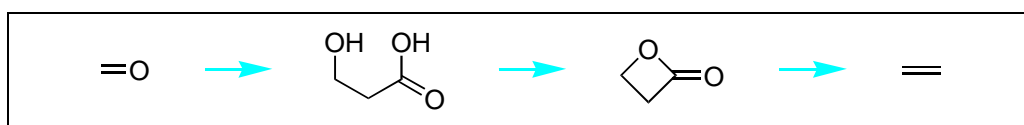


Axial chirale Olefine

&

Entwicklung von Synthesen zu Carbacyclin- und Isocarbacyclin-Vorstufen



Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Speck
aus Berlin
1999

Deckblatt

Danksagung

Zusammenfassung

Summary

Inhalt

Gutachter:

Prof. Dr. J. Mulzer

Prof. Dr. D. Rewicki

Datum der Disputation:

14. Juni 1999

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1994 bis April 1998
auf Vorschlag und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Johann Mulzer

am Institut für Organische Chemie
der Freien Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Mulzer gilt mein besondere Dank für die Bereitstellung eines hervorragend ausgestatteten Arbeitsplatzes, die zahlreichen Anregungen, die intensive Diskussion der Ergebnisse, die freundliche Betreuung sowie die gewährte Freiheit bei Planung und Ausführung der Forschungsarbeiten.

Die Anfertigung dieser Arbeit war nur möglich Dank der hervorragenden Unterstützung durch die Mitarbeiter der Serviceabteilungen, die immer versucht haben mir jeden möglichen oder auch unmöglichen Wunsch umgehend zu erfüllen.

Insbesondere danke ich Herrn Winfried Münch und Frau Christiane Groneberg für ihre intensiven Hilfestellungen bei den HPLC-Trennungen, Herrn Dr. Buschmann (Berlin) und Herrn Dr. Bats (Frankfurt) für die Durchführung der zahlreichen Röntgenstrukturanalysen und Frau Christiane Müller für die Durchführung der CAS-Recherchen sowie ihrer umfassenden Unterstützung für die Arbeitsgruppe.

Großzügige Unterstützung erhielt ich auch durch die Schering AG Berlin. Mein Dank gilt hier im Besonderen Herrn Dr. Wienhold und seinen Mitarbeitern sowie Herrn Dr. Skuballa und seinen Mitarbeitern.

Herrn Dr. Udo Nubbemeyer danke ich ganz besonders dafür, daß er neben seiner eigenen Arbeitsgruppe und den Verpflichtungen durch das Institut auch noch permanent Zeit für mich und die anderen in Berlin zurückgebliebenen Arbeitsgruppenmitglieder hatte und uns mit 'Rat und Tat' zur Seite stand.

Ein besonders herzlicher Dank richtet sich an meine Laborkollegen Karsten Hoyer, Alexander Jerratsch, Susanne Kaufmann und Frank Schülzchen für die hervorragende Zusammenarbeit und die äußerst angenehme 'Atmosphäre' im Labor.

Meinen Kollegen Stefan Öhlinger, Jürgen Pieper, Andreas Sieg und Hartwig Wendt sei für die ständige freundschaftliche Unterstützung bei allen Arten von Problemen gedankt. Weiterhin möchte ich mich auch bei allen anderen Mitarbeitern des Arbeitskreises (in Berlin, Frankfurt und Wien), Dr. Stephen Hashmi (Frankfurt) sowie den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Nubbemeyer für die gute Zusammenarbeit und stete Diskussionsbereitschaft bedanken.

Dem Land Berlin danke ich für die Gewährung eines Promotionsstipendiums nach dem Nachwuchsförderungsgesetz.

Für Line
und 'Würmchen'

Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Evans-Auxiliare bei Aldoladditionsreaktionen aufgrund von Ringöffnungsreaktionen nicht oder nur eingeschränkt verwendbar sind. Die Struktur der Ringöffnungsprodukte konnte durch mehrere Röntgenstrukturanalysen bestätigt werden. Mit dem Imidazolidinon **1** (und der hydrierten Variante **3**) wurde ein Auxiliar gefunden, welches die nützlichen Eigenschaften der Evans-Auxiliare mit größerer Stabilität u. a. gegenüber nucleophilem Angriff am Carbonyl-Kohlenstoff vereint. Das hydrierte Auxiliar **3** überzeugte an den 4-*t*-Butylcyclohexan-Systemen durch sehr gute Selektivität in der Aldoladdition. Es bringt aber den Nachteil der geringeren Ausbeuten, der erschwerten Abspaltung und des höheren Preises und Aufwands mit sich.

Unter Einsatz des neuen Auxiliars **1** wurde auf Weg I das chirale Olefin **8** ausgehend von 4-*t*-Butylcyclohexanon erfolgreich synthetisiert. Die Reaktionsfolge verläuft mit durchweg sehr guten Ausbeuten bis zum Olefin (**S**)-**8**. Die optische Reinheit war in diesem Fall mit 82 % ee allerdings nicht so gut wie ursprünglich erwartet. Als Ursache wurde die langsame Racemisierung des Aldoladduktes unter den basischen Bedingungen der Auxiliarabspaltung ausgemacht. Durch die Verwendung einer anderen Abspaltungstechnik (z.B. tiefere Temperatur, LiOOH statt LiOH, Ti(OEt)₄ etc.) wäre diese Racemisierung wahrscheinlich zu verhindern.

Die Anwendung der Olefinierungssequenz auf eine Carbacyclin-Vorstufe verlief, mit Ausnahme der durch die Schutzgruppen leicht erschwerten Abspaltung des Auxiliars, ganz wie erhofft. Die optische Reinheit des Olefins ist in diesem Beispiel sehr gut (97,6 % de). Es ist demzufolge in diesem Fall nicht oder nur zu einer sehr geringen Racemisierung im Verlauf der Auxiliarabspaltung gekommen.

Die Erweiterung der Reaktionssequenz auf größere Substituenten war bis zum Schritt der Auxiliarabspaltung sehr erfolgversprechend (gute Ausbeuten, ein einziges Diastereomer). Die Abspaltung selbst läßt sich aber bereits beim Ethyl-Substituenten infolge von Retroaldolreaktion bzw. völliger Unreaktivität (bei Blockierung der Retroaldolreaktion durch Schutz der OH-Funktion) nicht mehr durchführen. Ursache hierfür ist wahrscheinlich sterische Hinderung. Die Möglichkeit diese vielversprechende Olefinierungssequenz auch für größere Substituenten anwendbar zu machen ist allerdings Motivation doch noch ein geeignetes Abspaltungsverfahren zu finden. Zusätzlich könnte man auch untersuchen ob an anderen Systemen, wie z. B. der Carbacyclin-Vorstufe, die Einführung größerer Substituenten u. U. doch möglich ist.

Wiederum am Testsystem 4-*t*-Butylcyclohexanon wurde eine Synthese entwickelt, die in guter Ausbeute zu einem endocyclischen Olefin analog einer Isocarbacyclin-Vorstufe führt. Die Eliminierungsreaktion ergibt zwar einen Überschuß an (*Z*)-Olefin, durch den Einsatz des Auxiliar-Enantiomers sollte man jedoch selektiv zum (*E*)-Olefin gelangen. Eine Anwendung in einer Isocarbacyclinsynthese erscheint als ein sehr aussichtsreiches Projekt.

Sowohl bei den Carbacyclinen als auch bei den Isocarbacyclinen wurde allerdings in letzter Zeit die 'Meßlatte' durch neue Synthesen von Gais und Mitarbeitern noch ein gutes Stück höher gelegt¹ (hohe Aubeuten und *de*-Werte (*de* bis zu > 98 %)).

Als Lösungsmöglichkeit für die Probleme bei Weg I (Racemisierung, größere Substituenten) bietet sich die Synthese chiraler Olefine nach Weg II an. Aufgrund der etwas veränderten Struktur kann eine Racemisierung praktisch ausgeschlossen und die Möglichkeit der Einführung größerer Substituenten zumindest als wahrscheinlich angenommen werden. Auf diesem Weg gelang erstmalig die Darstellung des axial chiralen Olefins (**R**)-**8** in besonders hoher optischer Reinheit (98 % ee). Ebenso wäre auch eine Synthese des (*S*)-Enantiomers mit gleicher optischer Reinheit unter Verwendung des Enantiomers von Auxiliar **1** möglich.

Wegen der fehlenden Racemisierungsgefahr und der wahrscheinlichen Möglichkeit auch größere Substituenten zu realisieren bietet sich Weg II für eine Synthese von Carbacyclin-Vorstufen deutlich an.

¹ H.-J. Gais, G. Schmiedl, R.K.L. Ossenkamp, *Liebigs Ann.* **1997**, 2419-2431; R.K.L. Ossenkamp, H.-J. Gais, *Liebigs Ann.* **1997**, 2433-2441; I. Vaulont, H.-J. Gais, N. Reuter, E. Schmitz, R.K.L. Ossenkamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1, 805-827; J. Bund, H.-J. Gais, E. Schmitz, I. Erdelmeier, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1, 1319-1335.

Summary

In this work it was shown that the use of Evans auxiliaries in aldol addition reactions is limited by ringopening reactions. The structures of the ringopening products were proved by X-ray analysis.

Imidazolidinone **1** (and it's hydrogenated variation **3**) was found to be an auxiliary that combines the useful characteristics of Evans auxiliaries with greater stability especially against nucleophilic attack at the carbonyl group. The hydrogenated auxiliary **3** showed excellent selectivity in the aldol addition reaction at 4-*t*-butylcyclohexanone but not in the case of the carbacyclin precursor. However it has the disadvantages of lower yields, difficult removal of auxiliary and higher price.

Using the new auxiliary **1** and following way I chiral olefin **8** was prepared from 4-*t*-butylcyclohexanone in very good yield. Contrary to expectation the optical purity of **8** was only 82 % ee. Racemization of aldol addition product **5A** under the basic conditions of auxiliary cleavage appeared to be the reason. The usage of other techniques of cleavage (lower temperature, LiOOH instead of LiOH, Ti(OEt)₄ etc.) could probably prevent racemization.

Application of the olefination sequence to a carbacyclin precursor was very successful. The optical purity of olefin **13A** reached 97.6 % de. Due to this result almost no racemization occurred during auxiliary removal.

Extension of the sequence was very promising until the auxiliary removal step (good yields, only one diastereomer). But even with only the ethyl group instead of methyl it is impossible to remove the auxiliary (usually retroaldol is observed). The most probable reason for this behaviour seems to be steric hindrance. The possibility to adapt this sequence to larger substituents should be a good reason for further studies on the auxiliary removal. In addition it could be examined whether larger substituents are possible with other molecules like for example the carbacyclin precursor.

Also starting from 4-*t*-butylcyclohexanone a synthesis of endocyclic olefins **37A** and **37B** was developed. It leads to an isocarbacyclin precursor in good yield. The elimination reaction produces more (Z)-olefin than (E)-olefin but this can be changed by using the auxiliary's enantiomer.

Though for carbacyclins as well as for isocarbacyclins Gais and coworkers recently published some good syntheses² with high yields and high optical purities (up to 98% de).

As a solution to the problems observed on way I (racemization, larger substituents) the alternative way II was examined. Because of the different structure racemisation is almost impossible and the synthesis of larger substituents seems to be possible. Following way II axial

² H.-J. Gais, G. Schmiedl, R.K.L. Ossenkamp, *Liebigs Ann.* **1997**, 2419-2431; R.K.L. Ossenkamp, H.-J. Gais, *Liebigs Ann.* **1997**, 2433-2441; I. Vaulont, H.-J. Gais, N. Reuter, E. Schmitz, R.K.L. Ossenkamp, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1, 805-827; J. Bund, H.-J. Gais, E. Schmitz, I. Erdelmeier, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1, 1319-1335.

chiral olefin (**R**)-**8** was produced in very high optical purity (98 % ee) for the first time. A synthesis of the (S)-enantiomer with the same optical purity would be possible in the same way using auxiliary **1**'s enantiomer.

No racemization and the probable possibility to introduce larger substituents are the main arguments for using way II in a synthesis of carbacyclin precursors.

Inhalt

I. ALLGEMEINER TEIL	2
1. Einleitung	2
1.1. Carbonylolefinierung - einfache Olefine	2
1.1.1. Wittig-Reaktion	3
1.1.2. Horner-Emmons-Reaktion	3
1.1.3. Peterson-Olefinierung	4
1.1.4. McMurry-Reaktion	4
1.2. Carbonylolefinierung - schwer zugängliche Olefine	5
1.2.1. Carbacycline - die exocyclische Doppelbindung	5
1.2.1.1. Grundlagen	5
1.2.1.2. Literatursynthesen: exo-Doppelbindung	8
1.2.2. Isocarbacycline - die endocyclische Doppelbindung	10
1.2.2.1. Grundlagen	10
1.2.2.2. Literatursynthesen: endo-Doppelbindung	10
2. Axial chirale Olefine - das Testsystem 4-<i>t</i>Butylcyclohexanon	13
2.1. Axiale Chiralität	14
2.1.1. Definition	14
2.1.2. CIP-Nomenklatur	14
2.1.3. Beispiele	15
2.1.3.1. Allene	15
2.1.3.2. Alkylidencycloalkane	16
2.1.3.3. Spirane	16
2.1.3.4. Biphenyle	16
2.1.3.5. Adamantane	17
2.2. Literatursynthesen: Alkyliden-4- <i>t</i> butylcyclohexane	17
3. Aufgabenstellung	22
4. Ausgangssituation	23
4.1. Bisherige Ergebnisse	23
4.1.1. Aldoladdition - Auswahl des Auxiliars und Mechanismus	24
4.1.2. Auxiliarspaltung	25
4.1.3. Lactonisierung	26
4.1.4. Decarboxylierung	27
II. SPEZIELLER TEIL	30
1. Allgemeines	30
1.1. Retrosynthese	30
1.2. Vorgehensweise	31
2. Weg I - Synthesen ausgehend von 4-<i>t</i>Butylcyclohexanon	32
2.1. Ergebnis der Röntgenstrukturanalysen früherer Aldoladdukte	32
2.2. Evans-Auxiliar-Ringöffnung	33
2.3. Imidazolidinon-Auxiliar	35
2.3.1. Vorteile des Imidazolidinon-Auxiliars	35
2.3.2. Synthese des Auxiliars	36
2.3.3. Hydrieren des Auxiliars	37
2.4. Stereoselektive Synthese mit dem Imidazolidinon-Auxiliar	37
2.4.1. Synthese bis zum Olefin	37
2.4.2. Synthese bis zum Olefin mit dem hydriertem Auxiliar	41
2.4.4. Fazit	42

3. Anwendung der Olefinierungssequenz auf eine Carbacyclin-Vorstufe	43
3.1. Stereoselektive Synthese einer Carbacyclin-Vorstufe	43
3.1.1. Retrosynthese	44
3.1.2. Synthese bis zum Olefin	45
3.1.3. Synthese bis zum Aldoladdukt mit dem hydriertem Auxiliar	48
3.1.4. Fazit	49
4. Erweiterung der Olefinierungssequenz auf größere Substituenten	50
4.1. Stereoselektive Synthese einer geschützten Säure (ausgehend von 4- <i>t</i> -Butylcyclohexanon)	50
4.1.1. Retrosynthese	50
4.1.2. Synthese der Ausgangsverbindung	50
4.1.3. Synthese bis zum Aldoladdukt	52
4.1.4. Fazit	52
4.2. Stereoselektive Synthese eines geschützten Alkohols (ausgehend von 4- <i>t</i> -Butylcyclohexanon)	52
4.2.1. Retrosynthese	52
4.2.2. Retrosynthese der Ausgangsverbindung	53
4.2.3. Synthese der Ausgangsverbindung	53
4.2.4. Synthese bis zum Aldoladdukt	54
4.2.5. Fazit	56
4.3. Testfall: Stereoselektive Synthese der Ethyl- u. Propyl-substituierten Verbindungen (ausgehend von 4- <i>t</i> -Butylcyclohexanon)	56
4.3.1. Retrosynthese	56
4.3.2. Synthese des propylsubstituierten Aldoladduktes	57
4.3.3. Synthese des ethylsubstituierten Aldoladduktes	58
4.3.4. Fazit	59
5. Isocarbacyclin - Entwicklung einer Olefinsynthese	60
5.1. Stereoselektive Synthese am Testsystem 4- <i>t</i> -Butylcyclohexanon	60
5.1.1. Retrosynthese	60
5.1.2. Synthese bis zum Olefin	61
5.1.3. Ein alternativer Weg zum Carbacyclin ?	62
5.1.4. Fazit	63
6. Weg II - Synthesen ausgehend von 4-<i>t</i>-Butylcyclohexancarbonsäure	64
6.1. Racemische Synthese	64
6.1.1. Retrosynthese	64
6.1.2. Synthese bis zum Olefin	65
6.1.3. Fazit	66
6.2. Stereoselektive Synthese mit dem Evans-Auxiliar	66
6.2.1. Retrosynthese	66
6.2.2. Synthese bis zum Aldoladdukt	67
6.2.3. Fazit	68
6.4. Stereoselektive Synthese mit dem Imidazolidinon-Auxiliar	69
6.4.1. Retrosynthese	69
6.4.2. Synthese bis zum Olefin	69
6.4.3. Synthese bis zum Aldoladdukt mit dem hydriertem Auxiliar	72
6.4.4. Fazit	73
7. Zusammenfassung und Ausblick	74
7. Summary	E 74
III. EXPERIMENTELLER TEIL	77
1. Allgemeines	77
1.1. Präparative Methodik	77
1.2. Lösungsmittel	77
1.3. Chemikalien	78

1.4. Chromatographische Verfahren	79
1.4.1. Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)	79
1.4.2. Chirale Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)	79
1.4.3. Präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)	80
1.4.4. Chirale Gaschromatographie (GC)	80
1.5. Analytik	81
1.5.1. ¹ H- und ¹³ C-NMR Spektroskopie	81
1.5.2. Massenspektroskopie	81
1.5.3. IR-Spektroskopie	82
1.5.4. Polarimetrie	82
1.5.5. Elementaranalysen	82
1.5.6. Röntgenstrukturanalysen	82
1.5.7. Schmelzpunkte	83
1.6. Nomenklatur	83
2. Reagenzien	84
2.1. Lithiumdiisopropylamid	84
3. Synthetisierte Verbindungen	85
IV. ANHANG	179
1. Röntgenstrukturanalysen (Tabellen)	179
1.1. Diastereomer A (Diplomarbeit)	179
1.2. Diastereomer B (Diplomarbeit)	186
1.3. Aldoladdukt 5A	193
1.4. Aldoladdukt 13A	200
1.5. Aldoladdukt 13B	212
1.6. Olefin (E)-17	224
1.7. Aldoladdukt 27	230
1.8. Aldoladdukt 32A	239
1.9. Trifluoressigsäurester 35	247
1.10. endocyclisches Olefin 36A	255
1.11. Aldoladdukt 45	262
1.12. Aldoladdukt 48	269
2. Abkürzungen	278
V. LEBENS LAUF	280
LITERATUR	