer vorteilhaft, besonders wenn man berücksichtigt, daß das Edukt, ein Indan-Derivat vom Wieland-Miescher-Typ, in optisch aktiver Form gut zugänglich geworden ist<sup>[110]</sup>. In einer neueren Synthese von **88** unterboten Posner et al.<sup>[111]</sup> alle früheren Verfahren hinsichtlich der Stufenzahl, indem das Endprodukt ausgehend von 6-Methoxy-1-tetralon praktisch in einem Eintopfverfahren nach dem Aufbauprinzip  $AB + D \rightarrow ABD \rightarrow ABCD$  hergestellt wurde. Die Gesamtausbeute betrug dabei 5.5%, doch ist mit der Methode nur die Synthese des Racemats möglich.



Schema 18. Schlüsselschritte bekannter enantiospezifischer Totalsynthesen von Östron **83**, 11-Oxoöstron **84**, 11 $\alpha$ - **85**, 14 $\alpha$ - **86** und 9 $\alpha$ -Hydroxyöstron **87** sowie 9,11-Dehydroöstron **88**.

Unsere Arbeit<sup>[112]</sup> geht von der Erkenntnis aus, daß sich mit einer Alkylierung von (+)-**3a** ein Zugang zu optisch aktivem 9,11-Dehydroöstron in relativ wenigen Schritten anbietet; folgendes Aufbauprinzip liegt der Synthese-strategie zugrunde:  $A + CD \rightarrow ACD \rightarrow ABCD$  (Schema 19). Die Umsetzung des Lithiumenolats von (+)-**3a** mit dem Phenethyljodid **89** bei  $-20^\circ\text{C}$  lieferte glatt das *exo*-alkylierte Produkt (+)-**90**. Wenn anstelle des Iodids **89** Bromid- oder Tosyloxy-Derivate und anstelle von Lithium Natrium oder Kalium als Enolat-Gegenion verwendet wurden, sanken in Einklang mit früheren Erfahrungen die Ausbeuten erheblich<sup>[108, 113]</sup>. Die Cyclisierung von (+)-**90** ließ sich durch Behandlung mit Acetyl-methansulfonat bewerkstelli-

gen. Das dabei resultierende tetracyclische Acetoxymesylat **91** wurde bei der Aufarbeitung zum kristallinen Hydroxymesylat (–)-**92** hydrolysiert. Der Verlauf des Ringschlusses ist aus mechanistischer Sicht unerwartet, und eine abschließende Interpretation steht noch aus. Zweifellos wurde primär mit der Cyclopropanöffnung das Mesyloxy-Nucleophil eingebaut<sup>[53, 57]</sup>. Dabei sollte gleichzeitig das Enolacetat (vgl. **20**, Schema 6) entstehen. Die anschließende Bildung des Ringes B entspricht einer säurekatalysierten Cyclisierung, die möglicherweise auf die Schwierigkeit zurückzuführen ist, das Reagens säurefrei herzustellen.



Schema 19. Erste Stufen einer enantiospezifischen Totalsynthese von 9,11-Dehydroöstron **88** aus 3-Methoxyphenethyljodid und (+)-**3a**. a: LDA, Dimethoxyethan,  $-20^\circ\text{C}$ . b:  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{COCH}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Raumtemperatur. Ausbeute von beiden Stufen noch nicht optimiert.

Die auf Benzol bezogene Gesamtausbeute an optisch aktiver Verbindung **92** (Enantiomerenüberschuß >98%) betrug 10%, wobei die beiden letzten (**3a** → **90** → **92**) der insgesamt acht Schritte noch nicht optimiert worden sind. In der hochselektiven *exo*-Alkylierung von (+)-**3a** wurden die beiden einzigen asymmetrischen Kohlenstoffatome von Belang, C8 und C14, in ihrer natürlichen Konfiguration gebildet bzw. beibehalten. Es bleibt, den Ring C zu erweitern, die anguläre Methylgruppe einzuführen und die sekundäre Hydroxyfunktion zu epimerisieren – Reaktionen, für die in der Steroidchemie hinreichend Präzedenzfälle gefunden werden können. Es besteht somit die Aussicht, mit dem Photoprodukt **3a** außerhalb der Domäne der polycyclopentanoiden Verbindungen einen sehr attraktiven Zugang zu optisch aktiven, im Ring C funktionalisierten Steroiden zu erschließen.

## 7. Schlußbemerkungen und Ausblick

Wir haben hier ein Synthesekonzept vorgestellt, dessen Schlüsselreaktion, eine photochemische Umlagerung, besonders dadurch besticht, daß sie vielfältig anwendbar und außerordentlich sauber zu führen ist. Die Bestrahlungsbedingungen eignen sich durchweg auch für größere, industrielle Maßstäbe.

Der strukturell einfachste Synthesebaustein, das Tricyclo[3.3.0.0<sup>2,8</sup>]octan-3-on **3a**, zeichnet sich durch die problemlose Herstellung aus Grundchemikalien, durch reiche Variationsmöglichkeiten in Umwandlungs- und Aufbauaktionen und durch den leichten Zugang zu den beiden reinen Enantiomeren aus. Dies qualifiziert **3a** als eines der attraktivsten Ausgangsmaterialien für die Totalsynthese optisch aktiver cyclopentanoider Verbindungen. Für die ebenso gut herstellbaren Bausteine mit höherem Substitutionsgrad (**3b,c** und **9d,e**) bedarf der Zugang zu den reinen Enantiomeren noch wesentlicher Verbesserungen, handelt es sich doch um ideale Zwischenprodukte für die Synthese nichtlinear verknüpfter polycyclopentanoider Naturstoffe wie z. B. Isocomen (aus **3c**) oder der Pentalenolactone (aus **9e**).

Zusätzlich zu den bisher in Angriff genommenen Projekten können unter anderem auch die folgenden Erweiterungen des in Abschnitt 2 präsentierten Konzepts in Betracht gezogen werden: Durch den Einbau von Heteroatomen ist z. B. ein Zugang zu Alkaloidstrukturen denkbar. Ein Bruch der zentralen 1,5-Bindung von **3** sollte den Weg zu mittleren Ringen und damit zu Sesterterpenen wie z. B. den Ophiobolinen eröffnen. Um auch das Gebiet der Makrolide und Polyether-Ionophore zu erschließen, sollte versucht werden, durch oxidative Bindungsbrüche einen stereokontrollierten Zugang zu acyclischen Bausteinen zu erreichen.

Die hier zusammenfassend beschriebenen Synthesen wären nicht möglich gewesen ohne die begeisterte und intensive Mitarbeit von Dr. A. Cánovas, Dr. C. Carter, Dr. S. Chandrasekhar, G. Mikhail, P. Ritterskamp, Dr. K. Nakano, Dr. U. Pati, Dr. P. R. Raghavan, Dr. K. Tsutsumi und B. Wietfeld. Sowohl ihnen als auch Frau H. Adams-Schulze für ihre technische Unterstützung sind die Autoren zu großem Dank verpflichtet.

Eingegangen am 5. Juli 1982 [A 432]

- [1] R. S. Matthews, J. K. Whitesell, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 3312.
- [2] M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3587.
- [3] U. Weiss, J. M. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4885.
- [4] Y.-K. Han, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 3731.
- [5] M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 433.
- [6] Weitere Anwendungen: a) W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **29** (1981) 220; b) W. G. Dauben, D. M. Walker, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 1103.
- [7] A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3059.
- [8] S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 195.
- [9] S. Kagawa, S. Matsumoto, S. Nishida, S. Yu, J. Morita, A. Ichihara, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3913.
- [10] L. A. Paquette, H. Schostarez, G. D. Annis, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6526.
- [11] L. A. Paquette, Y. K. Han, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 4014.
- [12] M. Miyashita, T. Yanami, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 4679.
- [13] W. K. Bornack, S. S. Bhagwat, J. Ponton, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4647.
- [14] S. Danishefsky, K. Vaughan, R. Gadwood, K. Tsuzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4136.
- [15] S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3460.
- [16] B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5699.
- [17] V. H. Schick, S. Schwarz, V. Eberhardt, *J. Prakt. Chem.* **1977**, 213, 319; T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2537; J. R. Mahajan, H. de Carvalho, *Synthesis* **1979**, 518.
- [18] B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 7380.
- [19] Synthesen von Coriolin: a) Fußnote [3] in [18]; b) K. Tatsuta, K. Aki-moto, M. Kinoshita, *Tetrahedron* **37** (1981) 4365; c) K. Iseki, M. Yamazaki, M. Shibasaki, S. Ikegami, *ibid.* **37** (1981) 4411; d) G. Mehta, A. V. Reddy, A. N. Murthy, D. S. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 540; e) T. Ito, N. Tomiyoshi, K. Nakamura, S. Azuma, M. Izawa, F. Maruyama, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1721.
- [20] Synthesen von Gymnomitrol, Isocomen und Modhephen: siehe [6a]; R. M. Coates, S. K. Shah, R. W. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2198; W. Oppolzer, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 2489.
- [21] Synthesen von Hirsutinsäure: Fußnote [2] in [18].
- [22] Synthesen von Pentalenolactonen: S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 7020.
- [23] Synthesen von Quadron: W. Kreiser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **29** (1981) 868; S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders, M. S. Dike, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 872.
- [24] M. Demuth, P. R. Raghavan, K. Schaffner, *Abstr. ESOC I Conf.* **1979**, 312; C. Carter, S. Chandrasekhar, M. Demuth, K. Nakano, K. Schaffner, *Abstr. VIIth IUPAC Symp. Photochem.* **1980**, 100.
- [25] M. Demuth, P. R. Raghavan, C. Carter, K. Nakano, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2434.
- [26] M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Nakano, P. R. Raghavan, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2440.
- [27] K. Schaffner, M. Demuth, *Chimia* **35** (1981) 437.
- [28] M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Schaffner, unveröffentlicht.
- [29] P. K. Freeman, D. M. Balls, D. J. Brown, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 2211; S. Ranganathan, D. Ranganathan, A. K. Mehrotra, *Synthesis* **1977**, 289.
- [30] R. S. Givens, W. F. Oettle, R. L. Coffin, R. G. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 3957.
- [31] W. von E. Doering, E. T. Fossel, R. L. Kaye, *Tetrahedron* **21** (1965) 25.
- [32] K. Kon, S. Ise, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3399.
- [33] D. A. Evans, W. L. Scott, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 121.
- [34] D. I. Schuster: *Photochemical Rearrangements of Enones* in P. de Mayo: *Rearrangements in Ground and Excited States, Vol. 3*, Academic Press, New York **1980**, S. 167.
- [35] S<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>-vs. T<sub>1</sub>-Spezifität der Reaktionen: M. J. Mirbach, A. Henne, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 7127.
- [36] 1,3-Acyverschiebung: A. Henne, N. P. Y. Siew, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 3671; *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 1952.
- [37] Oxa-di- $\pi$ -methan-Umlagerung: a) H.-U. Gonzenbach, I.-M. Tegmo-Larsson, J.-P. Grosclaude, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 1091; b) B. Winter, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 2022; c) W. G. Dauben, G. Lodder, J. D. Robbins, *ibid.* **98** (1976) 3030; *Nouv. J. Chim.* **1** (1977) 243.
- [38] S. D. Parker, N. A. J. Rogers, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4389.
- [39] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **91** (1979) 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 809.
- [40] K. E. Stevens, P. Yates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 990; P. Yates, K. E. Stevens, *Tetrahedron* **37** (1981) 4401.
- [41] P. Callant, H. De Wilde, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **37** (1981) 2079; P. Callant, R. Ongena, M. Vandewalle, *ibid.* **37** (1981) 2085.



- [42] M. Demuth, W. Amrein, C. O. Bender, S. E. Braslavsky, U. Burger, M. V. George, D. Lemmer, K. Schaffner, *Tetrahedron* 37 (1981) 3245.
- [43] S. L. Murov: *Handbook of Photochemistry*, Marcel Dekker, New York 1973, S. 3, 34.
- [44] W. Amrein, I.-M. Larsson, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 2519.
- [45] J. Saltiel, H. C. Curtis, L. Metts, J. W. Miley, J. Winterle, M. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 410.
- [46] G. S. Hammond, R. S. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 3256; C. S. Drucker, V. G. Toscano, R. G. Weiss, *ibid.* 95 (1973) 6482; C. Ouannès, R. Beugelmans, G. Roussi, *ibid.* 95 (1973) 8472; G. Balavoine, S. Jugé, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4159; Y. Inoue, Y. Kunitomi, S. Takamuku, H. Sakurai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1024.
- [47] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Nörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301.
- [48] J. J. Plattner, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1758.
- [49] K. Mislav, J. G. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 1956.
- [50] K. Schaffner, G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 347; C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff, E. Klein, *Tetrahedron* 21 (1965) 163; D. A. Lightner, D. E. Jackman, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3051.
- [51] T. A. Van Osselaer, G. L. Lemiére, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 89 (1980) 389.
- [52] I. MacInnes, D. C. Nonhebel, S. T. Orszulik, C. J. Suckling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 121.
- [53] M. Demuth, P. R. Raghavan, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2338.
- [54] M. Demuth, G. Mikhail, M. V. George, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2759.
- [55] M. Karger, Y. Mazur, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 528.
- [56] Dasselbe Reagens kann in katalytischen Mengen auch lediglich Isomerisierungen von Cyclopropylketonen anstelle von Anlagerungen bewirken: a) M. Demuth, U. Burger, H. W. Mueller, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6763; b) M. Demuth, G. Mikhail, *Synthesis* 1982, im Druck.
- [57] M. Demuth, G. Mikhail, *Tetrahedron* 38 (1982), im Druck.
- [58] S. Murata, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 767.
- [59] A. E. Greene, J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4003.
- [60] R. D. Miller, D. R. McKean, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2305.
- [61] L. A. Paquette, G. D. Crouse, A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3972.
- [62] P. S. Bailey, R. E. Erickson, *Org. Synth.* 41 (1961) 41, 46.
- [63] L. J. El-Naggar, J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* 43 (1980) 649, zit. Lit.
- [64] L. K. Liu, C. Krüger, unveröffentlicht.
- [65] U. M. Pagnoni, A. Pinetti, R. Trave, L. Garanti, *Aust. J. Chem.* 29 (1976) 1375.
- [66] A. F. Thomas in I. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products*, Bd. 2, Wiley-Interscience, New York 1973, S. 1.
- [67] R. Fusco, R. Trave, A. Vercellone, *Chim. Ind.* 37 (1955) 251; G. W. K. Cavill, H. D. Locksley, *Aust. J. Chem.* 10 (1957) 352.
- [68] T. Sakan, F. Murai, Y. Hayashi, Y. Honda, T. Shono, M. Nakajima, M. Kato, *Tetrahedron* 23 (1967) 4635.
- [69] J. Wolinsky, T. Gibson, D. Chan, H. Wolf, *Tetrahedron* 21 (1965) 1247.
- [70] F. Korte, K. H. Büchel, A. Zschocke, *Chem. Ber.* 94 (1961) 1952.
- [71] K. Sisido, K. Utimoto, T. Isida, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3361.
- [72] K. J. Clark, G. I. Fray, R. H. Jaeger, R. Robinson, *Tetrahedron* 6 (1959) 217.
- [73] R. Hegnauer, *Pharm. Acta Helv.* 41 (1966) 577.
- [74] Strukturaufklärung von Loganin: a) S. Brechbühler-Bader, C. J. Coscia, P. Loew, C. v. Szczepanski, D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1968, 136; b) A. R. Battersby, E. S. Hall, R. Southgate, *J. Chem. Soc. C* 1969, 721; c) H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, *Tetrahedron Lett.* 1968, 2945; d) P. J. Lentz, Jr., M. G. Rossmann, *Chem. Commun.* 1969, 1269.
- [75] A. R. Battersby: *The Alkaloids* in J. E. Saxton: *Specialist Periodical Reports*, Bd. 1, The Chemical Society, London 1971, S. 31.
- [76] J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 532.
- [77] G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 540.
- [78] I. Fleming, B.-W. Au-Yeung, *Tetrahedron* 37, Suppl. 1 (1981) 13.
- [79] M. F. Salomon, S. N. Pardo, R. G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2473; S. N. Pardo, S. Ghosh, R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1885, zit. Lit.
- [80] K. Hiroi, H. Miura, K. Kotsuji, S. Sato, *Chem. Lett.* 1981, 559.
- [81] P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 41.
- [82] Isolierung von Coriolin: a) T. Takeuchi, H. Iinuma, J. Iwanaga, S. Takahashi, T. Takita, H. Umezawa, *J. Antibiot.* 22 (1969) 215; b) T. Takeuchi, H. Iinuma, S. Takahashi, H. Umezawa, *ibid.* 24 (1971) 631; Struktur: c) S. Takahashi, H. Naganawa, H. Iinuma, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1955; d) H. Nakamura, T. Takita, H. Umezawa, M. Kunishima, Y. Nakayama, *J. Antibiot.* 27 (1974) 301; Biologische Aktivität: e) H. Umezawa, *Heterocycles* 13 (1979) 23.
- [83] K. Maeda, M. Ohno, *Heterocycles* 13 (1979) 49.
- [84] G. Mehta, A. V. Reddy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 756.
- [85] R. D. Little, G. W. Muller, M. G. Venegas, G. L. Carroll, A. Bukhari, L. Patton, K. Stone, *Tetrahedron* 37 (1981) 4371.
- [86] H. Hashimoto, K. Tsuzuki, F. Sakan, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3745.
- [87] T. Takeuchi, M. Ishizuka, H. Umezawa, Y. Nishimura, Y. Koyama, S. Umezawa, *J. Antibiot.* 33 (1980) 404.
- [88] B. J. R. Whittle, S. Moncada, F. Whiting, J. R. Vane, *Prostaglandins* 19 (1980) 605; S. M. M. Karim, P. G. Adaikan, *Obstet. Gynecol.* 8 (1980) 338.
- [89] J. R. Vane, S. Bergström: *Prostaglandins*, Raven Press, New York 1979.
- [90] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263 (1976) 663; R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. C. McGuire, F. F. Sun, N. Whittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 915.
- [91] M. J. Cho, M. A. Allen, *Prostaglandins* 15 (1978) 943.
- [92] Übersicht über Wirkung und Synthese von  $PGI_2$ -Analoga: W. Bartmann, F. Beck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 751; K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *ibid.* 90 (1978) 360 bzw. 17 (1978) 293.
- [93] K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3743.
- [94] Y. Konishi, M. Kawamura, Y. Iguchi, Y. Arai, M. Hayashi, *Tetrahedron* 37 (1981) 4391.
- [95] K. C. Nicolaou, W. J. Sipio, R. L. Magolda, S. Seitz, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1067.
- [96] R. F. Newton, C. C. Howard, D. P. Reynolds, A. H. Wadsworth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 662; Übersicht über die sterische Reaktionskontrolle an bi- und tricyclischen Bausteinen in Prostaglandinsynthesen: R. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron* 36 (1980) 2163.
- [97] E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Org. Chem.* 39 (1973) 1233.
- [98] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, D. J. Beames, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2439.
- [99] E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7210.
- [100] E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1491; K. G. Paul, F. Johnson, D. Favara, *ibid.* 98 (1976) 1285.
- [101] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 89 (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1977) 10; *Synthesis* 1978, 793; W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petrziika, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 1945.
- [102] R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 215; 102 (1980) 5253.
- [103] P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2247.
- [104] T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* 37 (1981) 3.
- [105] S. Djuric, T. Sarkar, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6885.
- [106] D. J. Crispin, J. S. Whitehurst, *Proc. Chem. Soc. London* 1962, 356; 1963, 22.
- [107] G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, G. Dürner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1060; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1027.
- [108] G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1029.
- [109] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J. M. Cassal, W. Meier, A. Fürst, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 681.
- [110] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1615.
- [111] G. H. Posner, J. P. Mallamo, A. Y. Black, *Tetrahedron* 37 (1981) 3921.
- [112] M. Demuth, G. Mikhail, K. Schaffner, unveröffentlicht.
- [113] D. J. Crispin, A. E. Vanstone, J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc. C* 1970, 10.
- [114] Anmerkung bei der Korrektur: D. W. Brooks, P. G. Grothaus und W. L. Irwin (*J. Org. Chem.* 47 (1982) 2820) ist es gelungen, durch mikrobiologische Reduktion ein enantiomerenreines 2,2-Dialkyl-3-hydroxycyclopentanone herzustellen, das einen enantiospezifischen Zugang zu 68 ermöglicht.