

- [40] M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 3716, 6968.
- [41] Übersichten: a) A. Padwa, *Angew. Chem.* **88** (1976) 131; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 123; b) W. Oppolzer, *ibid.* **89** (1977) 10 bzw. **16** (1977) 10; c) *Synthesis* **1978**, 793; d) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* **9** (1980) 41; e) G. Brieger, J. N. Bennet, *Chem. Rev.* **80** (1980) 63; f) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **62** (1984) 183; g) D. F. Taber: *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin 1984.
- [42] W. R. Roush, H. R. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 2269.
- [43] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4071.
- [44] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1981**, 29.
- [45] W. Oppolzer, D. Dupuis, unveröffentlicht.
- [46] P. Callant, P. Storme, E. Van der Eycken, M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 5797.
- [47] a) W. Oppolzer, C. Chapuis, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4665; b) M. Bertrand, H. Monti, K. C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 15.
- [48] R. K. Boeckman, Jr., P. C. Naegely, S. D. Arthur, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 752.
- [49] P. A. Bartlett, L. A. McQuaid, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [50] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3930.
- [51] Übersichten: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81** (1969) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8** (1969) 566; W. Oppolzer, *ibid.* **90** (1978) 506 bzw. **17** (1978) 476; B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **13** (1980) 426.
- [52] W. Oppolzer, C. Robbiani, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2015; *Tetrahedron* **40** (1984) 1391; W. Oppolzer, S. Mirza, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 730.
- [53] J. K. Whitesell, A. Bhattacharya, D. A. Aguilar, K. Henke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 989.
- [54] T. Herold, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **90** (1978) 822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 768; T. Herold, U. Schrott, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **114** (1981) 359; R. W. Hoffmann in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency*, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 87-98.
- [55] T. Poll, J. O. Metter, G. Heimchen, *Angew. Chem.*, im Druck.

## Prostaglandin-Synthesen durch Dreikomponenten-Kupplung

Von Ryoji Noyori\* und Masaaki Suzuki

Neue synthetische  
Methoden (49)

Prostaglandine spielen im menschlichen Körper eine erstaunliche Rolle. Nach der vollständigen Strukturaufklärung Anfang der sechziger Jahre wurden enorme Anstrengungen unternommen, eine leistungsfähige chemische Synthese zu entwickeln, denn diese in der Natur sehr spärlich vorkommenden, lokal wirkenden Hormone können nur durch Totalsynthese in ausreichender Menge bereitgestellt werden. Unter den vielen Synthesen, von denen die meisten linear oder sequentiell ablaufen, ist Coreys Synthese wohl die vielseitigste; bisher sind mehr als 5000 Prostaglandin-Analoga hergestellt und auf ihre biologischen Wirkungen untersucht worden. Einige natürliche Prostaglandine und deren Analoga werden bereits klinisch verwendet. Angesichts der fortwährenden Expansion auf diesem Gebiet faszinierte uns die Idee, auf der Grundlage einer neuen Strategie einen hochkonvergenten Zugang zu Prostaglandinen zu schaffen. Die Entdeckung einer hohenantioselektiven Methode zur Reduktion prochiraler Ketone und die Entwicklung eines Verfahrens zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit Enonen haben eine Eintopfsynthese zum Aufbau des vollständigen Prostaglandin-Skeletts ermöglicht. Dabei wird eine chirale 4-oxygenierte 2-Cyclopentenon-Einheit mit zwei Bausteinen für die Seitenketten verbunden. Dieses Verfahren ist effizient und flexibel, und es ermöglicht die Herstellung aller natürlich vorkommenden Prostaglandine und einer breiten Palette von Analoga.

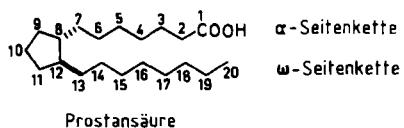
### 1. Einleitung

Prostaglandine zeigen eine Fülle pharmakologischer Eigenschaften und werden heute als regionale Hormone aufgefaßt, die eine Vielzahl wichtiger physiologischer Prozesse steuern<sup>[1]</sup>. Die chemische, biologische und medizinische Forschung auf diesem Gebiet gehört zur vordersten Front der Biowissenschaften. Seit der Strukturaufklärung (Schema 1) Anfang der sechziger Jahre hat die chemische Synthese der Prostaglandine einen zentralen Platz in der Organischen Chemie eingenommen, da nur durch Total-synthese ausreichende Mengen dieser physiologisch wichtigen, in der Natur jedoch nur spärlich vorkommenden Stoffe bereitgestellt werden können. Die Biosynthese ge-

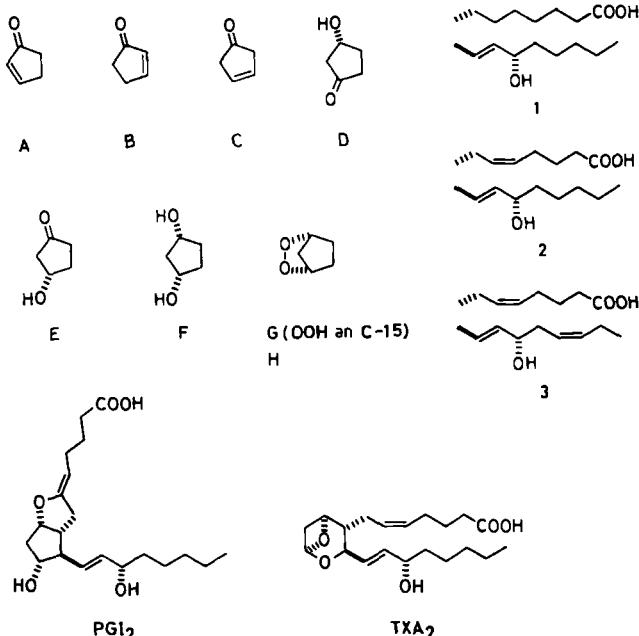
nügt weder dem steigenden Bedarf<sup>[2]</sup> noch lassen sich dadurch medizinisch wichtige Verbindungen mit modifizierter Struktur erzeugen. Eine enorme Zahl von Chemikern hat sich bisher an der Synthese von Prostaglandinen beteiligt; bis 1982 sind mehr als 450 Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen<sup>[3]</sup>. Es ist jedoch nicht Ziel dieses Beitrags, solche Arbeiten umfassend darzustellen.

Unter den vielen eleganten Synthesen sind wohl diejenigen am praktikabelsten, die in den Schemata 2 und 3 dargestellt sind. Die eine wurde 1969 von Corey et al. entwickelt<sup>[4]</sup>, die andere 1967 von Just et al.<sup>[5]</sup>; letztere wurde später von der Firma Upjohn weiterbearbeitet<sup>[6]</sup>. Diese beiden Synthesen sind in großem Maßstab durchführbar (bis zu 50 kg PGF<sub>2α</sub> oder äquivalente Verbindungen pro Jahr), und sie sind bis zu hundertmal effizienter als der biomimetische Weg, der rohe Enzympräparate und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Arachidonsäure oder Dihomo-γ-linolensäure erfordert<sup>[1d]</sup>.

\* Prof. Dr. R. Noyori, Assoc. Prof. Dr. M. Suzuki  
Department of Chemistry, Nagoya University  
Chikusa, Nagoya 464 (Japan)



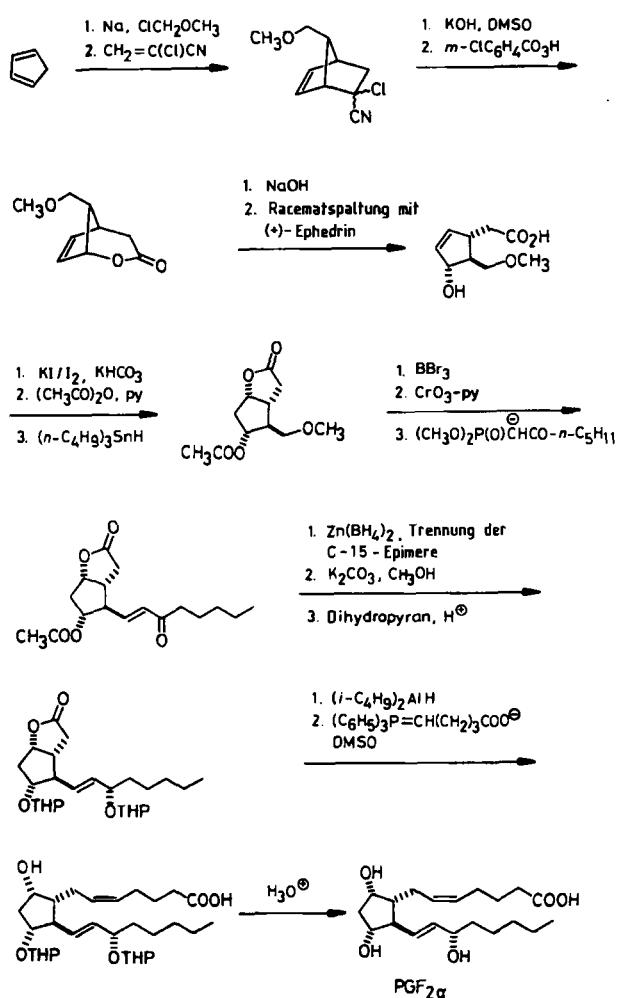
Funktionalisierung des Cyclopentan-Ringes



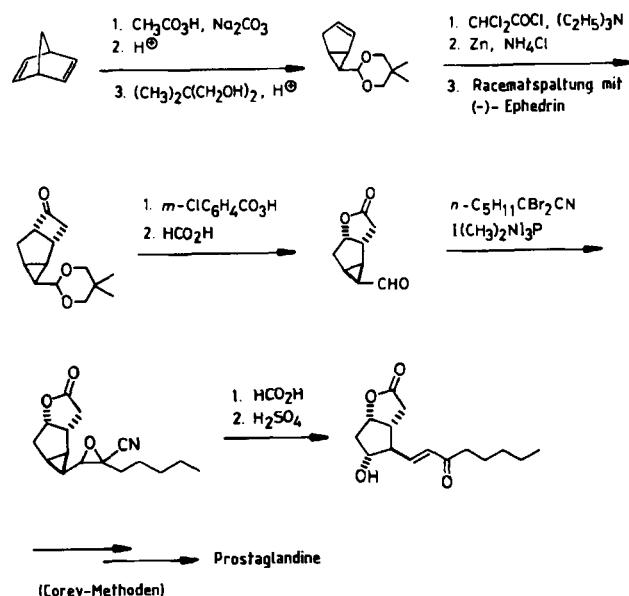
Schema 1. Klassifizierung der Prostaglandine (PG). PG<sub>I<sub>2</sub></sub> und TXA<sub>2</sub> sind Prostacyclin bzw. Thromboxan A<sub>2</sub>. Der Index  $\alpha$  bezieht sich auf die Konfiguration der Ringsubstituenten.

Beide Methoden lösten geschickt die Hauptprobleme der Prostaglandin-Synthese: 1) selektiv vier oder fünf asymmetrische Zentren in den Prostaglandinen der Serien E bzw. F zu erzeugen, 2) stereoselektiv die CC-Doppelbindungen einzuführen und 3) die instabile  $\beta$ -Hydroxycyclopentanonstruktur der Prostaglandine zu beherrschen. Da diese Routen von Cyclopentadien oder Norbornadien ausgehen, treten starre bicyclische Zwischenstufen auf, welche die vollständige stereochemische Kontrolle am Fünfring ermöglichen. Es sind auch andere Wege zur Herstellung solch vielseitiger Lactonzwischenstufen bekannt. Durch Wittig-Kondensation gelingt die stereoselektive Bildung der C=C-Bindungen. Die instabile Hydroxyketoneinheit in Prostaglandinen der Serie E wird am Ende der Synthese aufgebaut. Ein Problem des ursprünglichen Verfahrens lag in der mangelnden Beherrschung der absoluten Konfiguration an C-15; die gebräuchlichen industriellen Verfahren umfassen eine Hydridreduktion der Enone vom Typ 1 und eine mühsame chromatographische Trennung der dabei entstehenden C-15-epimeren Alkohole (*S*)-2 und (*R*)-2 (Schema 4). Als Ergebnis intensiver Bemühungen fanden Corey et al., daß die Reduktion des C-11-geschützten Enons 1a mit einem Reagens aus (+)- oder ( $\pm$ )-Limonen, Thexylboran<sup>[7]</sup> und *tert*-Butyllithium bei  $-120^{\circ}\text{C}$  die Alkohole (*S*)-2a und (*R*)-2a im Verhältnis 92:8 ergibt<sup>[8]</sup>. Praktische Lösungen dieses Problems bieten neuere Methoden. Das chirale Aluminiumhydrid-Reagens 3, das in unserem Laboratorium entdeckt worden ist, ermöglicht die stereoselektive Reduktion von 1b bis 1d zu den angestreb-

ten Produkten (*S*)-2b bis (*S*)-2d<sup>[9]</sup>. Unabhängig von der Schutzgruppe in Position 11 und mit oder ohne Schutz der Hydroxyfunktion ist das *S/R*-Verhältnis im allgemeinen größer als 99:1. Dieses Reagens ist weitaus stereoselekti-

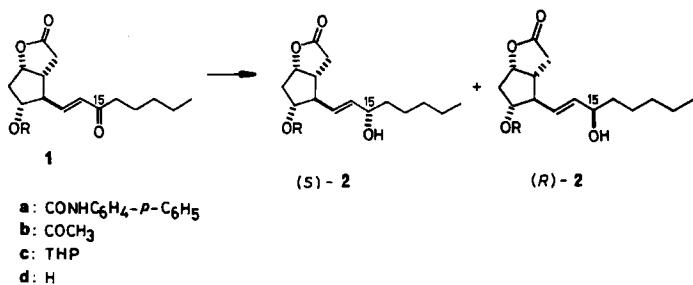


Schema 2. Coreys Prostaglandin-Synthese. DMSO = Dimethylsulfoxid.

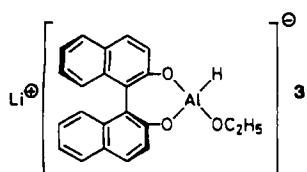


(Corey-Methode)

Schema 3. Just-Upjohn-Synthese.



ver als alle anderen bekannten Reagentien. Mitarbeiter der Firma Ono sowie Yamamoto et al. haben berichtet, daß sich das ungeschützte Enon **1d** mit einem mit 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol modifizierten Diisobutylaluminiumhydrid in großem Überschuß zu (*S*)-**2d** und (*R*)-**2d** im Verhältnis 92:8 reduzieren ließ<sup>[10]</sup>.



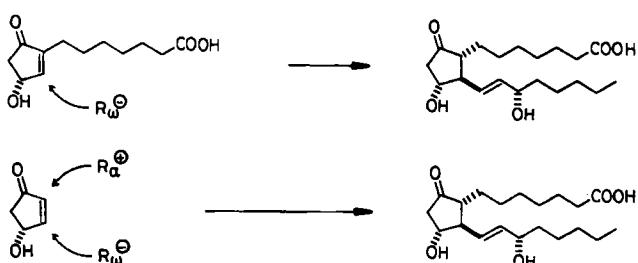
Die Prostaglandinendoperoxide PGH<sub>2</sub><sup>[11]</sup> und PGG<sub>2</sub><sup>[12]</sup> sowie Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)<sup>[13]</sup> sind über PGF<sub>2α</sub> hergestellt worden, jedoch ist das extrem instabile Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>, Schema 1) noch nicht synthetisiert worden. Die Verfahren in den Schemata 2 und 3 sind anpassungsfähig und ermöglichen nicht nur die Synthesen natürlicher Prostaglandine, sondern auch die einer großen Zahl von Analoga. Deshalb ist die Totalsynthese ein Markstein des Fortschritts der modernen Organischen Chemie; sie hat einen großen Beitrag zum Fortschritt der biologischen Erkenntnisse über die Prostaglandine geleistet.

## 2. Verfahren mit konjugater Addition

Die Methoden in den Schemata 2 und 3 sind lineare oder sequentielle Synthesen, in denen die gesamte Struktur Schritt für Schritt aufgebaut wird. *Coreys* Weg umfaßt 17 Stufen, um ( $\pm$ )-PGF<sub>2α</sub> aus Cyclopentadien herzustellen, und 19 Stufen für die Synthese von ( $\pm$ )-PGE<sub>1</sub>. Dabei dienen vier Schritte zur Bildung der fünf CC-Bindungen; die übrigen 13 bis 16 Schritte sind Umwandlungen funktioneller Gruppen, z. B. Oxidation, Reduktion oder Abspaltung von Schutzgruppen. Die Just-Upjohn-Synthese verläuft ebenfalls über das Corey-Lacton **1d** und erfordert insgesamt 16 Stufen von Norbornadien bis ( $\pm$ )-PGF<sub>2α</sub>, wovon drei zur Erzeugung der CC-Bindungen benötigt werden. Außerdem wird auf der Stufe des Lactons eine Enantiomeren trennung durchgeführt, die zur Synthese der natürlich auftretenden Formen notwendig ist.

Die beiden beschriebenen Verfahren sind zweifellos erfolgreich. Dennoch sind kürzere, hochkonvergente Wege durch Kombination passend gewählter Bausteine natürlich noch reizvoller. Synthesen, die auf einer konjugaten Addition beruhen, gehören in diesem Zusammenhang zu den attraktivsten Möglichkeiten, und sie sind seit Beginn der

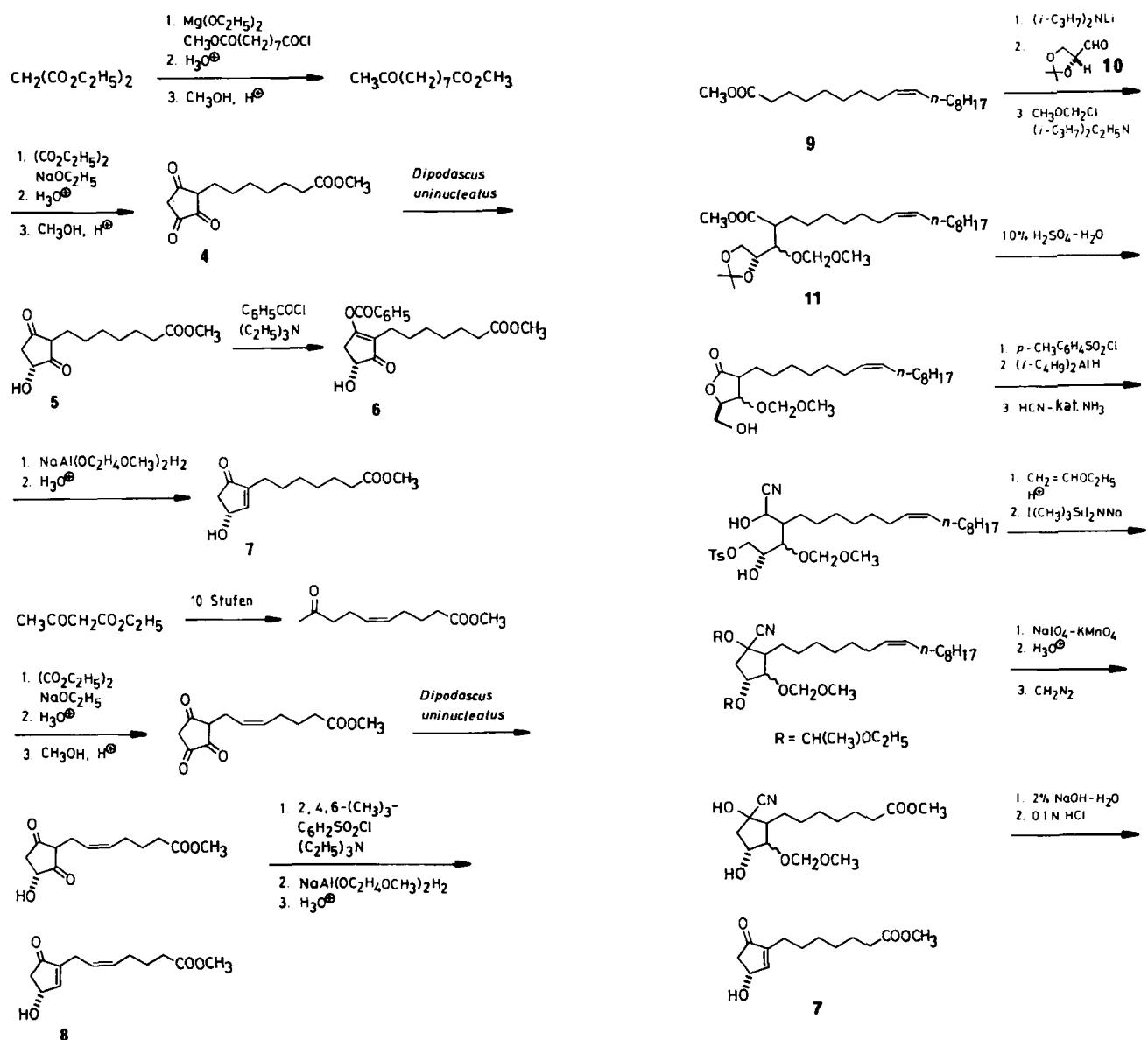
Synthesestudien eingehend geprüft worden. Die offensichtliche Gliederung des Prostansäure-Gerüstes legt zwei Möglichkeiten nahe (Schema 5): 1) Einführung der „unten“



**Schema 5.** Prostaglandin-Synthesen über konjugate Additionen.

Seitenkette ( $\omega$ -Seitenkette) in ein 4-Hydroxy-2-cyclopentenon, das bereits die „obere“ Seitenkette ( $\alpha$ -Seitenkette) enthält und 2) aufeinanderfolgende Einführung von  $\alpha$ - und  $\omega$ -Seitenkette in Cyclopentenone. In beiden Fällen ist die nucleophile Einführung der  $\omega$ -Seitenkette in ein 2-Cyclopentenon unter Bildung der Bindung zwischen C-12 und C-13 ein einleuchtender Weg zu diesem Ziel; die Organometall-Chemie spielt dabei eine bedeutende Rolle. Viele andere Wege sind natürlich denkbar, könnten aber die Entwicklung neuer synthetischer Methoden erfordern. Zu den chiralen Cyclopentenon-Zwischenstufen sind mehrere Wege ausgearbeitet worden. *Sih* et al. haben mikrobiologische asymmetrische Reaktionen benutzt (Schema 6)<sup>[14]</sup>. Zunächst wurde das Triketon **4** in 75–80% Ausbeute durch Natriummethoxid-katalysierte Kondensation von 9-Oxodecansäure-methylester und Oxalsäure-ethylester hergestellt. Von mehreren untersuchten Mikroben reduzierte *Dipodascus uninucleatus* das Triketon **4** in einem Soja-Glucose-Medium am besten zum optisch reinen (*4R*)-Hydroxydiketon **5** (75% Ausbeute). Die partielle asymmetrische Hydrierung zu **5** gelang mit dem löslichen chiralen Katalysator (1,5-Cyclooctadien)bis[cyclohexyl(*o*-methoxyphenyl)methylphosphoran]rhodium(I)-tetrafluoroborat in 75% Ausbeute und 30% optischer Reinheit. Umkristallisieren steigerte die optische Reinheit von **5** auf 68%. Selektive Benzoylierung des  $\beta$ -Diketons zu **6** in 70% Ausbeute, gefolgt von einer Reduktion mit Natriumbis(2-methoxyethoxy)dihydridoaluminat und der Abspaltung des Benzoylrestes, ergab das chirale Hydroxyenon **7** in 60% Ausbeute (21% bezogen auf **4**). Auf ähnliche Weise wurde auch das Hydroxyenon **8** mit ungesättigter  $\alpha$ -Seitenkette über 17 Stufen in 4% Gesamtausbeute (bezogen auf das Edukt Acetessigsäure-ethylester) synthetisiert.

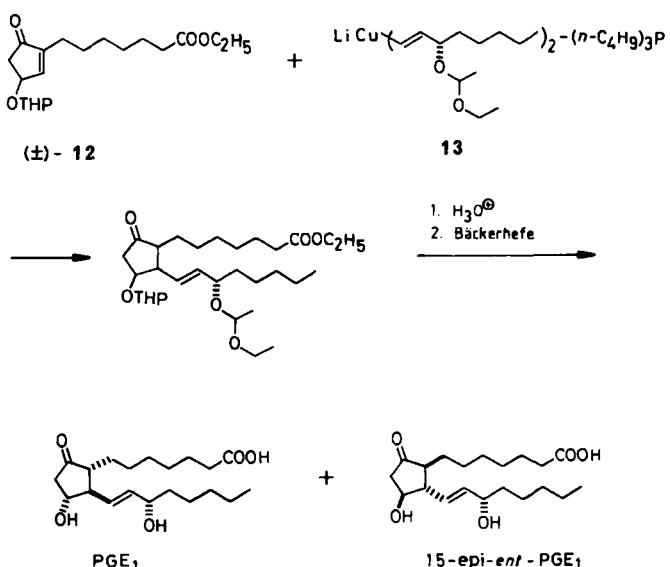
*Stork* und *Takahashi* haben D-Glycerinaldehyd als chirales Ausgangsmaterial benutzt, um die (*4R*)-Konfiguration festzulegen (Schema 7)<sup>[15]</sup>. Einer base-initiierten Kondensation des ungesättigten Esters **9** mit dem geschützten D-Glycerinaldehyd **10** schließt sich die Methoxymethylierung des resultierenden Alkohols zum Ether **11** an. Nach säurekatalysierter Lactonisierung führt eine mehrstufige Reaktionsfolge zum gewünschten Cyclopentenon **7**. Die chiralen Bausteine **7** und **8** sind auch durch Spaltung<sup>[16]</sup> der Racemate<sup>[17, 20b, 21]</sup>, durch mehrstufige Synthese aus einer enantiomerenreinen Zwischenstufe<sup>[18]</sup> sowie durch enzymatische Oxygenierung eines 2-substituierten 2-Cyclopentenons<sup>[19]</sup> zugänglich.



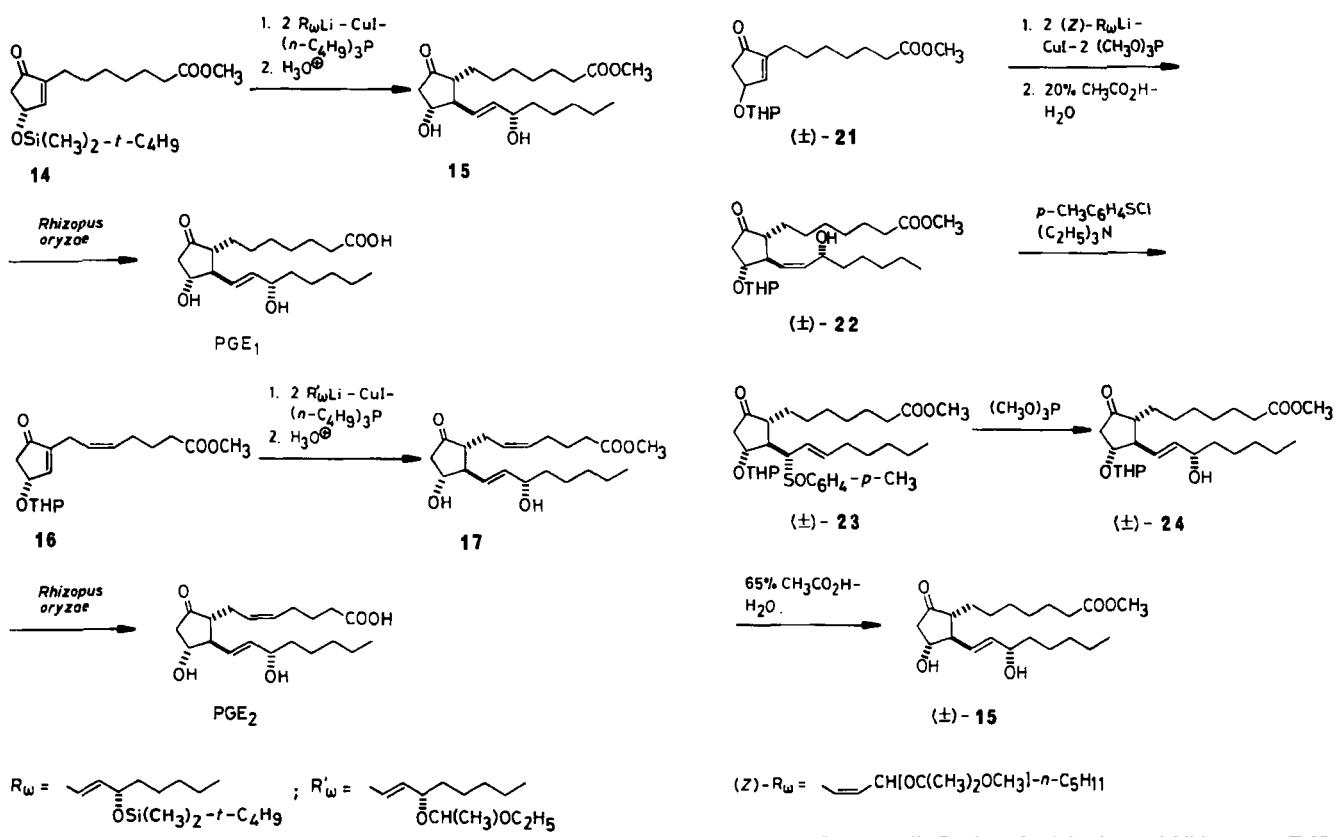
Schema 6. Synthese 2-substituierter (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenone 7 und 8 unter Verwendung asymmetrischer mikrobieller Reaktionen.

1972 berichteten Sih et al. erstmals über eine erfolgreiche Prostaglandin-Synthese dieses Typs (Schema 8)<sup>[20]</sup>. Das chirale Cuprat 13, aus dem Organolithium-Derivat der  $\omega$ -Kette bereitet, wurde mit ( $\pm$ )-12 bei 0°C in Ether kondensiert. Nach Abspalten der Alkohol-Schutzgruppe und Hydrolyse des Esters durch Bäckerhefe wurden 21% PGE<sub>1</sub> und 23% 15-epi-*ent*-PGE<sub>1</sub> erhalten. Offensichtlich greift das Organocuprat den fünfgliedrigen Ring von der weniger gehinderten Seite an. In Gegenwart kleiner Anteile ( $\pm$ )-7 wird zusätzlich auch etwas 11,15-epi-*ent*-PGE<sub>1</sub> gebildet. Die vinyloge Addition des Cuprats an das optisch aktive Cyclopentenon-Derivat 14 lieferte nach Abspalten der Schutzgruppen den PGE<sub>1</sub>-Methylester 15 in 60% Ausbeute (Schema 9)<sup>[14]</sup>.

Unter den vielen untersuchten Kupfer-Reagenzien hat sich das Cuprat aus dem (*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>P-CuI-Komplex und Vinyllithium (Molverhältnis 1:2) als effektivstes erwiesen. Der Ester 15 wurde mit dem Mikroorganismus *Rhizopus oryzae* in 95% Ausbeute zu PGE<sub>1</sub> hydrolysiert. In ähnlicher Weise lieferte das Cyclopentenon 16 den Methylester 17



Schema 8. Synthese von PGE<sub>1</sub> durch konjugate Cuprat-Addition.



Schema 9. Synthese von PGE<sub>1</sub> und PGE<sub>2</sub> durch Zweikomponenten-Kupplung.

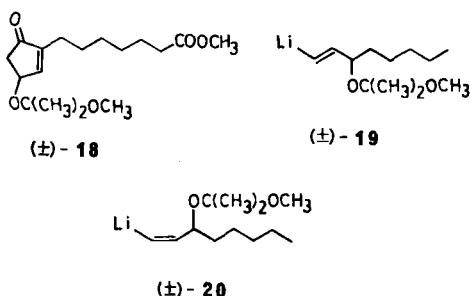
(50% Ausbeute). Die enzymatische Hydrolyse von 17 ergab 82% PGE<sub>2</sub><sup>[14]</sup>.

Unabhängig davon wählte eine Arbeitsgruppe bei Syntex eine ähnliche Strategie, allerdings mit anderen Cuprat-Reagentien<sup>[21]</sup>. Umsetzungen des geschützten 2-Cyclopentenon-Derivats (±)-18 mit einem Organocuprat-Reagens aus Cul[(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub> und zwei Äquivalenten der (*E*)-Vinyllithium-Verbindung (±)-19 ergaben das gewünschte Produkt einer konjugaten Addition nur in sehr geringer Ausbeute; nach Freisetzung des Alkohols erhielt man die Methylester von (±)-PGE<sub>1</sub> (1%) und (±)-15-epi-PGE<sub>1</sub> (0.3%) zusammen mit 80% wiedergewonnenem 4-Hydroxy-2-cyclopentenon-Derivat (±)-7. Setzte man jedoch die (*Z*)-Cuprate, die aus der (*Z*)-Vinyllithium-Verbindung (±)-20 entstehen (der entsprechende 3-Iodallylalkohol ist aus dem Propinol in ca. 65% Ausbeute zugänglich), in die vinylogen Addition an (±)-21 ein, so wurde das Addukt (±)-22 in 45% Ausbeute erhalten; das Verhältnis 15*R*/15*S* betrug >97:3 (Schema 10)<sup>[22]</sup>. Die notwendige Inversion der Konfiguration der OH-Gruppe an C-15 wurde nach Evans

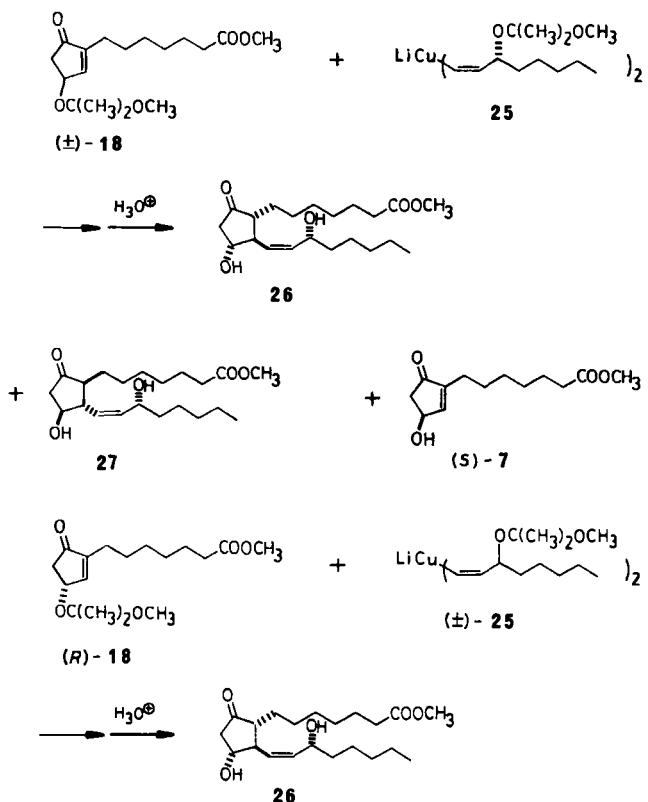
et al.<sup>[23]</sup> über die Stufen 22 → 23 → 24 mit 71% Gesamtausbeute erreicht. Die Chiralität des Kohlenstoffs wurde vollständig auf das Produkt übertragen, und man fand keine Spur des Isomers mit (13*Z*,15*R*)-Konfiguration. Nachdem die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen abgespalten worden waren, erhielt man den racemischen PGE<sub>1</sub>-Methylester (±)-15 in 90% Ausbeute.

Der hohe Grad an Diastereoselektivität der konjugaten Cuprat-Addition ermöglicht die kinetische Racematspaltung von 2-Cyclopentenonen oder ω-Seitenketten durch entsprechende chirale Reaktionspartner (Schema 11). Wie Chemiker der Syntex und Stork fanden, ergibt die Reaktion des racemischen Cyclopentenons (±)-18 mit dem optisch aktiven Cuprat 25 (Molverhältnis 1:3) die Produkte 26 und 27 im Verhältnis 86:14 neben etwa 30% nicht umgesetztem (S)-7<sup>[21c,22]</sup>. Später führten Stork und Takahashi diese Reaktion aus, indem sie das optisch aktive Enon (*R*)-18 mit dem racemischen Cuprat (±)-25 (1:3) umsetzten; daß sie dabei ein einziges Stereoisomer (26) erhielten, bestätigt die vollständige kinetische Racematspaltung<sup>[15]</sup>. Bei der Reaktion des optisch aktiven (*E*)-Cuprats mit dem racemischen Enon (±)-18 fand keine nennenswerte kinetische Racematspaltung statt<sup>[20]</sup>.

Auf die Synthese von racemischem PGD<sub>1</sub> ist das Organocuprat-Verfahren ebenfalls angewendet worden<sup>[24]</sup>. Auch mit Organoaluminium-Reagentien und mit Grignard-Verbindungen in Gegenwart von Kupferkatalysatoren wurden solche Versuche unternommen<sup>[25]</sup>. Prinzipiell sind Synthesewege unter Verwendung von Zweikomponentenkupplungen durchaus geeignet, doch scheinen sie industriell noch nicht benutzbar zu sein. Hauptschwierigkeiten dieses Verfahrens sind 1) das Fehlen leistungsfähiger Syn-



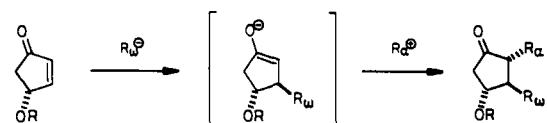
dem Propinol in ca. 65% Ausbeute zugänglich), in die vinylogen Addition an (±)-21 ein, so wurde das Addukt (±)-22 in 45% Ausbeute erhalten; das Verhältnis 15*R*/15*S* betrug >97:3 (Schema 10)<sup>[22]</sup>. Die notwendige Inversion der Konfiguration der OH-Gruppe an C-15 wurde nach Evans



Schema 11. Kinetische Racematspaltung durch konjugate Addition eines (Z)-Vinylcuprats.

thesen für die chiralen Cyclopentenone und 2) die geringe Effizienz bei der direkten Einführung der natürlichen (*E*)-Alkenyl-Seitenkette durch konjugate Addition.

In der Tat ist eine Dreikomponenten-Kupplung, das heißt die Kombination eines fünfgliedrigen Ringes mit den beiden Seitenketten in einer Eintopsreaktion, das höchste Ziel effektiver Prostaglandin-Synthesen. Solche Wege sind – falls gangbar – anderen Wegen angesichts ihrer Kürze und Vielseitigkeit überlegen. Schema 12 konkretisiert das

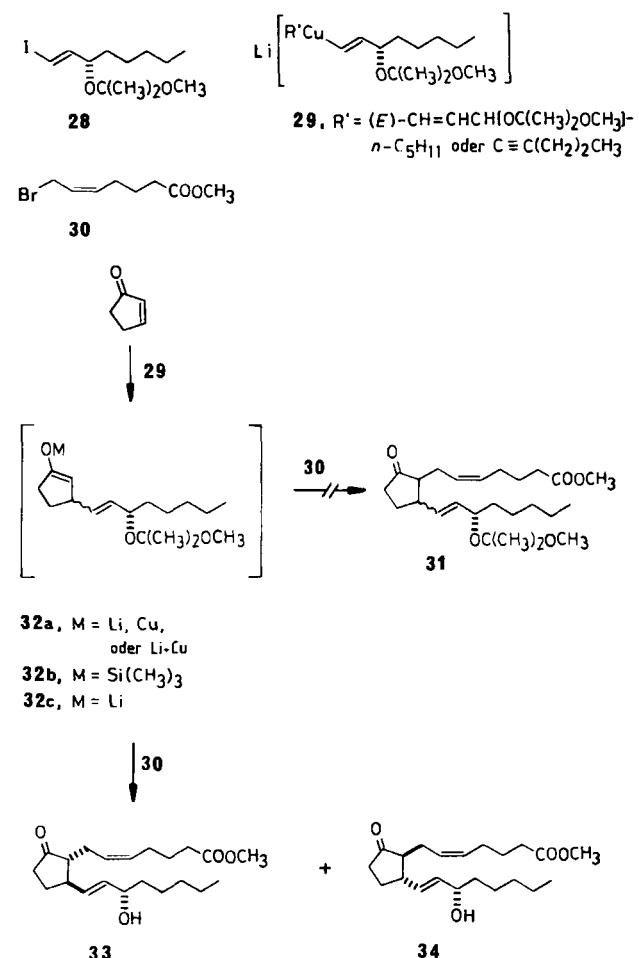


Schema 12. Prinzip der Dreikomponenten-Kupplung.

Konzept am Beispiel der Übertragung der  $\omega$ -Seitenkette auf ein geschütztes 4-Hydroxy-2-cyclopentenon und der anschließenden Einführung eines elektrophilen Äquivalents für die  $\alpha$ -Seitenkette. Diese Strategie erscheint sehr einfach; trotzdem hatten wir, als wir unsere Untersuchungen begannen, keinen besonderen Erfolg damit.

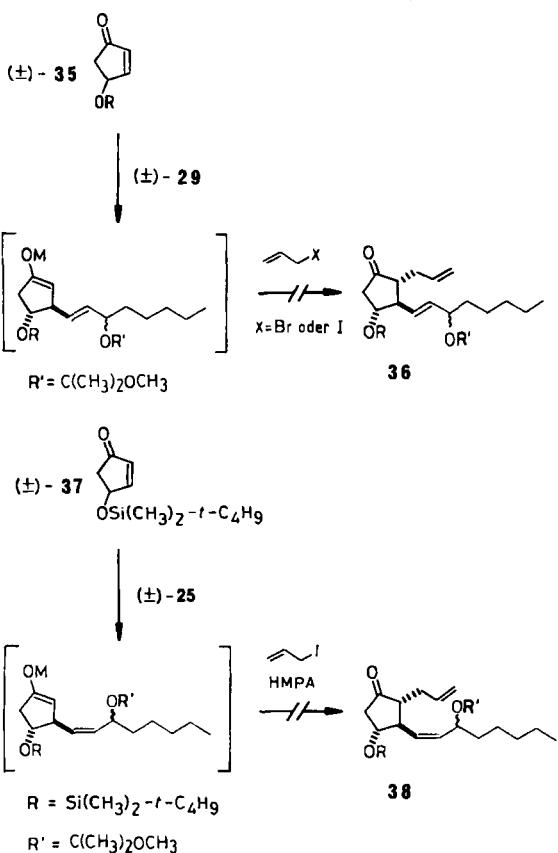
Organocuprate sind häufig dazu verwendet worden, organische Gruppen in  $\beta$ -Position an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone anzulagern<sup>[26]</sup>, und so könnte man einfach erwarten, daß die konjugate Cuprat-Addition eines Bausteins für die  $\omega$ -Seitenkette an ein 4-oxygeniertes 2-Cyclopentenon, gefolgt von der Alkylierung der resultierenden Enolat-Zwischenstufe mit einem Halogenid, das die  $\alpha$ -Kette einführt, direkt zu PGE-Derivaten führen sollte. In Wirklichkeit schienen diese Prozesse jedoch nur schwer realisierbar zu

sein. Chemiker der Syntex waren die ersten, die 1974 Ergebnisse von Modellexperimenten zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit 2-Cyclopentenonen veröffentlichten (Schema 13)<sup>[27]</sup>. Symmetrische oder gemischte Vinylcu-



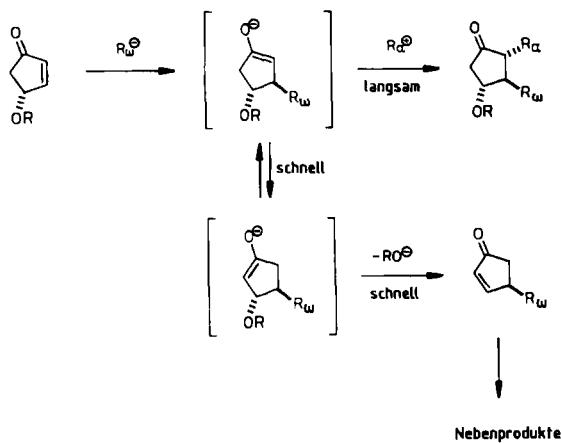
Schema 13. Versuch zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit 2-Cyclopentenon.

prate 29 wurden aus dem (*E*)-konfigurierten Iodid 28 hergestellt. Jedoch ergab die konjugate Addition von 29 an unsubstituiertes 2-Cyclopentenon und anschließende Reaktion mit dem Allylbromid 30 nicht das Kondensationsprodukt 31, obwohl eine Vielzahl von Reaktionsbedingungen geprüft wurde. Deshalb wurde das zunächst gebildete Enolat 32a in den Trimethylsilylather 32b überführt. Nach Freisetzung des Lithiumenolats 32c durch Lithiumamid in flüssigem Ammoniak wurde 32c mit dem Bromid 30 bei  $-35^\circ\text{C}$  im Molverhältnis 1:2 umgesetzt, und man erhielt so nach dem Abspalten der Schutzgruppen die Methylester von 11-Desoxy-PGE<sub>2</sub> 33 und 11-Desoxy-8,12-epi-PGE<sub>2</sub> 34 in 17% bzw. 13% Ausbeute. Die Reaktion des Lithiumenolats ( $\pm$ )-32c mit 7-Iod-5-heptinsäure-methylester ergab ein Diastereomerengemisch der entsprechenden Alkine in 19.5% Ausbeute. Daneben wurde bei Syntex auch die Möglichkeit einer direkten Verknüpfung der drei Bausteine unter Verwendung von (*E*)- oder (*Z*)-Vinylcupraten untersucht; diese Arbeiten bestätigten die bekannten Schwierigkeiten (Schema 14)<sup>[28]</sup>. Bei der Umsetzung des racemischen 4-Hydroxy-2-cyclopentenon-Derivats ( $\pm$ )-35 mit zwei Äquivalenten des (*E*)-Cupraten ( $\pm$ )-29 in Ether



Schema 14. Versuch zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit geschützten 4-Hydroxy-2-cyclopentenen. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

wurde nach anschließender Reaktion mit 1.1 Äquivalenten Allylbromid oder -iodid in Gegenwart von 15 Vol.-% Hexamethylphosphorsäuretriamid keine Spur des erwarteten Produkts 36 erhalten. Auch ein Versuch mit dem silylgeschützten Cyclopentenon ( $\pm$ )-37 und zwei Äquivalenten des ( $Z$ )-Vinylcuprats ( $\pm$ )-25 führte nicht zum allylierten Produkt 38. Ursache dieses Fehlschlags ist vermutlich die komplexe Natur des Reaktionssystems<sup>[29]</sup>, in welchem eine

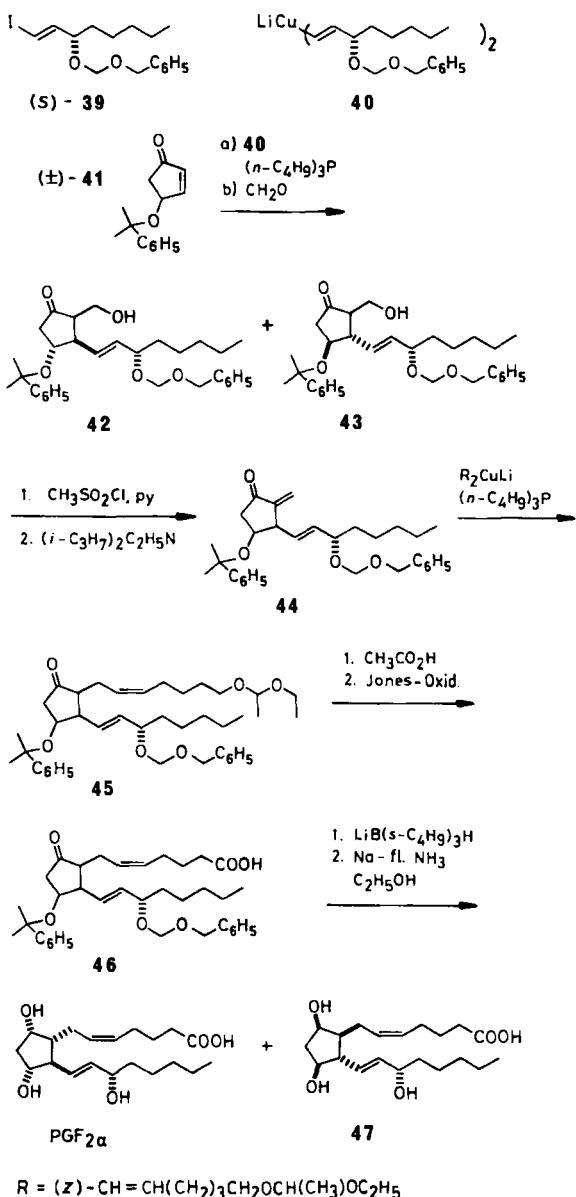


Schema 15. Äquilibrierung von Zwischenstufen der Cuprat-Addition.

Äquilibrierung der Enolate und gleichzeitig eine Wasserabspaltung aus dem Fünfring stattfinden können. Der Protonentransfer ist schneller als die erwünschte regiospezifische Alkylierung. Zwar könnte als Zwischenstufe der Cuprat-Addition ein Lithiumenolat auftreten, doch wird seine

Alkylierung mit organischen Halogeniden möglicherweise durch die Gegenwart von Kupfersalzen und anderen Liganden verlangsamt.

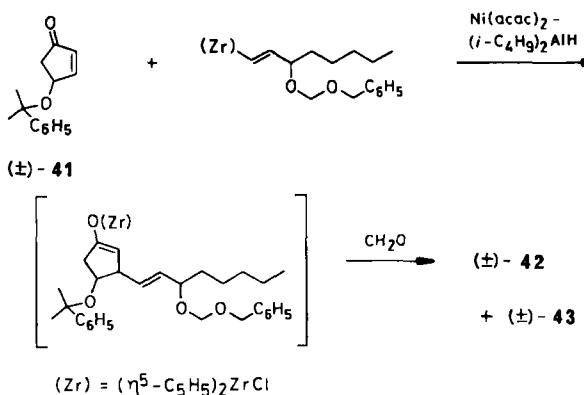
Mitte der siebziger Jahre verschoben sich die Schwerpunkte der Untersuchungen zu modifizierten, indirekten Synthesewegen. 1975 berichteten Stork und Isobe über die erfolgreiche Synthese von PGF<sub>2α</sub> (Schema 16)<sup>[30]</sup>. Zuerst überführten sie das optisch aktive ( $E$ )-Vinylidiod 39 durch



Schema 16. PGF<sub>2α</sub>-Synthese von Stork und Isobe.

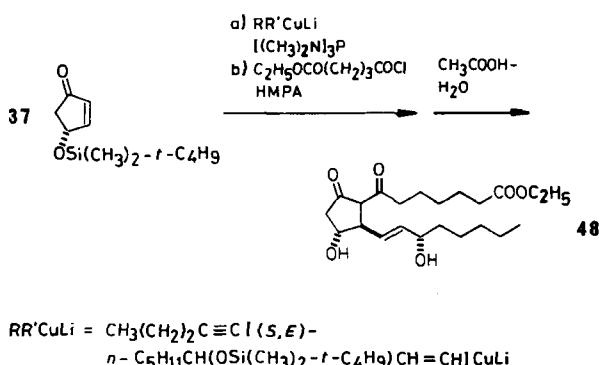
Umsetzung der Lithiumverbindung mit dem ( $n$ -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>P-CuI-Komplex im Molverhältnis 2:1 in Ether in das Lithiumcuprat 40. Danach wurde 40 bei -78 bis -20°C in Ether konjugat an ein Äquivalent des racemischen  $\alpha,\alpha$ -Dimethylbenzyl-geschützten Hydroxyenons ( $\pm$ )-41 addiert und das unter kinetischer Kontrolle gebildete Enolat mit etwa vier Äquivalenten monomerem Formaldehyd<sup>[31]</sup>, einem ungewöhnlich starken Elektrophil, im gleichen Lösungsmittel bei -78 bis -50°C abgefangen. Es bildete sich ein Gemisch von 42 (28-34%) und 43 (22-26%). Wasserabspaltung aus den Addukten zu den 2-Methylenyclopantanonen 44, gefolgt von der zweiten

konjugaten Addition eines (*Z*)-Vinylcuprats mit sechs Kohlenstoffatomen, führte zum C<sub>20</sub>-Skelett **45** mit verlängerter  $\alpha$ -Kette. Durch säurekatalysierte Abspaltung der Alkohol-Schutzgruppe an C-1 und Jones-Oxidation erhielt man die Prostansäure **46**. Stereoselektive Reduktion der 9-Ketofunktion mit Lithium-tri-*sec*-butylhydridoborat zum 9*a*-Alkohol und Abspaltung der C-11-Schutzgruppe führte zu einem Gemisch von PGF<sub>2a</sub> und 15-*epi*-*ent*-PGF<sub>2a</sub> **47**. Reines natürliches PGF<sub>2a</sub> wurde durch chromatographische Trennung der Methylester und alkalische Hydrolyse erhalten. Die Autoren geben an, daß die Gesamtausbeute an PGF<sub>2a</sub> und **47** etwa 9% bzw. 7% (bezogen auf **41**) beträgt. Schwartz et al. verwendeten anstatt der Cuprat-Reagentien eine Zirconiumverbindung zusammen mit einem Nickelkatalysator zur konjugaten Addition<sup>[32]</sup>. Damit wurde ein Gemisch von racemischem **42** und **43** in 69% Ausbeute erhalten (Schema 17).



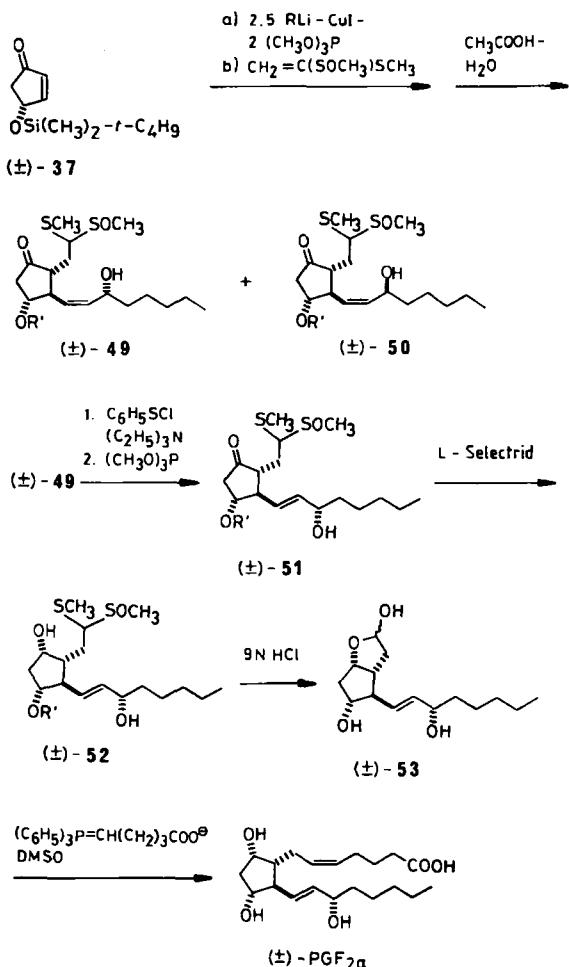
Schema 17. Synthese der Prostaglandin-Zwischenstufen **42** und **43** über Organozirconium-Reagenzien.

Eine Arbeitsgruppe der Teijin fand, daß Säurechloride mit Enolaten, die aus Enonen und gemischten Cupraten hergestellt wurden<sup>[33]</sup>, am Kohlenstoff reagieren. Auf diese Weise wurde das 7-Oxo-PGE<sub>1</sub>-Derivat **48** erhalten (Schema 18)<sup>[34]</sup>.



Schema 18. Reaktion eines durch Cuprat-Addition erzeugten Enolats mit einem Säurechlorid.

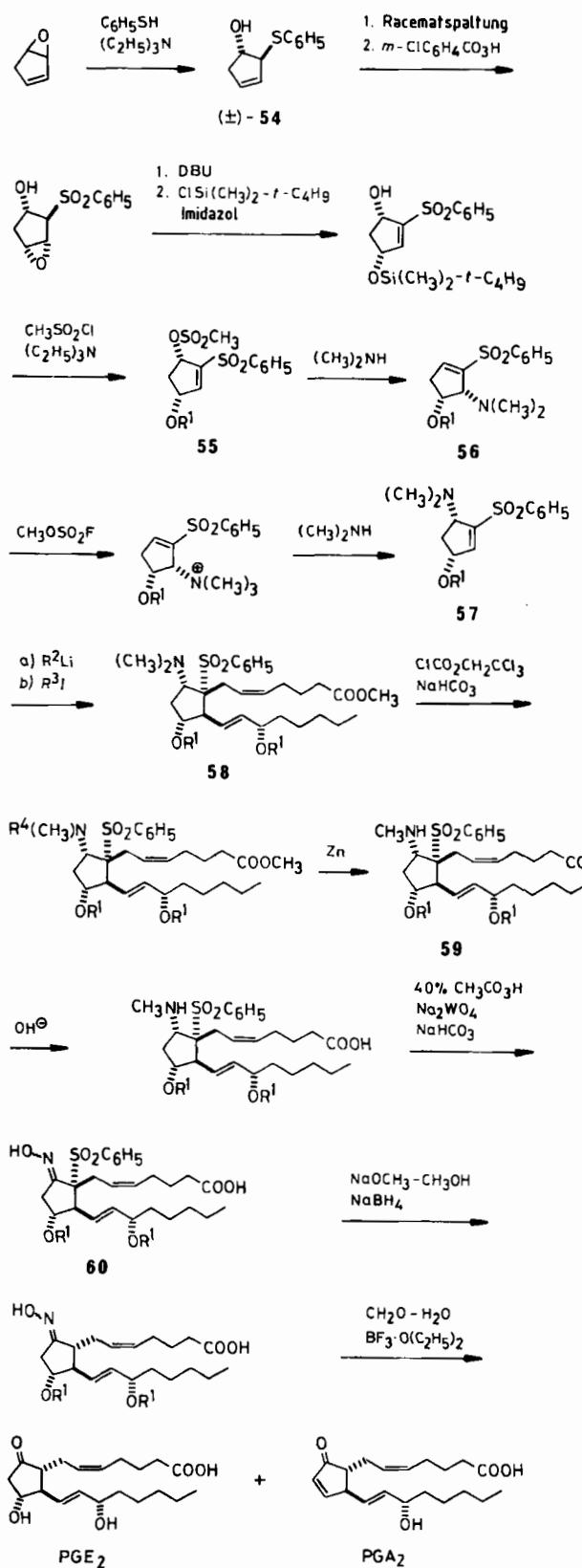
Auch mit Michael-Acceptoren, die sich in Prostaglandin- $\alpha$ -Seitenketten umwandeln lassen, können die unter kinetischer Kontrolle gebildeten Enolate abgefangen werden, wie eine Gruppe bei Syntex 1979 zeigte (Schema 19)<sup>[28]</sup>. Umsetzung des Phosphit-komplexierten (*Z*)-Divinylcuprats ( $\pm$ )-**25** mit dem racemischen Enon **37** im Molverhältnis 1.4:1 in Ether und anschließende Behandlung



Schema 19. Prostaglandin-Synthese: Afbangen des durch Cuprat-Addition hergestellten Enolats durch Michael-Reaktion. L-Selectrid = Lithium-tri-*sec*-butylhydridoborat.

mit zwei Äquivalenten 1,1-Bis(methylthio)ethen-S-oxid, einem sehr guten, von Schlessinger et al. eingeführten Michael-Acceptor<sup>[35]</sup>, bei  $-78$  bis  $0^\circ\text{C}$  ergab  $(\pm)$ -**49** in 45% Ausbeute neben 8% des 15-Epimers  $(\pm)$ -**50**. Bei der Michael-Addition, die zu einem racemischen (*13Z,15R*)-Isomer führt, kann ein hoher Grad von Diastereoselektivität festgestellt werden<sup>[15, 21c, 22]</sup>. Die 4-Silyloxy-Gruppe wurde während der Reaktion nicht eliminiert. Eine sigmatrope Sulfoxat-Sulfoxid-Umlagerung<sup>[22, 23]</sup> korrigierte die Stereochemie des Hauptprodukts und führte zum racemischen (*13E,15S*)-Isomer  $(\pm)$ -**51**. Mit L-Selectrid wurde die 9-Ketogruppe stereoselektiv in 95% Ausbeute zu  $(\pm)$ -**52** reduziert. Da die Dithioacetalmonoxid-Funktion ein maskierter Aldehyd ist, konnte  $(\pm)$ -**52** mit Salzsäure in das Lactol  $(\pm)$ -**53** umgewandelt werden, das seinerseits nach Corey et al.<sup>[4]</sup> racemisches PGF<sub>2a</sub> ergab. Die Gesamtausbeute von  $(\pm)$ -**37** bis PGF<sub>2a</sub> betrug 18%.

Fuchs et al. haben über eine andere dreifach konvergente Synthese von PGE<sub>2</sub> berichtet<sup>[36]</sup> (Schema 20). Anstelle der geschützten 4-Hydroxy-2-cyclopentenon-Derivate verwendeten sie ein Cyclopentenylsulfon, das später in die angestrebte Ketolstruktur umgewandelt wird. Der racemische Alkohol  $(\pm)$ -**54**<sup>[37]</sup>, der durch Ringöffnung des Cyclop-



- $\text{R}^1 = \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-t-C}_4\text{H}_9$   
 $\text{R}^2 = (\text{S},\text{E})-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{-t-C}_4\text{H}_9)\text{-n-C}_5\text{H}_{11}$   
 $\text{R}^3 = (\text{Z})-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_3$   
 $\text{R}^4 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$

Schema 20. Synthese von  $\text{PGE}_2$  nach Fuchs et al. DBU = Diazabicycloundecan.

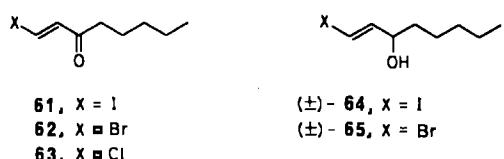
tadienepoxids mit Thiophenol und Triethylamin erhalten wird, kann nach Pirkle et al.<sup>[39]</sup> in Enantiomere gespalten werden<sup>[38]</sup>. Das Enantiomer (+)-54 mit der richtigen Konfiguration führte in 64% Ausbeute über sieben Stufen zum funktionalisierten Cyclopentenylsulfon 57, einem chiralen Schlüsselprodukt. Eine stereospezifische Lawton-S<sub>N</sub>2'-Substitution<sup>[40]</sup> am Sulfon (55 → 56) spielte in dieser Sequenz eine wichtige Rolle. Die nachfolgende konjugate Addition einer chiralen, der  $\omega$ -Seitenkette entsprechenden Vinylolithium-Verbindung in Tetrahydrofuran (THF)/Hexan bei  $-60^\circ\text{C}$  und die in-situ-Alkylierung des entstandenen Sulfonyl-stabilisierten Carbanions mit einem  $\text{C}_7$ -Allyliodid, dessen Struktur der  $\alpha$ -Seitenkette entspricht, liefern das  $\text{C}_{20}$ -Skelett 58 in 67% Ausbeute. Die Stereokontrolle an C-12 (PG-Bezifferung) betrug mindestens 97%. Umsetzung von 58 mit Chlorameisensäure-trichlorethylester und nachfolgende Reduktion mit Zink ergaben das  $N$ -demethylierte Produkt 59. Durch alkalische Hydrolyse der Esterfunktion und Oxidation der Methylaminogruppe mit Peressigsäure unter Natriumwolframat-Katalyse wurde das Oxim 60 erhalten. Stereospezifische Desulfonierung, Desoximierung und Freisetzen des Alkohols vervollständigten die Synthese von  $\text{PGE}_2$ . Als Nebenreaktion der Desoximierung fand eine  $\beta$ -Eliminierung statt, die etwa 10%  $\text{PGA}_2$  ergab. Diese Prostaglandin-Synthese ausgehend von ( $\pm$ )-54 erfordert 15 Stufen und eine Racematspaltung. Die Gesamtausbeute beträgt 13%.

### 3. Die Dreikomponenten-Kupplung

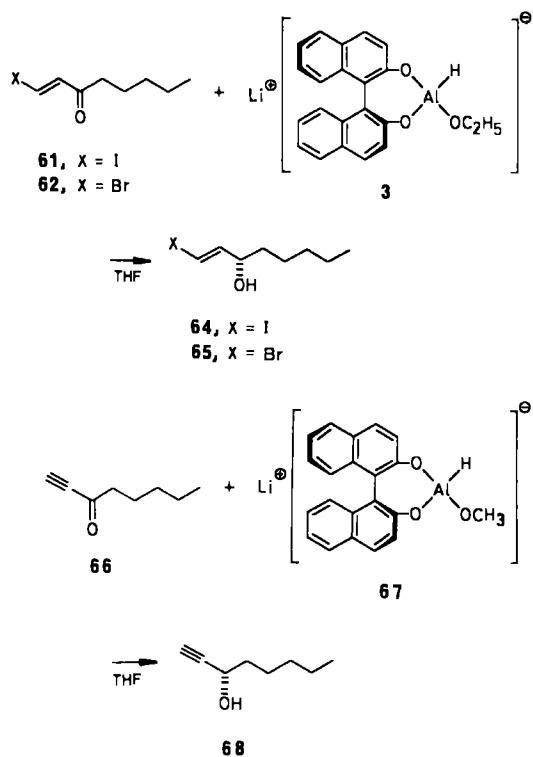
Trotz der entmutigenden Ergebnisse der Pioniere auf diesem Gebiet wurde unser Interesse durch die Möglichkeit genährt, das Prostansäure-Gerüst in einem einzigen Schritt aufzubauen (Schema 12) und dadurch das Ziel einer direkten, konvergenten Prostaglandin-Synthese zu erreichen. Es stellte sich heraus, daß dazu 1) eine verlässliche Methode entwickelt werden mußte, die es ermöglicht, das fünfgliedrige Enon mit den  $\alpha$ - und  $\omega$ -Seitenketten zum vollständigen  $\text{C}_{20}$ -Carbonsäuregerüst zu verbinden, und 2) ein einfacher Zugang zu chiralen Bausteinen mit der natürlichen (11*R*, 15*S*)-Konfiguration geschaffen werden mußte. Die Annahme scheint vernünftig, daß die Bildung der (12*R*)-Konfiguration in hohem Maße durch die Richtung des nucleophilen Angriffs der  $\omega$ -Seitenkette (*trans* zum Substituenten an C-4 des Cyclopentenons) gesteuert wird. Die (8*R*)-Konfiguration sollte, auch wenn sie kinetisch nicht bevorzugt wäre, über thermodynamisch gesteuerte Prozesse eingestellt werden können.

#### 3.1. Wege zu optisch aktiven Bausteinen

Der racemische Iodvinylalkohol ( $\pm$ )-64 mit der Struktur einer  $\omega$ -Seitenkette wurde zuerst von Corey und Beams<sup>[33]</sup> und einer Syntex-Gruppe<sup>[21b]</sup> hergestellt, und zwar durch Hydridreduktion des Iodvinylketons 61, das leicht aus dem Chlorvinylketon 63 durch Halogenaus tausch mit Natriumiodid erhalten wird. Der Bromvinylalkohol ( $\pm$ )-65 wurde ähnlich gewonnen<sup>[25b]</sup>. Beide Alkohole wurden über ihre Hydrogenphthalate mit (-)-1-Phenylethylamin in die Enantiomere getrennt; die benötigten (3*S*)-Alkohole erhielt man in 10% Ausbeute (bezogen auf die Racemate)<sup>[21b]</sup>.



Sih et al.<sup>[14c]</sup> haben **61** mit *Penicillium decumbens* mikrobiologisch reduziert und den (3*S*)-Alkohol in 74% optischer Reinheit, jedoch nur 10% chemischer Ausbeute erhalten. Wir fanden, daß asymmetrische Reduktionen mit chiralen BINAL-H-Reagentien solchen Methoden weit überlegen sind<sup>[9]</sup>. So ergab, wie Schema 21 zeigt, die Re-

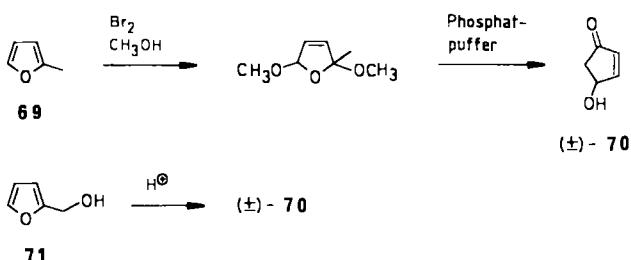


Schema 21. Anwendung der Reduktion mit BINAL-H-Reagentien (**3**, **67**) bei der Synthese von Prostaglandin- $\omega$ -Seitenketten.

duktion der prochiralen Ketone **61** und **62** mit **3** die erwünschten optisch aktiven Alkohole **64** bzw. **65** mit 97 bzw. 96% ee und hohen chemischen Ausbeuten (>95%). Der Iodallylalkohol **64** wurde ebenfalls durch Hydroaluminierung des optisch aktiven Acetylenalkohols **68** und anschließende Behandlung mit Iod in 47% Ausbeute erhalten<sup>[20b]</sup>. Hydroborierung statt Hydroaluminierung führte zu 42% Ausbeute<sup>[21b]</sup>. Optisch aktives **68** war durch klassische Racematspaltung zugänglich<sup>[41]</sup>, doch erwies sich die asymmetrische Reduktion als effektiver (Schema 21). Reduktion von **66** mit dem BINAL-H-Reagens **67** in THF bei niedriger Temperatur ergab **68** in 84% optischer Reinheit und mit 87% Ausbeute<sup>[42, 114d]</sup>. Durch Reduktion von **66** mit *Midlands Alpine-Boran*-Reagens erhielt man **68** mit 92% ee (65% Ausbeute)<sup>[43]</sup>. Mukaiyama und Suzuki<sup>[44]</sup> stellten Trimethylsilyl-geschütztes **68** in 76% ee und 87% Ausbeute durch Kondensation von Lithiumtrimethylsilylacetylid und Hexanal in Gegenwart eines chiralen Hilfsreagens her.

Die optisch aktiven Cyclopentenon-Bausteine können auf mehreren Wegen erhalten werden: durch Racematspal-

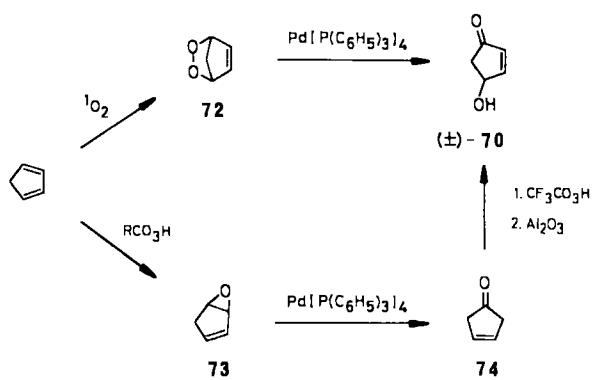
tung der racemischen Hydroxyenone, Herstellung aus chiralen Naturstoffen über enantiomerenreine Zwischenstufen, durch asymmetrische Synthese, mikrobielle oder enzymatische Verfahren usw. Racemisches 4-Hydroxy-2-cyclopentenon ( $\pm$ )-**70** ist leicht aus Furan-Derivaten oder Cyclopentadien erhältlich. Clauson-Kaas und Limborg et al. fanden, daß oxidative Dimethoxylierung<sup>[45a]</sup> von 2-Methylfuran **69** mit Brom und Methanol, gefolgt von einer Behandlung mit einem Phosphatpuffer (pH 7.4) ( $\pm$ )-**70** in 55% Gesamtausbeute ergibt (Schema 22)<sup>[46]</sup>. **70** bildet sich



Schema 22. Synthese von 4-Hydroxy-2-cyclopentenon ( $\pm$ )-**70** aus Furan-Derivaten.

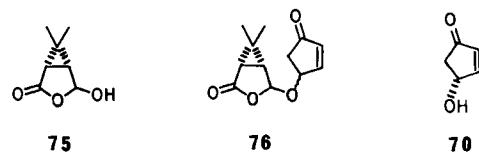
auch bei der einfachen säurekatalysierten Umlagerung von 2-Furfurylalkohol **71**<sup>[47]</sup>. Wir fanden, daß die regiospezifische 1,4-Oxygenierung von Cyclopentadien zum gleichen Enon führt, wobei ein Pd<sup>0</sup>-Komplex eine wichtige Rolle bei der katalytischen Isomerisierung gespannter sauerstoffhaltiger Verbindungen spielt (Schema 23)<sup>[48]</sup>. Das 1,4-Epoxid **72**, das sich bei der Farbstoff-sensibilisierten Photooxygenierung von Cyclopentadien bildet, ergibt in Gegenwart von 10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in Dichlormethan ( $\pm$ )-**70** in 54% Ausbeute<sup>[48b]</sup>. Aus Cyclopentadienepoxid **73** bildete sich mit diesem Palladiumkomplex bei 0–10°C in Dichlormethan dagegen ausschließlich 3-Cyclopentenon **74** in 88% Ausbeute<sup>[48a]</sup>.

Diese Katalyse ist sehr leistungsfähig; die Umsatzzahl erreicht  $10^6$ ! Weitere Oxidation von **74** mit Trifluorperessigsäure und Behandlung des resultierenden Epoxyketons mit Aluminiumoxid ergab ( $\pm$ )-**70**. Das Hydroxyenon ist recht empfindlich, und deshalb ist die Racematspaltung mit konventionellen Methoden nicht einfach. Glücklicherweise erwies sich der von (1*S*,3*S*)-*trans*-Chrysanthemumsäure abgeleitete Bicyclus **75**<sup>[49]</sup> als wirkungsvolles Reagens zur Racemattrennung<sup>[50]</sup>. Pyridiniumtosylat-katalysierte Kondensation des racemischen Ketoalkohols mit **75**

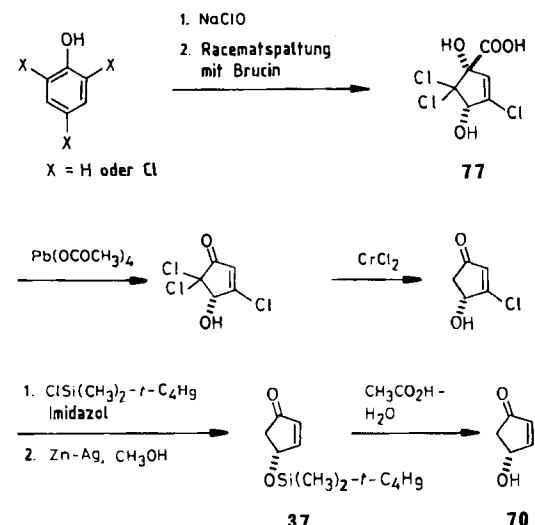


Schema 23. Synthese von 4-Hydroxy-2-cyclopentenon ( $\pm$ )-**70** aus Cyclopentadien.

ergab die diastereomeren Addukte **76**, die auf einer Silicagelsäule leicht getrennt werden konnten. Hydrolyse des stärker polaren Isomers in Dioxan/Wasser (1:2) bei 70°C lieferte das gewünschte (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon **70**. Die optische Reinheit war größer als 97%, und die Gesamtausbeute betrug 88%.

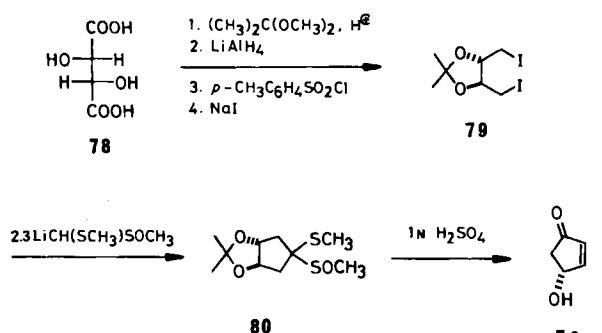


*Gill* und *Rickards* stellten **70** aus Phenol oder 2,4,6-Trichlorphenol her (Schema 24)<sup>[18b, 51]</sup>. Dieser Weg schließt eine Racematspaltung auf der Stufe der Hydroxsäure ( $\pm$ )-**77**<sup>[52]</sup> mit Brucin ein (37% Ausbeute an **77**). Vier weitere Reaktionsschritte überführten die (*1S,4S*)-Verbindung mit 56% Ausbeute in das silygeschützte Hydroxyketon **37**. Hydrolyse von **37** ergab optisch reines freies Hydroxyketon **70**.



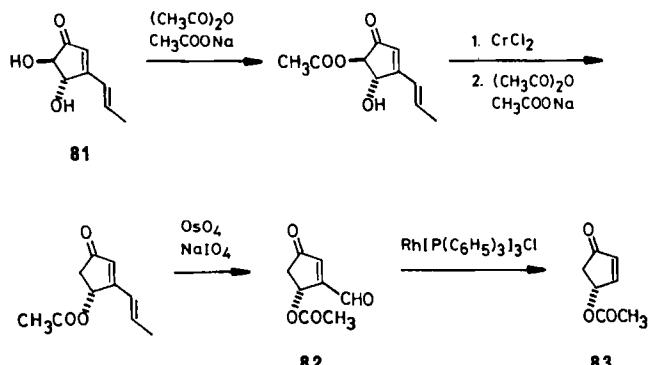
Schema 24. Synthese von (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon **70** aus Phenol-Derivaten.

*Tsuchihashi* et al. verwendeten die unnatürliche D-Weinsäure **78** als chirales Ausgangsmaterial zur Synthese von optisch aktivem **70** (Schema 25)<sup>[53]</sup>. Nach der bekannten, vierstufigen Methode<sup>[54]</sup> wurde **78** mit 42% Ausbeute in das Diiodid **79** überführt. Baseinduzierte Kondensation von **79** mit Methyl-methylthiomethylsulfoxid zu **80** und



Schema 25. Synthese von (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon **70** aus D-Weinsäure.

anschließende säurekatalysierte Hydrolyse ergaben das Hydroxyenon **70** in 85% optischer Reinheit und 53% Ausbeute. Wie *Mitscher* et al. fanden<sup>[55]</sup>, lässt sich auch Terrein **81**, ein Metabolit von *Aspergillus fischerii*, als Ausgangsmaterial verwenden. Schema 26 illustriert die Transforma-

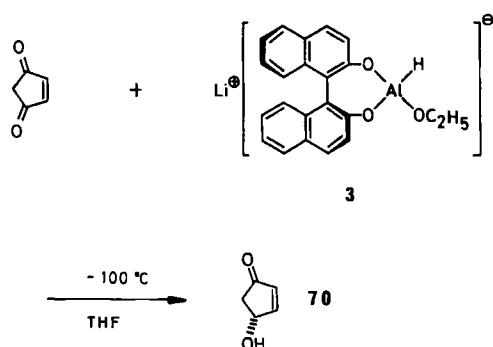


Schema 26. Synthese von (*R*)-4-Oxo-2-cyclopentenylacetat **83** aus Terrein **81**.

tion des mehrfach funktionalisierten chiralen Cyclopentenons zum geschützten Hydroxyenon **83**. Die olefinische Seitenkette wurde durch oxidative Spaltung zum Aldehyd **82** abgebaut, gefolgt von einer mit 56% Ausbeute verlaufenden Rhodium(1)-katalysierten Decarbonylierung. Über alle fünf Stufen betrug die Ausbeute 33%. Durch enzymatische Hydrolyse wurde **83** in **70** überführt<sup>[57]</sup>.

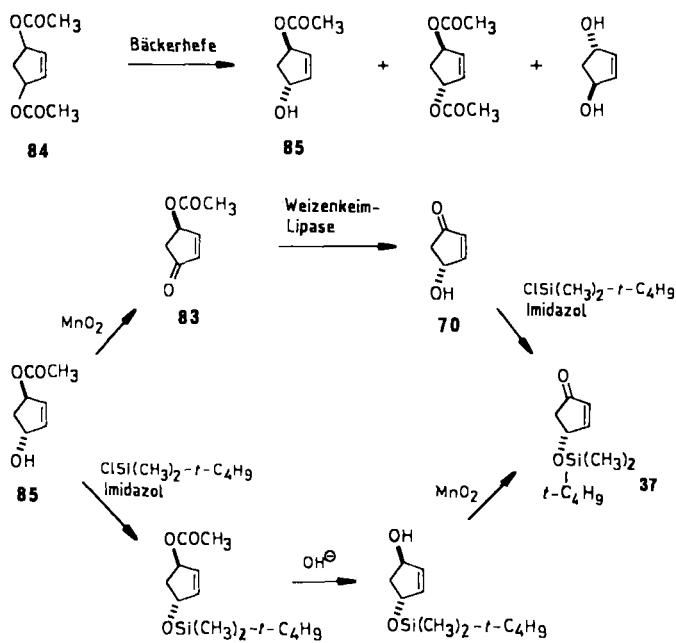
Auch die asymmetrische Synthese ist anwendbar (Schema 27); Reduktion von 4-Cyclopenten-1,3-dion mit (*S*)-BINAL-H **3** in THF bei -100°C führte mit 94% ee und 65% Ausbeute zum Hydroxyenon **70**<sup>[56, 114d]</sup>.

Eine enzymatische Methode zur kinetischen Racematspaltung wurde von einer Arbeitsgruppe bei Teijin angewendet (Schema 28)<sup>[57]</sup>. Hydrolysierte man mit Bäckerhefe ein Gemisch der Stereoisomere des Diacetats **84**, das seinerseits aus Cyclopentadien durch Bromierung<sup>[58]</sup> und Substitution mit Acetat erhalten wird, so erhielt man die optisch aktive (*3R,5R*)-Form des Halesters **85** (90% ee) in 3.2% Ausbeute. Oxidation von **85** mit Mangandioxid (78%) und Abspaltung der Acetatreste mit Weizenkeim-Lipase



Schema 27. Asymmetrische Synthese von (*R*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon **70**.

lieferte das Hydroxyenon **70** in 90% optischer Reinheit und 87% Ausbeute. Umsetzung von **70** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol ergab das geschützte Cyclopentenon **37**. Diese Verbindung kann außerdem aus **85** durch Silylierung, Hydrolyse und Oxidation erhalten werden (Gesamtausbeute 88%).



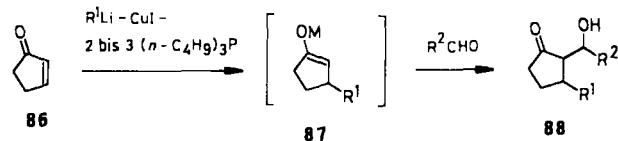
Schema 28. Synthese von (R)-4-Hydroxy-2-cyclopentenon 70 unter Verwendung eines enzymatischen Schrittes.

### 3.2. Doppelte vicinale CC-Verknüpfung mit $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen

Nachdem wir über einige Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Bausteine verfügten, war es notwendig, eine leistungsfähige Methode zu deren Verknüpfung zu entwickeln. Wie bereits dargelegt (Abschnitt 2), sind die bekannten Verfahren zur schrittweisen Einführung zweier Seitenketten in 4-oxygenierte 2-Cyclopentenone völlig unbefriedigend. Die Hauptschwierigkeit ist dabei, die mit Organometall-Verbindungen erzeugten Enolate unter Erhaltung der Sauerstofffunktion an C-4 mit einem  $\alpha$ -Seitenketten-Äquivalent glatt abzufangen. Nur einige wenige Elektrophile sind fähig, mit den nicht äquilibrierten Enolaten in gewünschter Weise zu reagieren<sup>[28]</sup>.

Einfache konjugate Additionen zur  $\beta$ -Substitution  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone werden meist mit der Organokupfer-Verbindung im Überschuß durchgeführt, um brauchbare Ausbeuten zu erhalten<sup>[26]</sup>. Bei Reaktionen der Cuprate vom Typ  $\text{LiCuR}_2$  (Gilman-Reagens) wird selbst im günstigsten Fall ein Äquivalent des Restes R verschwendet. Dies ist ein schwerer Nachteil, wenn der organische Rest teuer oder schwer herstellbar ist. Wir waren der Meinung, daß nicht nur vom ökonomischen, sondern auch vom chemischen Standpunkt aus gesehen die Verwendung des Überschlusses an  $\omega$ -Seitenketten-Äquivalent in einer so zentralen Reaktion wie der doppelten vicinalen CC-Verknüpfung geschützter 4-Hydroxy-2-cyclopentenone nicht vertretbar ist. Der Überschuß an Organometall-Verbindung macht das Reaktionsgemisch kompliziert<sup>[29]</sup>; dadurch wird die Reaktion zwischen dem Enolat und dem elektrophilen Baustein für die  $\alpha$ -Seitenkette gestört, was zu komplexen Produktgemischen führt<sup>[28]</sup>. Gelänge dagegen die nucleophile Übertragung der  $\omega$ -Seitenkette – im Idealfall unter Verwendung eines einzigen Äquivalents der Organometall-Verbindung – so wäre das entstehende Enolat das einzige starke Nucleophil im Reaktionssystem, das dann glatt mit der äquimolaren Menge eines elektrophilen Äquivalents der  $\alpha$ -Sei-

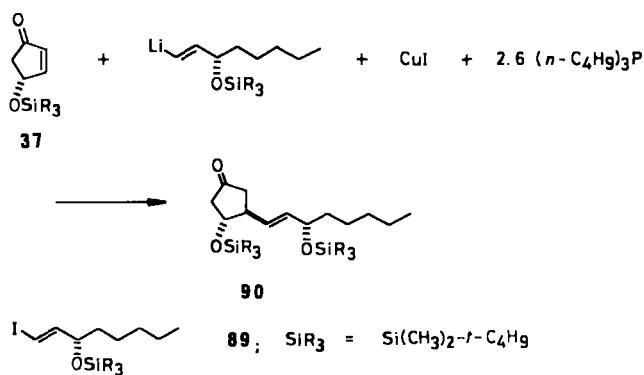
tenkette reagieren sollte. Unter diesem Blickwinkel überprüften wir die bekannten Verfahren mit der Modellverbindung 2-Cyclopentenon **86**, und wir fanden eine einfache, allgemein anwendbare Lösung des Problems<sup>[50, 59]</sup>. Wir erzeugten zunächst die Organokupfer-Reagentien aus äquimolaren Mengen Kupfer(I)-iodid und Organolithium-Verbindungen unter Zusatz von 2–3 Äquivalenten Tri-n-butylphosphoran. Wenn solche Reagentien in Ether oder THF bei tiefen Temperaturen mit **86** im Molverhältnis 1:1 umgesetzt wurden, bildeten sich die konjugaten Additionsprodukte in hohen Ausbeuten. Auch die angestrebte doppelte vicinale CC-Verknüpfung gelingt auf diese Weise. Wie Schema 29 zeigt, konnte die regiochemisch definierte Enolat-Zwischenstufe **87** wirksam mit einem Äquivalent eines Aldehyds als Aldoladdukt **88** abgefangen werden<sup>[50]</sup>.  $\alpha,\beta$ -Kondensationsprodukte als Folge einer möglichen Äquilibration der Enolate konnten nicht nachgewiesen werden.



Schema 29. Doppelte vicinale CC-Verknüpfung von Organokupfer-Reagentien mit der Modellverbindung 2-Cyclopentenon **86**. M = Li, Cu oder Li/Cu; R<sup>1</sup> = prim-, sec-, tert-Alkyl, -Alkenyl etc.

### 3.3. Synthese von Prostaglandinen der Reihe 1

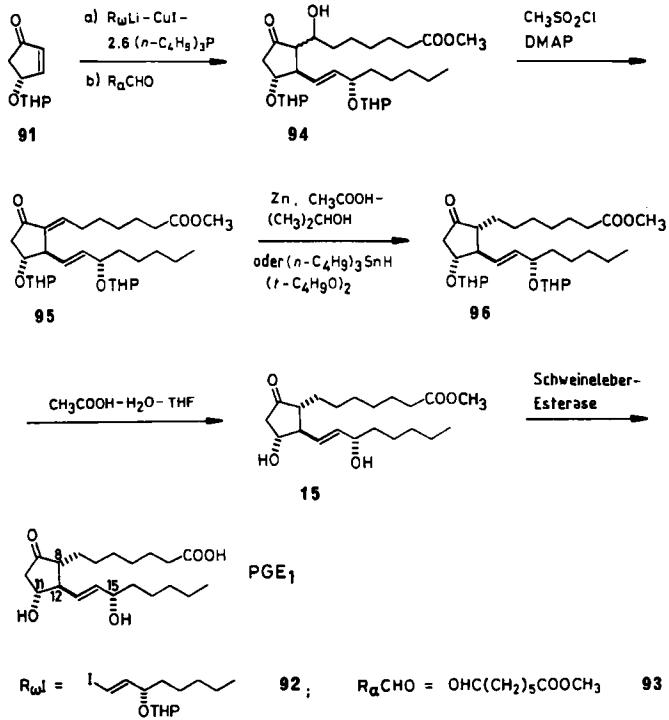
Mit einer leistungsfähigen Methode zur doppelten vicinalen CC-Verknüpfung mit Enonen durch aufeinanderfolgende nucleophile und elektrophile Reaktionsschritte einerseits und den diversen gesicherten Verfahren zur Gewinnung chiraler Bausteine andererseits erwies sich die Dreikomponenten-Kupplung (siehe Schema 12) als ein sehr direkter Zugang zu Prostaglandinen. Wir untersuchten zunächst die Stereochemie der Kupplung von geschützten 4-Hydroxy-2-cyclopentenonen mit einem Organokupfer-Derivat der  $\omega$ -Seitenkette. Das Kupplungsreagens wurde durch aufeinanderfolgende Reaktion des optisch reinen Vinyliodids **89** bei  $-95$  bis  $-78^\circ\text{C}$  mit *tert*-Butyllithium, Kupfer(I)-iodid und Tri-n-butylphosphoran (Molverhältnis 1:2:1:2.6) in Ether hergestellt. Addierte man dieses Reagens bei  $-78^\circ\text{C}$  in THF an das (R)-4-Siloxycyclopentenon **37**, so erhielt man nach wäßriger Aufarbeitung erwartungsgemäß **90** als einziges *trans*-Addukt (Schema 30)<sup>[60]</sup>.



Schema 30. Stereochemie der konjugaten Addition einer  $\omega$ -Seitenkette mit Organokupfer-Reagentien.

Das einfache, in 4-Stellung Sauerstoff-funktionalisierte 2-Cyclopentenon setzte sich also in guter Ausbeute unter konjugater Addition mit dem (*E*)-Vinylkupfer-Reagens um, wobei die *trans*-Stereochemie an den Positionen C-3/C-4 einfach durch sterische Wechselwirkungen zwischen dem Rest an C-4 und dem eintretenden Organometall-Reagens zustandekam.

Schema 31 umreißt die konvergente Synthese von PGE<sub>1</sub><sup>[50]</sup>, die wir auf dieser Grundlage verwirklicht haben. Unsere neue Methode zur Verknüpfung dreier Komponen-

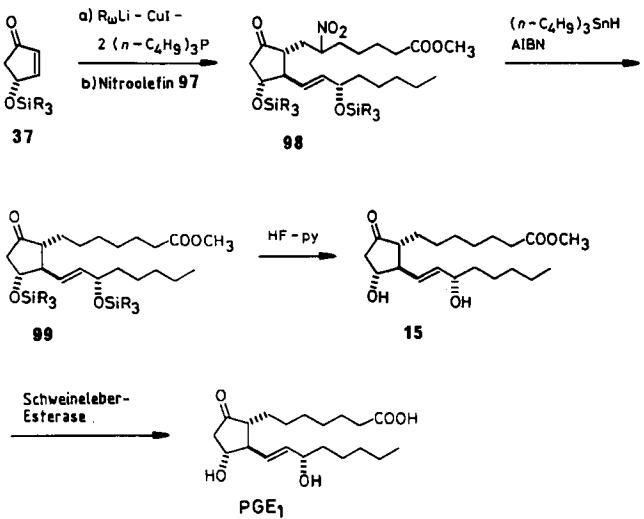


Schema 31. Konvergente Synthese von PGE<sub>1</sub> (Aldol-Route). DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

ten führte unter Verwendung des Enons **91**, des Iodids **92** (Baustein für die  $\omega$ -Seitenkette) und des Aldehyds **93** (Baustein für die  $\alpha$ -Seitenkette) zum Aldol **94** als Diastereomerengemisch. Im Eintopfverfahren gelang so der direkte Aufbau des funktionalisierten Prostaglandin-Gerüsts mit 83% Ausbeute<sup>[61]</sup>. Wasserabspaltung aus **94** mit Methansulfonsäurechlorid und 4-Dimethylaminopyridin gab das Enon **95** in 92% Ausbeute, und dieses Enon setzte sich mit überschüssigem Zinkstaub in 2-Propanol/Eisessig (95 : 5) zum Keton **96** in 84% Ausbeute um. Durch Verwendung von Tri-*n*-butylzinnhydrid und Di-*tert*-butylperoxid konnte die Ausbeute auf 90% gesteigert werden. Nach Abspalten der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe mit Essigsäure/THF/Wasser (3 : 1 : 1) erhielt man den PGE<sub>1</sub>-Methylester **15** in 92% Ausbeute. Abgeschlossen wurde die Synthese von natürlichem PGE<sub>1</sub> mit der Hydrolyse der Esterfunktion durch Schweineleber-Esterase (86%)<sup>[62,63]</sup>. Diese fünfstufige Synthese von PGE<sub>1</sub> aus dem Enon **91** verlief mit 56% Gesamtausbeute. Die absolute Konfiguration an C-11 und C-15 wird durch die Ausgangsmaterialien festgelegt, und die *trans*-Beziehung der Ringsubstituenten wird durch die konjugate Addition der Organokupfer-Verbindung und die darauffolgenden Schritte bewirkt.

Es ist noch ein anderer kurzer Weg zu PGE, eröffnet worden (Schema 32)<sup>[63]</sup>. Die Enolat-Zwischenstufe aus der

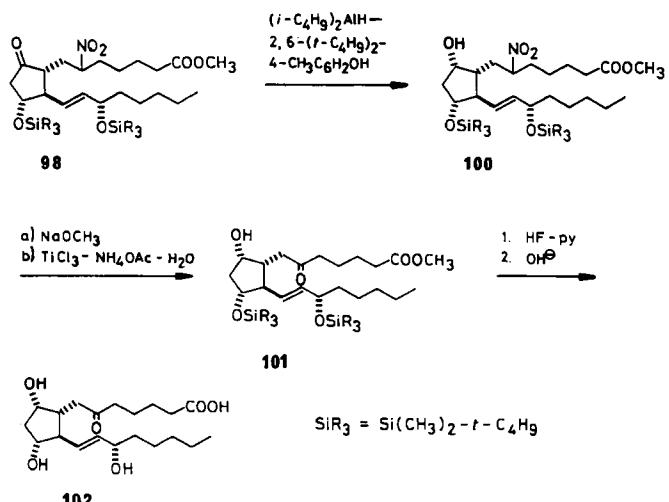
Reaktion des chiralen Enons **37** mit dem Phosphan-komplexierten (*E*)-Vinylkupfer-Reagens, das seinerseits aus **89** gebildet wird, ergab durch Michael-Addition an das Nitroolefin **97** in Ether bei  $-78$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  das Addukt **98** in 58% Ausbeute. Nach Entfernen der Nitrogruppe mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und Azobisisobutyronitril<sup>[64]</sup> erhielt man **99** in 30% Ausbeute; Abspalten der Silylgruppe mit Fluorwasserstoff und Pyridin in Acetonitril ergab den PGE<sub>1</sub>-Methylester **15** in 86% Ausbeute. Seine enzymatische Hydrolyse führte zu PGE<sub>1</sub><sup>[62]</sup>. Obwohl diese Route noch optimiert werden muß, ist sie doch mit nur vier Stufen von **37** aus der kürzeste Weg zu natürlichem PGE<sub>1</sub>. Stereoselektive Reduktion von **99** mit dem aus Diisobutylaluminium-



Schema 32. Stufenarme Synthese von PGE<sub>1</sub> über eine Nitro-Zwischenstufe.  
 AIBN = **Azo-bisisobutyronitril**

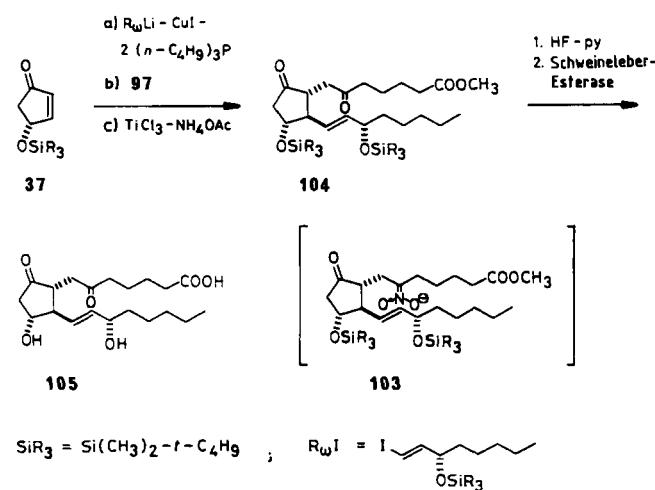
hydrid und einem gehinderten Phenol gebildeten Reagens<sup>[10]</sup> liefert 116, das in PGF<sub>1α</sub> umgewandelt werden kann<sup>[77]</sup> (siehe Schema 38).

Die stereoselektive Hydridreduktion<sup>[10]</sup> von **98** ergab als Hauptisomer den  $9\alpha$ -Alkohol **100** ( $9\alpha : 9\beta = 89 : 11$ , Gesamtausbeute 80%) (Schema 33). Durch Nef-Reaktion



Schema 33. Synthese von 6-Oxo-PGF<sub>1α</sub> 102.

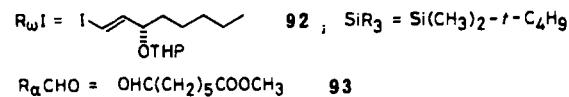
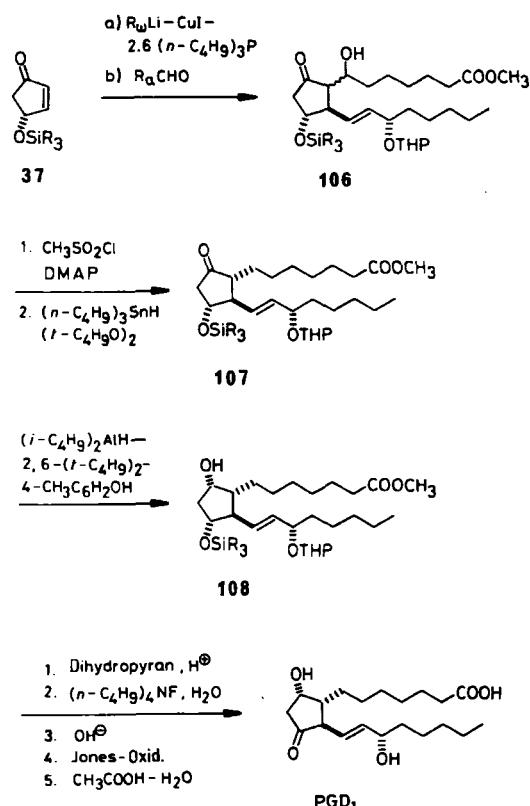
wurde die Nitroverbindung in 70% Ausbeute in das 6-Oxo-Derivat **101** überführt<sup>[65]</sup>. Entsilierung und Verseifung lieferte 6-Oxo-PGF<sub>1α</sub> **102**, ein Abbauprodukt von PG<sub>I2</sub>, in 57% Ausbeute<sup>[66]</sup>. Die Nützlichkeit der Abfangreaktion mit Nitroolefinen wurde außerdem durch eine stufenarme Synthese<sup>[67]</sup> von 6-Oxo-PGE<sub>1</sub> **105**<sup>[68]</sup> demonstriert (Schema 34), das zuvor durch vielstufige Synthese über ein PG<sub>I2</sub>-



Schema 34. Synthese von 6-Oxo-PGE<sub>1</sub>, **105**.

Derivat<sup>[69]</sup> hergestellt worden war. Durch Behandeln des Nitronat-Ions **103**, das in situ durch Abfangen der Enolat-Zwischenstufe mit dem Nitroolefin **97** entstanden war, mit Titan(III)-chlorid/Ammoniumacetat<sup>[65]</sup> erhielt man das Keton **104** in 76% Ausbeute. Abspaltung der Schutzgruppen (92%) und enzymatische Hydrolyse (89%)<sup>[62]</sup> vervollständigten die dreistufige Synthese von 6-Oxo-PGE<sub>1</sub>, **105**.

Prostaglandine der Serie D haben – ähnlich wie die Analoga der Serie E – eine β-Hydroxycyclopentanonstruktur, enthalten aber die Hydroxygruppe an C-9 und die Ketofunktion an C-11. Durch geeignete Schutzgruppen in den Synthesebausteinen ist PGD<sub>1</sub> prinzipiell auf dem gleichen Weg zugänglich (Schema 35)<sup>[70]</sup>. Schutz des 4-Hydroxy-2-cyclopentenons durch eine Silylgruppe und Schutz der Alkoholgruppe in der ω-Seitenkette durch eine Tetrahydropyranylgruppe erscheinen besonders geeignet. So entstand aus der Vereinigung des Cyclopentenons **37** mit der ω-Seitenkette **92** und der α-Seitenkette **93** durch aufeinanderfolgende konjugate Addition der entsprechenden Organokupfer-Verbindungen/Aldolreaktion das Prostanäure-Skelett **106** (als *threo/erythro*-Gemisch der Aldole) in 70% Ausbeute. Wasserabspaltung aus **106** nach dem Standardverfahren, gefolgt von einer Reduktion mit Tri-n-butylzinnhydrid, ergab den geschützten PGE<sub>1</sub>-Methylester **107** in 66% Ausbeute. Die Oxidationsstufen in den Positionen C-9 und C-11 konnten auf folgende Weise leicht bereichert werden: **107** reagiert mit Yamamotos Phenol-modifiziertem Diisobutylaluminiumhydrid-Reagens<sup>[10]</sup> unter stereoselektiver Reduktion der 9-Ketogruppe ( $9\alpha:9\beta = 88:12$ , 98% Gesamtausbeute); das Hauptisomer **108** wurde als Tetrahydropyranylether geschützt (81%). Abspaltung der Silylgruppe mit Tetra-n-butylammoniumfluorid, alkalische Hydrolyse des Esters, Jones-Oxidation der 11-Hydroxyfunktion bei  $-30^\circ\text{C}$  und Abspaltung der Tetrahydropyranylgruppen ergaben kristallines PGD<sub>1</sub> in 61% Gesamtausbeute. Angesichts der Instabilität von



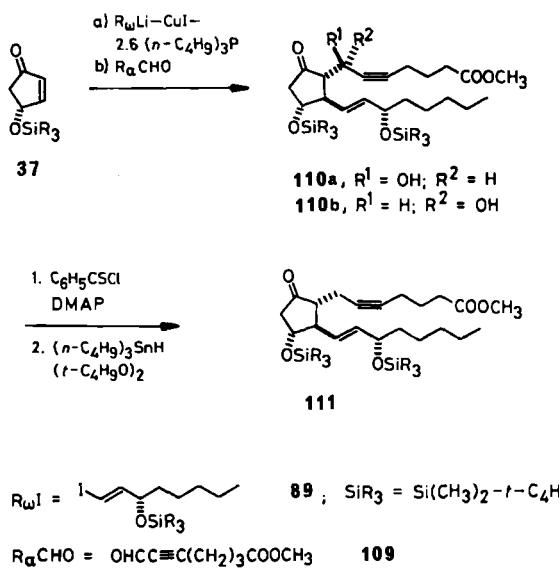
Schema 35. Synthese von PGD<sub>1</sub>.

PGD<sub>1</sub> war die Hydrolyse des Esters auf der Stufe von 9,15-O-Bis(tetrahydropyranyl)-PGF<sub>1α</sub> günstiger als auf der Endstufe.

### 3.4. Allgemeine Synthese primärer Prostaglandine<sup>[\*]</sup>

Breite Anwendbarkeit und hohe Flexibilität sind die Bedingungen, die eine leistungsfähige Prostaglandin-Synthese erfüllen muß. Mit dem Ziel, einen allgemeinen Weg zu primären Prostaglandinen zu eröffnen, wählten wir als Baustein für die α-Seitenkette 6-Formyl-5-hexinsäure-methylester **109**, einen Acetylenaldehyd, der durch Kettenverlängerung von Propargyltetrahydropyranylether<sup>[71]</sup> und Swern-Oxidation<sup>[72]</sup> des entsprechenden Alkohols erhalten wird. Die aufeinanderfolgenden Reaktionsschritte konjugate Addition/Aldolreaktion wurden mit dem Cyclopentenon **37**, einem von **89** abgeleiteten (E)-Vinylcuprat und dem Acetylenaldehyd **109** in Ether bei  $-78^\circ\text{C}$  durchgeführt und ergaben das Aldoladdukt **110** (1:1-Gemisch der C-7-Epimere)<sup>[73]</sup> (Schema 36)<sup>[77]</sup>. Die Ausbeute der doppelten vicinalen CC-Verknüpfung hängt in hohem Maße von der Struktur der Bausteine, insbesondere von der Natur der Hydroxy-Schutzgruppen, aber ebenso von den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen ab. Das Addukt **110** ist in 83% Ausbeute erhältlich, wenn man die konjugate Addition in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  durchführt und vor der Reak-

[\*] Primäre Prostaglandine sind die biogenetisch vermutlich zuerst entstehenden Prostaglandine der Reihen E und F.



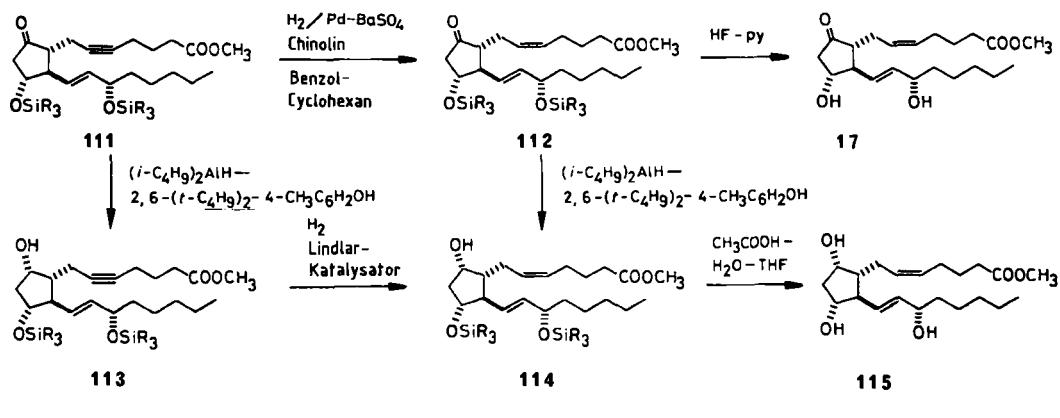
Schema 36. Synthese des 5,6-Dihydro-PGE<sub>2</sub>-Derivats 111.

tion mit dem Aldehyd **109**<sup>[60]</sup> ein Äquivalent  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  zugibt. Dieses Verfahren ist recht verlässlich und reproduzierbar. Die 7-Hydroxygruppe ließ sich nicht durch Dehydratisieren und Reduktion entfernen; jedoch konnte die Barton-Methode<sup>[78]</sup> erfolgreich angewandt werden. So lieferte die Reaktion der Aldole **110** mit Thioben-

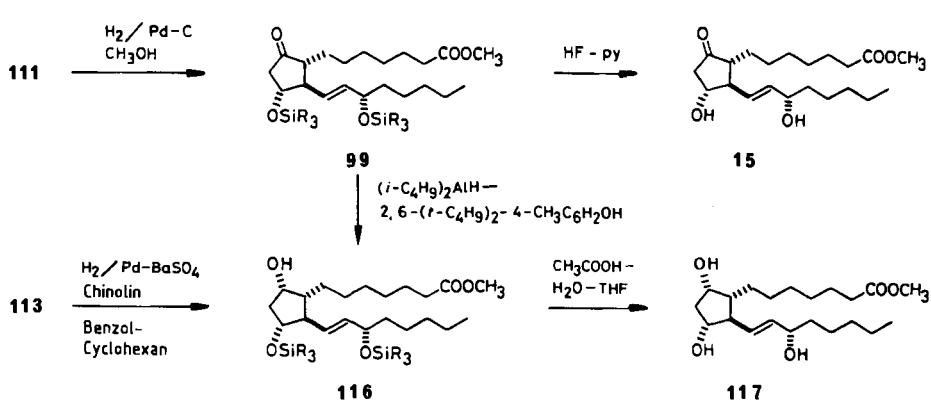
zoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin das Thiobenzoat (71%), das beim Erhitzen mit Tri-*n*-butylzinnhydrid unter Zusatz von Di-*tert*-butylperoxid auf 50°C 111 als einzige desoxygierte Verbindung in 98% Ausbeute ergab<sup>[79]</sup>. Die milde Entfernung des Thiobenzoatrestes hängt von der Gegenwart der Dreifachbindung ab, die durch Propargylresonanz die Radikal-Zwischenstufe stabilisiert. Es ist gut bekannt, daß einfache  $\beta$ -Ketoalkyl-Radikale über die tautomeren Cyclopropyloxyl-Radikale leicht Skelettumlagerungen eingehen<sup>[80]</sup>.

Das Alkin 111 kann außerdem durch direkte Propargylierung der Enolat-Zwischenstufe, die durch das Organo-kupfer-Reagens erzeugt wird, mit 7-Iod-5-heptinsäure-methylester in Gegenwart von Tri-*n*-butylzinnhydrid hergestellt werden<sup>[60]</sup>. Die Ausbeuten (31%) sind allerdings noch unbefriedigend.

Es liegt nahe, das 5,6-Didehydro-PGE<sub>2</sub>-Derivat **111** als gemeinsame Zwischenstufe für die Synthese einer Vielzahl primärer Prostaglandine zu verwenden. Partielle Hydrierung der Dreifachbindung über 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> in Cyclohexan/Benzol in Gegenwart von Chinolin führte mit 87% Ausbeute zu **112** (Schema 37). Entfernen der Silylgruppen mit Fluorwasserstoff/Pyridin ergab den PGE<sub>2</sub>-Methylester **17** (98%), der enzymatisch in PGE<sub>2</sub> umgewandelt werden konnte<sup>[14c]</sup>. Bei der Reduktion des Ketons **111** mit dem erwähnten Phenol-modifiziertem Diisobutylaluminiumhydrid<sup>[10]</sup> in Toluol bei -25 bis -20°C entstand der 9a-Al-



Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Vol. 15, 117-121 (1977)  
© 1977 by John Wiley & Sons, Inc. CCC 0360-6376/77/010117-05\$01.00



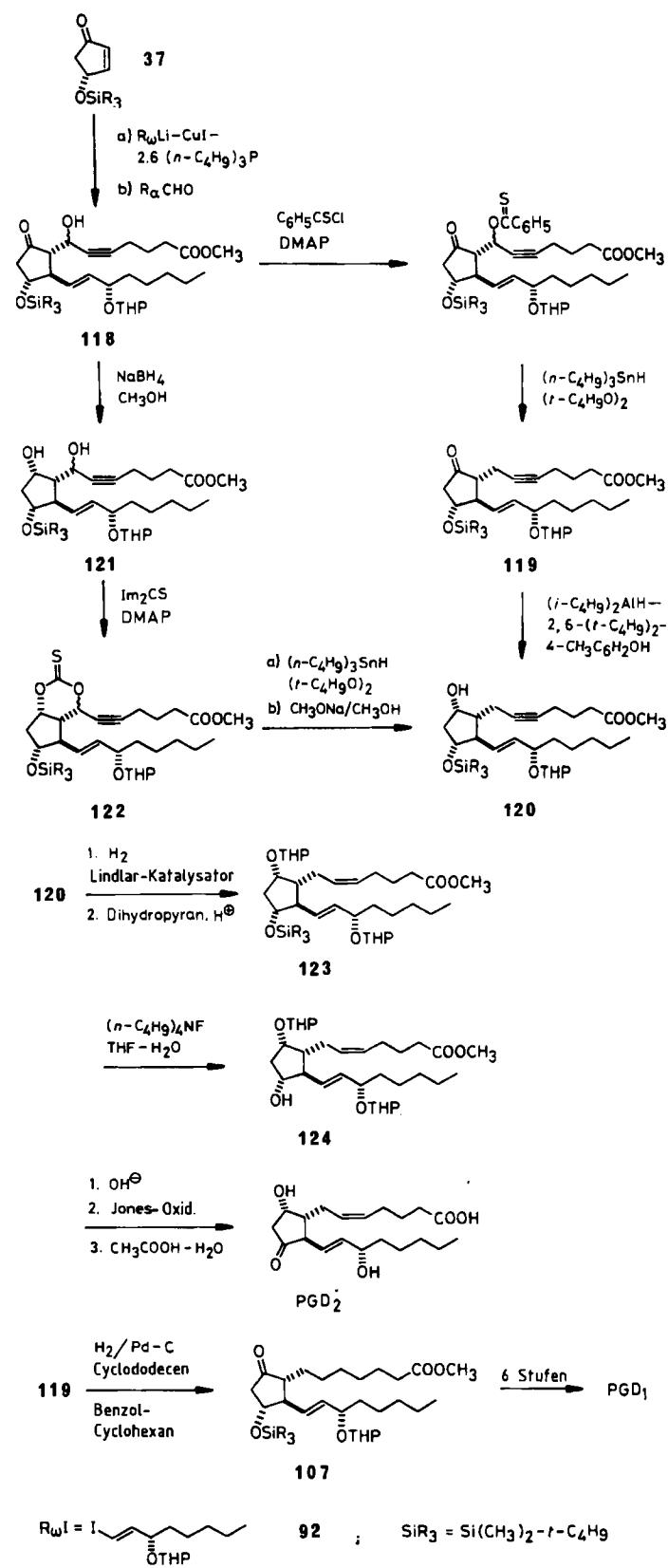
5 . 5-2 -4 5

Schema 38. Synthese von TGF $\beta$ -Methylester 15 und PGF $_{1\alpha}$ -Methylester 117 aus der gemeinsamen Zwischenstufe 111.

kohol **113** in hoher Stereoselektivität ( $\alpha : \beta = 92 : 8$ ) mit 92% Ausbeute. **113** erhielt man auch aus dem Thiobenzoat des Aldols **110** durch stereoselektive Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  ( $\alpha : \beta = 9 : 1$ ) und nachfolgende Behandlung mit *Tri-n-butylzinnhydrid/Di-tert-butylperoxid* mit 73% Ausbeute. Durch katalytische Hydrierung von **113** über einem Lindlar-Katalysator in Benzol/Cyclohexan mit Wasserstoff bei Normaldruck bildete sich **114** (81%). Diese Verbindung war identisch mit dem Material, das man mit 87% Ausbeute durch stereoselektive Hydridreduktion<sup>[10]</sup> des  $\text{PGE}_2$ -Derivats **112** erhielt ( $9\alpha : 9\beta = 91 : 9$ ). Schließlich führte die Abspaltung der Schutzgruppen aus dem Disilylderivat **114** mit Essigsäure/Wasser/THF (10 : 3.3 : 1) zum  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Methylester **115** (85%), dessen Estergruppe alkalisch verseift werden kann.

Auch Prostaglandine der Reihe 1 sind aus **111** und **113** durch kontrollierte Reduktion der Dreifachbindung unter Bedingungen zugänglich, bei denen die CC-Doppelbindung erhalten bleibt (Schema 38)<sup>[77]</sup>. Durch Hydrierung von **111** über 5% Pd/C in Methanol erhielt man **99** (71%), das mit HF/Pyridin in 95% Ausbeute zum PGE<sub>1</sub>-Methyl-ester **15** desilyliert wurde. Katalytische Hydrierung von **113** über 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> in Benzol/Cyclohexan in Gegenwart von Chinolin lieferte **116** (60%). Stereoselektive Reduktion von **99** mit Diisobutylaluminiumhydrid/2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol ergab ebenfalls überwiegend diesen Alkohol ( $9\alpha:9\beta = 91:9$ ) in 76% Ausbeute. Nach dem Entfernen der Schutzgruppen von **116** unter Standardbedingungen erhielt man den PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Methylester

Diese Strategie schafft ebenfalls die Voraussetzungen für allgemein anwendbare Synthesen von Prostaglandinen des Typs D, wie Schema 39 zeigt<sup>[70]</sup>. Das Aldol 118 (Gemisch der C-7-Epimere) wurde durch doppelte vicinale CC-Verknüpfung des silylierten Hydroxycyclopentenons 37 mit äquimolaren Anteilen des Tetrahydropyranyl-ge-schützten Bausteins der  $\omega$ -Seitenkette 92 und des Acetyl-enaldehyds 109 in 65% Ausbeute hergestellt. Die 7-Hydroxygruppe wurde nach *Barton*<sup>[78]</sup> entfernt, und man erhielt so die Desoxyverbindung 119 mit etwa 66% Ausbeute. Wie oben beschrieben wurden die Oxidationsstufen an C-9 und C-11 vertauscht. Die Reduktion von 119 mit über-schüssigem Diisobutylaluminiumhydrid/Di-*tert*-butyl-4-methylphenol<sup>[10]</sup> bei  $-78$  bis  $-20^\circ\text{C}$  ergab den 9 $\alpha$ -Alko-hol 120 in 86% Ausbeute zusammen mit 8% des 9 $\beta$ -Isomers. 120 ist auch aus 118 über cyclische Thiocarbonate 122 zugänglich. Reduzierte man das stärker polare Isomer des Aldols 118 mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol bei  $0^\circ\text{C}$ , so entstand hoch stereoselektiv das entsprechende 7,9-Diol 121 ( $9\alpha:9\beta = 97.5:2.5$ , 77% Ausbeute). Nach Bildung des cyclischen Thiocarbonats 122 mit Thiocarbonyldiimid-azol und 4-Dimethylaminopyridin (92%) wurde mit Tri-*n*-butylzinnhydrid reduziert und die Esterfunktion mit 77% Ausbeute alkalisch zum Desoxyprodukt 120 verseift<sup>[81]</sup>. Auch das weniger polare Isomer von 118 konnte in 120 übergeführt werden, doch war die Stereoselektivität der Hydridreduktion nur mäßig ( $9\alpha:9\beta = 79:21$ ). Partielle Hy-drierung der Dreifachbindung in 120 wurde über einem Lindlar-Katalysator in Benzol/Cyclohexan/Cyclohexen mit Wasserstoff bei Normaldruck in 96% Ausbeute er-reicht; die anschließende quantitative Umsetzung der 9-Hydroxygruppe zum Tetrahydropyranylether lieferte das



Scheme 39. Synthese von Prostaglandin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>

### Scholia 39. Synthese von Prostaglandin D<sub>1</sub> u.

**Schema 39.** Synthese von Prostaglandin D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>

**Schema 39. Synthese von Prostaglandin D<sub>1</sub> u.**

Scheme 39. Synthese von Prostaglandin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub>

zweckmäßig geschützte RGE-Derivate

Zweckmäßig geschützte TGT<sub>2a</sub>-Derivat 123. Vervenstellt wurde die Synthese von PGD<sub>2</sub> (75% Gesamtausbeut)

zweckmäßig geschützte PGE-Derivat 123 Vervollständigung

Zweckmäßig geschützte TGT<sub>2a</sub>-Derivat 123. Vervenstellt wurde die Synthese von PGD<sub>2</sub> (75% Gesamtausbeut)

dig wurde die Synthese von  $\text{PGB}_2$  (73% Gesamtausbeute) durch Desilylierung von **123** mit Tetra-*n*-butylammonium

durch Desilylierung von 123 mit Tetra-*n*-Butylammoniumfluorid zu 124 (95%). Verseifung, Jones-Oxidation der H-

fluorid zu 124 (93%), Versetzung, Jones-Oxidation der Hydroxygruppen zu Carboxylgruppen und Abspalten des Tetrahydropyranringes.

droxycarbonsäure und Abspalten des Tetrahydropyran-

Fests. Katalytische Hydrierung von Ti9 über 5% Pd/C

Benzol/Cyclohexan in Gegenwart von Cyclododecen lieferte den PGD<sub>1</sub>-Vorläufer **107** in 68% Ausbeute (siehe auch Schema 35).

Da die Prostaglandine des Typs A bis C aus primären Prostaglandinen hergestellt werden können, ist diese Methode eine neue, allgemein anwendbare Synthese von Prostaglandinen.

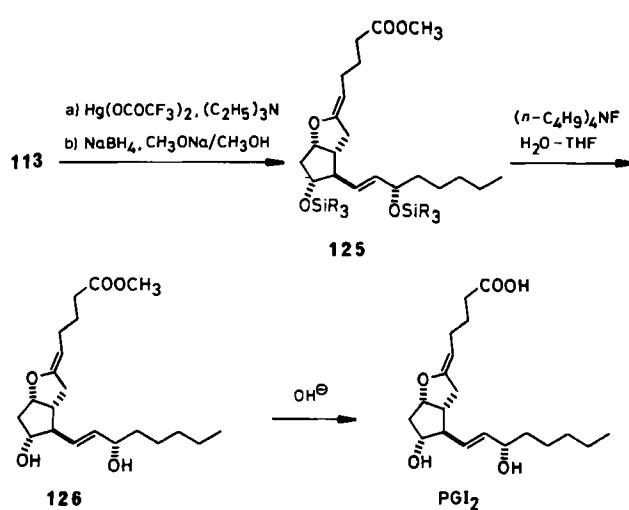
### 3.5. Synthese von Prostacyclinen und verwandten Verbindungen

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) mit seiner ungewöhnlichen Enoletherstruktur ist auf einem langen Weg über PGF<sub>2α</sub> synthetisiert worden<sup>[13]</sup>. Wir haben eine einfache de-novo-Synthese über die Acetylen-Zwischenstufe **113** gefunden<sup>[82]</sup>.

Man kann sich vorstellen, daß eine intramolekulare Alkoxymercurierung von 5-Alkinolen wie **113** im Sinne einer *5-exo-dig*-Reaktion<sup>[83]</sup> und anschließende Entfernung des Quecksilbers aus der Organometall-Zwischenstufe zu den aussichtsreichsten Strategien zum Aufbau einer 2-Alkylidene-tetrahydrofuran-Struktur zählt. Nun wird die Effizienz einer solchen Umwandlung in hohem Maße durch das Substitutionsmuster der Substrate und die Reaktionsbedingungen<sup>[84]</sup> beeinflußt; in einigen Fällen ist das Produktgemisch infolge von Nebenreaktionen wie doppelte Alkoxymercurierung, Acetalbildung durch Addition von Lösungsmittelmolekülen an die Vinylether-Zwischenstufe, Hydrolyse des Produktes während der Aufarbeitung usw. ausgesprochen kompliziert. Glücklicherweise fanden wir, daß der Acetylenalkohol **113** in das PGI<sub>2</sub>-Derivat **125** übergeführt werden kann, indem man ihn nacheinander mit folgenden Reagentien umsetzt: Quecksilber(II)-trifluoracetat in geringem Überschuß, Triethylamin in THF bei -78°C, 1 M methanolische Natriummethoxid-Lösung mit fünf Äquivalenten NaBH<sub>4</sub><sup>[82]</sup> (Schema 40). Nach sorgfältiger Aufarbeitung und Chromatographie unter Zusatz von Triethylamin erhielt man das Cyclisierungsprodukt **125** (67% Ausbeute, 96% bezogen auf umgesetztes **113**) neben zurückgewonnenem **113** (30%). Die gesamte Umwandlung verläuft offenbar stereospezifisch zum (5Z)-Isomer als einzigmem Produkt<sup>[85]</sup>. Die intramolekulare Alkoxymercurierung der

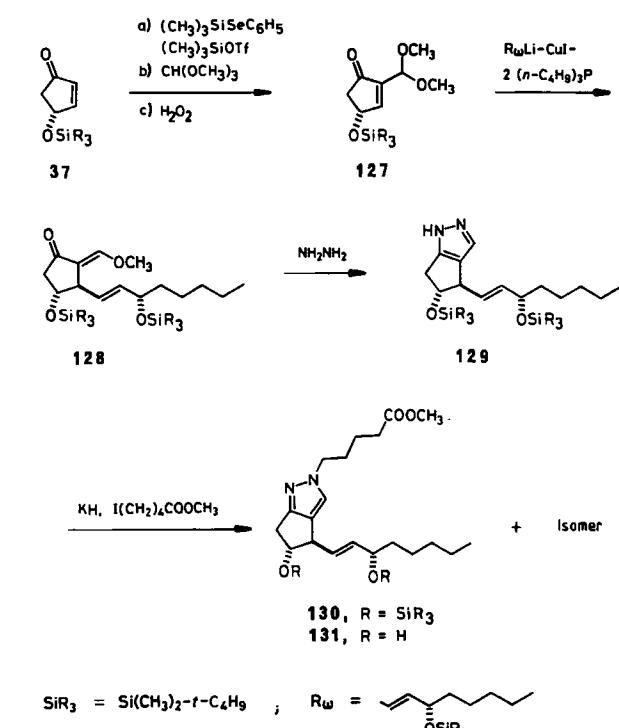
Dreifachbindung ergab stereospezifisch die *anti*-Geometrie. Bemerkenswerterweise verläuft die reduktive Demercurierung des gebildeten Vinylquecksilber-trifluoracetats mit NaBH<sub>4</sub> im protischen Medium nicht radikalisch<sup>[86]</sup>, so daß die stereochemischen Merkmale erhalten bleiben. Die Reduktion von Alkylquecksilber-Verbindungen, die freie Radikale erzeugt<sup>[87]</sup>, führt dagegen zum Verlust stereochemischer Information. Abspalten des Silylrests mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid ergab den PGI<sub>2</sub>-Methylester **126** (74%). Seine alkalische Hydrolyse liefert PGI<sub>2</sub><sup>[13]</sup>. Damit ist PGI<sub>2</sub> in nur sieben Stufen aus dem chiralen Cyclopentenon **37** zugänglich.

Prostacyclin, der wirksamste natürliche Inhibitor der Blutplättchen-Aggregation, wirkt auch gefäßweiternd<sup>[1a,e]</sup> und ist anerkanntermaßen eins der wichtigsten Mitglieder der Prostaglandin-Familie. Leider ist Prostacyclin äußerst labil; es wird leicht zu 6-Oxo-PGF<sub>1α</sub> **102** hydrolysiert (Halbwertszeit unter physiologischen Bedingungen nur 5 min)<sup>[88]</sup>. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der chemischen Stabilität besteht darin, das Alkylidene-tetrahydrofuran-Gerüst gegen heteroaromatische Ringe auszutauschen; es sind erhebliche Anstrengungen in dieser Richtung unternommen worden<sup>[89]</sup>. Wir haben ein Pyrazolo-Prostacyclin **131** synthetisiert (Schema 41)<sup>[90]</sup>. Dazu wurde das optisch reine Siloxycyclopentenon **37** zunächst mit 79% Ausbeute in das Dimethoxymethyl-Derivat **127** umgewandelt, und zwar durch aufeinanderfolgende Reaktion mit 1) einem Äquivalent Phenylselenotrimethylsilan und Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat als Katalysator<sup>[91]</sup>, 2) einem Äquivalent Trimethylorthoformiat<sup>[92]</sup>, 3) einer gerin- gen Menge Pyridin und 4) 30proz. Wasserstoffperoxid im Überschub<sup>[93]</sup>. An die so erhaltene Verbindung wurde ein Organokupfer-Reagens addiert, das aus äquimolaren Mengen Kupfer(I)-iodid, dem Lithiumderivat des als Baustein für die ω-Seitenkette dienenden Iodids **89** und zwei Äquivalenten Tri-*n*-butylphosphoran hergestellt wurde; man er-



SiR<sub>3</sub> = Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Schema 40. Synthese von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>).



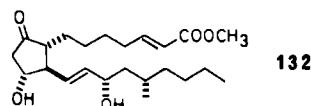
Schema 41. Synthese des PGI<sub>2</sub>-Analogons **131**. T<sub>f</sub> = Trifluormethylsulfonyl.

hielt so das Addukt **128** in 48% Ausbeute<sup>[59]</sup>. Der Ringschluß gelang mit Hydrazinhydrat im Überschuß; das Pyrazol-Derivat **129** (84%) wurde mit Kaliumhydrid und 5-Iodpentansäure-methylester alkyliert, wobei in 67% Gesamtausbeute ein  $\approx 1:1$ -Gemisch von **130** und seinem Stellungsisomer entstand. Mit der Abspaltung der Schutzgruppen durch Tetra-n-butylammoniumfluorid in 77% Ausbeute wurde die Synthese von **131** abgeschlossen. Obwohl bisher noch keinerlei biologische Wirkungen dieser Verbindung nachgewiesen worden sind, ist eine solche Methode als neuer Weg zu zahlreichen heteroaromatischen Prostaglycin-Analoga in optisch aktiver Form attraktiv.

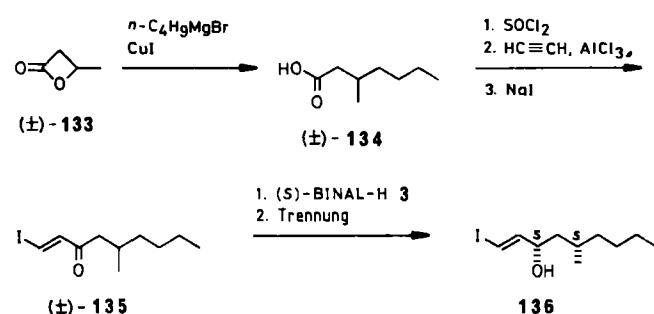
### 3.6. Physiologisch interessante Analoga

Die Dreikomponenten-Kupplung ermöglicht die Synthese einer großen Zahl physiologisch wichtiger Analoga durch Wahl geeigneter Seitenketten.

Zunächst bietet diese direkte Methode einen schnellen Zugang zu einigen Prostaglandin-Analoga, die zuerst nach bekannten Verfahren hergestellt wurden und zur Zeit klinisch erprobt werden. Ein typisches Beispiel bietet die effektive Synthese<sup>[94]</sup> von (17*S*)-17,20-Dimethyl- $\Delta^2$ -PGE, **132**<sup>[95]</sup>, einem stark Thrombose-hemmenden Wirkstoff<sup>[95b]</sup>,



aus dem optisch aktiven Cyclopentenon **37**, dem (3*S*,5*S*)-Iodvinylalkohol **136** sowie (*E*)-6-Formyl-2-hexensäuremethylester. Schema 42<sup>[67,96]</sup> erläutert den Zugang zu **136**, dem optisch aktiven Baustein der  $\omega$ -Seitenkette (*ee*>99%), aus racemischem 3-Butanolid **133**<sup>[97]</sup>. Die absolute Konfiguration von **136** wurde nach der Exciton-Methode über

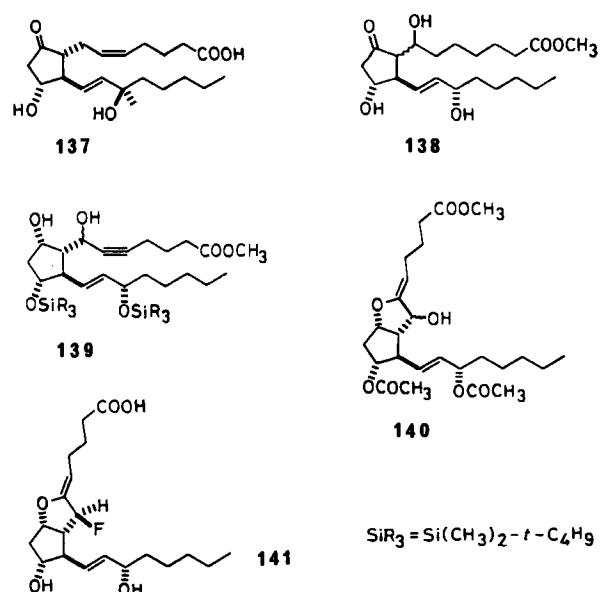


Schema 42. Synthese optisch aktiver Bausteine für  $\omega$ -Seitenketten.

den *p*-Brombenzoësäureester bestimmt<sup>[74]</sup>. Der Alkohol **136** kann auch durch eine Sequenz hergestellt werden<sup>[67,98]</sup>, die eine asymmetrische Synthese einschließt.

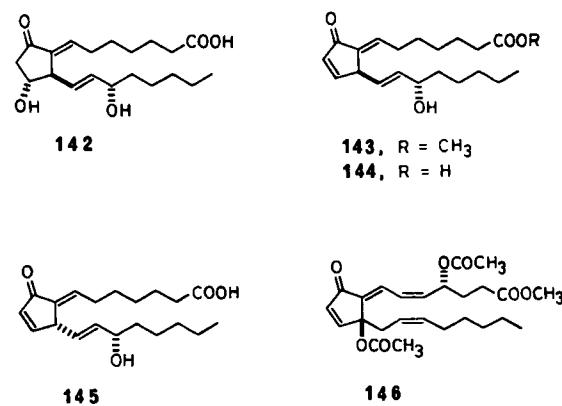
(15*R*)-15-Methyl-PGE<sub>2</sub> **137** ist als besonders wirksames Ulcus-Therapeuticum bekannt<sup>[99]</sup>. Auch diese Verbindung ließ sich nach der Aldol-Methode bequem gewinnen<sup>[94,100]</sup>.

Die funktionellen Gruppen an C-7 oder C-6 im Produkt der Dreikomponenten-Kupplung können nicht nur die weiteren chemischen Transformationen, sondern auch die



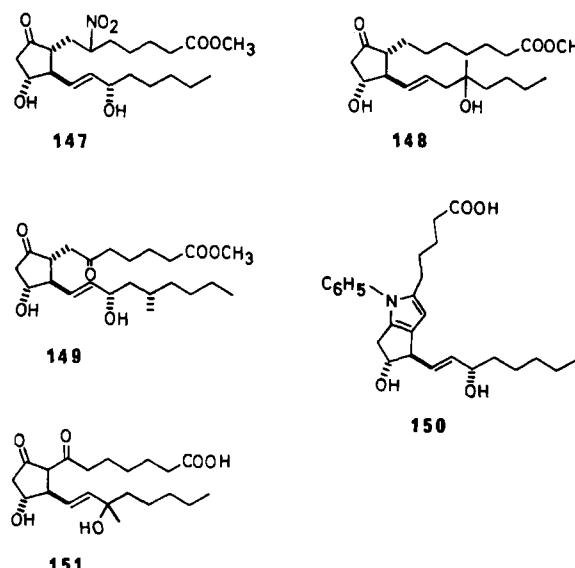
biologischen Aktivitäten der Produkte steuern. Beispielsweise wurde gefunden, daß das leicht zugängliche 7-Hydroxy-PGE<sub>1</sub> **138**<sup>[101]</sup> die Aggregation der Blutplättchen wirksam verhindert<sup>[102]</sup>. Das Acetylendiol **139**<sup>[76]</sup> kann durch Alkoxymercurierung<sup>[76]</sup> in 7-Hydroxy-PGI<sub>2</sub> **140** umgewandelt werden. Durch Einwirkung von Diethylaminoschwefeltrifluorid auf ein Gemisch der C-7-Epimere, anschließende Abspaltung der Schutzgruppen und Verseifung erhielt man stereoselektiv (7*S*)-7-Fluor-PGI<sub>2</sub> **141**<sup>[76,103a]</sup> als Natriumsalz. Solche 7-Fluor-PGI<sub>2</sub>-Derivate sind unter physiologischen Bedingungen stabiler als PGI<sub>2</sub><sup>[103]</sup>. Die hemmende Wirkung von **141** auf die ADP-induzierte Aggregation der Blutplättchen von Kaninchen beträgt zwar nur ein Zehntel der Wirkung von natürlichem PGI<sub>2</sub>, im menschlichen System sind beide jedoch gleich wirksam. **141** ruft eine geringere Blutdrucksenkung als PGI<sub>2</sub> hervor und ist somit möglicherweise als Thrombosehemmer geeignet<sup>[103a]</sup>.

In neuerer Zeit finden die antineoplastischen Eigenschaften primärer und anderer Prostaglandine wie PGA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> und PGJ<sub>2</sub> (9-Desoxy- $\Delta^9$ -PGD<sub>2</sub>)<sup>[104]</sup> große Beachtung.  $\Delta^7$ -Prostaglandin-Derivate<sup>[105]</sup>, die durch Dehydratisierung der Aldol-Zwischenstufen erhalten werden, sind in dieser Hinsicht bemerkenswert. Viele Analoga dieser Art, **142** bis **145**, aber auch Clavulon<sup>[106]</sup> (oder Claviridenon<sup>[107]</sup>) **146**, isoliert aus *Clavularia viridis*, sind in vitro und in vivo stark antineoplastisch wirksam<sup>[108]</sup>. Beispielsweise hemmt  $\Delta^7$ -PGA<sub>1</sub> **144** das Wachstum von



L1210-Tumorzellen bei Konzentrationen von 0.2 bis 0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $\text{IC}_{50}$ ) und unterdrückt das Wachstum von Ehrlich-Ascites-Tumoren bei Gaben von 20 mg/kg (i.p.)<sup>[108b]</sup>. Diese Verbindungen sind weit aktiver als die üblichen Prostaglandin-Derivate. Bemerkenswerterweise zeigt 12-epi- $\Delta^7$ -PGA<sub>1</sub> **145** eine ähnliche Wirksamkeit; dies legt die mögliche Trennung der antineoplastischen von den anderen, hier unerwünschten Prostaglandinwirkungen nahe.

Auch die Kombination von konjugater Cuprat-Addition und Michael-Reaktion an Nitroolefine ist nützlich. Der so erhaltene 6-Nitro-PGE<sub>1</sub>-methylester **147** hat eine selektivere blutdrucksenkende Wirkung als PGE<sub>1</sub><sup>[94, 109]</sup>. 15-Desoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE<sub>1</sub>-methylester **148**, ein Ulcus-hemmender Wirkstoff, der bei Searle entwickelt wurde<sup>[110]</sup>, ist aus dem entsprechenden 6-Nitroderivat durch Reduktion mit Tri-*n*-butylzinnhydrid zugänglich<sup>[63, 94]</sup>. Die



Firmen Ono und Upjohn haben gemeinsam das 6-Oxo-PGE<sub>1</sub>-Derivat **149**<sup>[69]</sup> als Ulcus-Medikament mit cytoprotektiven Eigenschaften entwickelt. Die Dreikomponenten-Kupplung in Verbindung mit der Nef-Reaktion eröffnet einen zweistufigen Zugang zu dieser Verbindung ausgehend von **37**, **97** und **136**<sup>[67]</sup>. Weiterhin ist das als Leukotrien-Antagonist und Inhibitor der Leukotrien-Biosynthese bekannte Pyrroliderivat **150**<sup>[111]</sup> ebenfalls aus **104** durch einfache Umsetzung mit Anilin, anschließende Abspaltung der Schutzgruppen und Verseifung zugänglich<sup>[94]</sup>.

Das 15-Methyl-7-oxo-PGE<sub>1</sub>-Derivat **151** konnte auf dem hier beschriebenen Weg rasch dargestellt werden, indem man als Baustein für die  $\alpha$ -Seitenkette ein Säurechlorid verwendete<sup>[34]</sup>. Dieses Analogon<sup>[112]</sup> hat bei oraler Applikation die doppelte antiulcerative Wirkung wie PGE<sub>2</sub>, induziert aber in geringerem Maße als jenes Diarrhöe. **151** bewirkt eine etwa 100mal schwächere Kontraktion der glatten Muskulatur als PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2 $\alpha$</sub> .

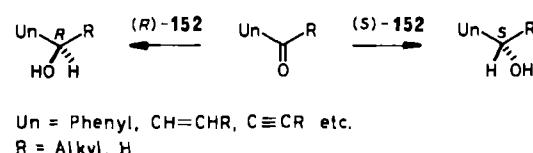
#### 4. Neue Methoden in der Prostaglandin-Synthese

Die Verwirklichung neuer konvergenter Prostaglandin-Synthesen hängt stark von der Entdeckung vielseitiger Synthese-Methodologien ab<sup>[113]</sup>. Wir beschreiben im folgenden einige neue Methoden, die in unserem Laboratorium ausgearbeitet worden sind.

#### 4.1. Enantioselektive Reduktion prochiraler Carbonylverbindungen

Ein neues chirales Aluminiumhydrid-Reagens, abgekürzt BINAL-H [(*R*)- oder (*S*)-**152** (empirische Form), vgl. auch **3** und **67**], wurde durch Modifizierung von LiAlH<sub>4</sub> mit äquimolaren Anteilen an optisch reinem 1,1'-Bi-2-naphthol und einem niederen Alkohol R'OH<sup>[114]</sup> aufgebaut. Dieses Reagens mit axialer Dissymmetrie als Folge der C<sub>2</sub>-Chiralität hat eine außergewöhnlich hohe Fähigkeit zur chiralen Erkennung<sup>[115, 116]</sup> bei Reaktionen mit prochiralen ungesättigten Carbonylverbindungen, wobei die Alkohole in hoher optischer Reinheit entstehen<sup>[9, 56]</sup>. Wie Tabelle 1 zeigt, kann dieses Reduktionsmittel bei einer Vielzahl strukturell verschiedener ungesättigter Carbonylverbindungen angewendet werden, z. B. aromatischen Ketonen<sup>[114a, c]</sup>, Alkinylketonen<sup>[42, 114d]</sup>, Alkenylketonen<sup>[9, 56, 114d]</sup> und -aldehyden<sup>[114b, d]</sup> sowie Dienonen<sup>[114d]</sup>. Je nach Wahl des chiralen Binaphthol-Liganden sind *beide* Enantiomere erhältlich. Aus den Reaktionsgemischen können die chiralen Liganden in wiederverwendbarer Form zurückgewonnen werden. Asymmetrische Reduktionen dieser Art sind bei Prostaglandin-Synthesen außerordentlich wertvoll<sup>[9, 56, 114d]</sup>, sind jedoch darüber hinaus auch allgemein anwendbar, wie die Synthesen von Insektenpheromonen<sup>[42, 114d]</sup>, chiralen primären Terpenalkoholen<sup>[114b, d]</sup>, Styroloxid<sup>[114d]</sup>, Steroidseitenketten<sup>[117]</sup> u. a., bei denen eine wirksame Stereokontrolle möglich war, bestätigen.

Vom mechanistischen Standpunkt höchst interessant ist die in Schema 43 angedeutete empirische Regel, die bei der Reaktion von BINAL-H **152** mit einfachen Substraten eine Vorhersage über die Konfiguration des Produktes ermöglicht: Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen üben nahezu den gleichen dirigierenden Effekt bei der Erzeugung eines neuen asymmetrischen Zentrums aus. Dies legt die Annahme nahe, daß BINAL-H zwischen gesättigten und



Schema 43. Orientierung bei der Reduktion mit BINAL-H **152** (siehe Tabelle 1).

ungesättigten Resten an der Carbonylgruppe aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften unterscheidet und nicht aufgrund der relativen Raumerfüllung<sup>[9, 56, 114c]</sup>.

#### 4.2. $\alpha$ -Dialkoxyalkylierung vorab gebildeter Enolate

Äquivalente von Formylgruppen können unter milden Bedingungen regioselektiv in Ketone eingeführt werden<sup>[118]</sup>. Vorab gebildete Lithiumenolate<sup>[119]</sup> reagieren mit Trimethylorthoformiat im Molverhältnis 1:1 bei  $-78^\circ\text{C}$  in Gegenwart von Bortrifluorid mit guten Ausbeuten zum entsprechenden Dimethoxymethyl-substituierten Keton (Schema 44, Tabelle 2). Bei dieser Reaktion findet nur eine Mono-Dimethoxymethylierung statt. Die Regiochemie wird auf der Stufe des Lithiumenolats festgelegt. Die Stereochemie in der  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe ist kine-

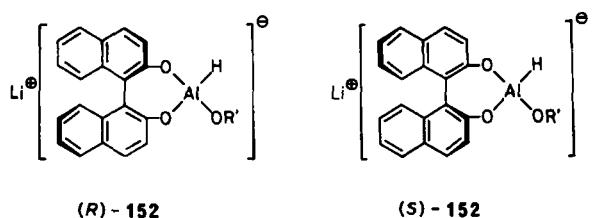
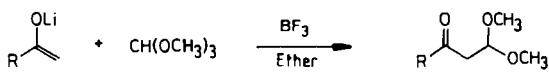


Tabelle 1. Asymmetrische Reduktion von Carbonylverbindungen mit BINAL-H-Reagenzien (vgl. 152) [a].

Carbonylverbindung	152	Ausb. [%]	Produkt ee [%]	Konf.
<b>Aromatische Ketone</b>				
Acetophenon	R	61	95	R
Propiophenon	S	62	98	S
Butyrophenon	S	92	100	S
Valerophenon	S	64	100	S
Isobutyrophenon	S	68	71	S
Pivalophenon	R	80 [b]	44	R
α-Tetralon	R	91	74	R
α-Bromacetophenon	R	97 [c]	95 [c]	S
<b>Alkinketone [d]</b>				
1-Octin-3-on	S	87	84	S
1-Undecin-3-on	S	80	96	S
1-Tetradecin-3-on	S	90	92	S
4-Methyl-1-pentin-3-on	S	84	57	S
3-Octin-2-on	R	79	84	R
7-Dodecin-6-on	S	85	90	S
Methyl-4-oxo-5-tetradecinoat	R	80	84	R
Methyl-4-oxo-2-dodecinoat	S	80	87	S
<b>Alkenylketone</b>				
(E)-1-Cyclopentyl-1-octen-3-on	R	91	92	R
(E)-3-Octen-2-on	R	74	79	R
(E)-7-Dodecen-6-on	R	91	91	R
(E)-1-Iod-1-octen-3-on	S	95	97	S
(E)-1-Brom-1-octen-3-on	S	96	96	S
4-Cyclopenten-1,3-dion	S	65	94	R
Methyl-7-(3,5-dioxo-1-cyclo-pentenyl)heptanoat	R	26 [e]	81	S
(1S,5R,6R,7R)-7-Acetoxy-6-[(E,S)-3-hydroxy-1-octenyl]-2-oxa-bicyclo[3.3.0]octan-3-on	S	95	99.4 : 0.6 [f]	S
(1S,5R,6R,7R)-7-(Tetrahydro-2-pyranlyoxy)-6-[(E)-3-oxo-1-octenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	S	96	99.5 : 0.5 [f]	S
(1S,5R,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(E)-3-oxo-1-octenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on	S	97 [g]	100 : 0 [f]	S
(5Z,13E)-9a,11a-Bis(tetrahydro-2-pyranlyoxy)-15-oxoprostata-5,13-diensäure-methylester	S	88	100 : 0 [f]	S
β-Ionon	S	87	100	S
<b>Dialkylketone</b>				
2-Octanon	R	67	24	S
Benzylmethylketon	S	74	13	S
<b>Deuterium-markierte Aldehyde</b>				
[1D]Geranal	S	91	84	S
[1D]Neral	S	90	72	S
[1D](E,E)-Farnesal	R	91	88	R
[1D](E,Z)-Farnesal	R	93	82	R
[α-D]Benzaldehyd	R	100	87	R

[a] Hergestellt durch Mischen von  $\text{LiAlH}_4$  mit äquimolaren Anteilen niedriger Alkohole, meist Ethanol, und (R)- oder (S)-1,1'-Bi-2-naphthol in THF. Reduktionen meistens bei  $-100$  bis  $-78^\circ\text{C}$  mit 2-3 Äquivalenten BINAL-H. [b] Reaktion bei  $-100^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur. [c] Wert für Styroloxid, das sich beim Behandeln mit Natronlauge bildet. [d] Reduktion mit Methanol-modifiziertem BINAL-H. [e] (S)-(+)-Methyl-7-(3-hydroxy-5-oxo-1-cyclopentenyl)heptanoat. [f] Verhältnis (15S)/(15R)-Isomer (PG-Bezifferung). [g] 43% Umsatz.



Schema 44.  $\alpha$ -Dialkoxymethylierung von Enolaten.

Tabelle 2. Dimethoxymethylierung von Lithiumenolaten [a].

Enolat-Vorläufer	Ausb. [%] (cis : trans)
Acetophenon	84
Cyclopentanon	80
Cyclohexanon	87
4- <i>tert</i> -Butylcyclohexanon	72 (50:50)
4-Methylcyclohexanon [b]	79 (28:72)
2-Methylcyclohexanon [c]	68

[a] Alle Reaktionen wurden mit Trimethylorthoformiat und  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (1 : 1) in Ether durchgeführt (1 h bei  $-78^\circ\text{C}$ ). [b] Weniger substituiertes Enolat. [c] Höher substituiertes Enolat.

tisch gesteuert; unter den Reaktionsbedingungen epimerisieren die Produkte nicht. Diese Kondensation gelingt auch bei vollständig substituierten Enolaten; mit der konventionellen Formylierung von Ketonen unter Verwendung von Ameisensäureestern und Natriumalkoholaten, die von der hohen Stabilität der entstehenden  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen abhängt, ist dies nicht möglich<sup>[120]</sup>.

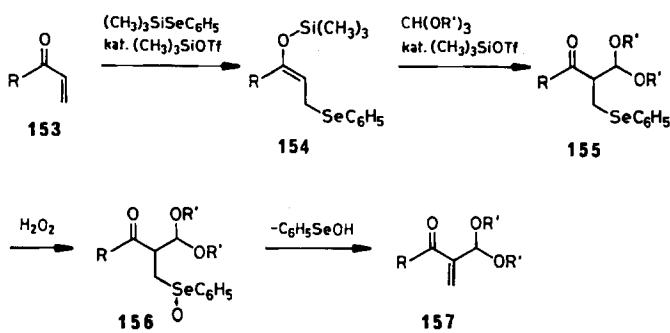
#### 4.3. $\alpha$ -Alkoxylierung $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone

Obgleich  $\alpha$ -funktionalisierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone vielseitige Zwischenprodukte sind, ist doch die direkte Einführung von Substituenten in die  $\text{sp}^2$ -hybridisierte  $\alpha$ -Position von Enonen keine leichte Aufgabe<sup>[121]</sup>. Wir fanden ein bequemes Verfahren, das die Umwandlung cyclischer und acyclischer  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone in  $\alpha$ -Alkoxyalkyl- oder  $\alpha$ -Dialkoxyalkylenone ermöglicht (Schema 45)<sup>[122]</sup>.



Schema 45.  $\alpha$ -Alkoxyalkylierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone.

Wie Schema 46 zeigt, erzeugt die konjugate Addition von Phenyl(trimethylsilylsilyl)selenid an ein Enon 153 den regiochemisch definierten Silylenolether 154<sup>[123]</sup>, der nun seinerseits mit einem Trialkylorthoformiat oder einem Acetal<sup>[91, 92]</sup> zum vicinal funktionalisierten Keton 155 kondensiert wird. Als Katalysator dient Trimethylsilyl-trifluormethylsulfonat (-triflat). Oxidative Abspaltung der Phenylselenogruppe durch Wasserstoffperoxid<sup>[93]</sup> führt zum gewünschten Alkylierungsprodukt (155 → 156 → 157). Alle diese Operationen können in Dichlormethan im Eintopfverfahren ohne Isolierung der Zwischenstufen 154–156 durchgeführt werden (Schema 46; Tabelle 3). Trimethylsilyl-triflat scheint in solchen Umwandlungen eine außerordentlich wichtige Rolle zu spielen<sup>[91]</sup>. Die Reaktionsbedingungen sind auch für Prostaglandin-Synthesen<sup>[90]</sup> mit den chemisch und stereochemisch labilen 4-oxygenierten 2-Cyclopentenonen mild genug.



Schema 46. Dialkoxymethylierung von Enonen als Eintopfreaktion.

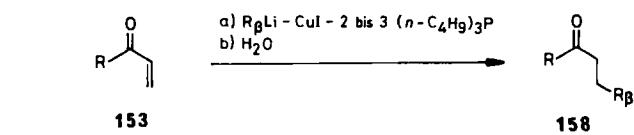
Tabelle 3.  $\alpha$ -Alkoxyalkylierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone [a].

Enon	Acetal oder Orthoester	Produkt	Ausb. [%]
Methylvinylketon	Benzaldehyd-dimethylacetal	3-( $\alpha$ -Methoxybenzyl)-3-buten-2-on	57
Methylvinylketon	Triethyl-orthoformiat	3-(Diethoxymethyl)-3-buten-2-on	53
2-Cyclopentenon	Trimethyl-orthoformiat	2-(Dimethoxymethyl)-2-cyclopentenon	58
2-Cyclohexenon	Benzaldehyd-dimethylacetal	2-( $\alpha$ -Methoxybenzyl)-2-cyclohexenon	75
2-Cyclohexenon	Acetophenon-dimethylacetal	2-( $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl)-2-cyclohexenon	30
2-Cyclohexenon	Zimtaldehyd-dimethylacetal	2-(1-Methoxy-3-phenyl-2-propenyl)-2-cyclohexenon	83
2-Cyclohexenon	Triethyl-orthoformiat	2-(Diethoxymethyl)-2-cyclohexenon	76

[a] Üblicherweise wurde Phenyl(trimethylsilyl)selenid mit dem Enon (Molverhältnis 1:1) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen (2–2.5 Mol-%) Trimethylsilyl-triflat innerhalb von 30 min umgesetzt. Die Reaktion des resultierenden Silylenolethers mit dem Acetal oder Orthoester fand bei  $-50$  bis  $-20^{\circ}\text{C}$  innerhalb 0.5 bis 1 h statt. Die Abspaltung der Phenylseleno-Gruppe geschah durch Oxidation (30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ) und anschließendes Erhitzen auf 15 bis  $40^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.4. Konjugate Additionen von Organokupfer-Verbindungen an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

Eine wirksame Methode zur nucleophilen Übertragung organischer Reste auf konjugierte Enone ist in der Prostaglandin-Synthese von entscheidender Bedeutung. Anstelle der klassischen Kharasch-Methode mit Grignard-Verbindungen und Kupfersalzen arbeiten viele moderne organische Synthesen wegen größerer Effizienz, höherer Selektivität und besserer Reproduzierbarkeit mit Lithiumcupraten des Typs  $\text{LiCuR}_2$  (Gilman-Reagens)<sup>[26]</sup>. Geeignet sind gemischte Cuprate des Typs  $\text{LiCuRR}'$  ( $\text{R}' = \text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_n\text{H}_7$ <sup>[33]</sup>,  $\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ <sup>[124]</sup>,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ <sup>[125]</sup>,  $\text{CN}$ <sup>[126]</sup>,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ <sup>[29a]</sup>,  $\text{OC}_6\text{H}_5$ <sup>[29a]</sup>,  $\text{SC}_6\text{H}_5$ <sup>[29a]</sup>,  $\text{PR}_2$ <sup>[127]</sup> usw.) oder Cuprate des Typs  $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{R}_2$ <sup>[128]</sup>. Die in Abschnitt 3.2 dargelegten Gründe veranlaßen uns, nach einem Verfahren zu suchen, das eine glatte Reaktion mit einem Minimum an Organometall-Verbindung ermöglicht; wie wir fanden, gehören Organokupfer-Verbindungen aus Kupfer(I)-iodid, Organolithium-Verbindungen und Tri-n-butylphosphoran (Molverhältnis 1:1:2–3) zu den besten Systemen für diese Reaktion<sup>[59b]</sup>. Hexamethylphosphorsäuretriamid ist als Ligand ebenfalls verwendbar<sup>[59b]</sup>. Die Reaktion mit einer Vielzahl konjugierter Enone 153 verläuft glatt in Ether (gelbe Lösung) oder in THF (heterogen) bei  $-78$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  und ergibt nach wäßriger Aufarbeitung in hohen Ausbeuten die  $\beta$ -substituierten Ketone 158 (Schema 47, Tabelle 4). Diese Methode ist ökonomisch (Enon/



Schema 47. Konjugate Addition von Phosphan-komplexierten Organokupfer-Reagentien an Enone.

Tabelle 4. Konjugate Addition von Organokupfer-Verbindungen an Enone [a].

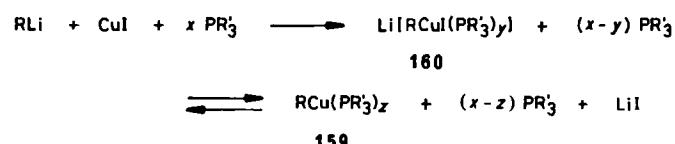
Enon	eintretende Gruppe	Ausb. [%]
(E)-5-Methyl-3-hexen-2-on	n-Butyl	94
(E)-5-Methyl-3-hexen-2-on	Isopropyl	95
(E)-5-Methyl-3-hexen-2-on	tert-Butyl	86
(E)-5-Methyl-3-hexen-2-on	Phenyl	84
4-Methyl-3-penten-2-on	n-Butyl	88 [b]
4-Methyl-3-penten-2-on	Isopropyl	99 [b]
4-Methyl-3-penten-2-on	Phenyl	70 [b]
4-Methyl-3-penten-2-on	Isopropenyl	66
2-Cyclopentenon	Methyl	73
2-Cyclopentenon	n-Butyl	98 [c]
2-Cyclopentenon	Isopropyl	90
2-Cyclopentenon	tert-Butyl	73
2-Cyclopentenon	Isopropenyl	98
2-Cyclopentenon	[d]	84 [c]
2-Cyclohexenon	Methyl	95 [b]
2-Cyclohexenon	n-Butyl	100
2-Cyclohexenon	Isopropyl	94
2-Cyclohexenon	tert-Butyl	91
2-Cyclohexenon	Isopropenyl	100
2-Cyclohexenon	[d]	75
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexenon	Methyl	28
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexenon	n-Butyl	100 [e]
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexenon	Isopropyl	100 [b, f]
3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexenon	Isopropenyl	100

[a] Wenn nicht anders angegeben, wurde das Enon in Ether mit einem Reagens umgesetzt, das in situ durch Mischen von Kupfer(I)-iodid, einer Organolithium-Verbindung und Tri-n-butylphosphoran im Molverhältnis 1:1:2–3 hergestellt worden war ( $-78^{\circ}\text{C}$  während 0.5 bis 1 h, dann  $-40^{\circ}\text{C}$ , 1 bis 3 h).

[b] Reaktion bei  $0^{\circ}\text{C}$ , 5 bis 10 min. [c] In THF. [d] (*E*)-3-(2-Tetrahydropyranoyloxy)-1-octenyl. [e] Ausbeute bezogen auf umgesetztes Enon (Umsatz 86%). [f] Ausbeute bezogen auf umgesetztes Enon (Umsatz 44%).

$\text{LiR} = 1:1$  bis 1.25), kann auf verschiedene eintretende Gruppen mit  $\text{sp}^2$ - und  $\text{sp}^3$ -Hybridisierung angewendet werden (Methyl sowie primäre, sekundäre und tertiäre Alkylgruppen) und schneidet im Vergleich mit bekannten Reaktionen gut ab.

Das Reaktionssystem besteht aus einem komplexen Gemisch aquilibrierender Spezies, wie Schema 48 veranschaulicht. Der organische Rest kann entweder vom neutralen Kupferkomplex 159 oder auch von der anionischen Spezies 160<sup>[129]</sup> auf das Lithium-koordinierte Enon übertragen werden. Diese Frage ist bisher nicht geklärt.



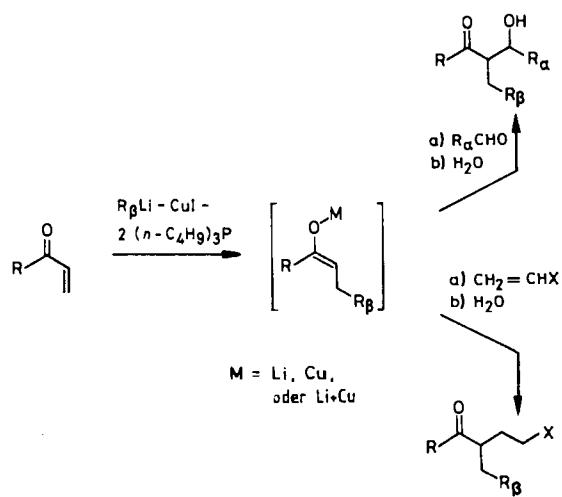
Schema 48. Äquilibrierung von Organokupfer-Spezies.

#### 4.5. Doppelte vicinale CC-Verknüpfung mit Enonen

##### 4.5.1. Abfangreaktionen der durch Organokupfer-Verbindungen erzeugten Enolate mit Elektrophilen

Umsetzungen von Enolaten, die aus Enonen mit Phosphan-komplexierten Organokupfer-Reagentien erzeugt

wurden, sind leichter zu beherrschen als die Reaktionen solcher Enolate, die aus Cupraten entstanden sind<sup>[29b, c, 130]</sup>. In der Tat können die regiochemisch definierten Enolate mit Aldehyden zu den entsprechenden Aldol-Addukten abgefangen werden (siehe Abschnitt 3.2 und Schema 29)<sup>[50]</sup>. Die Dreikomponenten-Kupplung (Schema 49, Tabelle 5) ist recht allgemein anwendbar. Das Molverhältnis



Schema 49. Dreikomponenten-Kupplung von Enon, Organokupfer-Reagens und Elektrophil. X = Elektronenziehende Gruppe.

Tabelle 5. Doppelte vicinale CC-Verknüpfung mit α,β-ungesättigten Ketonen durch Vereinigung mit Organokupfer-Reagentien und Aldehyden. R<sub>β</sub> = n-Bu-tyl [a].

Enon	Aldehyd R <sub>α</sub> -CHO	Aldol Ausb. [%]
2-Cyclohexenon	Formaldehyd [b]	60
2-Cyclohexenon	Acetoacetaldehyd	91
2-Cyclohexenon	(E)-Zimtaldehyd	92 [c]
2-Cyclohexenon	Butanal	88 [d]
2-Cyclohexenon	2-Methylpropanal	94 [d, e]
2-Cyclohexenon	Benzaldehyd	85 [c]
2-Cyclopentenon	Butanal	98 [d]
2-Cyclopentenon	2-Methylpropanal	93 [d]
2-Cyclopentenon	2,2-Dimethylpropanal	71 [d]
2-Cyclopentenon	Benzaldehyd	91 [c]
2-Cyclopentenon	(E)-Zimtaldehyd	94 [c]
2-Cyclopentenon	2-Hexinal	72 [c]

[a] Der Organocuprat-Phosphan-Komplex wurde *in situ* durch Mischen von Kupfer(I)-iodid, n-Butyllithium und Tri-n-butylphosphoran im Molverhältnis 1:1:2 in Ether hergestellt. Die Addition wurde bei -40 bis -70°C durchgeführt. Das Enolat wurde bei -78°C innerhalb von 5 bis 60 min abgefangen.  
[b] Durch Monomerisierung aus Paraformaldehyd gewonnen und im Argonstrom eingeführt. [c] Stereoisomergemisch. [d] Es entstand nur ein Isomer. [e] (2R\*,3R\*)-3-Butyl-2-((1R\*)-1-hydroxy-2-methylpropyl)cyclohexanon. Die Struktur wurde durch Röntgen-Strukturanalyse des p-Brombenzoats bestimmt.

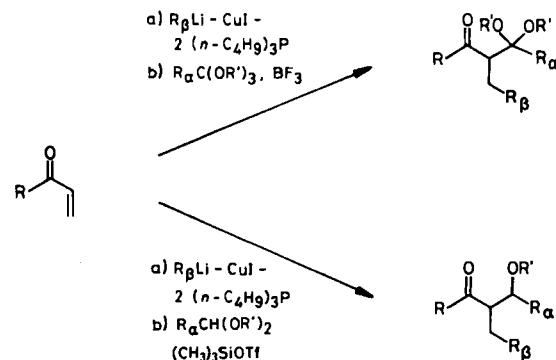
von Enon, Organolithium-Reagens (als Vorläufer der Organokupfer-Komponente) und Aldehyd beträgt gewöhnlich 1:1:1. Aliphatische Aldehyde als Abfangreagentien ergeben ein einheitliches Aldol-Addukt, während aromatische oder α,β-ungesättigte Aldehyde zu einem Gemisch diastereomerer Aldole (*threo* und *erythro*) führen<sup>[131]</sup>.

Die intermediär gebildeten Enolate gehen regiospezifische Michael-Additionen an Nitroolefine (vgl. Abschnitt 3.3)<sup>[63]</sup> und α,β-ungesättigte Ketone ein und ergeben dabei 2,3-disubstituierte Ketone (Schema 49). Die letztere Reaktion ist in der Synthese von Steroiden angewandt worden<sup>[132]</sup>.

#### 4.5.2. Abspangreaktionen der Enolate mit Orthoestern oder Acetalen

Enolate, die aus einem Enon durch konjugate Addition einer Organokupfer-Verbindung in stöchiometrischen Anteilen entstehen, reagieren mit Orthoestern in Gegenwart von Bortrifluorid bei -78°C zum Dreikomponenten-Kupplungsprodukt (Schema 50, Tabelle 6)<sup>[133]</sup>. Auch hier werden die organische Gruppe aus dem Organometall-Reagens und das Elektrophil regiospezifisch an vicinalen Positionen des Enons eingebaut. Aminalester können ebenfalls als elektrophile Komponente eingesetzt werden. Auch andere Lewis-Säuren wie Aluminiumtrichlorid oder Titanetetrachlorid beschleunigen die Reaktion, sind jedoch weniger wirksam als Bortrifluorid.

Acetale sind viel weniger reaktiv als Orthoester. Mit Trimethylsilyl-triflat anstelle der üblichen Lewis-Säuren ist aber auch diese Kondensation möglich (Schema 50, Tabelle 6)<sup>[133]</sup>. Die anfangs gebildeten Enolate werden dabei



Schema 50. Dreikomponenten-Kupplung von Enon, Organokupfer-Reagens und Orthoester oder Acetal.

Tabelle 6. Doppelte vicinale CC-Verknüpfung von Enonen mit Organokupfer-Reagentien und Orthoestern [a], Aminalestern [a] oder Acetalen [b].

Enon	R <sub>β</sub>	dritte Komponente	Ausb. [%]
2-Cyclohexenon	n-Butyl	Trimethylortho-formiat	63 [c, d]
2-Cyclohexenon	tert-Butyl	Trimethylortho-formiat	66 [d, e]
2-Cyclohexenon	Isopropenyl	Trimethylortho-formiat	60
2-Cyclopentenon	n-Butyl	Trimethylortho-formiat	86
2-Cyclopentenon	Isopropenyl	Trimethylortho-formiat	80
2-Cyclopentenon	n-Butyl	Triethylorthoacetat [f]	60 [g]
4-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-cyclopentenon	n-Butyl	Trimethylortho-formiat	59
2-Cyclopentenon	(Z)-3-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-octenyl	Trimethylortho-formiat	69
2-Cyclopentenon	n-Butyl	Dimethylformamid-dimethylacetal [e]	58 [h]
2-Cyclopentenon	(E)-3-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-octenyl	Dimethylformamid-dimethylacetal	56
2-Cyclohexenon	n-Butyl	Benzaldehyd-dimethylacetal	76
2-Cyclohexenon	n-Butyl	Butyraldehyd-dimethylacetal	46
2-Cyclohexenon	n-Butyl	Acetondimethyl-acetal	73

Tabelle 6. (Fortsetzung)

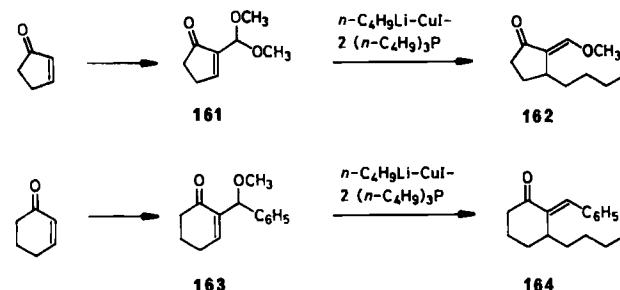
Enon	R <sub>9</sub>	dritte Komponente	Ausb. [%]
2-Cyclohexenon	tert-Butyl	Benzaldehyd-dimethylacetal	61
2-Cyclohexenon	tert-Butyl	Butyraldehyd-dimethylacetal	42 [i]
2-Cyclohexenon	Methyl [j]	Benzaldehyd-dimethylacetal	75
5-Methyl-3-hexen-2-on	(Z)-4,4-Diethoxy-1-but enyl	— [k]	50
2-Cyclohexenon	(Z)-4,4-Diethoxy-1-but enyl	— [k]	43 [l]

[a] Das Organokupfer-Reagens wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  addiert. Das Enolat wurde mit stöchiometrischen Anteilen von Orthoester (oder Aminalester) und Bor-trifluorid bei  $-95$  bis  $-78^{\circ}\text{C}$  abgefangen. [b] Das Organokupfer-Reagens wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  addiert. Das Enolat wurde mit 1.5 bis 3 Äquivalenten eines Acetals und Trimethylsilyl-triflat bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  abgefangen. [c] trans-3-Butyl-2-(dimethoxymethyl)cyclohexanon. [d] Die Stereochemie wurde durch Röntgen-Strukturanalyse eines kristallinen Derivates ermittelt. [e] trans-3-tert-Butyl-2-(dimethoxymethyl)cyclohexanon. [f] Reaktion bei  $-40^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur. [g] 3-Butyl-2-(1-ethoxyethylen)cyclopentanon. [h] 3-Butyl-2-(dimethylaminomethylen)cyclopentanon. [i] Reaktion bei  $-78$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ . [j] Für die Addition wurden 1 Äquivalent  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  und 0.1 Äquivalent  $\text{LiCuCl}_4$  verwendet. [k] Intramolekulare Abfangreaktion durch das Acetal bei  $15^{\circ}\text{C}$ . [l] Bicyclo[4.4.0]deca-1(10),7-dien-2-on.

wahrscheinlich in die Silylenolether überführt, welche unter Silyl triflat-Katalyse<sup>[91, 92]</sup> mit Acetalen reagieren können. Die intramolekulare Variante dieser Reaktion ist ein neuer Weg zur Anellierung.

#### 4.5.3. Konjugate Addition von Organokupfer-Verbindungen an $\alpha$ -alkoxyalkylierte Enone

Durch Anwendung der konjugaten Cuprat-Addition an  $\alpha$ -(di)alkoxyalkylierte  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketone können authentische 3-Alkyl-2-alkylenalkanone hergestellt werden. Der Nutzen der neuen doppelten vicinalen CC-Verknüpfung wird in Schema 51 verdeutlicht<sup>[122]</sup>. Die Produkte 162 und 164 wurden aus 161 bzw. 163 mit 60 bzw. 89% Ausbeute erhalten. Dieses Verfahren ist zur Synthese heterocyclischer Verbindungen besonders nützlich<sup>[90]</sup>.



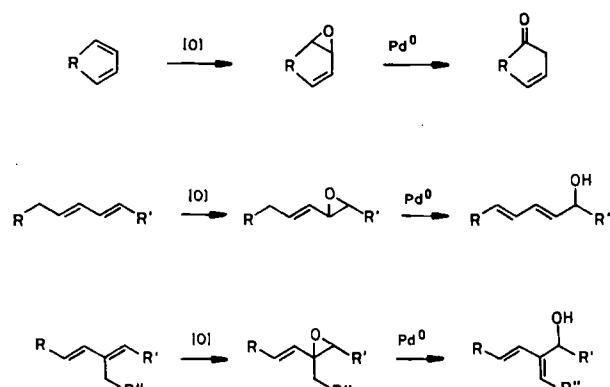
Schema 51. Regiospezifische Synthese von 2-Alkylen-3-alkylalkanonen.

#### 4.6. Palladium(0)-katalysierte Isomerisierung von Epoxiden

##### 4.6.1. Isomerisierung der 1,2-Epoxide von 1,3-Dienen

Im Zusammenhang mit der Suche nach einem Zugang zu Prostaglandin-Zwischenprodukten ausgehend von Cyclopentadien haben wir auch die Isomerisierung der 1,2-Epoxide von 1,3-Dienen untersucht. Diese Reaktion wird

von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) katalysiert<sup>[48a]</sup>. Der Reaktionsverlauf scheint in hohem Maß von der Struktur und dem Substitutionsmuster der Substrate abzuhängen (Schema 52). Epoxide, die von 1,3-Dienen ab-



Schema 52. Palladium(0)-katalysierte Isomerisierung der 1,2-Epoxide von 1,3-Dienen.

geleitet sind, ergeben die entsprechenden 3-Cycloalkeno-Ne. Bemerkenswert ist, daß dabei selektiv  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Ketone gebildet werden, die normalerweise weniger stabil sind als ihre  $\alpha, \beta$ -Analoga. Epoxyverbindungen, die von flexiblen 1,3-Dienen abgeleitet sind, isomerisieren unter Verschiebung der Doppelbindungen zu den Dienolen. Die gesamte Transformation kann formal als En-Reaktion oder vinyloger En-Reaktion aufgefaßt werden, die von einem Singulett-Sauerstoffatom eingeleitet wird<sup>[134]</sup>. Tabelle 7 zeigt Beispiele der katalysierten Reaktion. Die Aufspaltung des Reaktionsweges resultiert aus den Strukturunterschieden der Organopalladium-Zwischenstufen. Zwitterionen des Typs 165, die durch nucleophilen Angriff der Pal-

Tabelle 7. Palladium(0)-katalysierte Reaktion der 1,2-Epoxide von 1,3-Dienen [a].

Epoxid	T [ $^{\circ}\text{C}$ ] (t [h])	Produkt	Ausb. [%]
3,4-Epoxyocten	0–10 [b, c] (2)	3-Octenon	88
3,4-Epoxyocten	25 [c] (3)	3-Octenon	94
3,4-Epoxyocten	120–140 [d] (22)	3-Octenon	56
3,4-Epoxyocten	120 [e] (22)	3-Octenon	74
3,4-Epoxyocten	120 [g] (24)	3-Octenon	79 [f]
(E)-trans-7,8-Epoxy-5-dodecen	110 [e] (24)	2,4-Dodecadien-1-ol 6,8-Dodecadien-5-ol	13 [f] 95 [f]
4,5-Epoxy-2,5-dimethyl-2-hexen	130 [g] (36)	(E)-2,5-Dimethyl-3,5-hexadien-2-ol	81
3,4-Epoxy-2,3-dimethyl-1-butene	60 [h] (24)	3-Methyl-2-methylene-3-butene-1-ol	70
3,4-Epoxy-3,7-dimethyl-9-methoxy-1-nonene	60 [e] (24)	9-Methoxy-3-methylene-7-methyl-1-nonen-4-ol	81
3,4-Epoxy-2,3-tetramethylene-1-butene	50 [e] (24)	(6-Methylen-1-cyclohexenyl)methanol	90
1-Vinyl-1,2-epoxycyclohexan	60 [e] (25)	2-Vinyl-2-cyclohexen-1-ol	39

[a] Die Reaktion wurde unter Argon mit 0.1 bis 1 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator durchgeführt. Meistens wurde Triphenylphosphan (1–2 Äquivalente bezogen auf die Katalysatormenge) zugesetzt. [b] Mit nur 0.00013 Mol-% Palladium-Katalysator und ohne Triphenylphosphan. [c] In Dichlormethan. [d] Gasphasenreaktion. [e] In THF. [f] Stereoisomerengemisch. [g] In Benzol. [h] In Ether.

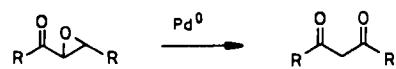
ladium(0)-Reagentien auf die Epoxide der cyclischen Diene entstehen, gehen leicht eine Umordnung der Wasserstoffatome über Palladiumhydrid-Spezies ein<sup>[135]</sup>, wobei  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Ketone entstehen, während die Alkoxy-palladium(II)-Komplexe des Typs 166, die aus den flexiblen Substraten hervorgehen und in denen keine Ladungs-



trennung vorliegt, eine Wasserstoffübertragung von  $\text{RCH}_2$  auf Pd und damit die Bildung des Dienols bewirken. Diese Reaktion ist eine neue Methode zur regiospezifischen Oxygenierung von 1,3-Dienen. Daß das Zwischenprodukt 166 mit einigen stabilisierten Carbanionen<sup>[136]</sup> abgefangen werden konnte, erweitert noch den Nutzen dieser katalytischen Reaktion.

#### 4.6.2. Synthese von $\beta$ -Diketonen aus Epoxyketonen

Die Leistungsfähigkeit der Epoxid-Isomerisierung, die unter aprotischen, neutralen Bedingungen abläuft, beruht auf der ausgezeichneten Nucleophilie von Palladium(0)-Spezies und der Fähigkeit von Palladium(II)-Verbindungen, Wasserstoff zu übertragen. Diese Eigenschaften sind zur Synthese von  $\beta$ -Diketonen ausgenutzt worden (Schema 53, Tabelle 8)<sup>[139]</sup>. So entsteht beim Erhitzen der Lösung ei-



Schema 53. Palladium(0)-katalysierte Isomerisierung von Epoxyketonen zu  $\beta$ -Diketonen.

Tabelle 8. Palladium(0)-katalysierte Isomerisierung von  $\alpha,\beta$ -Epoxyketonen zu  $\beta$ -Diketonen [a].

Epoxyketon	Produkt	Ausb. [%]
<i>trans</i> -3,4-Epoxy-2-pentanon	2,4-Pentandion	81
<i>trans</i> -3,4-Epoxy-5-methyl-2-hexanon	5-Methyl-2,4-hexandion	80
<i>trans</i> -4,5-Epoxy-6-tridecanon	4,6-Tridecandion	90
<i>trans</i> -1,2-Epoxy-1-phenyl-3-nonanon	1-Phenyl-1,3-nonandion	82
<i>trans</i> -2,3-Epoxy-1,3-diphenyl-1-propanon	1,3-Diphenyl-1,3-propandion	84
<i>trans</i> -2,3-Epoxycyclododecanon	1,3-Cyclododecandion	54
2,3-Epoxyoctanone	1,3-Cyclooctandion	52
2,3-Epoxyheptanone	1,3-Cycloheptandion	60
2,3-Epoxyhexanone	1,3-Cyclohexandion	62
5-Isopropyl-2-methyl-2,3-epoxyhexanone	5-Isopropyl-2-methyl-1,3-cyclohexandion	18
2,3-Epoxyoctanone	1,3-Cyclooctandion	94

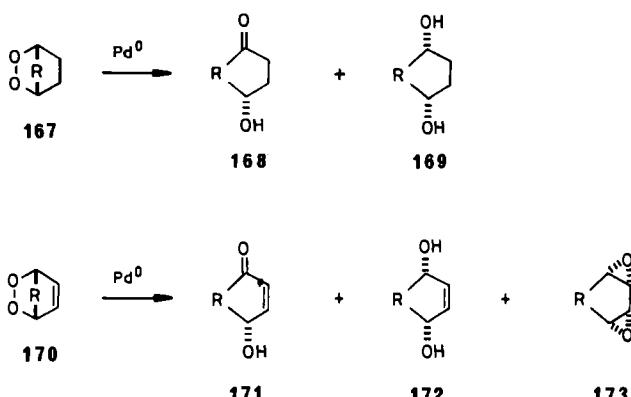
[a] Die Reaktion wurde mit Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium(0) und 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (1.5–10 Mol-%) in Toluol bei 80–140°C unter Argon durchgeführt.

nes 2,3-Epoxyketons mit katalytischen Mengen Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium(0) und 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan bei 80 bis 140°C in Toluol das  $\beta$ -Diketon. Tabelle 8 zeigt Beispiele, darunter eine in hoher Ausbeute verlaufende Synthese des teuren 1,3-Cyclopentandions<sup>[138]</sup>.

#### 4.7. Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen von 1,4-Epidioxiden

##### 4.7.1. Palladium(0)-katalysierte Reaktionen

1,4-Epidioxide (Endoperoxide) sind als Synthese-Zwischenstufen zunehmend wichtiger geworden<sup>[139]</sup>. Farbstoff-sensibilisierte Photooxygenierung von 1,3-Dienen liefert in guten Ausbeuten die in 2,3-Stellung ungesättigten 1,4-Epidioxide<sup>[134]</sup>, aus denen die gesättigten Analoga durch Diimidreduktion erhältlich sind<sup>[140]</sup>. Wir beschlossen, uns zunächst auf die katalytische Reaktion mit einem löslichen Palladium(0)-Komplex zu konzentrieren, der dazu neigt, das Metall über einen Zwei-Elektronen-Redoxprozeß zu „recyclen“<sup>[148a, 137]</sup>. In der Tat bildeten sich aus den gereinigten Epidioxiden des Typs 167 ( $\text{R}=(\text{CH}_2)_{1-4}$ ) mit einer katalytischen Menge Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium(0) in Dichlormethan oder Benzol das 4-Hydroxyketon 168 und das 1,4-Diol 169 als Hauptprodukte über konkurrierende Zwei- und Einelektronen-Austauschreaktionen (Schema 54, Tabelle 9)<sup>[48b, 141]</sup>. 2,3-Dihydro-1,4-epidi-



Schema 54. Palladium(0)-katalysierte Reaktion von 1,4-Epidioxiden.

Tabelle 9. Palladium(0)-katalysierte Reaktion von 1,4-Epidioxiden [a].

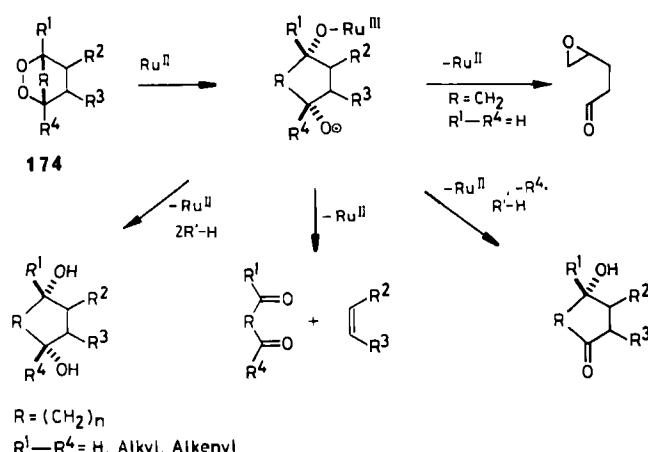
Epidioxid	T [°C]	t [h]	Produkte	Ausb. [%]
1,3-Epidioxycyclopentan	28	2.5	3-Hydroxycyclopentanon Laevulindehyd	40 25
1,4-Epidioxycyclohexan	60	5	1,3-Cyclopentandiol 4-Hydroxycyclohexanon 1,4-Cyclohexandion	20 44 4
1,4-Epidioxycycloheptan	60	10	1,4-Cyclohexandiol 4-Hydroxycycloheptanon 1,4-Cycloheptandion	39 62 13
1,4-Epidioxycyclooctan	65 [b]	15	1,4-Cycloheptandiol 4-Hydroxycyclooctanon 1,4-Cyclooctandiol	25 73 [c] 23
3,5-Epidioxycyclopenten	4 [d]	20	4-Hydroxy-2-cyclopentenon 4-Cyclopenten-1,3-diol	54 4
3,6-Epidioxycyclohexen	50–60	5	4-Hydroxy-2-cyclohexenon 2-Cyclohexen-1,4-diol <i>syn</i> -1,2:3,4-Diepoxy-4,6,6-trimethylcyclohexan	39 30 8
3,5,5-Trimethyl-3,6-epidioxycyclohexen	60	46	4-Hydroxy-4,6,6-trimethyl-2-cyclohexenon 1,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol <i>syn</i> -1,2:3,4-Diepoxy-4,6,6-trimethylcyclohexan	68 6 24
3,8-Epidioxycycloocten	60 [b]	29	4-Hydroxy-2-cyclooctenon	51 [c]
1,4-Epidioxy-4-methyl-1-phenyl-2-penten	100	15	(E)-4-Hydroxy-4-methyl-1-phenyl-2-penten-1-on	66

[a] Die Reaktion wurde mit 5–10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphoran)palladium(0) in Dichlormethan durchgeführt. [b] In Benzol. [c] Als Hemiacetal. [d] Katalysator und Substrat wurden bei –78°C gemischt.

oxide 170 verhalten sich ähnlich<sup>[48b]</sup> und ergeben 171 und 172. In einigen Fällen bildet sich auch das Diepoxid 173. Reaktivität und Selektivität werden von den Ringsystemen in hohem Maße beeinflusst.

#### 4.7.2. Ruthenium(II)-katalysierte Reaktionen

Dichlorotris(triphenylphosphoran)ruthenium(II), das sich in aprotischen organischen Solventien löst, ist ein weiterer interessanter Katalysator, der Einelektronen-Austauschreaktionen induzieren kann<sup>[142]</sup>. Wie Schema 55 zeigt, wird unter der Wirkung einer katalytischen Menge der Rutheni-



Schema 55. Ruthenium(II)-katalysierte Reaktion gesättigter 1,4-Epidioxide.

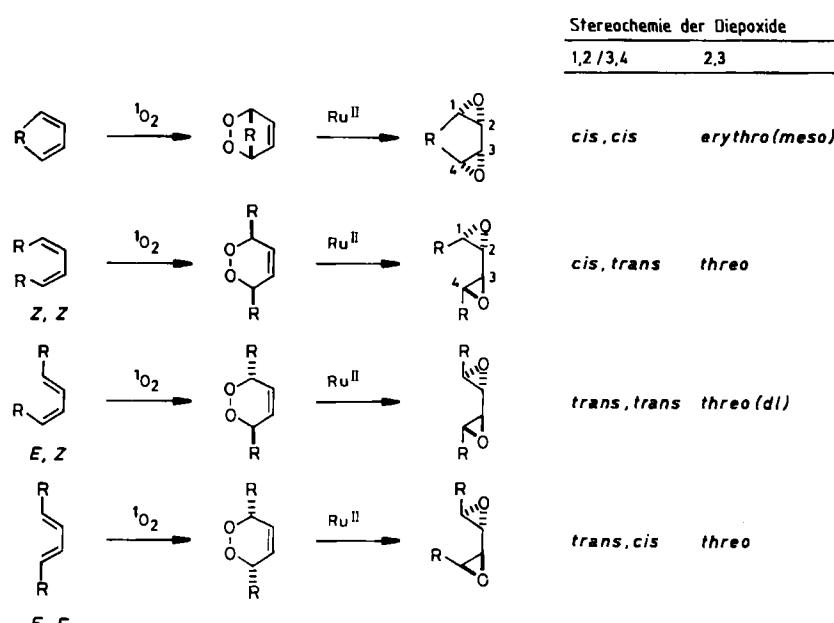
umverbindung die O—O-Bindung in Substraten des Typs 174 gespalten, und man erhält ein Gemisch von Fragmentierungs-, Reduktions- und Disproportionierungsprodukten<sup>[143]</sup>. Die Reaktion verläuft über radikalische Zwischenstufen, die sich jedoch anders verhalten als photolytisch oder thermolytisch erzeugte freie Radikale. Das Reaktionsprofil kann im Sinne von „inner sphere radicals“ gedeutet werden<sup>[142]</sup>.

Bei 2,3-ungesättigten 1,4-Epidioxiden finden dagegen sehr selektive Änderungen im Molekülskelett statt. Die bicyclischen Substrate werden glatt in 2,3-*erythro*-1,2:3,4-Diepoxide umgewandelt<sup>[143]</sup>. Die monocyclischen Substrate ergeben im allgemeinen Gemische aus Diepoxid und Furanderivaten (Tabelle 10)<sup>[144]</sup>. Wie Schema 56 illustriert,

Tabelle 10. Ruthenium(II)-katalysierte Reaktion von 2,3-Didehydro-1,4-epidioxiden [a].

Substrat	Produkte	Ausb. [%]
3,5-Epidioxycyclopenten [b]	<i>syn</i> -1,2:3,4-Diepoxycyclopentan	78
3,6-Epidioxycyclohexen	<i>syn</i> -1,2:3,4-Diepoxycyclohexan	91
3,6-Epidioxo-3,5,5-trimethylcyclohexen	2,3- <i>erythro</i> -1,2:3,4-Diepoxy-1,5,5-trimethylcyclohexan	97
3,7-Epidioxycyclohepten	<i>syn</i> -1,2:3,4-Diepoxycycloheptan	98
3,4-Dioxabicyclo[4.4.0]dec-1(6)-en [c]	2,3- <i>threo</i> -2,3-Tetramethylen-1,2:3,4-diepoxybutan 4,5,6,7-Tetrahydroisobenzofuran	1 76
<i>cis</i> -3,6-Dimethyl-1,2-dioxa-4-cyclohexen	3,4- <i>threo</i> -2,3- <i>trans</i> :4,5- <i>cis</i> -Diepoxyhexan 2,5-Dimethylfuran	21 43
<i>cis</i> -3,6-Dibutyl-1,2-dioxa-4-cyclohexen	6,7- <i>threo</i> -5,6- <i>trans</i> :7,8- <i>cis</i> -Diepoxydodecan 6,7- <i>erythro</i> -5,6- <i>trans</i> :7,8- <i>trans</i> -Diepoxydodecan 2,5-Dibutylfuran	48 5 38
<i>trans</i> -3,6-Dibutyl-1,2-dioxa-4-cyclohexen	6,7- <i>threo</i> -5,6- <i>trans</i> :7,8- <i>trans</i> -Diepoxydodecan 6,7- <i>erythro</i> -5,6- <i>trans</i> :7,8- <i>cis</i> -Diepoxydodecan 2,5-Dibutylfuran	30 6 40
<i>cis</i> -3,6-Diphenyl-1,2-dioxa-4-cyclohexen	2,3- <i>threo</i> -1,2- <i>trans</i> :3,4- <i>cis</i> -Diepoxy-1,4-diphenylbutan 2,5-Diphenylfuran	44 34
<i>cis</i> -3,6-Di- <i>tert</i> -butyl-1,2-dioxa-2-cyclohexen	4,5- <i>threo</i> -3,4- <i>trans</i> :5,6- <i>cis</i> -Diepoxy-2,2,7,7-tetramethyloctan 6-Hydroxy-2,2,7,7-tetramethyl-4-octen-3-on	50 23 [d]

[a] Die Reaktion wurde mit 1–8 Mol-% Dichlorotris(triphenylphosphoran)ruthenium(II) in Dichlormethan bei 0 bis 45°C unter Argon durchgeführt. [b] Reaktion bei –25°C. [c] Reaktion bei –78°C. [d] 1:1-Gemisch von Z- und E-Isomeren.



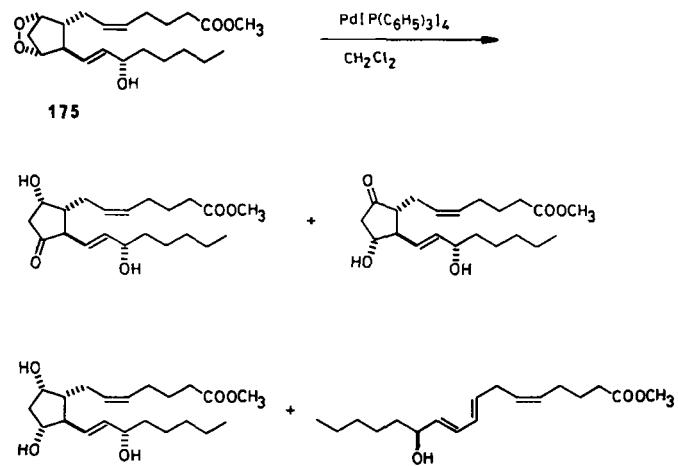
Schema 56. Ruthenium(II)-katalysierte Bildung von 1,2:3,4-Diepoxiden.

hat die Umwandlung von Epidioxiden in Diepoxide einen charakteristischen stereochemischen Verlauf. So bilden Epidioxide, die von (*E,E*)- oder (*Z,Z*)-1,3-Dienen abgeleitet sind, vorwiegend 1,2-*cis*-3,4-*trans*-Diepoxide, während Epidioxide von (*Z,E*)-Dienen zu *trans-trans*-Diepoxiden führen. Alle diese Produkte haben – im Gegensatz zum bicyclischen System – in den Positionen 2 und 3 die relative *threo*-Konfiguration. Diese auffallend gegensätzliche Stereochemie stammt von Unterschieden in der Geometrie des Grundzustandes der Substrate: der C<sub>s</sub>-Symmetrie der bicyclischen Endoperoxide und der C<sub>2</sub>-Chiralität der monocyclischen Dioxyverbindungen.

#### 4.7.3. Übergangsmetall-katalysierte Umwandlungen von Prostaglandin-Endoperoxiden

Prostaglandin-Endoperoxide sind Schlüsselsubstanzen in der Prostaglandin-Biosynthese<sup>[1]</sup>, und es ist eine Vielzahl von Hypothesen zu ihrer enzymatischen Transformation in primäre Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxane vorgeschlagen worden<sup>[145]</sup>. Uns hat die homogene Katalyse mit Übergangsmetallen, deren chemische Eigenschaften bekannt sind, fasziniert, da ein solcher Ansatz zur chemischen Interpretation des Umwandlungsmechanismus unter biologischen Bedingungen beitragen könnte<sup>[146]</sup>.

Die Reaktion von PGH<sub>2</sub>-Methylester **175** mit 3 Mol-% eines Dichlorotris(triphenylphosphan)ruthenium(II)-Katalysators in Dichlormethan verläuft erstaunlich einheitlich; es werden dabei nur Malonaldehyd und (5*Z*,8*E*,10*E*,12*S*)-12-Hydroxy-5,8,10-heptadecatriensäure-methylester (**176**, HHT-Methylester) gebildet (Schema 57)<sup>[143]</sup>. Bezuglich der



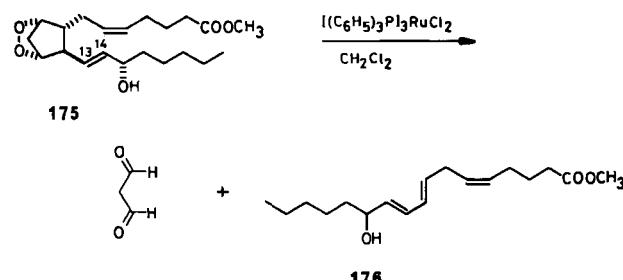
Schema 58. Palladium(0)-katalysierte Reaktion von PGH<sub>2</sub>-Methylester **175**.

## 5. Ausblick

Beiträge zur Erforschung der Prostaglandine können aus verschiedenen wissenschaftlichen Gebieten kommen, seien sie unabhängig voneinander oder in Kooperation entstanden. Eine der wichtigsten Herausforderungen an die Organische Chemie ist es, einen leistungsfähigen, industriell anwendbaren Zugang zu diesen Stoffen zu finden. Wir haben einen neuen zweckmäßigen Weg zu Prostaglandinen entwickelt. Die Anwendung von Methoden der Organometall-Chemie ist dabei für die Konvergenz der Synthesen essentiell; mit diesen Methoden werden die Haupthindernisse für eine effiziente Prostaglandin-Synthese überwunden. Die vorliegende Methode ist direkt, ermöglicht eine wirksame Beherrschung der Stereochemie, ist allgemein anwendbar und flexibel. Sie ergibt nicht nur die natürlichen Prostaglandine ohne Umwege, sondern liefert mit der gleichen Arbeitstechnik auch eine Vielzahl natürlich nicht vorkommender Analoga.

Die Prostaglandin-Familie ist für eine weite Vielfalt physiologischer Effekte im Körpergewebe unerlässlich, besonders für solche, die mit regulierenden Funktionen des Kreislaufs, der Atmung, der Verdauungsorgane und der Blutgerinnung zusammenhängen. Weil die wichtigen pharmakologischen Wirkungen zunehmend besser verstanden werden, sind bereits einige natürliche Prostaglandine und deren Analoga für therapeutische Zwecke auf dem Markt. So sind zum Beispiel PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> Medikamente zur Einleitung von Wehen am Ende der Schwangerschaft, zum Schwangerschaftsabbruch in den ersten drei Monaten, gegen Darmverschluß usw. PGE<sub>1</sub>, ein stark gefäßweiterndes Mittel, dient zur Behandlung schwerer Erkrankungen des peripheren Gefäßsystems wie der Bürgerschen und der Raynodschen Krankheit. PGI<sub>2</sub> wird bei der Nierendialyse verwendet und bei Herz-Lungen-Operationen vorbeugend gegen Blutplättchenverlust eingesetzt. Außerdem sind zahlreiche andere klinische Untersuchungen mit guten Erfolgsaussichten durchgeführt worden.

Weiterhin wird PGF<sub>2α</sub> zur Behandlung von Störungen in der Fortpflanzung von Nutztieren und zur Synchronisation der Ovulation bei der planmäßigen Tierzucht verwendet. Die Tierzucht erfordert eine reichliche Versorgung mit den synthetischen Wirkstoffen. Die Leistungsfähigkeit der Syn-



Schema 57. Stereospezifische Fragmentierung von PGH<sub>2</sub>-Methylester **175** unter Ruthenium(II)-Katalyse.

Seitenketten an C-8 und C-12 ist die Fragmentierung stereospezifisch. Offensichtlich erleichtert die Doppelbindung zwischen C-13 und C-14 die durch Sauerstoff-Radikale induzierte Fragmentierung (vgl. Schema 55). Durch diese Reaktion werden keine Methylester primärer Prostaglandine gebildet. Es sei hinzugefügt, daß PGH<sub>2</sub> durch Thromboxan-Synthetase in ein Gemisch von Thromboxan A<sub>2</sub> und HHT umgewandelt wird<sup>[147]</sup>.

Wie Schema 58 zeigt, führt die katalytische Zersetzung von PGH<sub>2</sub>-Methylester **175** mit 10 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) in Dichlormethan zu einer Mischung der Methylester von PGD<sub>2</sub> (17%), PGE<sub>2</sub> (11%), PGF<sub>2α</sub> (41%) und HHT (4%). Hier sind primäre Prostaglandine die Hauptprodukte<sup>[148]</sup>.

thesen über Corey-Lactone wird dadurch vollauf demonstriert, daß sie den bestehenden Bedarf gedeckt haben.

Das Spektrum biologischer Wirkungen der Prostaglandine ist einzigartig und breit. PGI<sub>2</sub> und TXA<sub>2</sub> zeigen extrem starke, aber gegensätzliche Wirkungen. Diese Verbindungen sind unter physiologischen Bedingungen labil; ihre Halbwertszeiten betragen etwa fünf Minuten bzw. 30 Sekunden. Design und Synthese stabiler PGI<sub>2</sub>-Analoga sind Gegenstand aktuellen Interesses. Da Darmbewegung und Diarrhoe als Nebenwirkungen auftreten, wird eine spezifische Steigerung erwünschter Effekte durch chemische Veränderungen der Moleküle angestrebt.

Prostaglandine und verwandte Verbindungen aus der Arachidonsäure-Kaskade stehen bei Biochemikern und anderen Wissenschaftlern der biomedizinischen Disziplinen auch weiterhin im Vordergrund des Interesses. Die enge Beziehung einiger Prostaglandine zum Krebs<sup>[104, 149]</sup> und zur Physiologie des Gehirns<sup>[150]</sup> ist heute bekannt. Mit der Entdeckung von PGE<sub>2</sub> in weiblichen Grillen<sup>[151]</sup> hat die Substanzklasse auch entomologisches Interesse gewonnen. Neuere Informationen über Prostaglandine in der Histologie der Gonaden einer Vielzahl von Wirbeltieren sind auf die Reifung und das Laichen wirbelloser Meerestiere übertragen worden<sup>[152]</sup>.

Wir hoffen, daß das hier vorgestellte chemische Verfahren sich in der Praxis bewähren wird und daß es, indem es bekannte oder neue biologisch wirksame Verbindungen bereitstellt, zum Fortschritt auf diesem weiten Gebiet beiträgt.

*Wir möchten die wichtigen Beiträge würdigen, welche die Mitarbeiter an der Nagoya-Universität durch ihre intellektuellen und experimentellen Anstrengungen geleistet haben. Zum Team gehören neben anderen Dr. M. Nishizawa und die Herren T. Kawagishi, Y. Morita, Y. Oda, H. Otake, S. Sugiura, T. Suzuki, Y. Tanimoto, I. Tomino, M. Yamada, M. Yamaya, A. Yanagisawa und A. Watanabe. Die finanzielle Unterstützung durch das Erziehungsministerium der japanischen Regierung war uns dabei eine wertvolle Hilfe. Außerdem wurde diese Arbeit durch die Firmen Teijin Company und Ono Pharmaceutical Company in vielerlei Hinsicht großzügig unterstützt. Schließlich möchte einer der Autoren (R. N.), der 1969 und 1970 einen Post-Doc-Aufenthalt an der Harvard-Universität verbrachte, Professor E. J. Corey seine große Dankbarkeit für die Einführung in dieses faszinierende wissenschaftliche Gebiet ausdrücken.*

Eingegangen am 4. Juli 1984 [A 514]  
Übersetzt von Dr. Karl Röser, Hirschberg

- [1] a) J. R. Vane, *Angew. Chem.* 95 (1983) 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 741; b) B. Samuelsson, *ibid.* 95 (1984) 854 bzw. 22 (1983) 805; c) S. Bergström, *ibid.* 95 (1984) 865 bzw. 22 (1983) 858; d) N. A. Nelson, R. C. Kelly, R. A. Johnson, *Chem. Eng. News* 60 (1982) Nr. 33, S. 30; e) J. R. Vane, S. Bergström: *Prostacyclin*, Raven Press, New York 1979.
- [2] Weinheimer und Spraggins haben in der Koralle *Plexaura homomalla* eine attraktive Quelle von Prostaglandinen entdeckt: A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins, *Tetrahedron Lett.* 1969, 5185, und [3c], dort Kap. 3. Allerdings enthält PGAs<sub>2</sub>, mit 1.5% des Frischgewichtes ein Hauptbestandteil dieser Koralle, etwa 3 bis 15% des „unnatürlichen“ 5-trans-Isomers, dessen Abtrennung schwierig ist. Da außerdem wenig Erfahrung über die Züchtung des Organismus gewonnen werden konnte, sind solche natürlichen Quellen bisher nicht praktisch genutzt worden [1d].
- [3] Neuere Übersichten: a) J. S. Bindra, R. Bindra: *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York 1977; b) A. Mitra: *Synthesis of Prostaglandins*, Wiley-Interscience, New York 1977; c) G. A. Garcia, L. A. Maldonado, P. Crabbé in P. Crabbé: *Prostaglandin Research*, Academic Press, New York 1977, Kap. 6; d) M. P. L. Caton, *Tetrahedron* 35 (1979) 2705; e) K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew.*

*Chem.* 90 (1978) 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 293; f) S. M. Roberts, F. Scheinmann: *Chemistry, Biochemistry, and Pharmacological Activity of Prostanoids*, Pergamon Press, New York 1979; g) R. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron* 36 (1980) 2163; h) S. M. Roberts, F. Scheinmann: *New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes*, Academic Press, New York, 1982; i) R. F. Newton, S. M. Roberts: *Prostaglandins and Thromboxanes*, Butterworth Scientific, London 1982.

- [4] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5675; E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180 (1971) 24.
- [5] G. Just, C. Simonovitch, *Tetrahedron Lett.* 1967, 2093; G. Just, C. Simonovitch, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, U. Axen, G. B. Spero, J. E. Pike, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5364.
- [6] R. C. Kelly, V. VanRheenen, I. Schletter, M. D. Pillai, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2746; R. C. Kelly, V. VanRheenen, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1709; 1976, 1067; siehe auch [1d].
- [7] H. C. Brown, C. D. Phaffenberger, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 5475.
- [8] E. J. Corey, K. B. Becker, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 8616.
- [9] R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5843; siehe auch [14d].
- [10] S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1363; S. Iguchi, H. Nakai, M. Hayashi, H. Yamamoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 3033.
- [11] N. A. Porter, J. D. Byers, K. M. Holden, D. B. Menzel, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4319; PGH<sub>2</sub>-Methylester: R. A. Johnson, E. G. Nidy, L. Baczyński, R. R. Gorman, *ibid.* 99 (1977) 7738; N. A. Porter, J. D. Byers, R. C. Mebane, D. W. Gilmore, J. R. Nixon, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2088.
- [12] N. A. Porter, J. D. Byers, A. E. Ali, T. E. Eling, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1183.
- [13] a) E. J. Corey, G. E. Keck, I. Székely, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2006; b) R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson, E. G. Nidy, S. A. Miszak, U. Axen, *ibid.* 99 (1977) 4182; c) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sipio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 630; d) R. A. Johnson, F. H. Lincoln, E. G. Nidy, W. P. Schneider, J. L. Thompson, U. Axen, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7690; e) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, *J. Chem. Res. (S)* 1979, 202; (M) 1979, 2444; (±)-PGI<sub>2</sub>-Methylester: R. F. Newton, S. M. Roberts, B. J. Wakefield, G. T. Woolley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 922.
- [14] a) C. J. Sih, J. B. Heather, G. P. Peruzzotti, P. Price, R. Sood, L.-F. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1676; b) J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. P. Peruzzotti, S. S. Lee, L.-F. H. Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2313; c) C. J. Sih, J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. Peruzzotti, L.-F. H. Lee, S. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 865.
- [15] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 1275.
- [16] R. Rappo, P. Collins, C. Jung, *Tetrahedron Lett.* 1973, 943.
- [17] C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, G. Peruzzotti, R. Sood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 240; R. Rappo, P. W. Collins, *ibid.* 1972, 2627; M. B. Floyd, *Synth. Commun.* 4 (1974) 317; G. Stork, C. Kowalski, G. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3258; G. Piancatelli, A. Scettini, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1131; G. R. Kieczykowski, C. S. Pogonowski, J. E. Richmann, R. H. Schlessinger, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 175.
- [18] a) L. Gruber, I. Török, E. Major, G. Kovács, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3729; b) M. Gill, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 121.
- [19] S. Kurozumi, T. Toru, S. Ishimoto, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4959.
- [20] a) C. J. Sih, P. Price, R. Sood, R. G. Salomon, G. Peruzzotti, M. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 3643; b) C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, *ibid.* 97 (1975) 857.
- [21] a) F. S. Alvarez, D. Wren, A. Prince, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7823; b) A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *ibid.* 94 (1972) 7827; c) *ibid.* 94 (1972) 9256.
- [22] J. G. Miller, W. Kurz, K. G. Untch, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6774.
- [23] D. A. Evans, G. C. Andrews, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4956; D. A. Evans, G. C. Andrews, *ibid.* 94 (1972) 3672; D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 147.
- [24] T. W. Hart, D. A. Metcalfe, F. Scheinmann in [3f], Seite 75-86.
- [25] a) K. F. Bernady, M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* 1972, 4083; b) *Prostaglandins* 3 (1973) 505; c) M. B. Floyd, M. J. Weiss, *ibid.* 3 (1973) 921; d) K. F. Bernady, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* 1975, 765.
- [26] a) G. H. Posner, *Org. React.* 19 (1972) 1; b) *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York 1980; c) J. F. Norment, *Synthesis* 1972, 63, zit. Lit.
- [27] J. W. Patterson, Jr., J. H. Fried, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2506.
- [28] R. Davis, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 3755.
- [29] a) G. H. Posner, C. E. Whitten, J. J. Sterling, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 7788; b) G. H. Posner, J. J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz, D. J. Brunelle, *ibid.* 97 (1975) 107; c) erfolgreiche Anwendung bei einigen Terpensynthesen: G. H. Posner, C. E. Whitten, J. J. Sterling, D. J. Brunelle, C. M. Lentz, A. W. Runquist, A. Alexakis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 295 (1978) 249.
- [30] G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4745, 6260.

- [31] G. Stork, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7114.  
[32] J. Schwartz, M. J. Loots, H. Kosugi, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1333.  
[33] E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7210.  
[34] T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, S. Miura, S. Ishimoto, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1535; *Tetrahedron* 33 (1977) 1105.  
[35] J. L. Herrmann, G. R. Kieczykowski, R. F. Romanet, P. J. Wepplo, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4711.  
[36] R. E. Donaldson, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2108; R. E. Donaldson, J. C. Saddler, S. Byrn, A. T. McKenzie, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2167.  
[37] D. A. Evans, T. C. Crawford, T. T. Fujimoto, R. C. Thomas, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 3176.  
[38] R. C. Thomas, Ph. D. Thesis, University of California, Los Angeles 1976.  
[39] W. H. Pirkle, J. R. Hause, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2781.  
[40] D. J. Dunham, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 2074; S. Mitra, R. G. Lawton, *ibid.* 101 (1979) 3097; R. M. Magid, *Tetrahedron* 36 (1980) 1901, zit. Lit.  
[41] a) J. Fried, C. Lin, M. Mehra, W. Kao, P. Dalven, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180 (1971) 39; b) R. Rappo, P. Collins, C. Jung, *ibid.* 180 (1971) 64.  
[42] M. Nishizawa, M. Yamada, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 247.  
[43] a) M. M. Midland, D. C. McDowell, R. L. Hatch, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 867; b) andere enantioselektive Reduktion mit einem modifizierten LiAlH<sub>4</sub>-Reagens; siehe J. P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1735.  
[44] T. Mukaiyama, K. Suzuki, *Chem. Lett.* 1980, 255.  
[45] a) N. Clauson-Kaas, F. Limborg, *Acta Chem. Scand.* 1 (1947) 619; N. Clauson-Kaas, F. Limborg, P. Dietrich, *ibid.* 6 (1952) 545; b) Übersicht: N. Elming, *Adv. Org. Chem.* 2 (1960) 67.  
[46] T. Tanaka, Jpn. Pat. 54-163510; Japan Kokai 56-86128.  
[47] M. Minai, Jpn. Pat. 55-138502; Japan Kokai 57-62236.  
[48] a) M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1623; b) *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4413; c) Behandlung von 85 mit Natriumhydroxid ergab das erwartete Produkt in <20% Ausbeute; K. H. Schulte-Elte, B. Willhalm, G. Ohloff, *Angew. Chem.* 81 (1969) 1045; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 985.  
[49] J. Martel, Jpn. Pat. 46-24694; Japan Kokai 54-130556, 54-130557.  
[50] M. Suzuki, T. Kawagishi, T. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4057.  
[51] M. Gill, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1539.  
[52] C. J. Moye, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* 19 (1966) 2107; A. W. Burgstahler, T. B. Lewis, M. O. Abdel-Rahman, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 3516.  
[53] K. Ogura, M. Yamashita, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 1976, 759.  
[54] L. J. Rubin, H. A. Lardy, H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 425.  
[55] L. A. Mitscher, G. W. Clark, III, P. B. Hudson, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2553.  
[56] R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 2315.  
[57] T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Tetrahedron* 32 (1976) 1713; neueste Fortschritte: Y.-Fong Wang, C.-Sih Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3695.  
[58] L. N. Owen, P. N. Smith, *J. Chem. Soc.* 1952, 4035; F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors, T. Posternak, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 739.  
[59] a) M. Suzuki, T. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1247; b) Einzelheiten dazu siehe M. Suzuki, T. Kawagishi, T. Suzuki, Y. Morita, R. Noyori, *Isr. J. Chem.*, 24 (1984) 118; verwandtes Verfahren siehe [14c].  
[60] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, unveröffentlicht.  
[61] Unter optimierten Bedingungen ist das Aldol-Addukt 94 auch aus einem Äquivalent des Lithium-(E)-alkenyl-1-pentinylcuprates, eines gemischten Cuprats, erhältlich<sup>[33]</sup>.  
[62] A. Hazato, T. Tanaka, T. Toru, N. Okamura, K. Bannai, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, *Nippon Kagaku Kaishi* 1983, 1392.  
[63] T. Tanaka, T. Toru, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4103.  
[64] N. Ono, H. Miyake, R. Tamura, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1705; N. Kornblum, S. C. Carlson, R. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 647.  
[65] W. E. Noland, *Chem. Rev.* 55 (1955) 137; J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 281; N. Kornblum, A. S. Erickson, W. J. Kelly, B. Hengeler, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4534.  
[66] A. Hazato, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, R. Noyori, *Abstr. 104th Ann. Meet. Jpn. Pharm. Soc.* (Sendai), 30H 2-1 (1984).  
[67] T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, R. Noyori, *Abstr. 104th Annu. Meet. Jpn. Pharm. Soc.* (Sendai), 30H 1-5 (1984).  
[68] P. Y.-K. Wong, K. U. Malik, F. F. Sun, W. H. Lee, J. C. McGiff, *Fourth Int. Prostaglandin Conf. Abstr.* S. 127 (1979); P. Y.-K. Wong, J. C. McGiff, F. F. Sun, W. H. Lee, *Eur. J. Pharmacol.* 60 (1979) 245.  
[69] U. F. Axen, H. U. Smith, Japan Kokai 53-84942 (1978); M. Hayashi, K. Shimoji, Y. Arai, Japan Kokai 54-44639 (1979).  
[70] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1383.  
[71] J. Martel, Jpn. Pat. 45-28153; Japan Kokai 46-5625.  
[72] K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 957.  
[73] Die Stereochemie der C-7-Hydroxygruppe wurde nach der Exciton-Methode [74] nach Umwandlung in das 7-Benzylxy-PGE<sub>2</sub>-Derivat bestimmt [75]. Das stärker polare Isomer 110a hat die Konfiguration 7R, und das weniger polare Isomer 110b ist 7S-konfiguriert. Diese Zuordnung wurde chemisch durch Umwandlung in 7-Hydroxy-PGI<sub>2</sub>-Derivate bestätigt [76].  
[74] N. C. Gonnella, K. Nakanishi, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3775.  
[75] M. Suzuki, S. Sugiura, R. Noyori, unveröffentlicht.  
[76] S. Sugiura, T. Toru, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, K. Bannai, K. Manabe, S. Kurozumi, *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 1248; T. Toru, S. Sugiura, S. Kurozumi, Japan Kokai 59-10577 (1984).  
[77] M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5563.  
[78] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1574.  
[79] C. H. Lin, S. J. Stein, J. E. Pike, *Prostaglandins* 11 (1976) 377.  
[80] B. Giese, H. Horler, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3221.  
[81] D. H. R. Barton, R. Subramanian, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 1718.  
[82] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1187.  
[83] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.  
[84] Ähnliche Untersuchungen zur Oxymercurierung von Acetylenen (intermolekular) siehe R. D. Bach, R. A. Woodard, T. J. Anderson, M. D. Glick, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3707; erfolgreiche Modellstudien (intramolekular) siehe M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5842.  
[85] K. Bannai, T. Toru, T. Ōba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1417.  
[86] B. Giese, Vortrag bei der EUCHEM-Conference on Methods in Organic Synthesis, Louvain-La-Neuve, Juli 1982.  
[87] C. L. Hill, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 870; B. Giese, S. Gantert, A. Schulz, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3583; B. Giese, K. Heuk, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3759; *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1829; B. Giese, *Angew. Chem.* 95 (1983) 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 753.  
[88] Y. Chiang, A. J. Kresge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 129.  
[89] Übersicht: W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 751.  
[90] M. Suzuki, S. Sugiura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4817.  
[91] R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* 37 (1981) 3899.  
[92] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3248.  
[93] Neuere Übersichten: D. L. J. Clive, *Tetrahedron* 34 (1978) 1049; H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 22.  
[94] Persönliche Mitteilung aus dem Institut für Biologische Forschung der Teijin Ltd.  
[95] a) M. Hayashi, S. Kori, I. Ohyama, S. Iguchi, T. Okada, Br. Pat. 1545213; b) T. Tsuboi, M. Hayashi, N. Hatano, K. Nakatsuji, B. Fujitani, K. Yoshida, M. Shimizu, A. Kawasaki, M. Sakata, M. Tsuboshima, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 247 (1980) 89; c) *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 6 (1980) 347; d) P. G. Adaikan, S. M. M. Karim, *Prostaglandins Med.* 6 (1981) 449.  
[96] A. Hazato, T. Toru, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, K. Manabe, S. Kurozumi, Japan Kokai 58-32834 (1983).  
[97] Kupfer(I)-iodid-katalysierte Alkylierung von 3-Propanolid: T. Sato, T. Kawara, M. Kawashima, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* 1980, 571.  
[98] T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* 1981, 913.  
[99] E. W. Yankee, U. Axen, G. L. Bundy, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5865; G. N. J. Tytgat, K. Huijbregts, *Prostaglandins* 21 (1981) 53; T. C. Simmons, W. M. Weinstein, M. Shapira, M. I. Grossman, *ibid.* 21 (1981) 165; A. Gutnisky, P. Glikman, M. F. Gimeno, A. L. Gimeno, *Experientia* 38 (1982) 116.  
[100] R. Noyori, M. Suzuki, S. Kurozumi, T. Kawagishi, Eur. Pat.-Anm. 0103445 (1984).  
[101] M. Suzuki, T. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, unveröffentlicht.  
[102] R. Noyori, M. Suzuki, S. Kurozumi, T. Kawagishi, Eur. Pat.-Anm. 0079733 (1983).  
[103] a) T. Toru, K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, Y. Okamiya, T. Naruchi, S. Kurozumi, *Abstr. 5th Int. Conf. Prostaglandins*, Florenz 1982, S. 519; K. Bannai, T. Toru, T. Ōba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron* 22 (1983) 3807; b) G. W. Holland, H. Maag, DOS 3208880 (1982).  
[104] International Conference on Prostaglandins and Cancer, Georgetown, Washington DC, 1981; M. Fukushima, T. Kato, R. Ueda, K. Ohta, S. Narumiya, O. Hayashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 105 (1982) 956; M. Fukushima, T. Kato, K. Ohta, Y. Arai, S. Narumiya, O. Hayashi, *ibid.* 109 (1982) 626.

- [105] S. Sugiura, T. Toru, T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, K. Manabe, S. Kurozumi, R. Noyori, *Abstr. 104th Annu. Meet. Jpn. Pharm. Soc.* (Sendai), 29A 2-3 (1984); US-Pat.-Anm. 534 256 (1983).
- [106] H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5171; 24 (1983) 1549; K. Iguchi, Y. Yamada, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, *ibid.* 24 (1983) 4433.
- [107] M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, H. Akatsu, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5331; M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, B. W. Son, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 1440.
- [108] a) M. Fukushima, T. Kato, *Int. Meet. Icosanoids and Cancer*, Ile de Bendor, Frankreich, 23.-25. Sept. 1983; b) *Icosanoids and Cancer*, Raven Press, New York 1984, S. 277; c) M. Fukushima, T. Kato, K. Ohta, Y. Yamada, H. Kikuchi, I. Kitagawa, *Proc. Jap. Cancer Assoc.* 42 (1984) 243 (in japanischer Sprache).
- [109] T. Tanaka, A. Hazato, S. Kurozumi, Eur. Pat.-Anm. 0102230 A2 (1984).
- [110] N. F. Jensen, K. R. Larsen, E. K. Davis, F. G. Moody, *Clin. Res.* 29 (1981) 33A; L. Kessler, R. G. Bianchi, D. A. Callison, E. Z. Dajani, *Pharmacologist* 23 (1981) Abstr. 42; R. G. Bianchi, J. J. Casler, E. Z. Dajani, *ibid.* 23 (1981) Abstr. 43; K. R. Larsen, N. F. Jensen, E. K. Davis, J. C. Jensen, F. G. Moody, *Prostaglandins* 21 (1981) 119.
- [111] H. W. Smith, M. K. Bach, A. W. Harrison, H. G. Johnson, N. J. Major, M. A. Wasserman, *Prostaglandins* 24 (1982) 543.
- [112] K. Hoshina, H. Kawashima, S. Kurozumi, Y. Hashimoto, *Yakugaku Zasshi* 101 (1981) 247.
- [113] R. Noyori in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis - Today and Tomorrow*, Pergamon, Oxford 1981, S. 273.
- [114] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3129; b) M. Nishizawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2821; c) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6709; d) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.* 106 (1984) 6717.
- [115] Über Anwendungen des Konzeptes auf katalytische Reaktionen berichten zum Beispiel: A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7932; A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron*, im Druck; K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Kakutomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 600; K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Kakutomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [116] Die optische Reinheit von Binaphthyl-Derivaten kann säulenchromatographisch bequem an mit (+)-Poly(triphenylmethylethacrylat) imprägniertem makroporösem Silicagel (erhältlich von der Japan Spectroscopic Co.) bestimmt werden; Y. Okamoto, S. Honda, I. Okamoto, H. Yuki, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6971; R. Noyori, N. Sano, S. Murata, Y. Okamoto, H. Yuki, T. Ito, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2969.
- [117] M. Ishiguro, N. Koizumi, M. Yasuda, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 115.
- [118] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3595; M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3693.
- [119] G. Stork, P. F. Fudrick, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4464.
- [120] Übersichten: a) H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, Kap. 9; b) R. L. Augustine: *Carbon-Carbon Bond Formation*, Vol. 1, Marcel Dekker, New York 1979, S. 55.
- [121] Lösungsvorschläge: a) G. Stork, G. Birnbaum, *Tetrahedron Lett.* 1961, 313; G. Stork, J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 5938; T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, *ibid.* 95 (1973) 967; E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* 1976, 11; S. J. Branca, A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 776; D. J. Ager, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 177; T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4752; E. J. Corey, H. L. Pearce, *ibid.* 101 (1979) 5841; A. Itoh, S. Ozawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 361; b) Übersicht: D. Caine in [120b], S. 300-309.
- [122] M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1809.
- [123] Verwandte konjugate Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone: R. D. Miller, D. R. McKean, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2305; M. R. Detty, *ibid.* 1979, 4189.
- [124] H. O. House, M. J. Umen, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 3893.
- [125] W. H. Mandeville, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 400.
- [126] J.-P. Gorlier, L. Hamon, J. Levisalles, J. Waggon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 88.
- [127] S. H. Bertz, G. D. Dabbagh, G. M. Villacorta, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5824.
- [128] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3755.
- [129] H. O. House, W. F. Fischer, Jr., *J. Org. Chem.* 33 (1968) 949.
- [130] Nucleophile Reaktionen von Enolaten, die aus Enonen und Cupraten erzeugt wurden: [Alkyhalogenide] R. K. Boeckman, Jr., *J. Org. Chem.* 38 (1973) 4450; R. M. Coates, L. O. Sandefur, *ibid.* 39 (1974) 275; G. H. Posner, C. M. Lentz, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3215; *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 934; G. H. Posner, M. J. Chapdelaine, C. M. Lentz, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 3661; G. H. Posner, J. P. Mallamo, K. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2886; G. H. Posner, J. P. Mallamo, M. Hulce, L. L. Frye, *ibid.* 104 (1982) 4180, siehe auch [29]; [Aldehyde] K. K. Heng, R. A. Smith, *Tetrahedron* 35 (1979) 425; K. K. Heng, J. Simpson, R. A. J. Smith, W. T. Robinson, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2932, siehe auch [30]; [Acylhalogenide] siehe [34]; [1,1-Dimethylthioethen-S-oxid] siehe [28]; weitere Nucleophile werden in dieser Arbeit ebenfalls angegeben. Zur Abfangreaktion von Enolaten, die aus Enonen und Grignard-Reagentien in Gegenwart katalytischer Mengen von Kupfersalzen entstehen, mit Aldehyden, siehe [31] und F. Naf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 1317; F. Naf, R. Decorzant, W. Thommen, *ibid.* 58 (1975) 1808; ausgezeichnete Übersicht: J. d'Angelo, *Tetrahedron* 32 (1976) 2979. Ähnliche Aldolreaktionen von Enolaten aus Enonen und anderen Organometall-Verbindungen durch konjugate Addition siehe [32] und A. Hosomi, H. Hashimoto, H. Kobayashi, H. Sakurai, *Chem. Lett.* 1979, 245.
- [131] Eine sinnvolle *threo/erythro*-Nomenklatur beschreiben R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2106; 105 (1983) 1598.
- [132] T. Takahashi, Y. Naito, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5261; Anwendung zur Quassinoidsynthese: D. B. Batt, N. Takamura, B. Ganem, *ibid.* 106 (1984) 3353.
- [133] M. Suzuki, M. Yamaya, R. Noyori, unveröffentlicht.
- [134] H. H. Wasserman, R. W. Murray: *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York 1979; M. Balci, *Chem. Rev.* 81 (1981) 91.
- [135] B. M. Trost, *Tetrahedron* 33 (1977) 2615; J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 434; J. Tsuji: *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, New York 1980.
- [136] J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2575; B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5969; B. M. Trost, R. W. Warner, *ibid.* 104 (1982) 6112; B. M. Trost, J. Cossy, *ibid.* 104 (1982) 6881; T. Takahashi, H. Kataoka, J. Tsuji, *ibid.* 105 (1983) 147.
- [137] M. Suzuki, A. Watanabe, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2095.
- [138] C. Lick, K. Schank, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2461, zit. Lit.
- [139] R. W. Denny, A. Nickon, *Org. React.* 20 (1973) 133; K. Nakanishi in K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe: *Natural Products Chemistry*, Academic Press, New York 1975, Vol. 2, Kap. 12.
- [140] D. J. Coughlin, R. S. Brown, R. G. Salomon, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1533.
- [141] M. Suzuki, R. Noyori, N. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5606.
- [142] H. Matsumoto, T. Nakano, K. Takasu, Y. Nagai, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1734, zit. Lit.
- [143] M. Suzuki, R. Noyori, N. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2024.
- [144] M. Suzuki, H. Otake, R. Noyori, unveröffentlicht.
- [145] Übersicht: N. A. Porter in W. A. Pryor: *Free Radical in Biology*, Vol. 4, Academic Press, New York 1980, Kap. 8, S. 261.
- [146] J. A. Turner, W. Herz, *Experientia* 33 (1977) 1133; H. Graf, H. H. Ruf, V. Ullrich, *Angew. Chem.* 95 (1983) 497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 487.
- [147] U. Diczfalussy, P. Falardeau, S. Hammarstrom, *FEBS Lett.* 84 (1977) 271.
- [148] W. Lands, R. Lee, W. Smith, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180 (1971) 107.
- [149] K. V. Honn, B. Cicone, A. Skoff, *Science* 212 (1981) 1270.
- [150] R. Ueno, K. Honda, S. Inoue, O. Hayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 1735.
- [151] I. Ganjian, W. Loher, I. Kubo, *J. Chromatogr.* 216 (1981) 380; W. Loher, I. Ganjian, I. Kubo, D. Stanley-Samuelson, S. S. Tobe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 7835; D. W. Stanley-Samuelson, J. A. Klocke, I. Kubo, W. Loher, *Entomol. Exp. Appl.* 34 (1983) 35.
- [152] D. E. Morse, H. Duncan, N. Hooker, A. Morse, *Science* 196 (1977) 298; K. Ono, M. Osada, T. Matsutani, K. Mori, T. Nomura, *Mar. Biol. Lett.* 3 (1982) 223.