

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorbemerkungen und Abkürzungen	13
1.1.	Vorbemerkungen.....	13
1.2.	Abkürzungen	13
2.	Kurzzusammenfassung	16
3.	Summary	17
3.1.	Indroduction	17
3.2.	Results.....	18
3.2.1.	Syntheses of propargylic ketones	18
3.2.2.	Syntheses of propargylic alcohols	19
3.2.3.	Enzymatic Reduction	20
3.2.3.1.	Optimisations	20
3.2.4.	Applications	23
4.	Einleitung und Aufgabenstellung	32
4.1.	Einleitung	32
4.2.	Aufgabenstellung	36
5.	Kenntnisstand	40
5.1.	Propargylalkohole	40
5.2.	Vorkommen und Anwendungen	40
5.3.	Synthesemöglichkeiten.....	44
5.3.1.	Addition an Aldehyde	44
5.3.2.	Reduktion der Alkinone	47
5.3.2.1.	Chemische Reduktion	47
5.3.2.1.1.	Reduktion mit komplexen Aluminiumhydriden.....	47
5.3.2.1.2.	Reduktion mit Boranen	48
5.3.2.1.3.	Transferhydrierungen.....	51
5.3.2.2.	Enzymatische Reduktion	52
5.3.2.2.1.	Historie der Enzymforschung	53
5.3.2.2.2.	Aufbau und Funktion	54
5.3.2.2.3.	Cofaktorregenerierung	54
5.3.2.2.4.	Mechanistische Aspekte der Enzymspezifität.....	58
5.3.2.2.5.	Enzyme in der organischen Chemie.....	61
5.3.2.2.6.	Bekannte ADH-Reduktionen mit Alkinonen.....	62
5.3.3.	Synthese der Alkinone	64
5.3.3.1.	Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen	65
5.3.3.1.1.	<i>Sonogashira</i> -Kreuzkupplung.....	66
5.4.	Prostaglandine	68
5.4.1.	Einleitung	68

5.4.2.	Struktur und Nomenklatur	69
5.4.3.	Biosynthese der Eicosanoide	70
5.4.4.	Physiologische Bedeutung von Prostaglandinen	71
5.4.5.	Synthese von Prostaglandinen	72
5.4.5.1.	Bekannte Synthesen.....	72
5.4.5.1.1.	Hydroxycyclopentenon-Einheit	76
5.4.6.	Dinoprost	80
5.4.6.1.	Bekannte Synthesen.....	80
5.4.7.	Travoprost.....	82
5.4.7.1.	Bekannte Synthesen.....	82
6.	Eigene Ergebnisse	87
6.1.	Allgemeines	87
6.2.	Synthese der propargylischen Ketone	88
6.2.1.	<i>Sonogashira</i> -Kreuzkupplung.....	89
6.2.2.	<i>Lewis</i> säure-katalysierte Acylierung	91
6.2.3.	Oxidation	91
6.2.4.	Synthese der terminalen propargylischen Ketone.....	93
6.3.	Chemische Reduktionen	94
6.3.1.	Allgemeines	94
6.3.2.	<i>Luche</i> -Reduktion.....	94
6.3.3.	<i>CBS</i> -Reduktion	96
6.3.4.	Etablierung der Analytik	98
6.4.	Enzymatische Reduktionen.....	102
6.4.1.	Allgemeines	102
6.4.1.	Aktivitätstest	103
6.4.2.	Enzymatische Umsetzung im analytischen Maßstab.....	106
6.4.3.	Selektivitätstest mittels HPLC-CD	112
6.4.3.1.	Spezieller Kenntnisstand	112
6.4.3.2.	Ergebnisse.....	113
6.4.4.	Optimierungen	119
6.4.4.1.	Einfluss des pH-Wertes	120
6.4.4.1.	Einfluss der Temperatur	128
6.4.4.2.	Einfluss von Mikrowellen.....	132
6.4.4.3.	Stabilitätsuntersuchungen	135
6.4.4.1.	Einfluss der TMS-Gruppe.....	140
6.4.4.2.	Einfluss von organischen Lösungsmitteln.....	142
6.4.4.3.	Acetonstripping.....	146
6.4.4.4.	Cofaktor und Recyclingsysteme.....	149
6.4.1.	Ganzzellsysteme	151

Inhaltsverzeichnis

6.4.2.	Enzymatische Reduktionen im analytischen Maßstab.....	152
6.4.3.	Enzymatische Reduktionen im präparativen Maßstab.....	156
6.5.	Synthese der verschiedenen Prostaglandine	160
6.5.1.	Synthese der Cyclopentenon-Einheit	160
6.5.2.	Synthese der ω -Seitenketten.....	168
6.5.3.	Synthese der α -Seitenketten	174
6.5.4.	Vorversuche zur Drei-Komponenten-Kupplung	178
6.5.5.	Synthese des Alprostadils (PGE ₁)	179
6.5.7.	Synthese von Travoprost (PGF _{2α})	188
6.5.8.	Synthese des Halicholactons	190
7.	Ausblick	191
7.1.	Synthese der Propargylalkohole.....	191
7.2.	Synthese verschiedener Prostaglandine	193
8.	Zusammenfassung	195
8.1.	Synthese der Alkinone	196
8.2.	Synthese der Propargylalkohole.....	197
8.2.1.	Chemische Reduktion	197
8.2.2.	Enantiomerenanalytik	198
8.2.2.1.	Gaschromatographie	198
8.2.2.2.	HPLC-CD	199
8.2.3.	Enzymatische Reduktion	200
8.2.3.1.	Optimierungen	201
8.2.3.2.	Enzymatische Reduktionen.....	204
8.3.	Synthese der verschiedenen Prostaglandinderivate.....	206
8.3.1.	Synthese der Bausteine und erste Vorversuche.....	207
8.3.2.	Synthese des Alprostadils	212
8.3.4.	Synthese von Travoprost	214
9.	Experimenteller Teil	215
9.1.	Allgemeines	215
9.2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	222
9.3.	Synthese TMS-geschützter Propargylalkohole	224
9.3.1.	Sonogashira Kreuzkupplung	224
9.3.2.	Alternative Synthesen	229
9.4.	Synthesen terminaler propargylierter Ketone	231
9.4.1.	Spaltung der Silylschutzgruppe	231
9.4.2.	Synthese über die Oxidation der racemischen Alkohole.....	237
9.5.	Chemische Reduktionen	238
9.5.1.	Chemische Reduktionen TMS-geschützter Alkinone	238
9.5.2.	Chemische Reduktion terminaler Alkinone	245

9.6.	Synthese terminaler propargylierter Alkohole	248
9.7.	Enzymatische Reduktionen im analytischen Maßstab.....	253
9.8.	Enzymatische Reduktionen im präparativen Maßstab.....	259
9.8.1.	ADH T katalysierte Reduktion im präparativen Maßstab	259
9.8.2.	ADH LB katalysierte Reduktion im präparativen Maßstab.....	263
9.9.	Synthese verschiedener Prostaglandinderivate	268
9.9.1.	Synthese des Cyclopentan-Bausteins	268
9.9.2.	Synthese der ω -Seitenkette	290
9.9.3.	Synthese der α -Seitenkette.....	313
9.9.4.	Mikrowellensynthese	332
9.10.	Zweikomponentenkupplung	335
9.11.	Dreikomponentenkupplung	348
10.	Literatur	364
11.	Formelregister	385
12.	Lebenslauf	390
13.	Danksagung	391