

Lipoxine und verwandte Eicosanoide: Biosynthese, biologische Eigenschaften und chemische Synthese

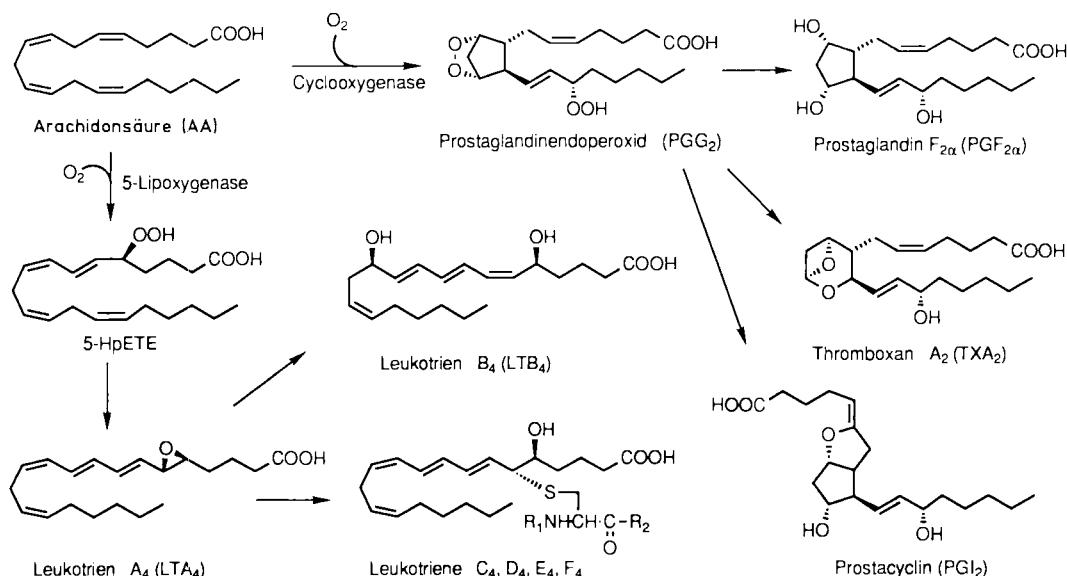
Von K. C. Nicolaou*, John Y. Ramphal, Nicos A. Petasis und Charles N. Serhan *

Unter den vielen auf Arachidonsäure wirkenden Enzymen im menschlichen Gewebe gibt es drei Lipoxygenase(LO)-Haupttypen, die an den Positionen 5, 12 und 15 angreifen. Die 5-LO ist ein Schlüsselenzym und spielt eine zentrale Rolle in der Biosynthese der Leukotriene, die aus Arachidonsäure entstehen und starke Mediatoren bei Allergien und Entzündungen sind. Aufgrund der Bedeutung dieser 5-LO-Produkte für die Humanpathophysiologie wurde begonnen, sowohl die Bedeutung der Lipoxygenierung an C-15 der Arachidonsäure zu studieren als auch die Hauptmetabolismen der LO auf Wechselwirkungen zu untersuchen. Diese Arbeiten führten zur Identifizierung der Lipoxine, einer neuen Reihe biologisch aktiver Eicosanoide mit Tetraenpartialstruktur. Dieser Beitrag faßt die Isolierung und Biosynthese der Lipoxine sowie die chemische Synthese dieser und verwandter Verbindungen, die auf einem neuen, allgemeinen Verfahren unter Palladiumkatalyse beruht, zusammen und gibt einen Überblick über neuere Ergebnisse hinsichtlich deren Bildung und biologischen Wirkungen. Der vorgestellte Syntheseansatz macht mehrere Typen acyclischer Eicosanoide in ihren natürlich vorkommenden Formen zugänglich, so daß Vergleiche mit natürlich erhaltenem Material und detaillierte Studien über die biologischen Wirkungen dieser Biomoleküle möglich wurden. Ferner wurden Struktur-Wirkungs-Beziehungen aus der Verknüpfung von chemischer Synthese mit biologischen Untersuchungen hergeleitet.

1. Einleitung

Die Oxygenierung der Arachidonsäure (AA) durch ein breites Spektrum menschlicher Zelltypen führt zur Bildung

mehrerer Klassen biologisch aktiver Produkte, die aus zwanzig C-Atomen bestehen und daher Eicosanoide genannt werden (Schema 1). Diese Metaboliten stehen schon lange im Brennpunkt biomedizinischer Forschungen, da sie an der



Schema 1. Umwandlung von Arachidonsäure (AA) in verschiedene Eicosanoide.

[*] Prof. K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal
Department of Chemistry, Research Institute of Scripps Clinic
La Jolla, CA 92037 (USA)
und
Department of Chemistry, University of California, San Diego
La Jolla, CA 92093 (USA)
Prof. N. A. Petasis
Department of Chemistry, University of Southern California
Los Angeles, CA 90089 (USA)
Prof. C. N. Serhan
Hematology Division, Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital
und
Harvard Medical School
Boston, MA 02115 (USA)

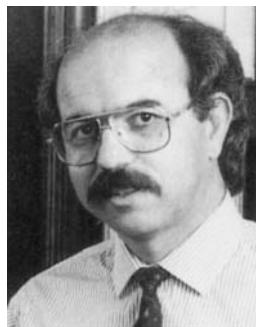
Regulierung entzündlicher Reaktionen, dem Tonus glatter Muskulatur, hämodynamischen Vorgängen, Allergien und Asthma ebenso wie an vielen anderen wichtigen physiologischen und pathophysiologischen Phänomenen beteiligt sind.

Die in den sechziger und siebziger Jahren von *S. Bergström*^[1] und *B. Samuelsson*^[2] gewonnenen Erkenntnisse über Struktur und Funktion der Prostaglandine (PG), Thromboxane (TX) und Prostaglandinendoperoxide (PGH₂, PGG₂) führten zu ausgedehnten Untersuchungen auf dem Gebiet der Eicosanoide. Zu den wichtigsten Ergebnissen dieser Arbeiten gehört die Entdeckung von Prostacy-

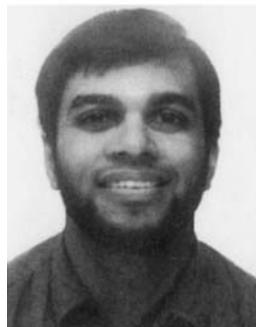
clin (PGI_2) durch *J. Vane*^[3], der auch erkannte, daß Cyclooxygenase (PG-Endoperoxid-Synthetase), das zentrale Enzym der Biosynthese von PG und TX, durch Aspirin und andere entzündungshemmende Medikamente inhibiert wird, so daß auf einen Wirkungsmechanismus dieser Moleküle geschlossen werden kann. Weitere Untersuchungen durch die Gruppe um *Samuelsson*^[4] über den Metabolismus von AA in Leukocyten führten zu zwei weiteren, gegenüber Aspirin unempfindlichen Hauptstoffwechselwegen. An diesen sind Lipoxygenasen (LO) beteiligt, von denen eine die Oxy-

genierung am Kohlenstoffatom 5 (C-5) der AA (5-LO), die andere an C-15 (15-LO) einleitet.

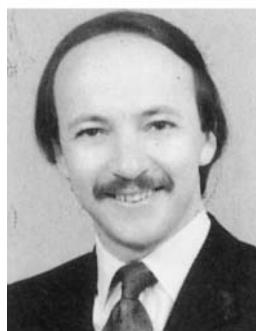
Weitere Arbeiten zeigten, daß die 5-LO ein Schlüsselenzym in der Biosynthese einer anderen Hauptgruppe der Eicosanoide, der Leukotriene (LT), ist, die als die langsam reagierenden Substanzen bei einer Anaphylaxie identifiziert wurden. Die LT erregten beträchtliches Aufsehen, da sie sich als wichtige Mediatoren der durch Entzündungen hervorgerufenen Symptome Gefäßdurchlässigkeit, Leukocytenzstrom und Kontraktion der glatten Muskulatur erwiesen.



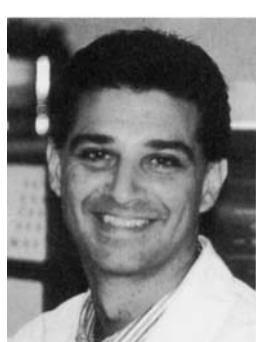
K. C. Nicolaou wurde auf Zypern geboren und studierte an der University of London bei den Professoren F. Sondheimer und P. Garratt. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Professor T. Katz, Columbia University, und Professor E. J. Corey, Harvard University, wurde er 1976 Assistant Professor an der University of Pennsylvania, wo er zum Rhodes-Thompson Professor of Chemistry aufstieg. 1989 wechselte er nach La Jolla, um die erstmalig gemeinsam erfolgte Berufung als Professor of Chemistry der University of California in San Diego und als Darlene Shiley Professor of Chemistry und Vorsitzender der Abteilung für Chemie am Forschungsinstitut der Scripps Clinic anzunehmen. Nicolaou, der zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Alfred P. Sloan Award, ein Guggenheim-Stipendium und einen Humboldt Senior American Scientist Award, erhalten hat, beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Synthesen für komplexe organische Moleküle natürlicher oder „nichtnatürlicher“ Herkunft. Zu seinen derzeitigen Forschungsinteressen gehören die Synthese von Eicosanoiden, Makroliden, marinen Ionophoren und Oligosacchariden sowie das Entwerfen, die Synthese und die Untersuchung biologisch aktiver Verbindungen mit DNA-spaltenden Eigenschaften und molekularem Erkennungsvermögen.



John Y. Ramphal wurde 1963 in Georgetown, Britisch-Guayana, geboren. Er studierte zunächst an der St. John Fisher University und dann an der Bucknell University unter der Leitung von Professor H. W. Heine, bevor er sich der Arbeitsgruppe von Professor Nicolaou an der University of Pennsylvania anschloß. 1989 folgte er Professor Nicolaou nach Kalifornien, wo er zur Zeit seine Doktorarbeit abschließt. Er arbeitet an der Synthese von Eicosanoiden und Kohlenhydraten.



Nicos A. Petasis wurde auf Zypern geboren und studierte an der Aristoteles-Universität von Thessaloniki in Griechenland. 1979 schloß er sich dem Arbeitskreis von Professor K. C. Nicolaou an, wo er über die Synthese von Endandrinsäuren und Eicosanoiden arbeitete. Nach seiner Promotion 1983 blieb er als Postdoc bis 1987 und wurde dann Assistant Professor an der University of Southern California. Er beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer Synthesemethoden unter Beteiligung von pericyclischen Reaktionen und Organotitanverbindungen, der Entwicklung von biologisch inspirierten Strategien zur Synthese von Naturstoffen sowie dem Entwerfen und der Synthese biomimetischer Systeme.



Charles N. Serhan wurde in New York geboren und promovierte 1982 bei G. Weissmann an der New York University. Dort begann er auch, sich für die Biochemie und Zellbiologie entzündlicher Reaktionen zu interessieren. 1982–1986 war er Gastwissenschaftler bei Bengt Samuelsson am Karolinska Institut in Stockholm, und 1987 ging er als Assistant Professor für Medizin (Biochemie) an das Brigham and Women's Hospital und die Harvard Medical School. Serhan erhielt mehrere Auszeichnungen, darunter den J. V. Satterfield Arthritis Investigator Award der Arthritis Foundation, ein Forschungsstipendium der Medical Foundation Inc. und einen Established Investigatorship Award des American Heart Association National Center. Ferner wurde er zum Pew Scholar für biomedizinische Wissenschaften ernannt. Er arbeitet vor allem in der Lipid- und Membranbiochemie sowie über die Signalübermittlung in menschlichen Leukocyten und Blutzellen, die Biosynthese und strukturelle Charakterisierung biologisch aktiver Lipide und die Rolle von Lipidmediatoren bei der transzellulären Kommunikation.

Für ihre Forschungsbeiträge erhielten Bergström, Samuelsson und Vane 1982 den Nobel-Preis für Medizin.

Auf die Entdeckung einer neuen Eicosanoid-Familie folgten jeweils umfassende Arbeiten präparativ tätiger Chemiker aus Hochschule und Industrie, deren Ziel die Synthese der natürlich vorkommenden Verbindungen und ihrer Strukturanaloga war. Dies führte zur vollständigen stereochemischen Charakterisierung dieser Verbindungen und zu weiteren Untersuchungen über ihre biologischen Wirkungen. Über die Chemie und Biologie der Eicosanoide einschließlich der Prostaglandine^[1, 5], der Thromboxane^[2, 5, 6], der Prostacycline^[3, 5, 6] und der Leukotriene^[4, 5] wurde bereits ausführlich berichtet.

Kürzlich wurde eine neue Klasse von den LO abgeleiteter Eicosanoide entdeckt. Die Erkenntnis, daß die bisher in Pflanzen gefundenen Lipoxygenasen (5-LO, 12-LO, 15-LO) auch in menschlichen Geweben weit verbreitet sind, veranlaßte Untersuchungen, deren Ziel die Wechselwirkungen zwischen diesen LO-Metabolismen waren. Diese Studien führten zur Isolierung mehrerer neuer, biologisch aktiver Moleküle, Lipoxine (LX) genannt^[7–9], die durch Wechselwirkungen zwischen menschlichen 5/15-LO und 5/12-LO entstehen (Schema 2).

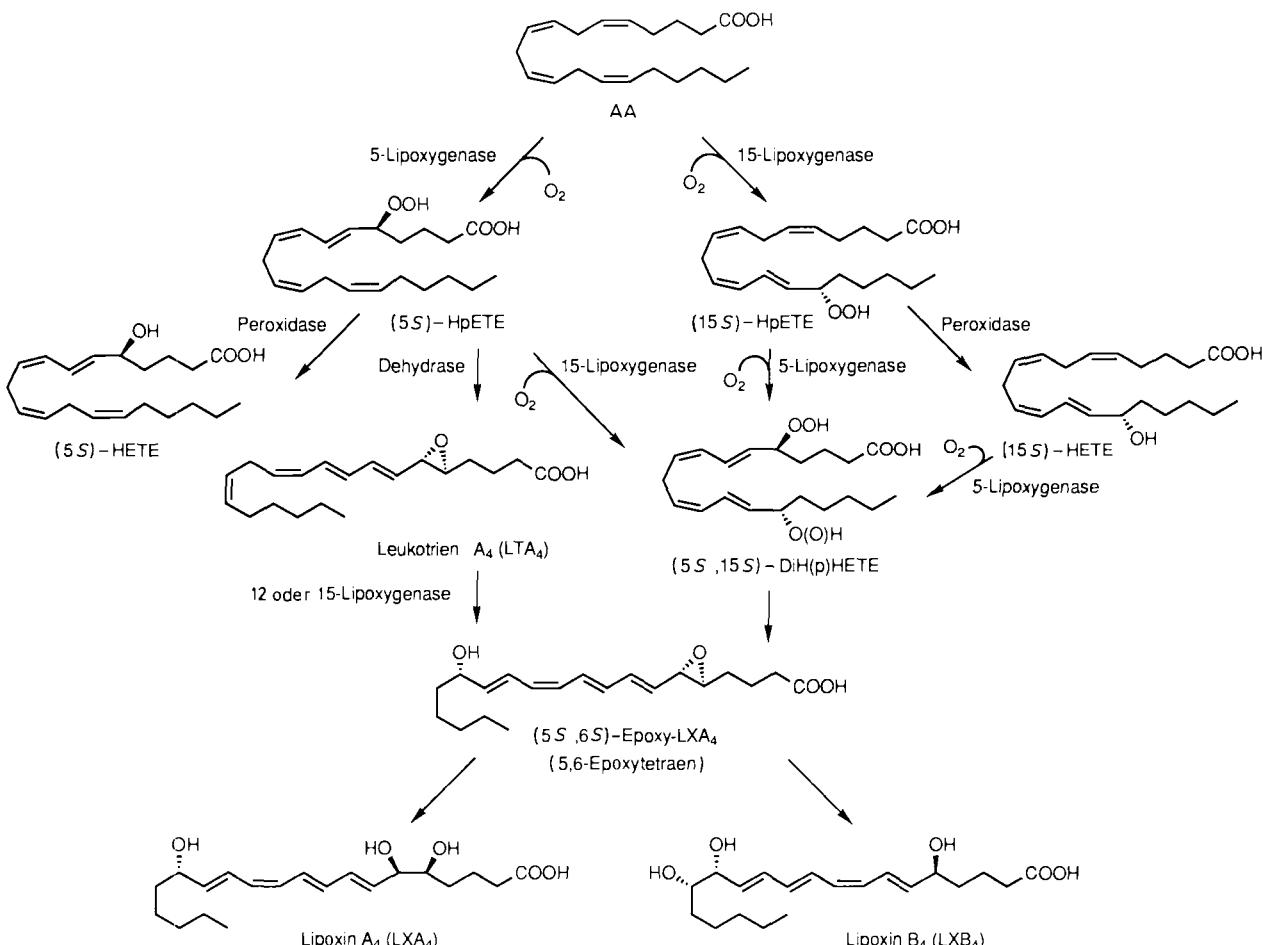
Die Lipoxine zeigen ein einzigartiges Spektrum biologischer Eigenschaften. Beispielsweise wurde kürzlich berichtet, daß LX₄ einige der „proentzündlichen“ Wirkungen der Leukotriene hemmen kann^[10–13]. Neuere Ergebnisse weisen ferner darauf hin, daß LX in vivo gebildet werden und im Zusammenhang mit menschlichen Krankheiten ste-

hen^[14–16]. So wurden LX₄ in bronchoalveolären Spülflüssigkeiten^[14] und LX₄/LXB₄ in Nasenpolypen nachgewiesen^[15], während bei Zellen von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie ein Defekt der LX-Bildung auftritt^[16]. Zusammengefaßt legen diese Erkenntnisse nahe, daß LX in vivo gebildet werden und gegenregulatorische Aufgaben übernehmen können.

Im folgenden besprechen wir Isolierung, Biosynthese und biologische Wirkungen der Lipoxine sowie die Totalsynthese dieser und verwandter acyclischer Eicosanoide.

2. Isolierung und strukturelle Charakterisierung der Lipoxine

Bei Untersuchungen zur Umwandlung von [1-¹⁴C]AA in Suspensionen aus mehreren menschlichen Leukozyten (z. B. Neutrophile, Eosinophile, Basophile) mit Samuelsson und Hamberg am Karolinska Institut beobachtete einer von uns (C. N. S.), daß markierte AA in bis dahin nicht beschriebene polare Verbindungen überführt wurde. Menschliche Leukozyten oxygenieren ohne Zusatz von Stimuli wie A23187 exogene AA an der C-15-Position^[17, 18]. Wir untersuchten daher, welche Produkte bei der 15-Lipoxygenierung von Arachidonsäure entstehen. Die Ergebnisse mehrerer Arbeitskreise legen nahe, daß die Lipoxygenierung an C-15 zu Eicosanoiden von biologischem Interesse führen könnte^[17, 18]. Beispielsweise wurde (15S)-Hydroxy-(5Z,8Z,11Z,13E)-icosatetraensäure, (15S)-HETE, als Hauptabbauprodukt



Schema 2. Biosynthese der Lipoxine in unterschiedlichen Systemen.

der AA sowohl in normalem als auch in asthmatischem menschlichem Lungengewebe nachgewiesen^[19] und nach Auslösung eines Anfalls in Mikrogramm-Mengen in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit von Patienten mit chronischem stabilem Asthma gefunden^[20]. Obwohl die 15-Lipoxygenierung in vielen Säugetiergebenen und Zelltypen der Hauptoxidationsweg der AA ist^[21], blieben die rezeptorvermittelte Aktivierung der 15-LO und die allgemeine physiologische Bedeutung ihrer Produkte von Interesse.

Um die zellulären Vorgänge, die zur Bildung dieser neuen polaren Verbindungen geführt haben könnten, nachzuahmen und um größere Mengen an Material für biologische und Strukturstudien herzustellen, wurden (15S)-HETE und das entsprechende Hydroperoxyderivat (15S)-HpETE synthetisiert und die sich bei Behandlung mit menschlichen Leukocyten bildenden Produkte identifiziert^[7, 8, 22–25]. Dieses Vorgehen erleichterte die Isolierung und Charakterisierung einer neuen Reihe oxygenierter Derivate der AA mit einem ungewöhnlichen konjugierten Tetraensystem (siehe Schema 2). Diese Verbindungen mit einmaligen Strukturen und neuen biologischen Eigenschaften entstanden durch Wechselwirkungen zwischen den LO-Reaktionswegen. Daher wurde für sie der Trivialname Lipoxin (*lipoxygenase interaction product*) vorgeschlagen^[7, 8, 23].

In Gegenwart eines Ionophors für divalente Kationen (A23187) entstehen in menschlichen Leukocyten vermehrt diese Tetraen-Eicosanoide, so daß sie in größeren Mengen isoliert werden konnten^[7, 8, 22]. Die Grundstrukturen der beiden ersten Verbindungen dieser Reihe wurden durch physikalische Methoden, einschließlich Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC), UV-Spektroskopie und die Kopplung von Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS), sowie durch oxidative Ozonolyse bestimmt. Eine dieser Verbindungen wurde als 5,6,15-Trihydroxy-7,9,11,13-icosatetraensäure^[7], die andere als das Stellungsisomer 5,14,15-Trihydroxy-6,8,10,12-icosatetraensäure^[8] identifiziert. Wurden diese biologisch erhaltenen Produkte durch HPLC isoliert und menschlichen Neutrophilen, natürlichen Killerzellen (NK) oder Streifen von Meerschweinchenlunge zugefügt, so hatten sie biologische Wirkungen, die sich von den bisher mit anderen Eicosanoiden beobachteten unterschieden. Diese neuen biologisch aktiven Verbindungen wurden daher Lipoxin A₄ (LXA₄) und Lipoxin B₄ (LXB₄) genannt^[8, 24].

3. Biosynthese und Stereochemie von LXA₄ und LXB₄

Die Bestimmung der vollständigen Stereochemie der biologisch aktiven Lipoxine LXA₄ und LXB₄ sowie die Aufklärung der Strukturen und Wirkungsweisen ihrer natürlich vorkommenden Isomere waren die nächsten wichtigen Schritte. Wesentlich für diese Studien war, daß Versuche mit Sauerstoffisotopen gezeigt hatten, daß die Tetraene von intakten Leukocyten an C-5 ¹⁸O-markiert werden und daß die Sauerstoffatome an C-6 von LXA₄ und an C-14 von LXB₄ ebenso wie die ihrer Isomere nicht ausschließlich von molekularem Sauerstoff stammen^[24]. Hieraus sowie aus Ergebnissen von Abfangreaktionen mit Alkohol wurde geschlossen, daß die Lipoxine in menschlichen Leukocyten über eine Epoxid-Zwischenstufe gebildet werden^[22–26].

Eine Synthese sollte dazu beitragen, die Stereochemie von LXA₄ und LXB₄ (Konfiguration an den Doppelbindungen sowie an C-6 bzw. C-14) zu bestimmen. Derart totalsynthetisch hergestelltes Material und die entsprechenden biologisch erhaltenen Substanzen wurden durch UV-Spektroskopie, HPLC (Cochromatographie in mehreren Systemen) und GC-MS einiger Derivate verglichen, und sie wurden, was am wichtigsten war, hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit beurteilt. LXA₄ wurde als (5S,6R,15S)-Trihydroxy-(7E,9E,11Z,13E)icosatetraensäure^[22], LXB₄ als (5S,14R,15S)-Trihydroxy-(6E,8Z,10E,12E)icosatetraensäure^[25] identifiziert (siehe Schema 2). Ferner wurden ein (6S)-Isomer von LXA₄, 6-epi-LXA₄, und zwei all-trans-Diastereomere, 11-trans-LXA₄ und 6-epi-11-trans-LXA₄, strukturell charakterisiert^[22, 24]. Diese Verbindungen waren in mehreren Bioassay-Systemen weit weniger aktiv als LXA₄ selbst^[22, 27].

Nachdem klar geworden war, daß viele Biosynthesewege sowie Zell-Zell-Wechselwirkungen zur Bildung von Eicosanoiden mit Tetraenstruktur führen können, lieferte die Entdeckung, daß (15S)-HETE von aktivierten Leukocyten rasch umgewandelt wird, ein wichtiges Modell für die Untersuchung eines der Wege zu den Tetraen-Eicosanoiden^[22, 25]. Dieser als erster beschriebene Weg ist in Schema 2 dargestellt.

(15S)-HETE wird von aktivierten menschlichen Leukocyten in (5S)-Hydroperoxy-(15S)-hydroxy-(6E,8Z,11Z,13E)-icosatetraensäure ((5S,15S)-DiHPHETE) umgewandelt und anschließend in das 5,6-Epoxytetraen (5S,6S)-Epoxy-LXA₄ überführt. Dieses Epoxid – oder sein Äquivalent – konnte enzymatisch entweder mit einer Epoxid-Hydrolase unter Bildung der (5S,6R)-Diolgruppierung in LXA₄ oder über einen Angriff an C-14 mit Bildung einer (8Z)-Doppelbindung in LXB₄ umgewandelt werden. Ein weiterer Beleg für ein 5,6-Epoxytetraen als Zwischenstufe der Biosynthese wurde mit der auf chemischem Weg hergestellten (15S)-Hydroxy-(5S,6S)-epoxy-(7E,9E,11Z,13E)icosatetraensäure erhalten. Dieses Epoxid wurde von gereinigter Cytosol-Epoxid-Hydrolase in vitro quantitativ in LXA₄ überführt^[26].

Andere Forscher haben in Modellsystemen ebenfalls Epoxytetraene als Zwischenstufen bei der Bildung von LXA₄, LXB₄ und ihren Isomeren postuliert^[28–31]. Kühn et al.^[31], Fitzsimmons et al.^[28] und Adams et al.^[29] haben mehrere hypothetische Schemata zur Synthese von Lipoxinen in Betracht gezogen. Eines davon schließt eine Epoxid-Zwischenstufe ein, ein anderes beinhaltet drei aufeinanderfolgende, durch LO katalysierte Oxygenierungen, wobei die Beteiligung nichtmolekularen Sauerstoffs nicht angenommen wurde. Aus diesen und den von uns erhaltenen Ergebnissen biosynthetischer Untersuchungen mit menschlichen Leukocyten wird klar, daß die Bildung von 5,6-Epoxytetraen aus (15S)-HETE ein enzymatischer Vorgang ist^[22, 24, 25].

Fitzsimmons et al.^[28] schlugen vor, daß einmal gebildetes 5,6-Epoxytetraen nichtenzymatischer Hydrolyse unterliegt, die ein Produktgemisch aus 14-epi-8-trans-LXB₄, 8-trans-LXB₄ sowie einem racemischen Gemisch aus LXA₄ und dessen (6S)-Isomer (6-epi-LXA₄), nicht aber LXB₄ liefert. Diese Annahme basierte auf den Ergebnissen von Versuchen, bei denen synthetisches 5,6-Epoxytetraen einer Leukocyten-suspension zugefügt wurde. Es ist jedoch nicht sicher, ob das 5,6-Epoxytetraen nach dieser exogenen Zugabe in die Zellen eingedrungen ist oder ob es im extrazellulären Medium hy-

drolisiert wurde. Darüber hinaus stimmen die Ergebnisse unserer Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf nicht mit diesem Vorschlag überein. Insbesondere wurden mit Zellen, die nicht aufgelöst waren, deutlich größere Mengen an LXA₄ erhalten^[22, 32].

4. Enzyme zur Bildung von Lipoxinen und verwandten Verbindungen

Der Vorschlag^[7, 8], daß Eicosanoide mit Tetraenstruktur wie LXA₄ und LXB₄ auf mehreren Biosynthesewegen gebildet werden können, wurde inzwischen anhand von Modellsystemen mit gereinigten wie auch mit partiell gereinigten Enzymen auf seine Richtigkeit untersucht (Tabelle 1):

Ergebnisse von Kühn et al.^[31] zeigen, daß eine aus Reticulocyten erhaltene, gereinigte Lipoxygenase das Dihydroxyderivat (5S,15S)-DiHETE in Trihydroxytetraene umformen kann. Diese Umwandlungen werden durch Inhibitoren, Denaturierung durch Erhitzen und anaerobe Bedingungen blockiert. Daher wurde angenommen, daß die Produkte enzymatisch durch die Einwirkung von LO gebildet werden, und es wurden zwei unabhängige Mechanismen vorgeschlagen^[31]. Beim einen tritt, wie bereits erwähnt, ein 5,6-Epoxid als Zwischenstufe auf, während der andere ein Zwischenprodukt beinhaltet, das durch Einwirkung von LO auf das Dihydroperoxyderivat (5S,15S)-DiHETE oder auf (5S,15S)-DiHETE gebildet wurde. Diese zweite Route kann als dreistufige Lipoxygenierung betrachtet werden, bei der ein Dioxygenierungsprodukt zum Substrat für einen dritten LO-Angriff wird. Ferner wurde von dieser Arbeitsgruppe^[33, 34] nachgewiesen, daß das Reticulocytenerzym 5,15-DiHETE in LXB₄ umwandeln kann, was den dreistufigen Lipoxygenierungsmechanismus belegt.

dreifache Oxygenierung als auch über ein mutmaßliches 14(15)-Epoxytetraen bewirken. Es muß jedoch betont werden, daß menschliche Neutrophile im Gegensatz zu Schweineleukocyten keine 12-LO enthalten und daß bei Zugabe von 5,15-DiHETE zu intakten menschlichen Blutplättchen, die 12-LO enthalten, kein LXB₄ gebildet wird^[25]. Dennoch lassen die mit gereinigter 12-LO aus Schweineleukocyten erhaltenen Ergebnisse auf einen enzymatischen Weg der LXB₄-Biosynthese schließen, wobei sich interessante mechanistische Folgerungen ergeben, die für Zell-Zell-Wechselwirkungen Bedeutung haben können.

Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, daß LO neben Verbindungen mit Hydroxy- und Hydroperoxygruppen auch solche mit Epoxidgruppierung als Substrate zur Bildung von Lipoxinvorstufen verwenden können. Beispielsweise wird LTA₄ von 15-LO aus Sojabohnen rasch in ein 5,6-Epoxytetraen umgewandelt^[39], was darauf hinweist, daß die 15-Lipoxygenierung von LTA₄ in einer Reihe von Zellen die Lipoxinbildung auslösen kann.

Die Bedeutung der ersten Oxygenierung von AA durch 5-LO und die nachfolgenden Wechselwirkungen mit 12-LO oder 15-LO wurden mit intakten menschlichen Blutplättchen^[39, 41], Mesangiumzellen der Ratte^[42] und Neutrophilen^[40] untersucht. Studien mit den 100000g-Überständen menschlicher Blutplättchen, die 12-LO-Aktivität aufweisen, zeigen, daß diese 12-LO mit LTA₄ reagieren kann. Diese Ergebnisse belegen die ($\omega - 6$)-Oxygenaseaktivität der 12-LO und weisen diesem Enzym eine Rolle bei der Lipoxinbildung zu^[40] (siehe Schema 2). Insgesamt haben die mit isolierten Enzymen erhaltenen Resultate mögliche Mechanismen der Lipoxinproduktion ergeben, von denen wohl einige von spezifischen Zelltypen verwendet werden. Ob zwei oder mehrere Wege in einem vorgegebenen Zellsystem gleichzeitig beschritten werden, ist noch ungeklärt.

Tabelle 1. Bildung von Lipoxinen und verwandten Verbindungen durch zellfreie und isolierte Enzymsysteme.

Enzym	Herkunft	Substrate	Produkte	Lit.
15-/12-Lipoxygenase	Kaninchenreticulocyten/Sojabohne	(5S,15S)-DiHETE	Trihydroxytetraene	[31]
15-/12-Lipoxygenase	Reticulocyten	(15S)-HETE, AA	Lipoxin B ₄	[33]
5-Lipoxygenase	Schweineleukocyten	(15S)-HpETE, (5S,15S)-DiHETE	5,6-Epoxytetraen	[34]
12-Lipoxygenase	Schweineleukocyten	(15S)-HpETE, (5S,15S)-DiHETE	Lipoxin B ₄	[35]
5-Lipoxygenase	Kartoffelknolle	(15S)-HpETE/AA	Lipoxin A ₄ / Lipoxin B ₄	[36]
15-Lipoxygenase	Sojabohne	Leukotrien A ₄	5,6-Epoxytetraen	[37]
12-Lipoxygenase	Menschliche Blutplättchen (100000g-Überstände)	Leukotrien A ₄	Lipoxin A ₄	[38]
Epoxid-Hydrolase (cytosolisch)	menschliche Leber	5,6-Epoxytetraen	Lipoxin A ₄	[39]
				[40]
				[26]

In Übereinstimmung damit zeigten Ueda et al.^[35], daß gereinigte 5-LO aus Schweineleukocyten aus (15S)-HpETE und aus (15S)-HETE enzymatisch ein 5,6-Epoxytetraen bilden kann. Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe mit gereinigter 12-LO aus Schweineleukocyten weisen darauf hin, daß LXB₄ sowohl durch die (14R)-Oxygenase- als auch durch die LXB₄-Syntheseaktivität dieses Enzyms aus (5S,15S)-DiHETE gebildet werden kann^[36]. Das Schweineenzym kann somit die Bildung von LXB₄ sowohl durch

5. Lipoxinbildende Zelltypen

Inzwischen ist bekannt, daß eine ganze Reihe von Zellarten Lipoxine aus endogenen und/oder exogenen Substratquellen bilden (Tabelle 2). Die ersten Publikationen über die Bildung von Lipoxinen aus den endogenen Quellen C20:4 (AA) und C20:5 stammen von Wong et al.^[44] bzw. Lam et al.^[45], die nach Zugabe eines isolierten PLA₂-Isoenzymes zu Schweineleukocyten die Bildung von LXB₄ und seinen Isomeren

Tabelle 2. Lipoxinbildende Zellen.

Zelltyp	Substrat	Stimulus	Lit.
Leukocyten, Mensch	(15S)-HpETE	Ionophor A23187	[7, 8, 28]
Leukocyten, Mensch	(15S)-HpETE	FMLP, Ionophor A23187	[22]
Eosinophilien-reiche Granulocytensuspension, Mensch	C20:4, endogenes C20:4	Ionophor A23187	[46]
Leukocyten, Schwein	endogenes C20:4	PLA ₂ -Isoenzym	[45]
Leukocyten, Rind	C20:4, (15S)-HpETE, (15S)-HETE, (5S)-HETE, (5S)-HpETE	Ionophor A23187	[51]
Alveolarmakrophagen, Ratte	(15S)-HpETE	Ionophor A23187	[52]
Basophile Leukämiezellen, Ratte (RBL-1)	(15S)-HpETE	PMA, FMLP	[53]
Mastozytomzellen, Hund	C20:4	Ionophor A23187	[54]
Neutrophile, Mensch	endogenes C20:4	Ionophor A23187	[32]
Blutplättchen, Mensch	LTA ₄	Ionophor A23187	[41]
Mesangiumzellen, Ratteniere	LTA ₄	nicht nötig	[42]
Eosinophile, Mensch	(15S)-HETE	Ionophor A23187	[47]
Leukocyten, Schwein	(15S)-HpETE	Ionophor A23187	[44, 45]
Makrophagen, Regenbogenforelle	endogenes C20:4	Ionophor A23187	[48]
	C20:5		
Zell-Zell-Kombinationen			
Granulocyten-Eosinophile, Mensch	endogenes C20:4	Ionophor A23187	[46]
Blutplättchen-Granulocyten, Mensch	endogenes C20:4	Ionophor A23187	[41]
Neutrophile-Blutplättchen, Mensch	endogenes C20:4	FMLP, Thrombin	[40]

nachgewiesen. Außerdem wird von Suspensionen menschlicher Granulocyten, die reich an Eosinophilen sind, LXA₄ entsprechend der Zahl Eosinophiler in der Inkubation gebildet^[46]. Über die 5,6-Epoxytetraen-Zwischenstufe bilden Eosinophile außerdem Peptidolipoxine^[47], deren biologische Bedeutung noch untersucht wird.

Ferner wurden Lipoxine kürzlich als Hauptprodukte der Lipoxygenasereaktion von Makrophagen aus der Regenbogenforelle, die A23187 ausgesetzt waren, nachgewiesen^[48]. Dies ist die erste Beschreibung einer Lipoxinbildung durch Nichtsägerzellen und läßt darauf schließen, daß die Lipoxinstruktur während der Evolution beibehalten wurde. Wie im vorigen Abschnitt erwähnt, können Wechselwirkungen zwischen Blutplättchen und Neutrophilen zu transzellulärem Metabolismus von Eicosanoiden führen^[49]. Ausgehend von dieser nun gesicherten Vorstellung fanden Edenius et al.^[41], daß durch A23187 stimulierte gemischte Blutplättchen-Granulocyten-Suspensionen aus endogenen Quellen LXA₄ sowie vier andere Tetraenverbindungen bilden. Sie entdeckten außerdem, daß LTA₄ nach Zugabe zu menschlichen Blutplättchen in LXA₄ umgewandelt wird, und wiesen darauf hin, daß die beschriebene 15-LO-Aktivität der Blutplättchen an dieser enzymatischen Umwandlung beteiligt sein könnte^[41]. Garrick et al.^[42] fanden, daß die Mesangiumzellen aus der Ratteniere ebenfalls LTA₄ zur Bildung von Lipoxinen verwenden können.

Durch Ionophore stimulierte Zellen können Lipoxine ohne Zugabe exogener AA produzieren^[32, 41, 46]. Es muß jedoch noch geklärt werden, ob auch eine Rezeptoraktivierung zu ihrer Bildung führen kann. In der Tat führt die gleichzeitige Aktivierung menschlicher Neutrophile und Blutplättchen durch rezeptorvermittelte Agonisten (FMLP und Thrombin) zur Bildung sowohl von LXA₄ als auch von LX_B₄^[40]. Dabei wurde LTA₄ durch zellfreie 100000g-Über-

stände menschlicher Blutplättchen, die 12-LO-Aktivität zeigten, in LXA₄ und das kürzlich identifizierte 7-cis-11-trans-LXA₄^[50] umgewandelt. Lipoxine können also auch über die Oxygenierung durch 5-LO und einen transzellulären Stoffwechsel von LTA₄ gebildet werden^[40–43]. Dieser Weg ist von Interesse, weil er bedeutet, daß Zellen, die 5-LO produzieren, und Zellen, die 12-LO und 15-LO liefern, zur Bildung von Lipoxinen in Wechselwirkung treten können.

6. Biologische Wirkungen der Lipoxine

Die biologischen Wirkungen der Lipoxine wurden sowohl mit in-vivo- als auch mit in-vitro-Systemen ermittelt (Tabellen 3–5). In jedem System erwiesen sich die Reaktionen auf LXA₄ oder LX_B₄ als stereospezifisch und verschieden von denen auf andere Eicosanoide.

In mehreren in-vivo-Systemen (Tabelle 3) bewirken LXA₄ und LX_B₄ Änderungen der Mikrozirkulation^[55–60]. Bei-

Tabelle 3. Biologische Wirkungen von Lipoxinen in in-vivo-Systemen.

Biologisches System	Verbindung	Reaktion	Lit.
Hamsterbackentasche	LXA ₄	Arteriolenerweiterung ohne Gefäßdurchlässigkeit oder Leukocytenadhäsion	[55]
Nierenhämodynamik in Ratten	LXA ₄	Selektiver Abfall des afferenten Arteriolenwiderstands, glomeruläre Hyperperfusion, Hypertension und Hyperfiltration	[56]
Nierenhämodynamik	LXA ₄	Antagonismus zum LTD ₄ -induzierten Abfall des Plasmaflusses (gegenregulatorische Wirkung)	[57]
Cerebrale Arteriolen neugeborener Ferkel	LXA ₄ , LX _B ₄	Stimulation der nicht prostanoidvermittelten Erweiterung cerebraler Arteriolen	[58]
Mesenterialzirkulation bei nicht bewußtlosen Ratten	LXA ₄ , LX _B ₄	Kontraktion der Mesenterialgefäß nach intravenöser Gabe	[59]
Hamsterbackentasche	LXA ₄	Hemmung der LTB ₄ -induzierten Entzündung, Blockierung von Plasmaverlust und Leukocytenwanderung	[60]
Blutbildende Stammzellen der Maus	LXA ₄ , [nicht LX _B ₄]	Strahlenschutzwirkung ohne Diarrhöe oder Ataxie	[75]

spielsweise induziert LXA₄ eine rasche Arteriolenerweiterung sowohl in den Backentaschen des Hamsters als auch in der Ratteniere^[55, 56]. LXA₄ kann ferner LTD₄-induzierter Vasokonstriktion entgegenwirken und – in Kulturen – die Bindung von LTD₄ an Mesangiumzellen, die zur Regulation der Hämodynamik der Niere beitragen, blockieren^[57]. Diese in-vivo-Ergebnisse legen nahe, daß LXA₄ die Wirkungen gefäßverengender Leukotriene regulieren kann^[57]. Was die entzündliche Reaktion betrifft, so wurde gezeigt, daß LXA₄ auch die durch LTB₄ ausgelöste Entzündung der Hamsterbackentaschen blockieren kann^[60]. In diesem System hemmt LXA₄ sowohl den LTB₄-induzierten Plasmaverlust als auch die Leukocytenwanderung, beides Schlüsselvorgänge bei Entzündungen und Wundheilung. Diese neuere Ergebnisse lassen an eine Funktion der Lipoxine als Gegenregulatoren denken. Es bleibt daher die entscheidende Frage nach der quantitativen Beziehung zwischen LT- und LX-Bildung in vivo.

Auch an isolierten Organen wurden die Wirkungen von mehreren Arbeitsgruppen untersucht (Tabelle 4). Anders als die Leukotriene LTC₄ und LTD₄ kontrahiert LXA₄ Lungen-

Tabelle 4. Biologische Wirkungen von Lipoxinen in isolierten Organen.

Bioassay	Verbindung	Reaktion	Lit.
Lungenstreifen, Meerschweinchen	LXA ₄	Kontraktion mit langsamem Anfang	[22, 24]
Lungenstreifen, Meerschweinchen	LXA ₄	Cyclooxygenase-unabhängige Kontraktion	[55]
Lungenstreifen, Meerschweinchen	LXA ₄	Struktur-Wirkungs-Beziehung mit geometrischen Isomeren	[61]
Lungenstreifen, Meerschweinchen	LXA ₄ [nicht LXB ₄]	Kontraktion von Parenchymstreifen; LXA ₄ -Kontraktionen durch einen 5-LO-Inhibitor nicht blockiert	[62]
Lungenparenchym und glatte Ileummuskulatur, Meerschweinchen	LXA ₄	Kontraktion der Lungenstreifen, nicht aber der Ileummuskulatur bei Kaskaden-Superfusion	[63]
Schwanzarterie der Ratte	LXA ₄	Kontraktion	[53]
Lungenstreifen von Ratte, Kaninchen und Meerschweinchen	LXA ₄ und LXB ₄	Bronchokonstriktion und Endothel-abhängige Vasorelaxation	[64]
Meerschweinchenlunge	LXA ₄	Stimulierung der Thromboxan-Produktion	[76]

streifen vom Meerschweinchen, jedoch nicht Präparate aus glatter Ileummuskulatur, was auf ein gewisses Maß an Ortsselektivität schließen lässt^[55, 61–64].

Lipoxine üben ferner ungewöhnliche Wirkungen auf spezielle Zelltypen aus (Tabelle 5). LXA₄ bewirkt selektive Vor-

Tabelle 5. Biologische Wirkungen von Lipoxinen in einzelnen Zellen.

Bioassay	Verbindung	Reaktion	Lit.
Neutrophile, Mensch	LXA ₄ > LXB ₄	Chemotaxis ohne Aggregation	[65]
Neutrophile, Mensch	LXA ₄	Inhibition der von Leukotrienen und FMLP induzierten chemotaktischen Reaktionen, Ca ²⁺ -Mobilisierung und IP ₃ -Bindung	[66, 67]
Neutrophile, Mensch	LXA ₄ und LXB ₄	Stimulation der Lipidumformung und Freisetzung von AA ohne LO-Aktivierung, Ca ²⁺ -Mobilisierung oder Blockierung der Bindung von LTB ₄	[68]
Neutrophile, Mensch	5,6-Epoxy-tetraen	Stimulation der Mobilisierung von intrazellulärem Ca ²⁺	[70]
Endothelzellen, Mensch	LXA ₄ und LXB ₄	Stimulation der Prostacyclinbildung und -freisetzung	[77]
Mesangiumzellen der Niere	LXA ₄	Inhibition der LTD ₄ -induzierten IP ₃ -Bildung und der Bindung von LTD ₄	[57]
Monocyten, Mensch	LXB ₄	Stimulation der Kolonienbildung in Diffusionskammern	[72]
Natürliche Killerzellen, Mensch	LXA ₄ und LXB ₄	Blockierung der Cytotoxizität ohne Veränderung der Bindung an die Zielzellen	[71]
PKC aus menschlicher Plazenta	LXA ₄	Aktivierung der Phosphorylierung in Gegenwart von Ca ²⁺ und Auswahl von Substratspezifität	[73]
PKC-γ-Unterarten, Rinderkleinhirn	LXA ₄	Selektive Aktivierung	[74]

gänge an menschlichen Neutrophilen^[8, 65–70], und neuere Ergebnisse zeigen, daß LXA₄ neben der Auslösung von Chemotaxis^[65] auch LTB₄- und FMLP-induzierte Reaktionen (d. h. IP₃-Bildung und Ca²⁺-Mobilisierung) blockieren kann^[66, 67]. Sowohl LXA₄ als auch LXB₄ regen selektiv die Lipidumformung in Neutrophilen an und setzen AA frei, ohne diese weiter durch LO zu transformieren^[68]. Weiterhin blockieren LXA₄ und LXB₄ selektiv die cytotoxischen Wirkungen natürlicher Killerzellen^[71], und LXB₄ regt die Kolonienbildung menschlicher Monocyten an^[61]. Neben seinen

möglichen extrazellulären Funktionen kann LXA₄ auch intrazellulär in dem Zelltyp, in dem es entsteht, vor der Freisetzung ins extrazelluläre Milieu eine Rolle spielen. So aktiviert LXA₄ isolierte Protein-Kinase C (PKC) und erwies sich als wirksamer als Diacylglycerid oder natürliche Arachidonsäure^[73]. Auf die in Gehirn und Rückenmark vorkommenden γ-Unterarten der PKC scheint LXA₄ spezifischer zu wirken^[74]. Diese Befunde sind von Interesse, da PKC und ihre Unterarten möglicherweise für die Regulierung zellulärer Vorgänge wie Differenzierung, Zellteilung und Hormonwirkungen in einer großen Vielfalt von Zelltypen von Bedeutung sind.

Nach den bisherigen Ergebnissen können Lipoxine auf mehreren Biosynthesewegen entstehen, die Lipoxygenase ebenso wie Zell-Zell-Wechselwirkungen einschließen können. Sowohl LXA₄ als auch LXB₄ zeigen selektive biologische Wirkungen in in-vivo- und in-vitro-Systemen, was darauf hindeutet, daß sie an zellulären Regulationsprozessen, die für Entzündungen und Infektabwehr wichtig sind, beteiligt sind. Künftige Untersuchungen werden klären, ob die Lipoxine bei bestimmten Krankheiten Entzündungssymptome hemmen oder regulieren können.

7. Chemische Synthese von Eicosanoiden

Da die Lipoxine ebenso wie andere Eicosanoide aus natürlichen Quellen nur in geringen Mengen isoliert wurden, spielte die chemische Synthese dieser Verbindungen eine Schlüsselrolle bei der Bestimmung ihrer Stereochemie und ermöglichte eine systematische Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften und Funktionen. Da es notwendig war, die isolierten natürlich vorkommenden Stereoisomere identifizieren zu können, und da die biologischen Wirkungen der verschiedenen Isomere verglichen werden sollten, wurde nach einem flexiblen Syntheseplan, der die größtmögliche Zahl an Isomeren lieferte, gesucht.

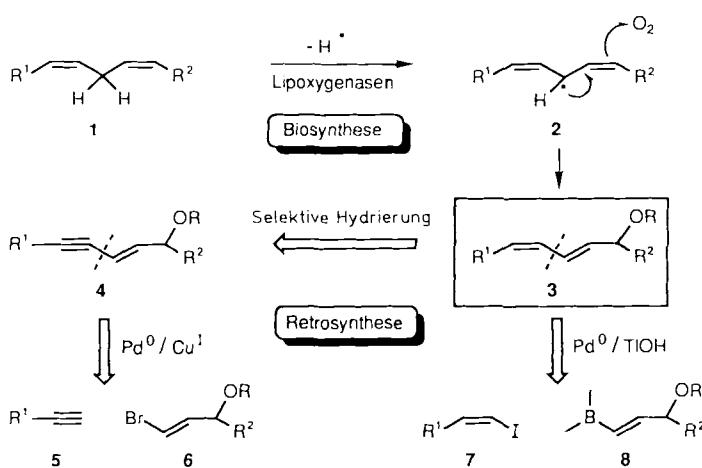
Die Synthese von Lipoxinen und anderen acyclischen Eicosanoiden wie den verschiedenen Mono- und Dihydroxyicosatetraensäuren (HETE, LTB₄, andere DiHETE) ist aus zwei Gründen anspruchsvoll. Erstens ist das Eicosanoidgerüst mit korrekter Konfiguration der Doppelbindungen zu konstruieren, und zweitens muß die richtige Konfiguration an den die Hydroxygruppen tragenden Stereozentren sichergestellt sein. Das Kohlenstoffgerüst dieser mehrfach ungesättigten Systeme wurde häufig durch Knüpfen von C-C-Doppelbindungen via Wittig-Reaktionen aufgebaut. Wir haben eine alternative, allgemein anwendbare Strategie entworfen, die auf der palladiumkatalysierten Bildung von C-C-Einfachbindungen aus Vinylvorstufen basiert. Die Konfigurationen an den hydroxylierten Positionen der Zielmoleküle können durch Verwendung von Ausgangsmaterial aus dem chiralen Pool, z. B. von 2-Desoxyribose oder Milchsäure, kontrolliert werden. Unsere Methode stützt sich jedoch vor allem auf die asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless, die ein sehr flexibles Verfahren zur Synthese einer großen Zahl verschiedener Stereoisomere mit hoher und vorhersagbarer Enantioselektivität ist. Auf diese Art konnten wir viele Kohlenstoffgerüste mit unterschiedlichen Konfigurationen an den Stereozentren synthetisieren.

In den folgenden Abschnitten geben wir einen Überblick über den Anfang, die Entwicklung und die Anwendung un-

erer Strategie zur Totalsynthese einer Vielzahl natürlicher und auf dem Papier entworfener Eicosanoide. Auf andere, hauptsächlich von den Arbeitsgruppen um *E. J. Corey* und einer Gruppe bei Merck-Frosst entwickelte Methoden^[78] wird hier nicht eingegangen.

7.1. Die Palladiumkatalyse-Strategie

Die Entwicklung unserer allgemeinen Strategie zur Synthese acyclischer Eicosanoide ging vom vorgeschlagenen Biosynthesemechanismus für die Bildung dieser natürlich vorkommenden Moleküle aus. Nach diesem Mechanismus wird eine Verbindung mit dem ($\alpha Z, \delta Z$)-Pentadiensystem **1** der Arachidonsäure durch Lipoxygenasen und molekularen Sauerstoff über **2** in das konjugierte (*Z,E*)-System **3** überführt (Schema 3). Uns schien daher ein stereokontrollierter



Schema 3. Biosynthese und Retrosynthese acyclischer Eicosanoide. Hier und in den folgenden Schemata werden R-C≡C-R'-Einheiten häufig gewinkelt gezeichnet, um die Alkinzwischenstufen graphisch den gewünschten Alkenen anzugeleichen.

und effizienter Aufbau des Grundgerüsts **3** einen allgemeinen Zugang zu dieser Verbindungsklasse zu eröffnen.

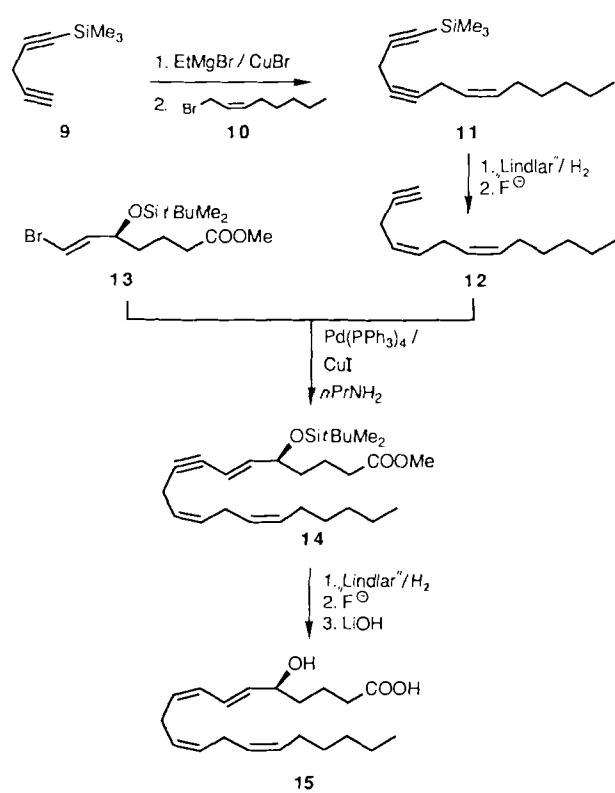
Der Schlüsselschritt in unserer Retrosynthese von **3** ist die Umkehrung der Pd-katalysierten Bildung der mittleren C-C-Bindung in **4**. Da **4** durch selektive Hydrierung in **3** überführt werden kann, ist so dessen Synthese durch Pd⁰/Cu¹-katalysierte Verknüpfung^[79] des Alkins **5** mit terminaler Dreifachbindung mit dem Vinylbromid **6** möglich. Alternativ kann **3** direkt durch die Suzuki-Reaktion^[80] des Vinyliodids **7** mit dem Vinylboran **8** erhalten werden. Für unseren Zweck verwendeten wir die mit Pd⁰/TIOH-Katalyse arbeitende Modifikation dieser Umsetzung nach *Kishi* et al.^[81]. Die zentrale Funktionalität für unseren Aufbau des mehrfach ungesättigten Kohlenstoffgerüsts war die Alkin-Einheit, die einerseits – als Kopplungspartner verwendet – Vorstufe eines (*Z*)-Olefins sein kann, andererseits stereoselektiv in die erforderlichen Vinylderivate **6–8** überführbar ist. Dieser Syntheseansatz ermöglichte die rasche und ökonomische Herstellung einer Vielzahl benötigter Zwischenverbindungen, und er ist flexibel genug, um unter Verwendung gängiger Zwischenstufen und Reaktionen eine Reihe von Kohlenstoffgerüsten zu liefern. Wir synthetisierten mit dieser Methode mehrere Typen acyclischer Eicosanoide wie Monohydroxyicosatetraensäuren (HETE)^[82–84], Dihydroxyverbindungen (DiHETE)^[85, 86], Leukotriene B^[87, 88], Lipoxine A^[89–93] und Lipoxine B^[92–95].

tetraensäuren (HETE)^[82–84], Dihydroxyverbindungen (DiHETE)^[85, 86], Leukotriene B^[87, 88], Lipoxine A^[89–93] und Lipoxine B^[92–95].

7.2. Synthese von Monohydroxyicosatetraensäuren (HETE)

Mehrere der durch Einwirkung von Lipoxygenasen auf Arachidonsäure entstehenden HETE wurden bereits identifiziert. Die Hauptisomere sind die 5-, 12- und 15-HETE. Daneben wurden Isomere wie die 8-, 9-, 11-, 19- und 20-HETE nachgewiesen. Für diese Verbindungen wurde zum einen eine Anzahl biologischer Aktivitäten angenommen, zum anderen dienen sie als Vorstufen für viele andere Metaboliten, z. B. mehrere isomere Dihydroxyderivate (DiHETE) und einige höher oxygenierte Produkte. Über die Isolierung sowie die Aufklärung der Strukturen und biologischen Eigenschaften der HETE wurde vor wenigen Jahren berichtet^[96]. Im folgenden werden die Synthesen einiger dieser acyclischen Eicosanoide vorgestellt.

(5*S*)-HETE: Für 5-HETE wurden bereits mehrere Synthesen beschrieben^[97–102]. Unsere Totalsynthese des (5*S*)-Enantiomers **15** (Schema 4)^[82] basiert auf der Pd⁰/Cu¹-Strate-

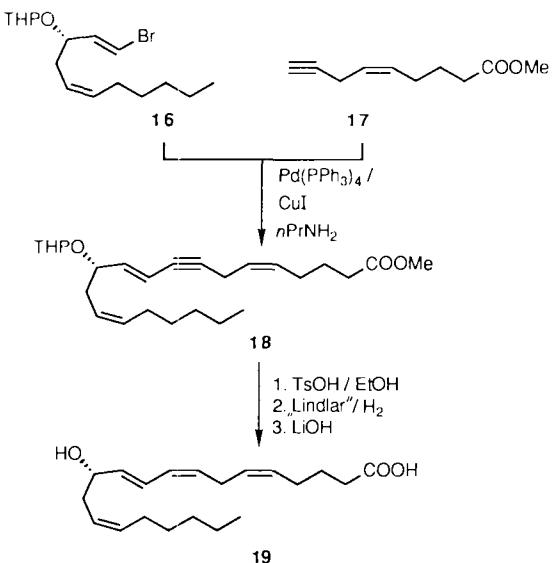


Schema 4. Pd⁰/Cu¹-katalysierte Totalsynthese von (5*S*)-HETE **15**. „Lindlar“ steht für einen mit Blei vergifteten Palladiumkatalysator nach Lindlar.

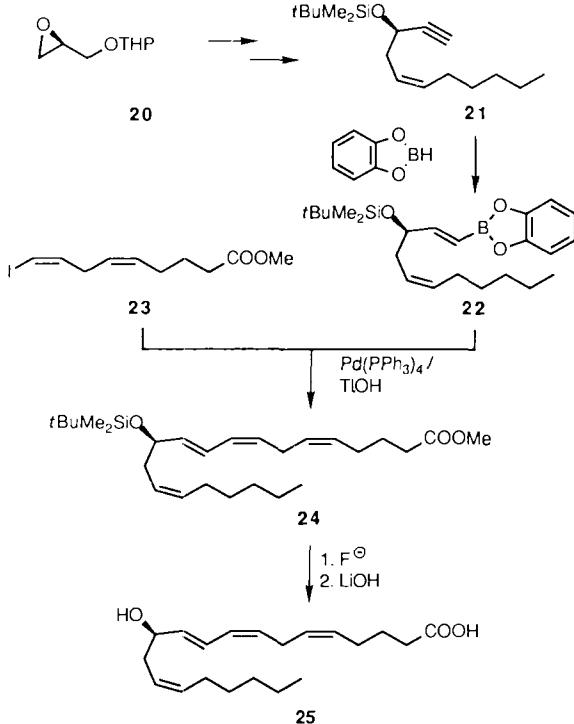
gie. Ausgehend vom Dialkin **9** und dem Allylbromid **10** wurde das Derivat **11** erhalten, dessen interne Dreifachbindung selektiv hydriert werden konnte. Das nach Desilylierung erhaltene Alkin **12** mit terminaler Dreifachbindung wurde mit dem Vinylbromid **13** (Synthese analog wie für das Ph₂tBuSi-Derivat in Schema 9 beschrieben) unter den Pd⁰/Cu¹-Katalyse-Standardbedingungen zu **14** umgesetzt, das nochmals un-

ter Lindlar-Katalyse selektiv reduziert wurde und nach Deblockierung **15** in exzellenter Gesamtausbeute (18 %) lieferte.

(12S)-HETE: Sowohl racemische 12-HETE als auch enantiomerenreine (12S)-HETE **19**, das Hauptprodukt von 12-LO, wurden auf mehrere Arten hergestellt^[103–109]. Wir haben stereokontrollierte Sequenzen zu beiden Enantiomeren dieses Moleküls entwickelt. Zur Synthese von **19** verwendeten wir das Standardverfahren der Pd⁰/Cu^I-katalysierten Kupplung des Vinylbromids **16** mit dem Alkin **17** zu **18** mit anschließender milder Hydrierung und Deblockierung (Schema 5)^[82].



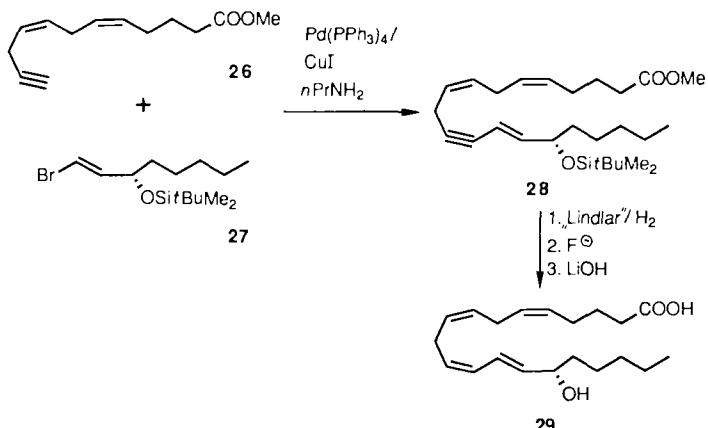
Schema 5. Pd⁰/Cu^I-katalysierte Totalsynthese von (12S)-HETE **19**. THP = Tetrahydropyrananyl.



Schema 6. Pd⁰/Tl^I-katalysierte Totalsynthese von (12R)-HETE **25**.

(12R)-HETE: Das vom Cytochrom-P450-System aus Arachidonsäure gebildete (12R)-HETE **25** wurde kürzlich auch in unseren Laboratorien hergestellt^[83]. Die Synthese (Schema 6) basierte auf der Pd⁰/TlOH-katalysierten Verknüpfung von Vinylboranen mit Vinylhalogeniden. Die anschließende selektive Reduktion der C≡C-Gruppen entfällt bei diesem Verfahren, das wir auch zur Synthese von (12S)-Hydroxy-(5Z,8E,10E)-heptadecatriensäure (HTT), einem Hauptmetaboliten der Arachidonsäure, verwendeten^[110]. Das enantiomerenreine Epoxid **20** wurde in das Acetylenderivat **21** überführt, das mit Catecholboran zum Vinylboran **22** reagierte. Die Umsetzung von **22** mit dem Vinyliodid **23** nach Kishis Palladium(0)/Thalliumhydroxid-Methode^[81] lieferte direkt **24**. Abschließende Deblockierung von **24** führte zur Zielverbindung **25**.

(15S)-HETE: Schema 7 zeigt unsere Synthese^[84] von (15S)-HETE **29**. Der Schlüsselschritt war die Verknüpfung



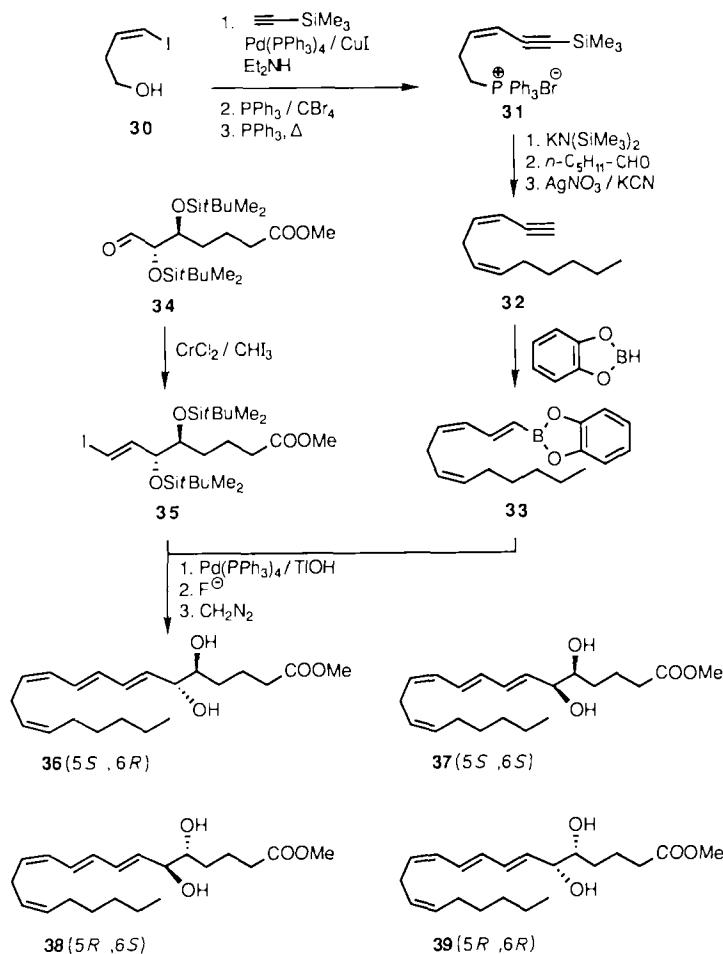
Schema 7. Pd⁰/Cu^I-katalysierte Totalsynthese von (15S)-HETE **29**.

des Acetylenderivats **26** mit dem Vinylbromid **27** (zur Synthese siehe Schema 9) unter Pd⁰/Cu^I-Katalyse zum gewünschten Grundgerüst **28**. Lindlar-Hydrierung von **28** und anschließende Deblockierung führten in hoher Gesamtausbeute (63 %) zu **29**. Andere Synthesen dieses Moleküls wurden ebenfalls beschrieben^[111, 112].

7.3. Synthese von Dihydroxyicosatetraensäuren (DiHETE)

Mehrere natürlich vorkommende DiHETE, die entweder durch Einwirkung von zwei Lipoxygenasen oder durch Hydrolyse von Epoxid-Zwischenstufen gebildet werden, wurden bereits identifiziert.

(5S,6R)-DiHETE: Diese Verbindung ist ein biologisch aktives Stoffwechselprodukt der Arachidonsäure, das durch regio- und stereo-selektive enzymatische Hydrolyse aus Leukotrien A₄ (LTA₄, Schema 1) entsteht. Die nichtenzymatische Hydrolyse von LTA₄ führt zu einem Gemisch der (5S,6R)- und (5S,6S)-Isomere. Um die 5,6-DiHETE-Isomere für biologische Studien leicht zugänglich zu machen und um ihre Wirkungen mit denen von Lipoxin A₄ vergleichen zu können, synthetisierten wir alle vier 5,6-DiHETE-Methylester^[86]. Schema 8 zeigt die Synthese des (5S,6R)-DiHETE-Methylesters **36**^[86]. Die Umsetzung des Vinyljodids **30** mit

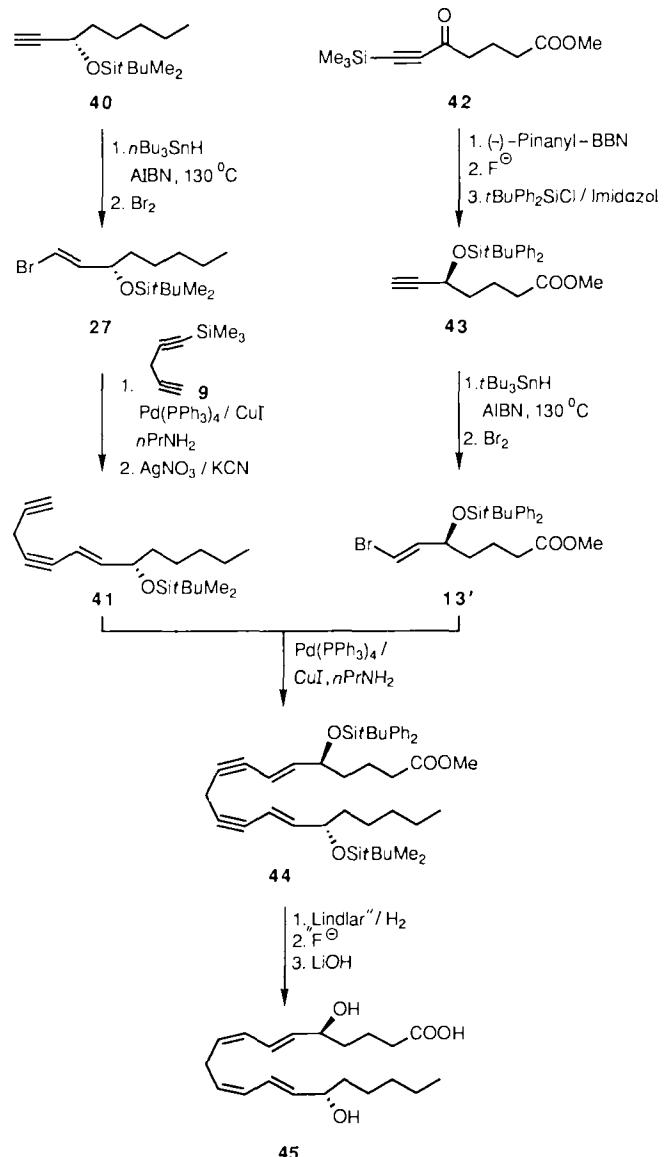


Schema 8. $\text{Pd}^0/\text{Tl}^{\text{I}}$ -katalysierte Totalsynthese des $(5S,6R)$ -DiHETE-Methylesters **36** und der verwandten Verbindungen **37–39**.

(Trimethylsilyl)acetylen unter $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ -Katalyse, gefolgt von der Umwandlung des Alkohols in ein Bromid und Bildung des Phosphoniumsalzes lieferte Verbindung **31**, die via Wittig-Reaktion zum Acetylenderivat **32** verlängert wurde. Anschließend wurde regioselektiv das Vinylboran **33** hergestellt und mit dem Vinyliodid **35** unter Standardbedingungen verknüpft. Durch Abspaltung der Silyletherschutzgruppen wurde **36** erhalten. Der Kupplungspartner **35** wurde durch Umsetzung des Aldehyds **34** (zur Synthese siehe Schema 15) mit CrCl_2 und CHI_3 nach der Methode von *Takai et al.*^[113] hergestellt. Aus den **35** entsprechenden isomeren Vinyliodiden wurden analog die $(5S,6S)$ - **37**, $(5R,6S)$ - **38** und $(5R,6R)$ -DiHETE-Methylester **39** erhalten. Eine anders konzipierte Synthese von 5,6-DiHETE wurde von *Adams et al.*^[29] beschrieben.

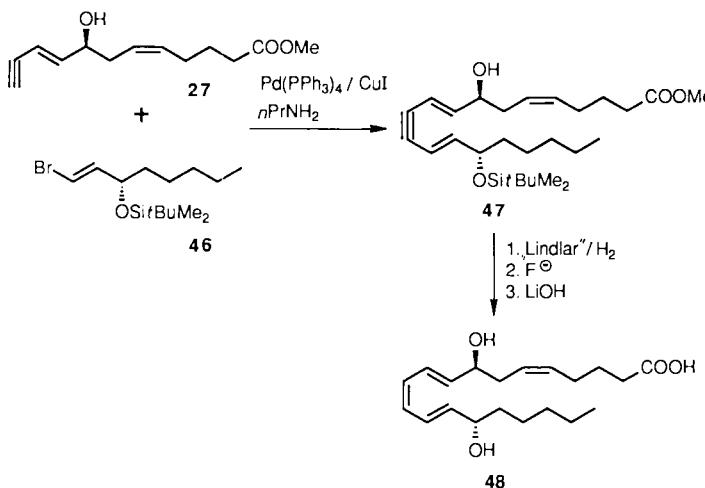
(5S,15S)-DiHETE: Der interessante dihydroxylierte Arachidonsäuremetabolit $(5S,15S)$ -Dihydroxy-($6E,8Z,11Z,13E$)-icosatetraensäure **45** war das erste lineare Eicosanoid, das nach dem $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ -Verfahren in unseren Laboratorien synthetisiert wurde^[84]. Seine beiden (*Z,E*)-Diensysteme liefern zwei strategisch günstige Trennstellen, die den in Schema 9 zusammengefaßten leichten Aufbau ermöglichen. Die Vinylbromide **27** und **13'**, das Ph_2 -substituierte Analogon von **13**, als Schlüsselverbindungen wurden aus den Siloxyalkinen **40** bzw. **43** (erhältlich durch enantioselektive Reduktion von **42**) durch Addition von Tri-*n*-butylzinnhydrid und Bromolyse synthetisiert. Die Umsetzung von **27** mit dem

einfach geschützten α,ω -Dialkin **9** unter $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ -Katalyse, gefolgt von Desilylierung und einer zweiten Verknüpfung mit dem Vinylbromid **13'** unter gleichen Bedingungen führte rasch und in hoher Ausbeute (62%) zum gewünschten Grundgerüst **44**. Lindlar-Hydrierung von **44** und nachfolgende Desilylierung sowie Esterhydrolyse lieferten **45**. Die direkte Deblockierung von **44** dagegen führte zum bis dahin unbekannten 8,9,11,12-Tetrahydroanalogen von **45**^[84]. *Fitzsimmons* und *Rokach*^[114] berichteten ebenfalls über eine Synthese von **45**.



Schema 9. $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierte Totalsynthese von $(5S,15S)$ -DiHETE **45**.
AIBN = Azodiisobutyronitril. BBN = 9-Borabicyclonanonan.

(8S,15S)-DiHETE: Das natürlich vorkommende Derivat $(8S,15S)$ -DiHETE **48** wurde, wie in Schema 10 gezeigt, über die stereokontrollierte $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ -katalysierte Verknüpfung des Acetylenderivats **46** mit dem Vinylbromid **27** synthetisiert^[85]. Lindlar-Hydrierung des Produkts **47** und nachfolgende Desilylierung und Verseifung ergaben **48** in hoher Gesamtausbeute (66%). Das 11,12-Didehydroanalogen von **48** wurde mit bekannten Deblockierungstechniken ebenfalls aus **47** hergestellt^[85].



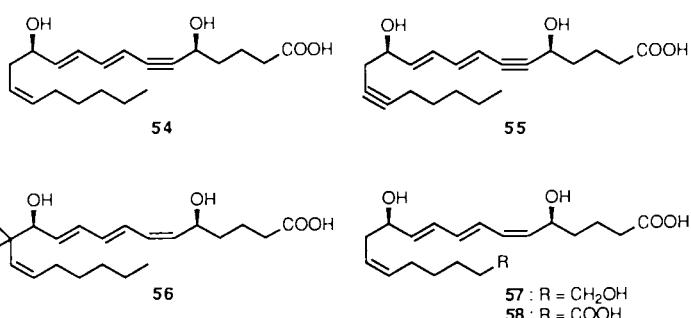
Schema 10. $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{l}}$ -katalysierte Totalsynthese von $(8\text{S},15\text{S})$ -DiHETE 48.

7.4. Synthese von Leukotrien B_4 und seinen Derivaten

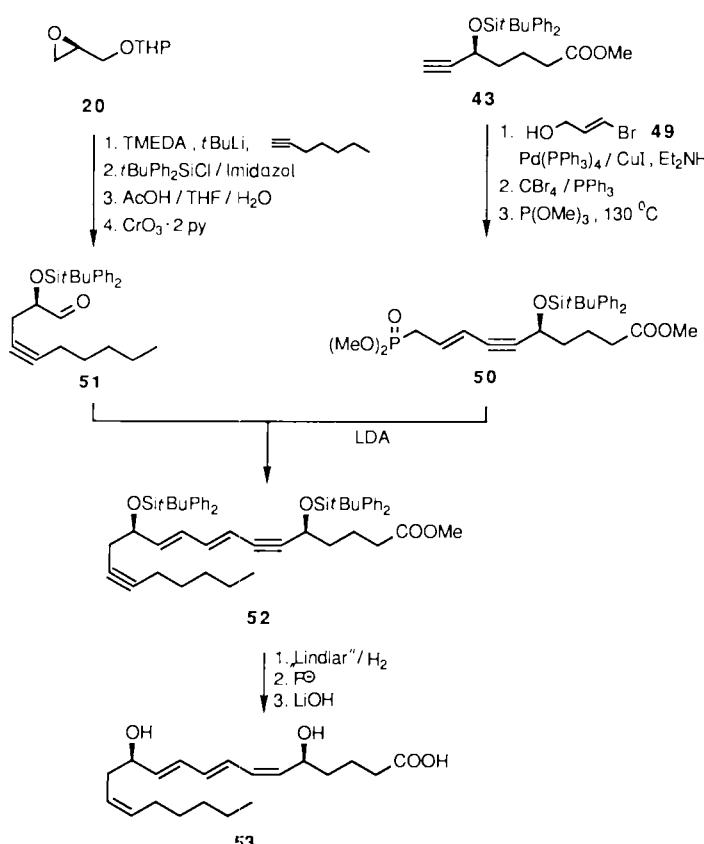
Ein DiHETE-Derivat von besonderem Interesse ist das eingehend untersuchte Leukotrien B_4 (LTB_4) 53, das durch enzymatische Hydrolyse des Epoxyderivats Leukotrien A_4 entsteht (siehe Schema 1). Für diese Verbindung, die ein wichtiges chemotaktisches Agens ist, wurde in mehreren Laboratorien eine Anzahl von Synthesemethoden entwickelt^[78, 115–121]. Unsere Synthese von 53 verlief wie in Schema 11 gezeigt^[87]. Die $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{l}}$ -katalysierte Kupplung von

43 (siehe Schema 9) mit dem Vinylbromid 49, gefolgt von der Bildung eines Allylbromids und der Arbuzov-Reaktion mit Trimethylphosphit ergab das Schlüsselphosphonat 50. Diese Zwischenstufe diente als $\text{C}_1\text{–C}_{10}$ -Fragment für die Synthese von LTB_4 und mehreren Strukturanaloga. Die andere erforderliche Zwischenstufe 51 wurde aus dem (*R*)-Glycidol-THP-Ether 20 durch Epoxidöffnung mit dem Lithioiderivat von 1-Heptin, Silylierung, Abspaltung der THP-Gruppe und Oxidation hergestellt. Die Verknüpfung von 50 und 51 unter basischen Bedingungen lieferte das Grundgerüst 52, das durch Lindlar-Hydrierung und Abspaltung der Schutzgruppen in Leukotrien B_4 53 überführt wurde.

Die acetylenischen LTB_4 -Analoga 54 und 55 (Schema 12) wurden ebenfalls aus der Zwischenstufe 52 hergestellt. Ähn-



Schema 12. Die synthetischen Leukotrien- B_4 -Derivate 54–58.

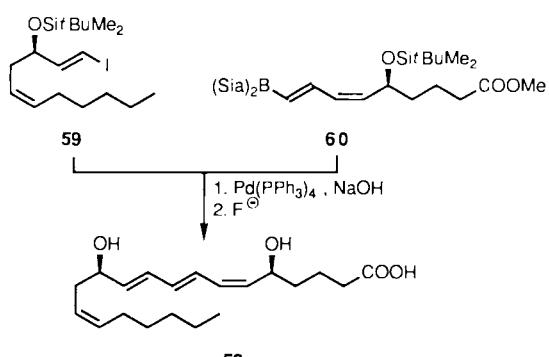


Schema 11. $\text{Pd}^0/\text{Cu}^{\text{l}}$ -katalysierte Totalsynthese von Leukotrien B_4 53. TMEDA = Tetramethylethylendiamin, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

liche Umsetzungen führten zur Ethano-substituierten Verbindung 56 und zu deren Dehydroanaloga. Diese waren Zielverbindungen, weil der Ersatz einer allylischen Methylenegruppe durch einen Cyclopropylrest ein Mittel zur Beeinflussung des normalen Arachidonsäurestoffwechsels ist^[122].

Die ω -Oxidationsprodukte von LTB_4 , 20-Hydroxy- 57 und 20-Carboxyleukotrien B_4 58, werden bei der Verstoffwechselung von LTB_4 durch menschliche Neutrophile gebildet. Sie wurden ebenfalls in enantiomerenreiner Form, ähnlich wie für LTB_4 53 beschrieben, synthetisiert^[88].

Vor wenigen Jahren berichteten Kobayashi et al. über eine sehr einfache Synthese von LTB_4 durch palladiumkatalysierte Verknüpfung des Vinyliodids 59 mit dem Vinylboran 60 (Schema 13)^[123].



Schema 13. Synthese von LTB_4 53 nach Kobayashi et al.; Sia = 1,2-Dimethylpropyl (Siamyl).

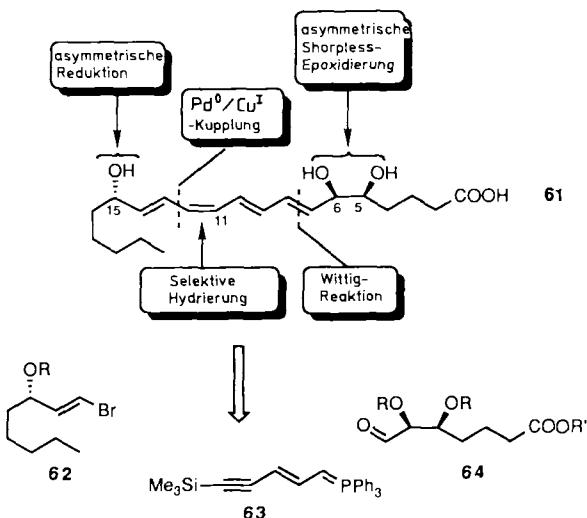
7.5. Synthese von Lipoxinen

Wie in den Abschnitten 2 und 3 beschrieben, wurden die den Lipoxinen zugeordneten Grundstrukturen aus Biosynthese-Überlegungen und Abbaustudien mit biologisch isoliertem Material hergeleitet. Die Zuordnungen waren jedoch unvollständig, da die Konfigurationen an C-6 des Lipoxins A₄ und C-14 des Lipoxins B₄ zunächst aufgrund der begrenzten Mengen an biologisch erhaltenem Material nicht bestimmt werden konnten. Überdies waren die Konfigurationen der Doppelbindungen C-8–C-9 von LXA₄ und C-11–C-12 von LXB₄ unsicher^[7, 8]. Diese stereochemischen Unsicherheiten, die eine Reihe von Stereoisomeren zuließen, erforderten die Entwicklung eines allgemeinen, flexiblen Verfahrens, das jedes dieser Isomere stereoselektiv und zweifelsfrei für vergleichende Untersuchungen untereinander und mit natürlichen Proben sowie für biologische Bewertungen lieferte. Für diesen Zweck erwies sich die von uns entwickelte auf der Pd⁰/Cu^I-Katalyse basierende Strategie als ideal. So konnten wir in der Tat eine große Anzahl isomerer Lipoxin-A₄^[89–93] und Lipoxin-B-Derivate^[92–95] synthetisieren. Die Verfügbarkeit dieser Verbindungen sowie eine Reihe vergleichender Untersuchungen mit natürlichen Materialien, die in den Abschnitten 2 und 3 diskutiert wurden, ermöglichen uns die komplette Aufklärung der Strukturen von LXA₄ und LXB₄ sowie die Identifizierung einiger weiterer natürlich vorkommender LX-Isomere.

Unsere Synthesen dieser Verbindungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. Andere Arbeitskreise haben ebenfalls über Synthesewege für viele dieser Moleküle berichtet^[28, 29, 78b, 124–127].

7.5.1. Synthese von Lipoxin A₄ und seinen Stereoisomeren

Schema 14 zeigt die retrosynthetische Analyse von Lipoxin A₄ 61, die zu den Zwischenstufen 62, 63 und 64 als

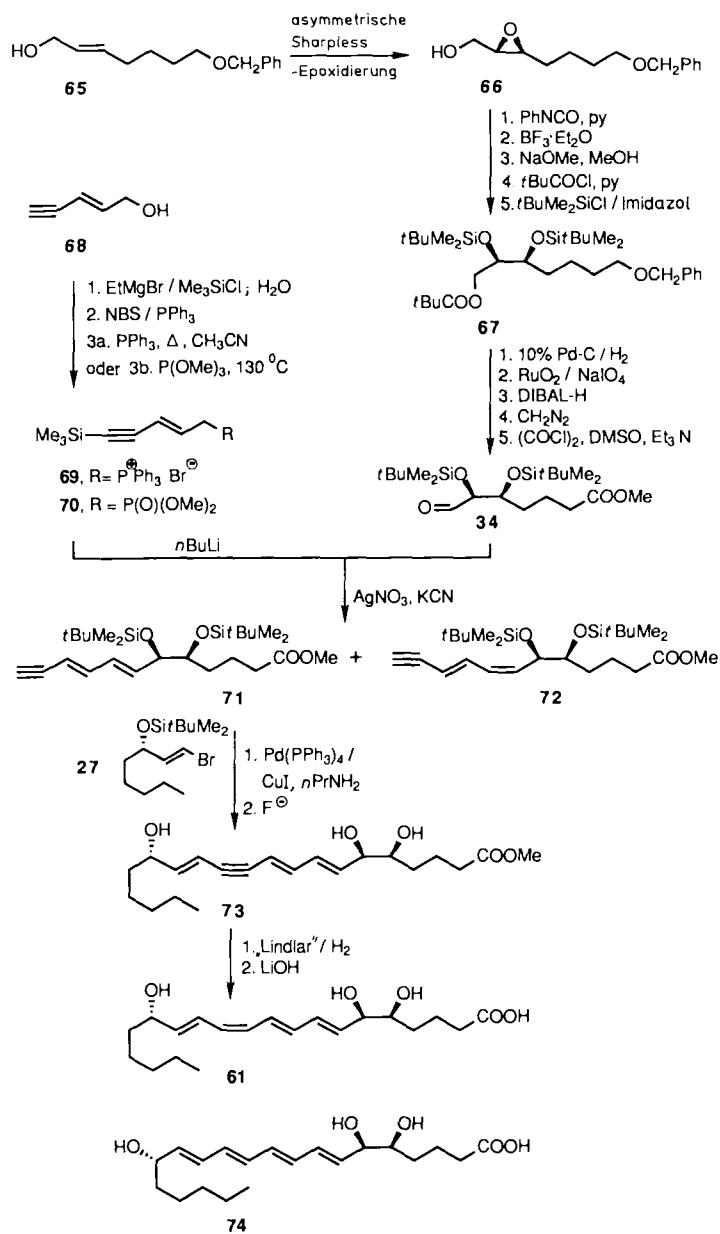


Schema 14. Retrosynthetische Analyse von Lipoxin A₄ 61.

potentielle Ausgangsverbindungen führte^[89]. Wir erwarteten, daß diese sorgfältig geplante Strategie die Bildung sowohl einer *cis*- als auch einer *trans*-Doppelbindung zwischen

C-11 und C-12 der endgültigen Struktur ermöglichen würde. Ferner sollten mit der asymmetrischen Epoxidierung nach Sharpless die vier möglichen Stereoisomere des Fragments 64 durch Variieren der Doppelbindungskonfiguration in der Allylalkoholvorstufe sowie der absoluten Konfiguration des chiralen Hilfsstoffs zugänglich sein.

Die in Schema 15 zusammengefaßte Totalsynthese von (5*S*,6*R*,15*S*)-Lipoxin A₄ 61 und dessen all-*trans*-Isomer 74



Schema 15. Pd⁰/Cu^I-katalysierte Totalsynthese von Lipoxin A₄ 61 und 11-*trans*-LXA₄ 74. DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DMSO = Dimethylsulfoxid.

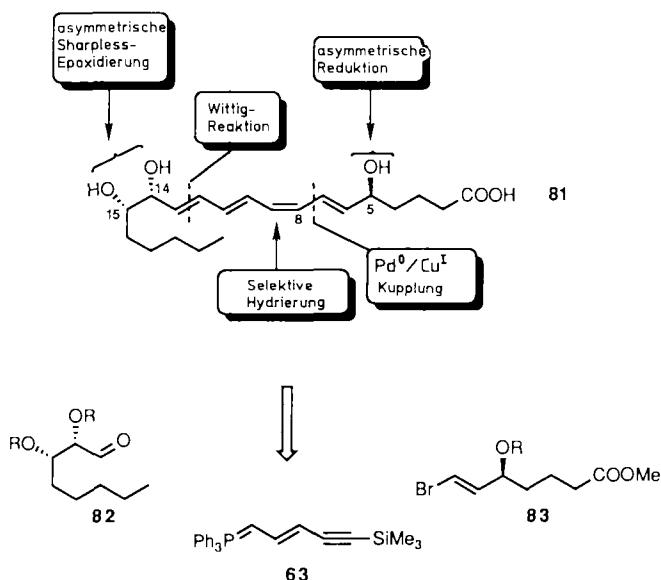
veranschaulicht die Strategie für die Synthese der Lipoxin-A₄-Derivate^[89]. Schema 15 zeigt den Aufbau der erforderlichen Fragmente 34 und 69 bzw. 70 in reiner Form nach bekannten Methoden und beschreibt die Schlüsselverknüpfung sowie abschließende zu den Zielmolekülen führende Reaktionen. Die Kopplung des aus dem Phosphoniumsalz 69 entstehenden Phosphorans mit dem Aldehyd 34 führte in hervorragender Ausbeute (98 %) zu einem Gemisch der (*E*)-

und (*Z*)-Produkte **71** bzw. **72** (Verhältnis ca. 1:1), während die Verknüpfung mit dem Anion des Phosphonats **70** ein niedrigeres *E/Z*-Verhältnis (ca. 1:3) lieferte. Das (*Z*)-Isomer **72** konnte jedoch leicht mit katalytischen Mengen an Iod zur (*E*)-Verbindung **71** isomerisiert werden (Gleichgewichtsgemisch ca. 11:1). Reines **71** wurde dann mit dem Vinylbromid **27** (siehe Schema 9) unter Pd^0/Cu^1 -Katalyse verknüpft, und nach Desilylierung das Lipoxingrundgerüst **73** in exzellenter Gesamtausbeute (80%) erhalten. Diese Verbindung wurde zwar im Gemisch mit dem durch intramolekulare Umesterung gebildeten δ -Lacton erhalten (1:1), jedoch konnte letzteres durch Hydrolyse und Umsetzung mit Diazomethan in **73** umgewandelt werden. Katalytische Hydrierung nach *Lindlar* und Hydrolyse führten von **73** zu Lipoxin A₄ **61**. Das isomere all-*trans*-LXA₄ **74** wurde durch Hydrierung von **73**, gefolgt von Doppelbindungsisomerisierung mit Iod und Esterhydrolyse synthetisiert. Auf ähnliche Weise haben wir auch 19,19,20,20,20-Pentadeuterio-LXA₄ hergestellt^[91], um den quantitativen Nachweis von **61** durch GC-MS-Kopplung zu erleichtern.

Biosynthesestudien mit synthetischem Lipoxinepoxid (siehe Abschnitt 7.5.4) und (15*S*)-HETE offenbarten die Bildung weiterer Verbindungen mit dem Lipoxingrundgerüst (z. B. Trihydroxytetraene). Um die vollständige Charakterisierung dieser Verbindungen zu erleichtern und sie weiteren biologischen Studien zugänglich zu machen, begannen wir, eine Anzahl der Stereoisomere von Lipoxin A₄ zu synthetisieren^[92]. Diese Zielverbindungen behalten die (15*S*)-Konfiguration von LXA₄ bei, unterscheiden sich aber von den ursprünglichen Lipoxinen in der Konfiguration des Tetraensystems sowie an C-5 und/oder C-6. Der Aufbau dieser neuen Lipoxine basierte auf unserer allgemeinen Strategie zur Synthese linearer Eicosanoide, nach der die absoluten Konfigurationen der Stereozentren und der Doppelbindungen vorhersagbar sind. Wie bereits beschrieben, werden diese Synthesen im wesentlichen von der Pd^0/Cu^1 -katalysierten Kupplungsreaktion zwischen Alkinen mit terminaler Dreifachbindung und Vinylhalogeniden gekennzeichnet. Auch die asymmetrische Sharpless-Epoxidierung wurde wieder für den Aufbau der optisch aktiven Diolgruppierungen verwendet. Schema 16 zeigt die synthetisierten Isomere **75–80**.

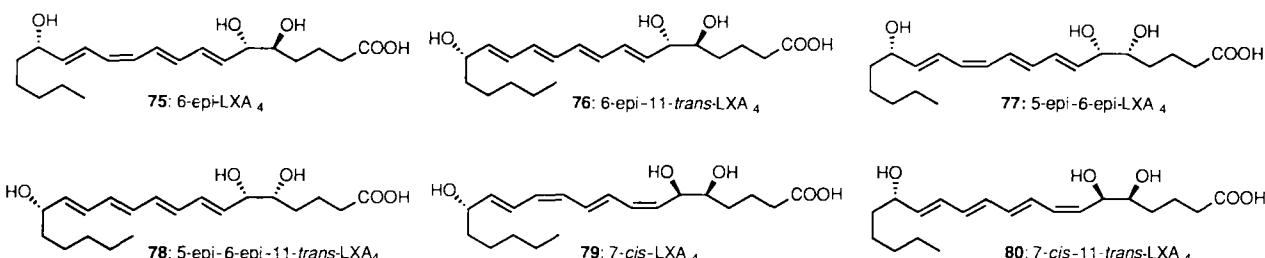
7.5.2. Synthese von Lipoxin B₄ und seinen Stereoisomeren

Nach biogenetischen Überlegungen und Strukturstudien blieben die Konfiguration an C-8–C-9 und die an C-14 in Lipoxin B₄ **81** als Kernpunkte der zu lösenden stereochemischen Fragen übrig. Unsere Strategie für die Totalsynthese dieser Verbindung war daher so angelegt, daß diese Parameter variiert werden konnten^[94, 95]. Schema 17 gibt die ge-



Schema 17. Retrosynthetische Analyse von Lipoxin B₄ **81**.

samte retrosynthetische Analyse dieser Zielverbindung und ihrer Isomere wieder. Die Annahme, daß eine (*8Z*)-leicht zu einer (*8E*)-Doppelbindung isomerisiert werden kann, veranlaßte uns, zunächst die Synthese der (*8Z*)-Isomere in Angriff zu nehmen. Ferner wurde erwartet, daß die asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless die Flexibilität bietet, die zur Synthese der erforderlichen Hydroxyverbindungen wie auch ihrer Isomere notwendig ist. Die gewünschte Konfiguration an C-5 läßt sich durch asymmetrische Reduktion einer Carbonylfunktion sicherstellen, während die (*8Z*)-Konfigura-

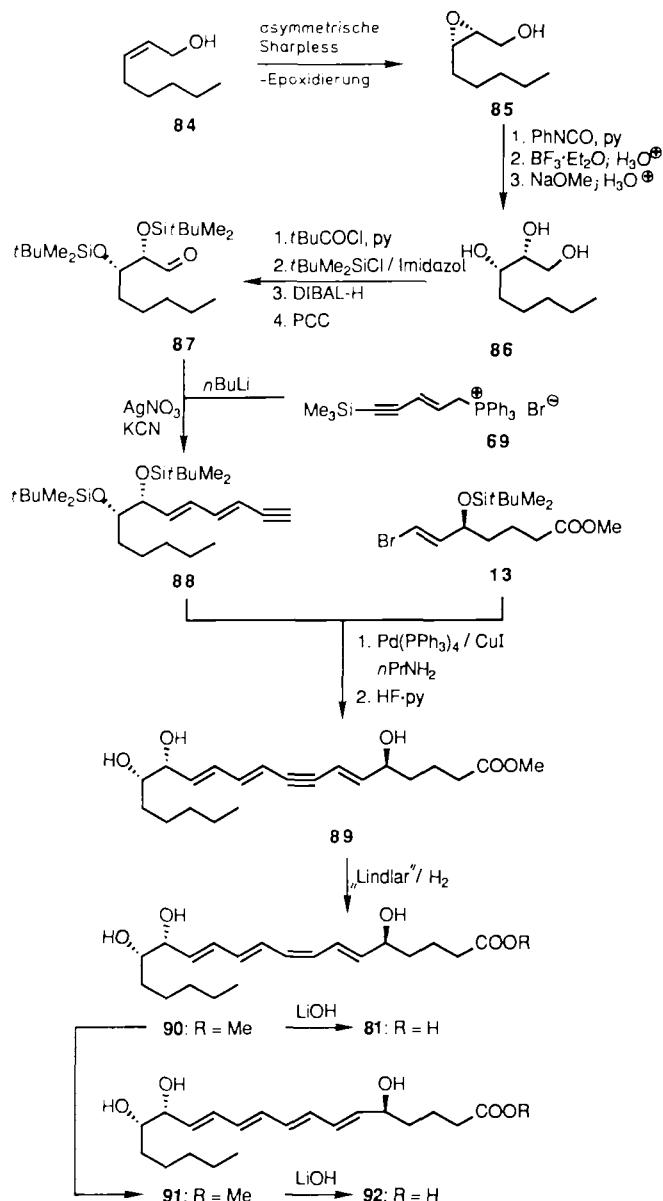


Schema 16. Strukturen der synthetisierten Stereoisomere von Lipoxin A₄ **61**.

Durch Vergleiche dieser Verbindungen mit biologisch entstandenen Material wurde die komplexe Molekülstruktur eines neuen, natürlich vorkommenden Lipoxins A₄, des 7-*cis*-11-*trans*-Lipoxin A₄ **80**, aufgeklärt^[50]. Untersuchungen mit diesen Stereoisomeren lieferten außerdem zusätzliche Belege für einen hohen Grad an Stereospezifität beim Auslösen biologischer Wirkungen durch Lipoxine.

tion durch selektive Reduktion nach *Lindlar* erreicht werden sollte. Die Schlüsselverknüpfungen, die zum Aufbau des Lipoxin-B-Gerüsts herangezogen wurden, basierten – wie schon früher von uns gezeigt – auf Wittig- und Pd^0/Cu^1 -Verfahren.

Die Synthese von Lipoxin B₄ und anderen Verbindungen dieser Reihe^[94, 95] (Schema 18) ging von dem Allylalkohol



Schema 18. Pd⁰/Cu¹-katalysierte Totalsynthese von Lipoxin B₄ 81 und 8-trans-LXB₄ 92. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

84 aus, der nach asymmetrischer Sharpless-Epoxydierung 85 lieferte, das durch Bildung des Urethans und anschließende Umlagerung in das Triol 86 überführt wurde. Durch chemische Standardverfahren wurde 86 in den Aldehyd 87 umgewandelt, der mit dem aus 69 entstehenden Phosphoran unter Bildung des Acetylenderivats 88 und dessen *cis*-Isomer (Ver-

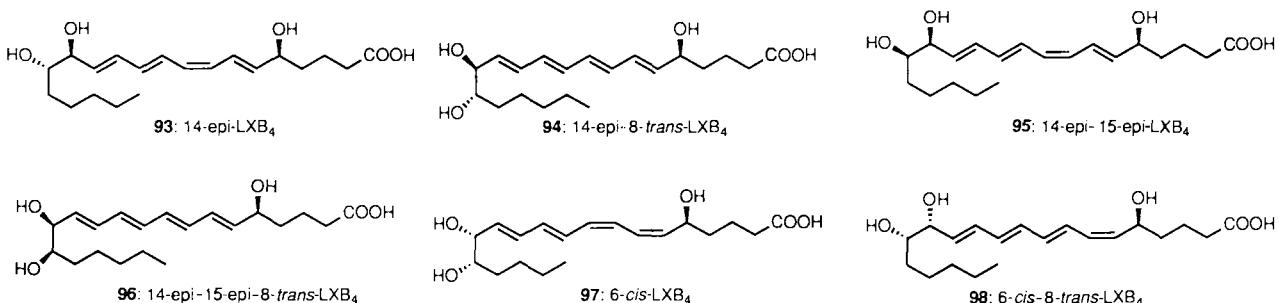
hältnis ca. 1:1) kondensiert wurde. Letzteres wurde durch katalytische Mengen Iod zur *trans*-Verbundung (im Gleichgewicht *trans*:*cis* ≈ 11:1) isomerisiert. 88 und das Vinylbromid 13 wurden dann unter Pd⁰/Cu¹-Katalyse verknüpft. Die Behandlung der entstehenden Verbindung mit HF · py ergab ein Gemisch des LXB-Gerüsts 89 und des entsprechenden δ -Lactons (Verhältnis ca. 2:1), das durch Verseifung und Methylierung mit Diazomethan leicht in 89 überführt wurde. Abschließende Lindlar-Hydrierung von 89 lieferte den Lipoxin-B₄-Methylester 90, aus dem Lipoxin B₄ 81 in hoher Ausbeute (90 %) erhalten wurde. 90 wurde außerdem zum all-*trans*-Lipoxin-B₄-Methylester 91 isomerisiert und dieser zur Carbonsäure 92 (8-*trans*-LXB₄) hydrolysiert.

Wie bereits für LXA₄ in Abschnitt 7.5.1 diskutiert, waren diejenigen Isomere von LXB₄, in denen die (5*S*)-Konfiguration beibehalten, die Konfigurationen der Doppelbindungen und an den anderen Zentren, die Hydroxygruppen tragen, jedoch variiert werden, weitere interessante Zielmoleküle. Daher wurden, ausgehend vom (*E*)-Isomer des Alkohols 84 und unter Verwendung von (+)- oder (-)-Diethyltartrat, die in Schema 19 gezeigten LXB₄-Isomere 93–98 durch Modifikationen der allgemeinen Methode^[95] synthetisiert.

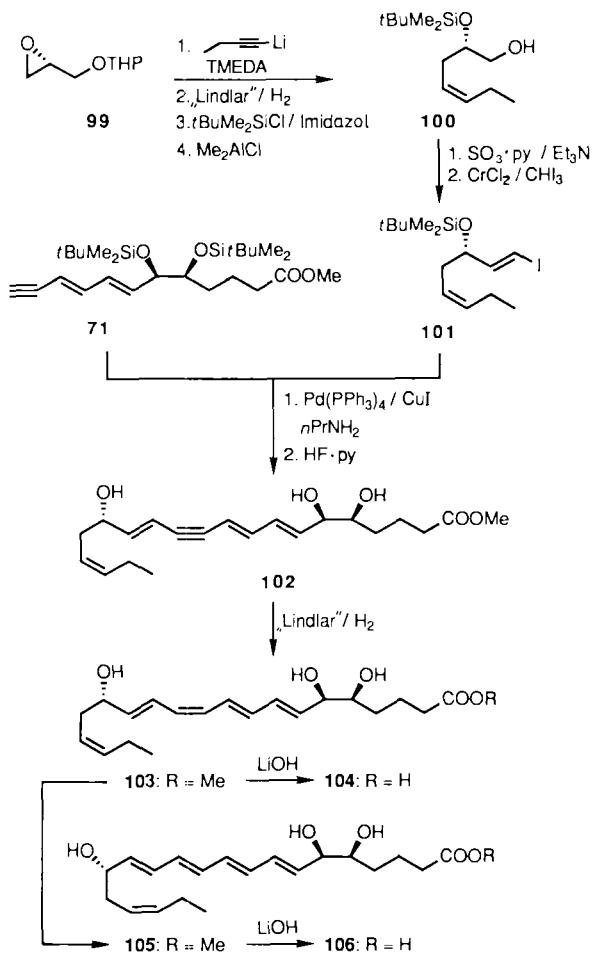
7.5.3. Synthese der Lipoxine A₅ und B₅

Die Isolierung der Lipoxine A₅ (LXA₅, 5,6,15-Trihydroxy-7,9,11,13,17-icosapentaensäure) und B₅ (LXB₅, 5,14,15-Trihydroxy-6,8,10,12,17-icosapentaensäure) durch Wong et al.^[128] veranlaßte uns, eine stereokontrollierte Totalsynthese der vermuteten Isomere (in Analogie zu der von LXA₄ und LXB₄) zu entwerfen und durchzuführen. Die angestrebten Isomere waren (5*S*,6*R*,15*S*)-Trihydroxy-(7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,17*Z*)-icosapentaensäure und (5*S*,14*R*,15*S*)-Trihydroxy-(6*E*,8*Z*,10*E*,12*E*,17*Z*)-icosapentaensäure.

Die Synthesesequenzen basierten auch hier auf der Pd⁰/Cu¹-Methode^[93]. In Schema 20 ist die Synthese von LXA₅, ausgehend von dem leicht zugänglichen (*R*)-Epoxyalkohol 99, zusammengefaßt. Die Umsetzung von 1-Lithiobutin mit 99 in Gegenwart von TMEDA, nachfolgende Lindlar-Hydrierung, Silylierung und Abspaltung der THP-Schutzgruppe ließte das *cis*-Olefin 100 in hoher Gesamtausbeute (65%). Oxidation von 100 und anschließende Reaktion mit CrCl₂/CHI₃^[113] führte zum Vinyliodid 101. Die Verknüpfung von 101 mit dem Acetylenderivat 71 (siehe Schema 15) unter Pd⁰/Cu¹-Katalyse ergab nach Behandlung mit HF · py ein Gemisch aus dem 11,12-Didehydrolipoxin-A₅-Methylester 102 und dem entsprechenden δ -Lacton. Letzteres wurde durch Reaktion mit Methanol und Triethylamin in 102 überführt.



Schema 19. Strukturen der synthetisierten Stereoisomere von Lipoxin B₄ 81.



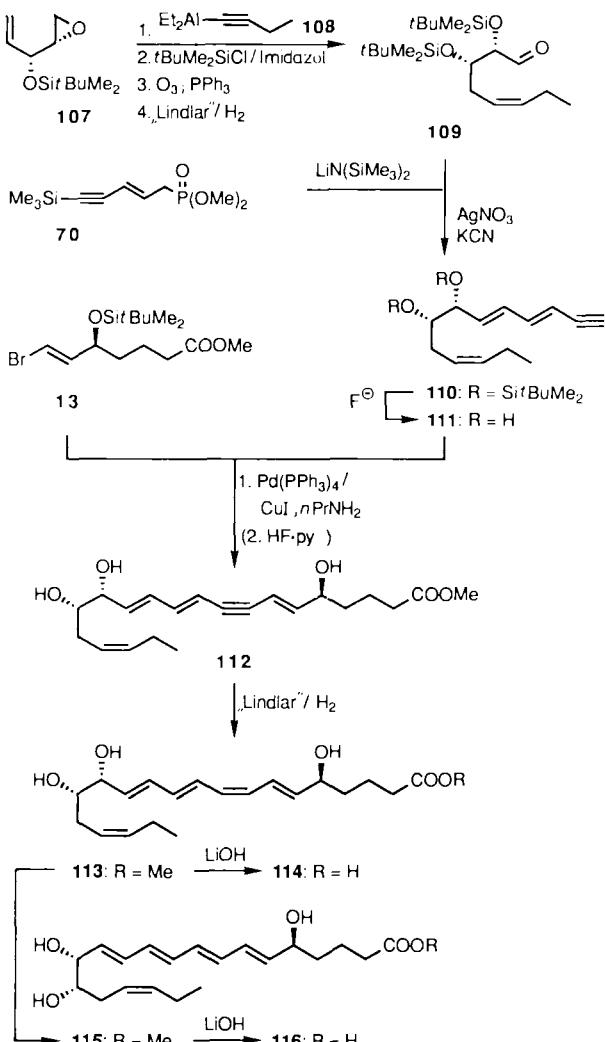
Schema 20. Pd^0/Cu^1 -katalysierte Totalsynthese von Lipoxin A₅, 104 und 11-*trans*-LXA₅, 106.

Selektive Hydrierung von 102 unter Lindlar-Katalyse ergab den Lipoxin-A₅-Methylester 103 sowie geringe Mengen des 11-*trans*-Isomers 105. Verbindung 103 isomerisierte bei Raumtemperatur langsam zum *trans*-Isomer 105, ein Vorgang, der durch katalytische Mengen an Iod beschleunigt wurde. Alkalische Hydrolyse von 103 und 105 führte zu Lipoxin A₅ 104 bzw. dessen 11-*trans*-Isomer 106.

Die Synthese von Lipoxin B₅ 114^[93] (Schema 21) verwendete als leicht zugängliche Ausgangsmaterialien das Epoxid 107, das Phosphonat 70 und das Vinylbromid 13. Die Umsetzungen verliefen größtenteils analog den für LX A₅ und LXB₄ beschriebenen mit folgenden drei Schlüsselreaktionen: Epoxidöffnung von 107 mit 108, Kondensation des Phosphonats 70 mit 109 und Pd^0/Cu^1 -katalysierte Verknüpfung von 110 (oder 111) mit 13 zur Verbindung 112. Der Ester 113 und daraus LXB₅ 114 wurden wie üblich erhalten. Das entsprechende 8-*trans*-LXB₅ 116 wurde ebenfalls aus 113 durch Isomerisierung und alkalische Hydrolyse über 115 hergestellt.

7.5.4. Synthese des 5,6-Epoxytetraens, der Biosynthesevorstufe von Lipoxin A₄ und B₄, und seines 5,6-Methanoanalogons

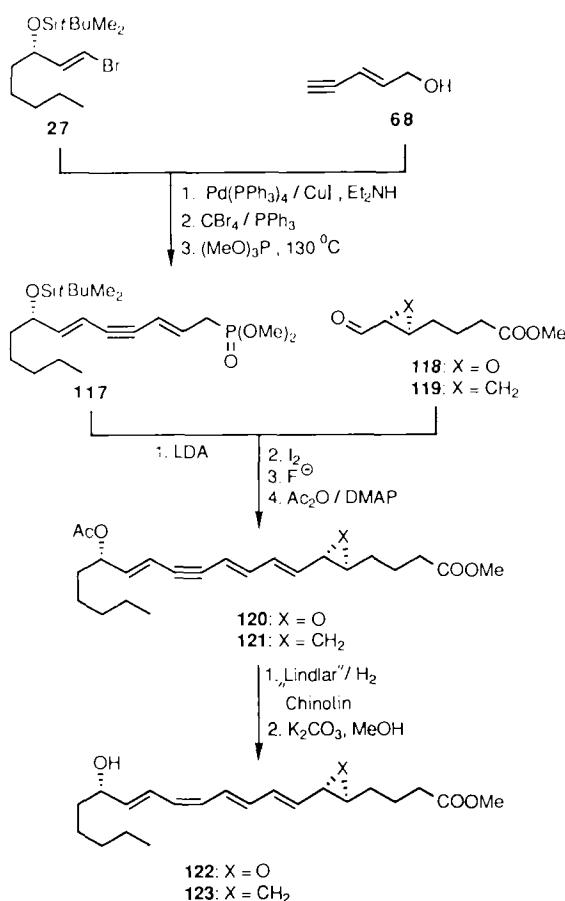
Die These, daß (15*S*)-Hydroxy-(5*S*,6*S*)-epoxy-(7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*)icosatetraensäure eine Vorstufe der Lipoxine A₄



Schema 21. Pd^0/Cu^1 -katalysierte Totalsynthese von Lipoxin B₅, 114 und 8-*trans*-LXB₅, 116.

und B₄ ist, machten diese Verbindung (siehe Schema 2) als Syntheseziel interessant. Schema 22 gibt die Synthese von 122, dem Methylester dieses Epoxids, in enantiomerenreiner Form wieder^[90]. Die Pd^0/Cu^1 -katalysierte Kupplung des Vinylbromids 27 (siehe Schema 9) mit dem ω -Alkinol 68 verlief glatt und ergab nach Bromierung und Phosphonatbildung die Schlüsselverbindung 117. Kondensation des Lithioderivats von 117 mit dem Aldehyd 118 lieferte die (7*E*) - und (7*Z*)-Isomere des Produkts als 3:1-Gemisch, das durch Behandlung mit katalytischen Mengen an Iod in ein 9:1-Gemisch überführt wurde. Die bei der Reduktion der C≡C-Gruppe dieses Produkts auftretenden Schwierigkeiten erforderten einen Austausch der Silylschutzgruppe gegen einen Acetylrest zur Verbindung 120. Die Umsetzung von gereinigtem 120 zur Zielverbindung 122 gelang durch Lindlar-Hydrierung in Gegenwart von Chinolin und nachfolgende Desacetylierung. Andere Arbeitskreise haben ebenfalls über Synthesen von 122 berichtet^[30, 43]. Dieses labile Epoxid kann mit Spuren von Triethylamin in Benzol bei -40°C mehrere Tage aufbewahrt werden, so daß es direkt für biogenetische Untersuchungen eingesetzt werden konnte. Dabei wurde tatsächlich nachgewiesen^[26], daß diese Verbindung als Vorstufe für enzymatisch gebildetes LXA₄ und LXB₄ dienen kann.

Um die enzymatische Umwandlung von **122** selektiv zu hemmen, wie wir es bereits früher für Leukotrien A₄ gezeigt hatten^[129], war das Methanoanalogon **123** (Schema 22), das anstelle der labilen Epoxid- eine stabile Cyclopropylgruppe enthält, ebenfalls unser Syntheseziel. Diese Verbindung wurde auf ähnlichem Weg aus dem enantiomerenreinen Aldehyd **119** über die Zwischenstufe **121** hergestellt (Schema 22)^[90].



Schema 22. Pd^0/Cu^1 -katalysierte Totalsynthese des Lipoxygenepoxid-Methylesters **122** und seines 5,6-Methanoanalogons **123**. DMAP = Dimethylaminopyridin.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Untersuchungen über die Hauptwirkungen von Lipoxygenasen auf Arachidonsäure führten zur Entdeckung der Lipoxine, einer neuen Klasse biologisch aktiver Eicosanoide. Der erste Schritt zu diesen Trihydroxytetraenderivaten ist die Lipoxygenierung an C-15 oder an C-5. Die Verbindungen treten in zwei unterschiedlichen Substitutionsmustern auf, die Lipoxine A bzw. Lipoxine B genannt werden. Es stellte sich heraus, daß viele Zelltypen und Enzymsysteme diese Biomoleküle produzieren. Die vollständige stereochemische Charakterisierung der auf natürlichem Weg entstandenen Lipoxine gelang durch Vergleiche mit synthetisch hergestelltem Material.

Um alle erforderlichen Verbindungen isomerienrein zu erhalten, wurde eine allgemeine Synthesestrategie entwickelt, deren Schlüsselschritt die Pd^0/Cu^1 -katalysierte Verknüpfung von Vinylhalogeniden mit Acetylderivaten ist. Nachfol-

gende Lindlar-Hydrierung liefert das ungewöhnliche (*E,Z*)-Diensystem, das einer Vielzahl acyclischer Eicosanoide gemeinsam ist. Da der labile (*Z*)-Olefin-Teil erst im Endstadium der Synthese unter neutralen Bedingungen gebildet wird, wurde es möglich, die gewünschten konjugierten Diensysteme dieser säure- und baseempfindlichen Moleküle nicht nur zu erzeugen, sondern auch zu erhalten. Eine Alternativstrategie über die Pd^0/Tl^1 -katalysierte Kupplung von Vinylboranen und Vinylhalogeniden liefert direkt das konjugierte System.

Die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens zeigten wir nicht nur mit der Synthese von Lipoxinen und vielen ihrer Isomere, sondern auch mit der von mehreren natürlichen und nichtnatürlichen Hydroxy- (HETE) und Dihydroxyderivaten (DiHETE) einschließlich Leukotriens B₄. Weitere Anwendungen dieser Methode zur Synthese anderer acyclischer Eicosanoidsysteme, einschließlich einer großen Zahl von Strukturanaloga für biologische Beurteilungen, sind vorstellbar.

Die Entdeckung der Lipoxine und die Verfügbarkeit einer Vielzahl synthetischer Materialien führten zu umfassenden Untersuchungen über Biosynthese und biologische Wirkungen dieser Verbindungen. Das Fehlen aller erforderlichen Enzyme in einigen Zelltypen weist auf eine Beteiligung von Zell-Zell-Wechselwirkungen hin. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet haben einige auffallende biologische Wirkungen dieser Lipoxine aufgedeckt, die auf eine regulatorische Rolle bei der Biosynthese und der Wirkung anderer Eicosanoide, einschließlich der Leukotriene und Cyclooxygenaseprodukte, schließen lassen. So sind Lipoxine möglicherweise an Zellreaktionen, die im Verlauf von Entzündungen und anderen immunologisch verwandten Prozessen auftreten, beteiligt. Diese neuen, von Arachidonsäure abstammenden Metaboliten sind damit zugleich ein weiteres selbstregulierendes Element der bemerkenswerten Eicosanoidkaskade.

Herrn Professor B. Samuelsson und unseren vielen Mitarbeitern an diesem Projekt, deren Namen in den Literaturangaben enthalten sind, danken wir für ihre wertvollen Beiträge. Die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit durch die National Institutes of Health, die Firmen Merck Sharp & Dohme und Smith Kline & French sowie die Camille & Henry Dreyfus Foundation (K. C. N.), das PEW Scholar Program in the Biomedical Sciences und der American Heart Association (C. N. S.) wird dankbar anerkannt.

Ein eingegangen am 2. August 1990 [A 832]
Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

- [1] S. Bergström, *Angew. Chem.* 95 (1983) 865; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 858.
- [2] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* 95 (1983) 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 805.
- [3] J. R. Vane, *Angew. Chem.* 95 (1983) 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 741.
- [4] a) B. Samuelsson, *Angew. Chem.* 94 (1982) 881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 902; b) *Science* 220 (1983) 568.
- [5] Einige neuere Übersichten: a) A. L. Willis (Hrsg.): *Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids*, Vols. IA, IB, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1987; b) P. B. Curtis-Prior (Hrsg.): *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1988; c) *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, New York (seit 1976).
- [6] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* 90 (1978) 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 293.
- [7] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118 (1984) 943.

- [8] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 5335.
- [9] B. Samuelsson, S.-E. Dahlén, J. Lindgren, C. A. Rouzer, C. N. Serhan, *Science* 237 (1987) 1171.
- [10] K. F. Badr, D. K. DeBoer, M. Schwartzberg, C. N. Serhan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 3438.
- [11] P. Hedqvist, J. Raud, U. Palmertz, J. Haeggström, K. C. Nicolaou, S. E. Dahlén, *Acta Physiol. Scand.* 137 (1989) 571.
- [12] T. H. Lee, C. E. Horton, A. U. Kyan, D. Haskard, A. E. G. Crea, B. W. Spur, *Clin. Sci.* 77 (1989) 195.
- [13] B. M. Grandordy, H. Lacroix, E. Mavoungou, S. Krilis, A. E. G. Crea, B. W. Spur, T. H. Lee, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 167 (1990) 1022.
- [14] T. H. Lee, A. E. G. Crea, V. Gant, B. W. Spur, B. E. Marron, K. C. Nicolaou, E. Reardon, M. Brezinski, C. N. Serhan, *Am. Rev. Respir. Dis.* 141 (1990) 1453.
- [15] J. A. Lindgren, C. Edenius, D. Steinhilber, A. Anggard, J. Palmblad, *Proc. 7th Int. Conf. Prostaglandins Relat. Compd.* (Florenz 1990), S. 188.
- [16] L. Stenke, B. Nasman-Glaser, J. A. Lindgren, *Proc. 7th Int. Conf. Prostaglandins Relat. Compd.* (Florenz 1990), S. 7.
- [17] P. Borgeat, L. de Fruteau, J. Maclof, *Biochem. Pharmacol.* 32 (1983) 381.
- [18] C. N. Serhan, U. Lundberg, G. Weissmann, B. Samuelsson, *Prostaglandins* 27 (1984) 563.
- [19] M. Hamberg, P. Hedqvist, K. Radegen, *Acta Physiol. Scand.* 110 (1980) 219.
- [20] J. J. Murray, A. B. Tonnel, A. R. Brash, L. J. Roverts, P. Gosset, R. Workman, A. Capron, J. A. Oates, *N. Engl. J. Med.* 315 (1986) 800.
- [21] P. Needleman, J. Turk, B. A. Jakschik, A. R. Morrison, J. B. Lefkowith, *Annu. Rev. Biochem.* 55 (1986) 69.
- [22] C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, C. A. Veale, S.-E. Dahlén, T. J. Puustinen, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 16340.
- [23] C. N. Serhan, P. Y.-K. Wong, B. Samuelsson, *Prostaglandins* 34 (1987) 201.
- [24] C. N. Serhan, P. Fahlstadius, S.-E. Dahlén, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 15 (1985) 163.
- [25] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, J. Morris, D. G. Wishka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 1983.
- [26] T. Puustinen, S. E. Webber, K. C. Nicolaou, J. Haeggström, C. N. Serhan, B. Samuelsson, *FEBS Lett.* 207 (1986) 127.
- [27] U. Ramstedt, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, H. Wigzell, B. Samuelsson, *J. Immunol.* 138 (1987) 266.
- [28] B. J. Fitzsimmons, J. Adams, J. F. Evans, Y. Leblanc, J. Rokach, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 13008.
- [29] J. Adams, B. J. Fitzsimmons, Y. Girard, Y. Leblanc, J. F. Evans, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 464.
- [30] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5173.
- [31] H. Kühn, R. Weisner, H. Stender, *FEBS Lett.* 177 (1984) 255.
- [32] C. N. Serhan, *Biochim. Biophys. Acta* 1004 (1989) 158.
- [33] H. Kühn, R. Weisner, L. Alder, T. Schewe, H. Stender, *FEBS Lett.* 208 (1986) 248.
- [34] H. Kühn, R. Weisner, L. Alder, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, A. R. Brash, *Eur. J. Biochem.* 169 (1987) 593.
- [35] N. Ueda, S. Yamamoto, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 144 (1987) 996.
- [36] N. Ueda, C. Yokoyama, S. Yamamoto, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, J. A. Oates, A. R. Brash, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 149 (1987) 1063.
- [37] H.-Y. Ho, P. Y.-K. Wong, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 19 (1989) 137.
- [38] C. C. Reddy, J. Whelan, M. K. Rao, P. Reddanna, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 19 (1989) 132.
- [39] C. N. Serhan, K.-A. Sheppard, S. Fiore, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 20 (1990) 54.
- [40] C. N. Serhan, K.-A. Sheppard, *J. Clin. Invest.* 85 (1990) 772.
- [41] C. Edénius, J. Haeggström, J. Å. Lindgren, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157 (1988) 801.
- [42] R. Garrick, S.-Y. Shen, S. Ogunc, P. Y.-K. Wong, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 162 (1989) 626.
- [43] Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, N. Ueda, S. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3449.
- [44] P. Y.-K. Wong, B. Spur, A. Hirai, Y. T. Yoshida, B. K. Lam, *Fed. Proc.* 45 (1986) 927A.
- [45] B. K. Lam, C. N. Serhan, B. Samuelsson, P. Y.-K. Wong, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 144 (1987) 123.
- [46] C. N. Serhan, U. Hirsch, J. Palmblad, B. Samuelsson, *FEBS Lett.* 217 (1987) 242.
- [47] D. Steinhilber, H. J. Roth, *FEBS Lett.* 259 (1989) 168.
- [48] T. R. Pettitt, A. F. Rowley, C. J. Secombes, *FEBS Lett.* 1 (1989) 168.
- [49] A. J. Marcus, M. J. Broekman, L. B. Safier, H. L. Ullman, N. Islam, C. N. Serhan, L. E. Rutherford, H. M. Korchak, G. Weissmann, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 109 (1982) 130.
- [50] K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, S.-E. Dahlén, B. Samuelsson, C. N. Serhan, *Biochim. Biophys. Acta* 1003 (1989) 44.
- [51] P. Walstra, J. Verhagen, M. A. Vermeer, J. P. M. Klerks, G. A. Veldink, J. F. G. Vliegenthart, *FEBS Lett.* 228 (1988) 167.
- [52] S. J. Kim, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150 (1988) 870.
- [53] C. F. Ng, B. K. Lam, K. A. Pritchard, M. B. Stemerman, P. Hejny, P. Y.-K. Wong, *Biochim. Biophys. Acta* 1004 (1989) 332.
- [54] S. C. Lazarus, E. Zocca, *FASEB J.* 2 (1988) A 409.
- [55] S.-E. Dahlén, J. Raud, C. N. Serhan, J. Björk, B. Samuelsson, *Acta Physiol. Scand.* 130 (1987) 643.
- [56] K. F. Badr, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 145 (1987) 408.
- [57] K. F. Badr, D. K. DeBoer, M. Schwartzberg, C. N. Serhan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 3438.
- [58] D. W. Busija, W. Armstead, C. W. Leffler, R. Mirro, *Am. J. Physiol.* 256 (1989) 468.
- [59] G. Feuerstein, A.-L. Siren, *FEBS Lett.* 232 (1988) 51.
- [60] P. Hedqvist, J. Raud, U. Palmertz, J. Haeggstroem, K. C. Nicolaou, S.-E. Dahlén, *Acta Physiol. Scand.* 137 (1989) 571.
- [61] S.-E. Dahlén, C. A. Veale, S. E. Webber, B. E. Marron, K. C. Nicolaou, C. N. Serhan, *Agents Actions* 26 (1989) 93.
- [62] C. A. J. Jacques, B. W. Spur, A. E. G. Crea, T. H. Lee, *Br. J. Pharmacol.* 95 (1988) 562.
- [63] J.-P. Cristol, P. Sirois, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 59 (1988) 423.
- [64] A. M. Lefer, G. L. Stahl, D. J. Lefer, M. E. Brezinski, K. C. Nicolaou, C. A. Veale, Y. Abe, J. B. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 8340.
- [65] J. Palmblad, H. Gyllenhammar, B. Ringertz, C. N. Serhan, B. Samuelsson, K. C. Nicolaou, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 145 (1987) 168.
- [66] T. H. Lee, C. E. Horton, U. Kyan-Aung, D. Haskard, A. E. G. Crea, B. W. Spur, *Clin. Sci.* 77 (1989) 195.
- [67] T. H. Lee, B. Grandordy, C. E. Horton, A. E. G. Crea, B. W. Spur, *FASEB J.* 3 (1989) A 1277.
- [68] S. Nigam, S. Fiore, F. W. Luscinskas, C. N. Serhan, *J. Cell. Physiol.* 143 (1990) 512.
- [69] C. N. Serhan, E. Reardon, *Free Radical Res. Commun.* 7 (1989) 341.
- [70] F. W. Luscinskas, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, C. A. Veale, M. A. Gimbrone, Jr., C. N. Serhan, *Biochem. Pharmacol.* 39 (1990) 355.
- [71] Siehe [27].
- [72] G. K. Popov, A. S. Nekrasov, A. L. Khshivo, A. G. Pochinskii, V. Z. Lankin, A. M. Vikhert, *Byull. Eksp. Biol. Med.* 107 (1989) 80; *Chem. Abstr.* 110 (1989) 133358j.
- [73] A. Hansson, C. N. Serhan, J. Haeggström, M. Ingelman-Sundberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 134 (1986) 1215.
- [74] M. S. Shearman, Z. Naor, K. Sekiguchi, A. Kishimoto, Y. Nishizuka, *FEBS Lett.* 243 (1989) 177.
- [75] T. L. Walden, Jr., *J. Radiat. Res.* 29 (1988) 255.
- [76] E. Wikström, P. Westlund, K. C. Nicolaou, S.-E. Dahlén, *Agents Actions* 26 (1989) 90.
- [77] M. E. Brezinski, M. A. Gimbrone, Jr., K. C. Nicolaou, C. N. Serhan, *FEBS Lett.* 245 (1989) 167.
- [78] a) E. J. Corey, D. A. Clark, A. Marfat in L. W. Chakrin, D. M. Bailey (Hrsg): *The Leukotrienes: Chemistry and Biology*, Academic Press, Orlando, FL, USA 1984, S. 13; b) J. G. Atkinson, J. Rokach in A. L. Willis (Hrsg.): *Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, Vol. I*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1987, S. 175; c) J. Rokach, Y. Guindon, R. N. Young, J. Adams, J. G. Atkinson, *Total Synth. Nat. Prod.* 7 (1988) 141.
- [79] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hogihira, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467; b) V. Ratovelomanana, G. Linstrumelle, *Synth. Commun.* 11 (1981) 917.
- [80] a) N. Miyaura, Y. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3437; b) N. Miyaura, H. Sugino, A. Suzuki, *ibid.* 22 (1981) 127; c) N. Miyaura, K. Yamada, H. Sugino, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 972.
- [81] J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4756.
- [82] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, I. M. Taffer, R. E. Zipkin, *Synthesis* 1986, 344.
- [83] K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, Y. Abe, *Synthesis* 1989, 898.
- [84] K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, E. M. Elisseeou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1580.
- [85] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5734.
- [86] K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, J. M. Palazon, R. A. Spanevello, *Angew. Chem.* 101 (1989) 621; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 587.
- [87] K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, R. E. Dolle, B. D. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3548.
- [88] K. C. Nicolaou, Y. S. Chung, P. Hernandez, I. M. Taffer, R. E. Zipkin, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1881.
- [89] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7515.
- [90] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1816.
- [91] B. E. Marron, R. A. Spanevello, M. E. Elisseeou, C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5522.
- [92] K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, C. N. Serhan, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5527.
- [93] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Y. Ramphal, Y. Abe, *Angew. Chem.* 99 (1987) 1077; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 1019.
- [94] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 297.
- [95] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* 1986, 453.

- [96] A. A. Spector, J. A. Gordon, S. A. Moore, *Prog. Lipid Res.* 27 (1988) 271.
 [97] J. E. Baldwin, N. V. Reed, E. J. Thomas, *Tetrahedron* 37 (*supplement 1*) (1981) 263.
 [98] E. J. Corey, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 299.
 [99] J. Rokach, Y. Guindon, R. Zamboni, C. K. Lau, Y. Girard, M. Larue, R. A. Perry, J. G. Atkinson, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 999.
 [100] B. P. Gunn, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2869.
 [101] E. J. Corey, J. O. Albright, A. E. Barton, S. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1433, 1435.
 [102] J. Rokach, J. Adams, R. Perry, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5185.
 [103] Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, J. Adams, F. Perez, J. Rokach, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 789.
 [104] S. Manna, J. Viala, P. Yadagri, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2679.
 [105] T. Shimazaki, Y. Kobayashi, F. Sato, *Chem. Lett.* 1988, 1785.
 [106] I. M. Taffer, R. E. Zipkin, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6543.
 [107] S. W. Djuric, J. M. Miyashiro, T. D. Penning, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3459.
 [108] a) E. J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1942; b) E. J. Corey, K. Kyler, N. Raju, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5115.
 [109] B. P. Gunn, D. W. Brooks, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4417.
 [110] K. C. Nicolaou, N. A. Stylianides, J. Y. Ramphal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 2131.
 [111] J. Baldwin, D. I. Davies, L. Hughes, N. J. A. Gutteridge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 115.
 [112] E. J. Corey, A. Marfat, J. R. Falck, J. O. Albright, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1433.
 [113] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7408.
 [114] B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3043.
 [115] a) E. J. Corey, A. Marfat, G. Gotto, F. Friron, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7984; b) E. J. Corey, P. B. Hopkins, J. E. Munroe, A. Marfat, S. Hashimoto, *ibid.* 102 (1980) 7986; c) E. J. Corey, A. Marfat, J. Munroe, K. S. Kim, P. B. Hopkins, F. Brion, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1077; d) E. J. Corey, A. Marfat, D. J. Hoover, *ibid.* 22 (1981) 1587.
 [116] a) R. Zamboni, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2631; b) Y. Guindon, R. Zamboni, C. K. Lau, J. Rokach, *ibid.* 23 (1982) 739; c) Y. Guindon, D. Delorme, C. K. Lau, R. Zamboni, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 267.
 [117] a) Y. Le Merrer, C. Gravier, D. Micas-Languin, J. C. Despezay, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4161; b) Y. Le Merrer, C. Gravier-Pelletier, D. Micas-Languin, F. Mestre, A. Dureault, J. C. Despezay, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2409.
 [118] L. S. Mills, P. C. North, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 409.
 [119] C. Fuganti, S. Servi, C. Zirotti, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5285.
 [120] H. G. Davies, S. M. Roberts, B. J. Wakerfield, J. A. Winders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1166.
 [121] C. Q. Han, D. DiTullio, Y. F. Wang, C. J. Sih, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1253.
 [122] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, W. S. Li, T. Ladduwahetty, J. L. Randall, S. E. Webber, P. E. Hernandez, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5400, 5403; b) J. B. Smith, D. M. Roth, A. M. Lefer, N. A. Petasis, K. C. Nicolaou, *Prostaglandins* 29 (1985) 765.
 [123] Y. Kobayashi, T. Shimazaki, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5849.
 [124] a) E. J. Corey, W. Su, M. B. Cleaver, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 4181; b) E. J. Corey, W. Su, *ibid.* 26 (1985) 281; c) E. J. Corey, M. M. Mehrotra, W. Su, *ibid.* 26 (1985) 1919.
 [125] a) J. Adams, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4713; b) Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, J. Adams, J. Rokach, *ibid.* 26 (1985) 1399; c) B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *ibid.* 26 (1985) 3939.
 [126] Y. Kobayashi, N. Kato, T. Shimazaki, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6297.
 [127] J. Morris, D. G. Wishka, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 16 (1986) 99; *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 803.
 [128] P. Y. K. Wong, R. Hughes, B. Lam, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126 (1985) 763.
 [129] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, S. P. Seitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1195; b) Y. Koshishara, S. Murota, N. A. Petasis, K. C. Nicolaou, *FEBS Lett.* 143 (1982) 13.

VCH-Register-Bibliothek

Die elektronische Version des Registers können Sie auf allen MS-DOS-fähigen PC's lesen. Sie wird mit dem Recherche-Modul der bewährten Literaturverwaltung VCH-Biblio vertrieben.

Die "Angewandte" elektronisch im Griff

Sie können das Jahresregister der "Angewandten Chemie" jetzt auch auf Disketten im 5 1/4-Zoll- und 3 1/2-Zoll- Format bestellen.

Es sind jährliche up-dates vorgesehen. Ihr Disketten-Register wird immer umfangreicher, ohne daß der Suchaufwand zunimmt.

Preis 1991: DM 34,- plus Versandkosten.
Lieferbar ab Februar 1991.

Richten Sie Ihre Bestellung bitte an:

VCH
Software und Datenbanken
Postfach 101161
D-6940 Weinheim
Telefon 0 6201/602-271

