

<b>II. SPEZIELLER TEIL</b>	<b>30</b>
<b>1. Allgemeines</b>	<b>30</b>
1.1. Retrosynthese	30
1.2. Vorgehensweise	31
<b>2. Weg I - Synthesen ausgehend von 4-<i>t</i>Butylcyclohexanon</b>	<b>32</b>
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
<b>3. Anwendung der Olefinierungssequenz auf eine Carbacyclin-Vorstufe</b>	<b>43</b>
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
<b>4. Erweiterung der Olefinierungssequenz auf größere Substituenten</b>	<b>50</b>
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
<b>5. Isocarbacyclin - Entwicklung einer Olefinsynthese</b>	<b>60</b>
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
<b>6. Weg II - Synthesen ausgehend von 4-<i>t</i>Butylcyclohexancarbonsäure</b>	<b>64</b>
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
<b>7. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>74</b>
<b>7. Summary</b>	<b>E 74</b>

## II. Spezieller Teil

### 1. Allgemeines

#### 1.1. Retrosynthese

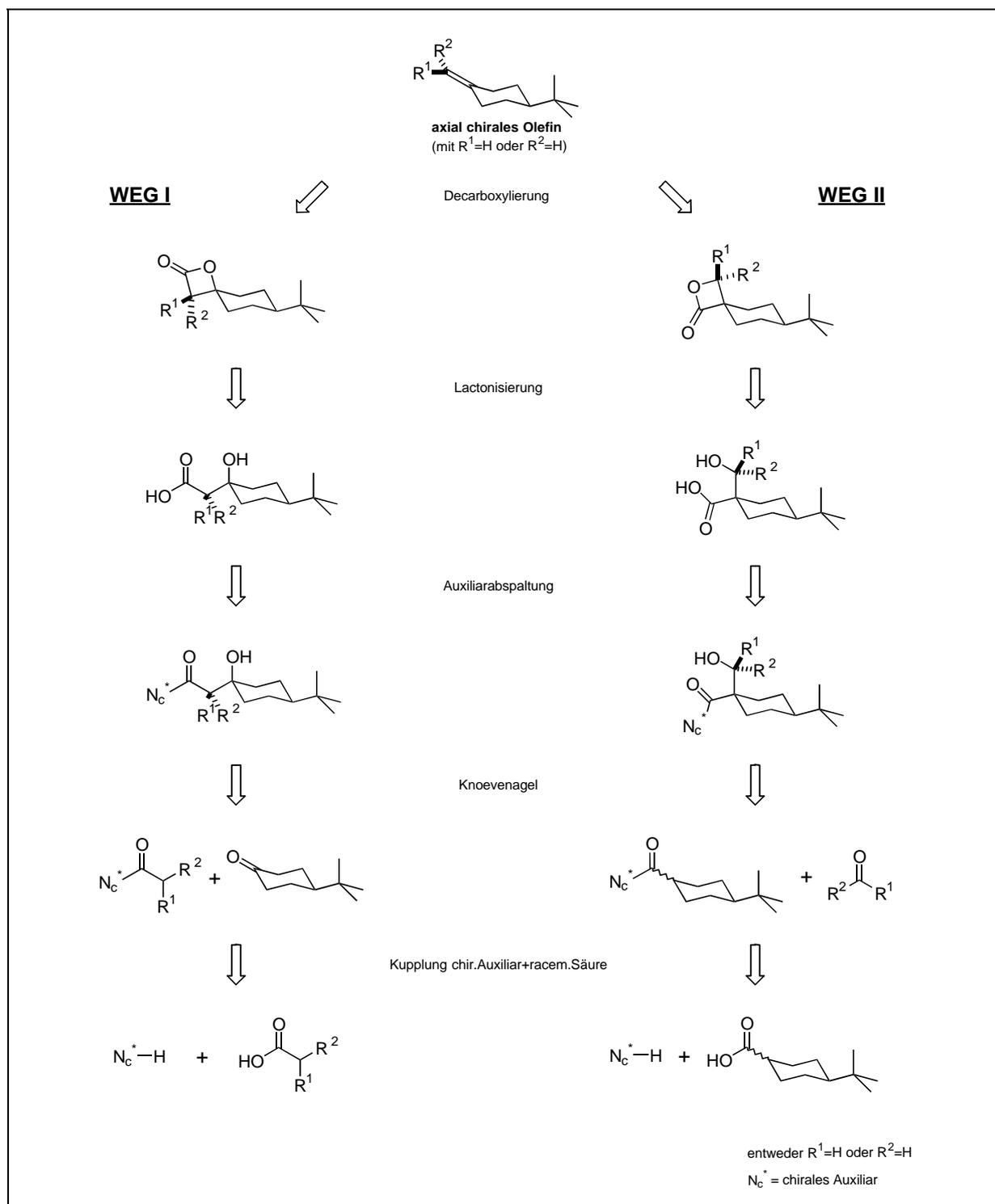


Abb. S1: Retrosynthese eines axial chiralen Olefins

Abbildung S1 zeigt ein allgemeines Retrosyntheschema zur Darstellung axial chiraler Alkyliden-4-*t*-butylcyclohexane sowohl für den favorisierten und schon teilweise untersuchten Weg I (ausgehend von 4-*t*-Butylcyclohexanon) als auch für einen alternativen Weg II (ausgehend von 4-*t*-Butylcyclohexancarbonsäure).

Beiden Wegen gemeinsam ist die prinzipielle Reaktionsfolge. Zuerst wird das chirale Auxiliar an eine racemische Säure gekuppelt und dann im Aldol- bzw. Knoevenagel-Schritt<sup>64</sup> an ein Keton (Weg I) oder einen Aldehyd (Weg II) addiert. Nach Abspaltung des Auxiliars erhält man die optisch aktiven Säuren, die nach Lactonisierung (zu den regioisomeren  $\beta$ -Lactonen) und anschließender Decarboxylierung das axial chirale Olefin ergeben.

Weg I ist der direktere Weg, konnte aufgrund der bisherigen Schwierigkeiten im Aldol-Schritt aber noch nicht überzeugen. Weg II stellt eine Alternative dar, die zwar aufwendiger ist, dafür aber im Aldol-Schritt die Möglichkeit der Addition an einen reaktiveren Aldehyd bietet.

## 1.2. Vorgehensweise

Zu Beginn soll die Ursache für die relativ schlechten Ergebnisse der bisherigen Aldol-additionsreaktionen<sup>65</sup> ermittelt und möglichst beseitigt werden, um dann selektiv und in guter Ausbeute ein axial chirales Olefin (auf 4-*t*-Butylcyclohexan-Basis) darstellen zu können. Es soll zuerst nur das methylsubstituierte Olefin dargestellt werden, da die Methylgruppe aufgrund der geringen Größe für die Stereoselektivität der Reaktion den ungünstigsten Fall darstellt und alle anderen Gruppen bessere Ergebnisse erzielen sollten.

Sobald die Olefinierungssequenz am Testsystem zufriedenstellende Ergebnisse liefert soll sie an einer Carbacyclin-Vorstufe auf ihre allgemeine Anwendbarkeit getestet werden. Darauf folgend ist zu untersuchen, ob die Sequenz auf größere Substituenten als die Methylgruppe erweitert werden kann und ob diese tatsächlich bessere Selektivitäten bewirken.

Zum Schluß soll dann untersucht werden, ob in leichter Abwandlung der Carbacyclinsynthese auch ein Zugang zu Isocarbacyclinen möglich ist.

Sofern die Ergebnisse der Olefinierungssequenz gemäß Weg I nicht voll zufriedenstellen, sollte auch Weg II untersucht werden.

---

<sup>64</sup> formal handelt es sich um eine Knoevenagel-Reaktion im folgenden wird aber nur 'Aldol' verwendet.

<sup>65</sup> T. Speck, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin 1993.

## 2. Weg I - Synthesen ausgehend von 4-*t*-Butylcyclohexanon

### 2.1. Ergebnis der Röntgenstrukturanalysen früherer Aldoladdukte

In Abbildung S2 ist die bereits früher durchgeführte Aldoladdition<sup>66</sup> nochmals gezeigt. Sie ergibt zwei Haupt-Diastereomere in geringer Ausbeute und Selektivität. Die Struktur der Aldoladdukte wurde aufgrund des angenommenen Reaktionsverlaufes und der analytischen Daten (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, IR- und Massenspektrum) wie in Abbildung S2 gezeigt zugeordnet.

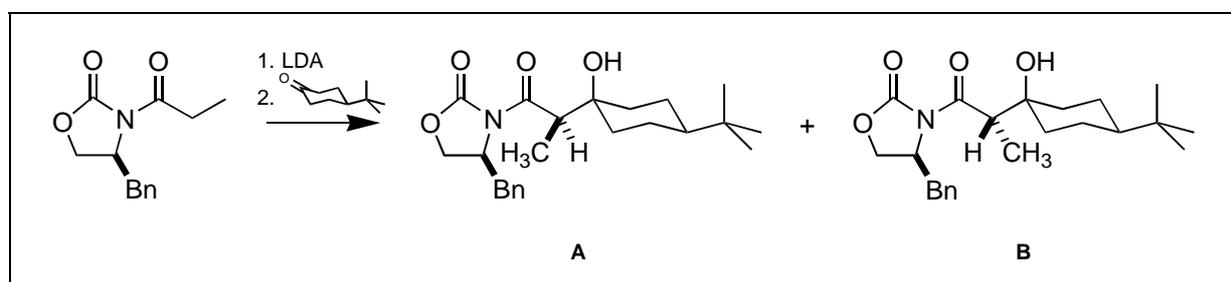


Abb. S2: frühere Aldoladdition - zu erwartende Strukturen der Diastereomere A und B

Nicht nur der Reaktionsverlauf (geringe Selektivität, stark schwankende und gleichzeitig niedrige Ausbeuten), sondern auch die erschwerte Auxiliarabspaltung und die mißlungene Rückgewinnung des Auxiliars (allerdings bei einem sehr kleinen Ansatz) ließen Zweifel an der Strukturzuordnung aufkommen.

Gewißheit brachten dann die Röntgenstrukturanalysen<sup>67</sup> der beiden Haupt-Diastereomere (Abb. S3 u. S4). Diese zeigten, daß jeweils unter Öffnung des Auxiliars eine Spiro-Verbindung entstanden war. Diese Spiro-Verbindungen sind in ihren analytischen Daten und dem Verhalten in den nachfolgenden Reaktionen den in Abbildung S2 abgebildeten Diastereomeren so ähnlich, daß ohne Röntgenstrukturanalyse die tatsächliche Struktur kaum ermittelt worden wäre. Der Nachteil der Spiro-Verbindungen besteht hauptsächlich in der schwierigeren Verseifung und im Verlust des Auxiliars.

Die Entstehung der Spiro-Verbindungen zeigt, daß die Aldoladdition unter Verwendung von Evans-Auxiliar zumindest problematisch ist und die Reaktionssequenz in der bisherigen Art aufgrund schlechter Ausbeuten und dem Verlust des Auxiliars nicht sinnvoll eingesetzt werden kann.

<sup>66</sup> T. Speck, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin 1993.

<sup>67</sup> Tabellen im Anhang.

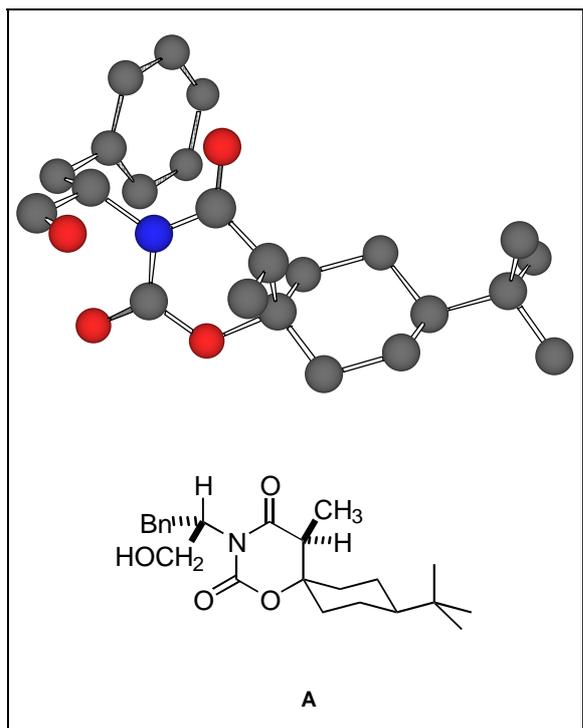


Abb. S3: Diastereomer A

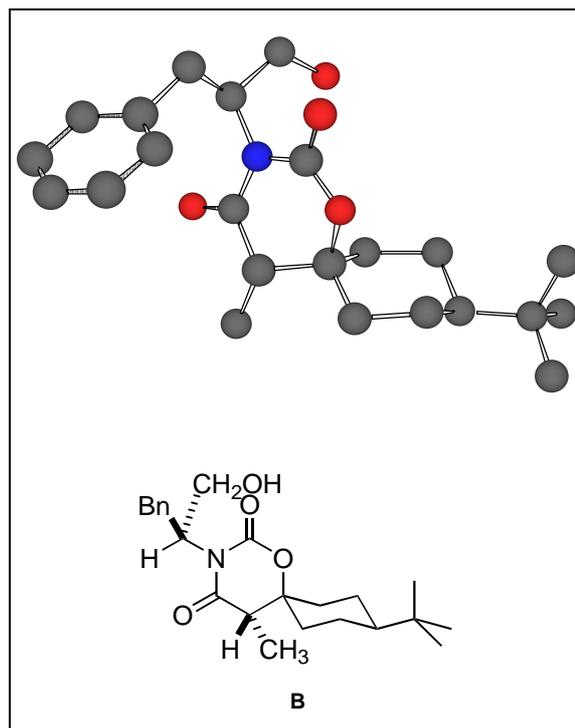


Abb. S4: Diastereomer B

## 2.2. Evans-Auxiliar-Ringöffnung

Eigenartigerweise findet man in der Literatur lediglich zwei Beschreibungen dieser Ringöffnungsreaktion. Diese sollen hier kurz erwähnt und um einen Vorschlag für den Mechanismus ergänzt werden.

Kende<sup>68</sup> erwähnte 1989 eine solche Reaktion, die er bei Aldoladditionen an Benzaldehyd beobachtet hat (Abb. S5).

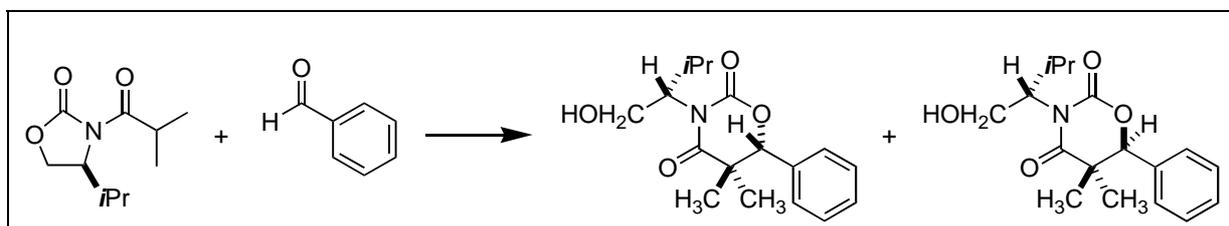


Abb. S5: Aldoladdition nach Kende (1989)

Er verwendete Lithium-, Bor- und Zinn-Enolate und erhielt immer die gleichen Produkte, nur mit unterschiedlichen Ausbeuten und Selektivitäten. Zur Struktursicherung dienen die NMR-spektroskopischen Daten der Aldoladdukte sowie die NMR-spektroskopischen Daten und Drehwerte der Hydrolyseprodukte.

<sup>68</sup> K. Kawamura, A.S. Kende, M.J. Orwat, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5821-5824.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse verwendet Kende die Ringöffnungsreaktion 1990 in einer enantioselektiven Totalsynthese von Neooxazolomycin<sup>69</sup>.

Die zweite Beschreibung findet sich 1991 bei Terashima<sup>70</sup>, der bei der Untersuchung stereoselektiver Reformatsky-Reaktionen von Brompropionyloxazolidonen mit diversen Aldehyden im Fall von Benzaldehyd ebenfalls die Ringöffnungsreaktion am Auxiliar beobachtete (Abb. S6).

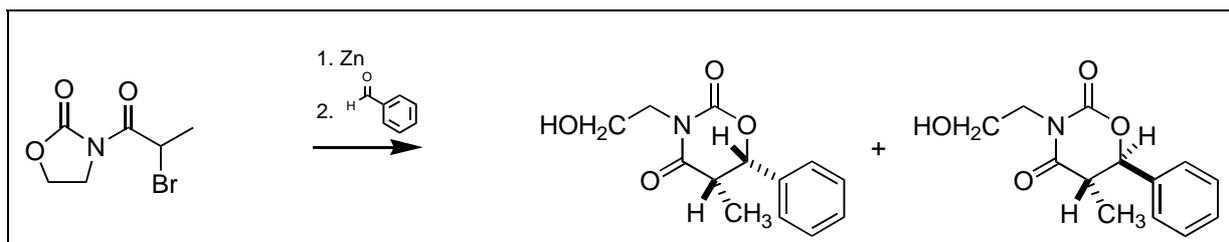


Abb. S6: Reformatsky-Reaktion nach Terashima (1991)

Der Mechanismus der Reaktion ist am Beispiel einer Aldoladdition mit Lithiumenolaten derart vorstellbar, daß sich zwar intermediär das gewünschte Aldoladdukt bildet, dann aber das entstandene Sauerstoff-Anion sofort den Carbonyl-Kohlenstoff des Auxiliars nucleophil angreift und in einer Art intramolekularer Umesterung das Auxiliar öffnet (Abb. S7).

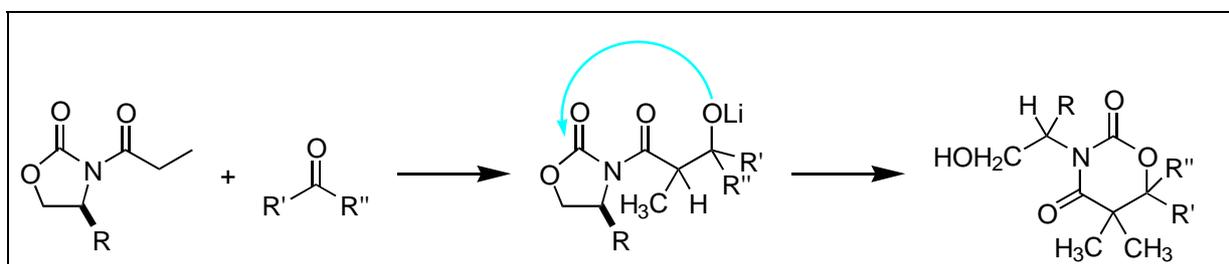


Abb. S7: Mechanismus der Ringöffnung

Warum gerade in diesen Fällen die Ringöffnungsreaktion beobachtet wird ist noch unklar. Vermutlich treten die Ringöffnungsprodukte häufig als Nebenprodukte auf, werden aber nicht genauer untersucht. Auch wenn sie als Hauptprodukte entstehen muß ihre tatsächliche Struktur ohne Anfertigung einer Röntgenstrukturanalyse nicht unbedingt richtig erkannt werden. Aus den Untersuchungen von Kende und Terashima geht lediglich hervor, daß die Ringöffnungsreaktion jeweils mit Benzaldehyd erreicht wurde und mit Propionaldehyd bzw. Isobutyraldehyd nicht ablief. In Kombination mit den Ergebnissen an 4-*t*-Butylcyclohexanon könnte man vermuten, daß sperrige Substituenten an der Carbonylgruppe des Aldehyds oder Ketons die Ringöffnungsreaktion begünstigen. Der Substituent am Oxazolidon scheint dagegen beliebig variierbar zu sein ( $R = H, iPr, Ph$ ).

<sup>69</sup> K. Kawamura, A.S. Kende, R.J. DeVita, J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 4070-4072.

<sup>70</sup> Y. Ito, S. Terashima, Tetrahedron **1991**, 47, 2821-2834.

Infolge der beobachteten ungenügenden Stabilität der Evans-Auxiliare gegen intramolekularen nucleophilen Angriff ist es notwendig ein gleichwertiges aber stabileres Auxiliar als Ersatz für das Evans-Auxiliar zu finden.

### 2.3. Imidazolidinon-Auxiliar

Als ein Auxiliar mit dem Evans-Auxiliar vergleichbaren Eigenschaften aber höherer Stabilität gegen intramolekularen nucleophilen Angriff empfiehlt sich das zuerst von Close<sup>71</sup> (1950) beschriebene und von Helmchen<sup>72</sup> (1984) erstmals als Auxiliar verwandte Imidazolidinon **1**.

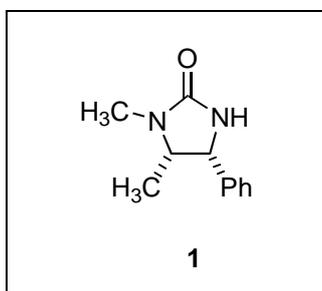


Abb. S8: Imidazolidinon

#### 2.3.1. Vorteile des Imidazolidinon-Auxiliars

Das Imidazolidinon **1** ist in nur einer Stufe aus natürlichem (1R,2S)-Ephedrinhydrochlorid und Harnstoff zugänglich. Es ist demzufolge sehr preiswert und schnell in beliebigen Mengen herzustellen. Das Enantiomer des Auxiliars ist aus ebenso preiswertem (1S,2R)-Ephedrinhydrochlorid erhältlich. Von der Struktur her ähnelt es den Evans-Oxazolidinonen, zeichnet sich aber durch noch größere Stabilität des Carbonyl-Kohlenstoffs gegen nucleophilen Angriff aus. Die größere Stabilität begründet sich in der desaktivierenden Wirkung der Methylgruppe am Stickstoff und in der schlechteren Fluchtgruppeneigenschaft des Amids (im Vergleich zum Ester im Fall des Evans-Auxiliars).

Das Auxiliar kann in einer Vielzahl von Reaktionen<sup>73</sup> wie z. B. Aldolkondensationen<sup>72</sup>, Alkylierungen<sup>74</sup>, Michael-Additionen<sup>75</sup>, Diels-Alder Reaktionen<sup>76</sup> etc. eingesetzt werden und bietet eine meist sehr hohe asymmetrische Induktion. Die Abspaltungseigenschaften sind wiederum mit denen der Oxazolidinone vergleichbar oder besser. Verbindungen, die das

<sup>71</sup> W.J. Close, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 1131-1134.

<sup>72</sup> G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnering, H. Roder, *Agew. Chemie* **1984**, 96, 895-896.

<sup>73</sup> Übersicht: S.E. Drewes, D.G.S. Malissar, G.H.P. Roos, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2663-2673.

<sup>74</sup> G. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2354-2356.

<sup>75</sup> P. Cresson, O. Melnyk, G. Pourcelot, E. Stephan, *Tetrahedron* **1992**, 48, 841-850.

<sup>76</sup> K.N. Jensen, G.H.P. Roos, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, 3, 1553-1554.

Imidazolidinon-Auxiliar enthalten kristallisieren in der Regel gut und lassen sich somit durch Umkristallisieren leicht reinigen.

Nachteile sind die Ausbeute von lediglich 60 % und der bürokratische Aufwand bei der Bestellung von Ephedrinhydrochlorid, da dieses unter das Grundstoffüberwachungsgesetz<sup>77</sup> (GUG) von 1994 fällt.

In Anbetracht der Vorteile sind die Nachteile jedoch nicht besonders schwerwiegend und die Verwendung des Auxiliars somit äußerst empfehlenswert.

### 2.3.2. Synthese des Auxiliars

Wie schon erwähnt ist das Auxiliar **1** in einer Stufe aus (1R,2S)-Ephedrinhydrochlorid und Harnstoff zugänglich (Abb. S9).

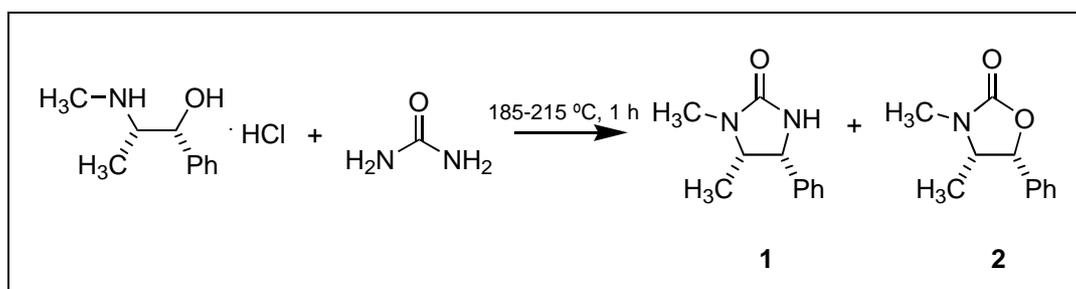


Abb. S9: Darstellung des Imidazolidinons

Die beiden Ausgangsstoffe werden in dem von Close<sup>78</sup> entwickelten Verfahren in der Schmelze auf 180-215 °C erhitzt und ergeben dabei das Auxiliar **1** und das Nebenprodukt **2**. Durch heftiges Rühren läßt sich die Ausbeute (laut Literatur) bis auf etwa 60 % zugunsten des Auxiliars verschieben<sup>79</sup>. Das Nebenprodukt **2** ist durch Umkristallisieren gut abtrennbar.

<sup>77</sup> Gesetz zur Überwachung des Verkehrs mit Grundstoffen, die für die unerlaubte Herstellung von Betäubungsmitteln mißbraucht werden können.

<sup>78</sup> W.J. Close, J. Org. Chem. **1950**, 15, 1131-1134.

<sup>79</sup> S.E. Drewes, D.G.S. Malissar, G.H.P. Roos, Chem. Ber. **1993**, 126, 2663-2673.

### 2.3.3. Hydrieren des Auxiliars

Das Auxiliar **1** lässt sich mit Rhodiumchlorid und Wasserstoff unter Normaldruck in sehr guter Ausbeute hydrieren<sup>80</sup> (Abb. S10)

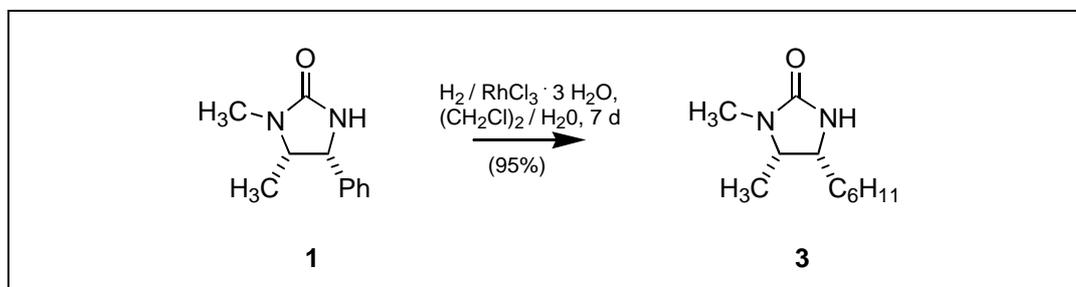


Abb. S10: Hydrierung des Imidazolidinons

Das so erhältliche hydrierte Auxiliar **3** soll besonders gute Diastereomerenverhältnisse (99:1) induzieren<sup>81</sup>, hat sich aber bisher gegen das Auxiliar **1** nicht durchsetzen können. In der Literatur sind nahezu keine Reaktionen mit dem hydrierten Auxiliar beschrieben. Ursache hierfür könnte die insgesamt etwas teure und langsame Hydrierungsreaktion in Kombination mit einem ‘fehlenden Anreiz’ aufgrund der bereits guten Auxiliareigenschaften des ‘einfachen’ Imidazolidinons **1** (gute Ausbeuten, Diastereomerenverhältnisse in der Regel zwischen 70:30 und 95:5) sein.

## 2.4. Stereoselektive Synthese mit dem Imidazolidinon-Auxiliar

### 2.4.1. Synthese bis zum Olefin

In der folgenden Synthese (Abb. S11) wird das früher eingesetzte Evans-Auxiliar durch das neue Imidazolidinon-Auxiliar **1** ersetzt. Durch die Verwendung des Auxiliars **1** sollte es möglich sein die Ringöffnungsreaktion am Auxiliar zu verhindern, die Ausbeute der Aldoladditionsreaktion zu erhöhen, starke Ausbeuteschwankungen zu vermeiden und das Auxiliar leicht und quantitativ abzuspalten.

<sup>80</sup> I. Amer, J. Blum, Y. Sasson, A. Zoran, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4139-4142.

<sup>81</sup> S.E. Drewes, D.G.S. Malissar, G.H.P. Roos, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, 3, 515-516.

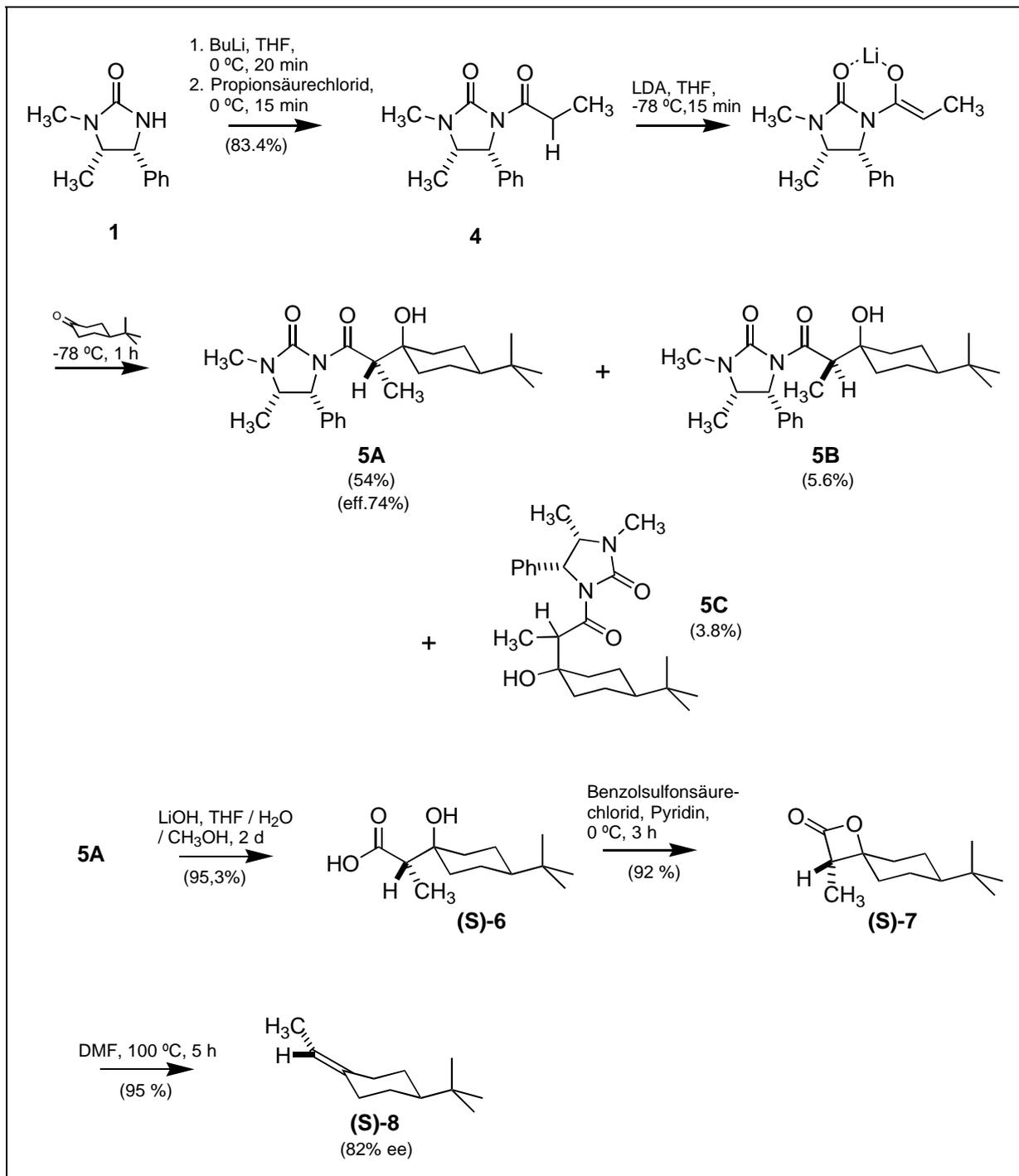
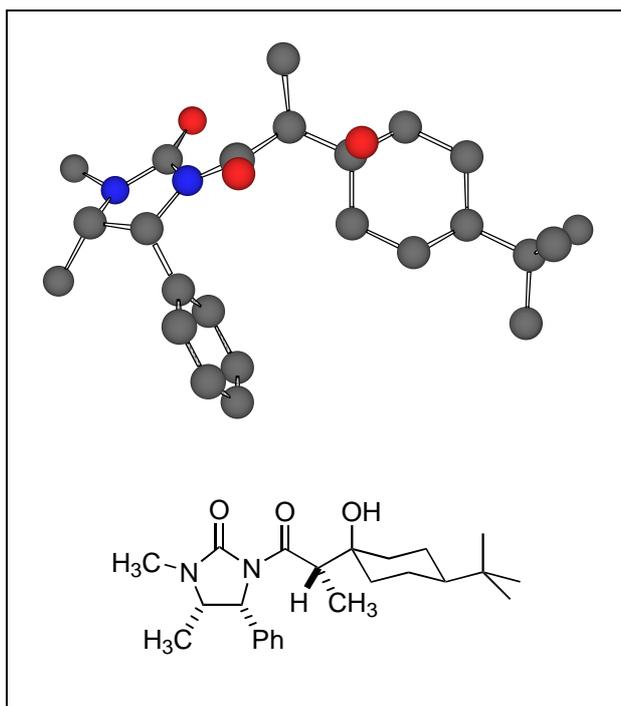


Abb. S11: Überblick über die Synthese bis zum Olefin

Zu Beginn wird das Säureamid **4** aus mit BuLi deprotoniertem Auxiliar **1** und Propionsäurechlorid hergestellt und durch Säulenchromatographie gereinigt. Anschließend wird es mit LDA in THF bei -78 °C deprotoniert, mit 4-*t*-Butylcyclohexanon versetzt und nach beendeter Reaktion aufgearbeitet. Mit Hilfe der HPLC können das Aldoladdukt **5A**, sowie zwei Diastereomere **5B** und **5C** abgetrennt werden. Ein viertes Diastereomer ist auf diesem Weg nicht nachweisbar. Die Struktur von Aldoladdukt **5A** wird durch eine Röntgenstrukturanalyse (Abb. S12) bestätigt. Es ist damit eindeutig nachgewiesen, daß durch den Einsatz des Imidazolidinon-Auxiliars **1** die Ringöffnungsreaktion am Auxiliar verhindert werden konnte.

Abb. S12: Aldoladdukt **5A**

Die Strukturen von **5B** und **5C** können durch Vergleich der NMR-Spektren zugeordnet werden, die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoff des Propionylrestes von **5C** ist identisch mit der von **5A**. Neben den drei Diastereomeren werden auch 27 % Edukt **7** und unverbrauchtes 4-*t*-Butylcyclohexanon abgetrennt. Daraus folgt, daß sich die Ausbeute an Aldoladdukt **5A** effektiv auf beachtliche 74 % erhöht (häufig um 50-60 %).

Eine Erklärung für den unvollständigen Umsatz der Reaktion (Reisolierung größerer Mengen unveränderter Edukte) kann ein sich einstellendes Gleichgewicht zwischen Aldol- und Retroaldolreaktion sein (Abb. S13).

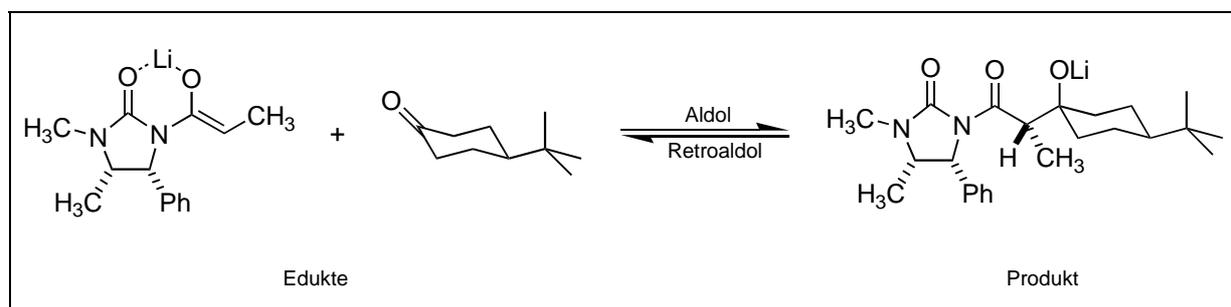


Abb. S13: Aldol-Retroaldol Gleichgewicht

Die Verseifung des Aldoladduktes **5A** erfolgt unter Verwendung von Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser, dem zur Verbesserung der Löslichkeit Methanol zugefügt wird. Die bei Evans-Auxiliaren optimale Lithiumhydroperoxid-Variante ist hier aufgrund der größeren Stabilität des Imidazolidinon-Auxiliars nicht notwendig und wegen der im Vergleich geringeren Ausbeute als beim Lithiumhydroxid sogar ungünstiger.

Setzt man bei der Abspaltung des Aldoladduktes kein Methanol zu, so kommt es bei höheren Lithiumhydroxid-Konzentrationen zur Phasentrennung, welche die Verseifungsreaktion stark behindert. Eine Alternative zur Verwendung von Methanol ist der Einsatz z. B. eines Ultraschallbades, wobei man allerdings für die Kühlung der Reaktionslösung sorgen muß.

Durch die Optimierung der Verseifungsreaktion gelingt es sowohl die Säure **(S)-6** als auch das Auxiliar **1** nahezu quantitativ und rein zu erhalten.

Ausgehend von der Säure **(S)-6** erfolgen die bereits aus der racemischen Synthese bekannten Schritte Lactonisierung zum  $\beta$ -Lacton **(S)-7** und anschließende Decarboxylierung zum axial chiralen Olefin **(S)-8** mit einer Gesamtausbeute von 62 % über insgesamt vier Stufen. Die genaue Analyse des Olefins **(S)-6** mittels chiraler Gaschromatographie ergibt jedoch lediglich eine optische Reinheit von 82 % ee.

Eine Wiederholung der gesamten Synthese, zur Überprüfung des Ergebnisses, ergibt wiederum einen Enantiomerenüberschuß von 82 %. Für das Auftreten einer größeren Menge des ungewünschten (R)-Enantiomers gibt es folgende mögliche Gründe:

1. Die HPLC-Trennung der drei Diastereomere ist unvollständig (Überlappung der einzelnen Peaks). Diesem Punkt steht der große Aufwand zur Trennung der Diastereomere in der Wiederholungssynthese entgegen.
2. Es existiert doch ein viertes Diastereomer, daß jedoch dem Hauptprodukt **5A** der Aldoladdition in seinen Laufeigenschaften so ähnlich ist, daß es mittels HPLC nicht oder nur sehr schwer abzutrennen ist. In diesem Fall müßte das Diastereomer jedoch zusätzlich im NMR-Spektrum verborgen bleiben. Dies erscheint bei einem Anteil von ca. 10 % recht unwahrscheinlich.
3. Nach der HPLC-Trennung des Aldoladduktes **5** tritt eine Racemisierung auf. Diese Möglichkeit erscheint am wahrscheinlichsten da sowohl bei der Auxiliarabspaltung als auch bei der Lactonisierung deutliche Racemisierungsgefahr besteht (Abb. S14).

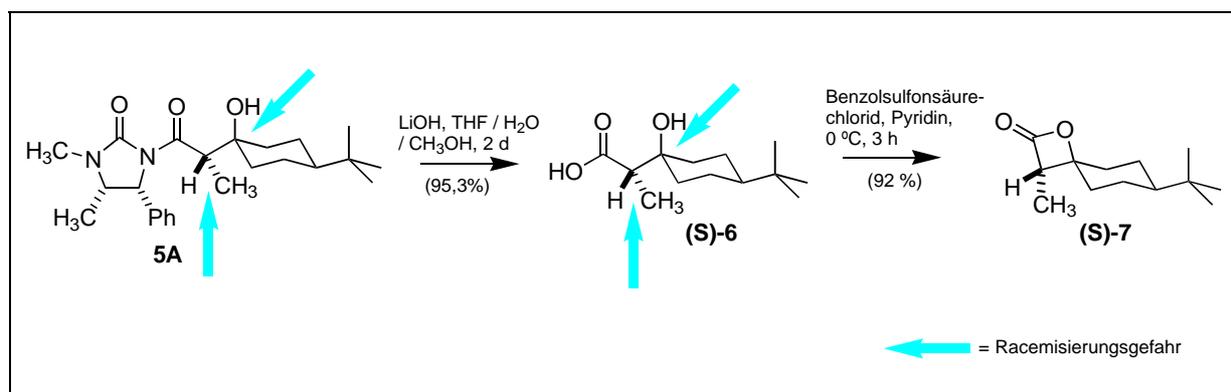


Abb. S14: Möglichkeiten zur Racemisierung

Es ist anzunehmen, daß die Racemisierung bereits auf der Stufe des Aldoladduktes **5A** erfolgt, da die Säure **6A** unter den Bedingungen der Auxiliarabspaltung innerhalb einer Woche nur zu

5 % racemisiert. Gestützt wird diese Annahme von der niedrigeren Temperatur und viel kürzeren Reaktionszeit bei der Lactonisierung.

Racemisierung oder Verunreinigungen vor der HPLC-Trennung verschlechtern nur die Ausbeute (Abtrennung der weiteren Diastereomere).

### 2.4.2. Synthese bis zum Olefin mit dem hydriertem Auxiliär

Zur Überprüfung der Theorie, daß man unter Einsatz des hydrierten Auxiliärs zu besseren Selektivitäten in der Aldoladdition gelangt, wird die Synthese auch mit dem hydrierten Auxiliär **3** durchgeführt.

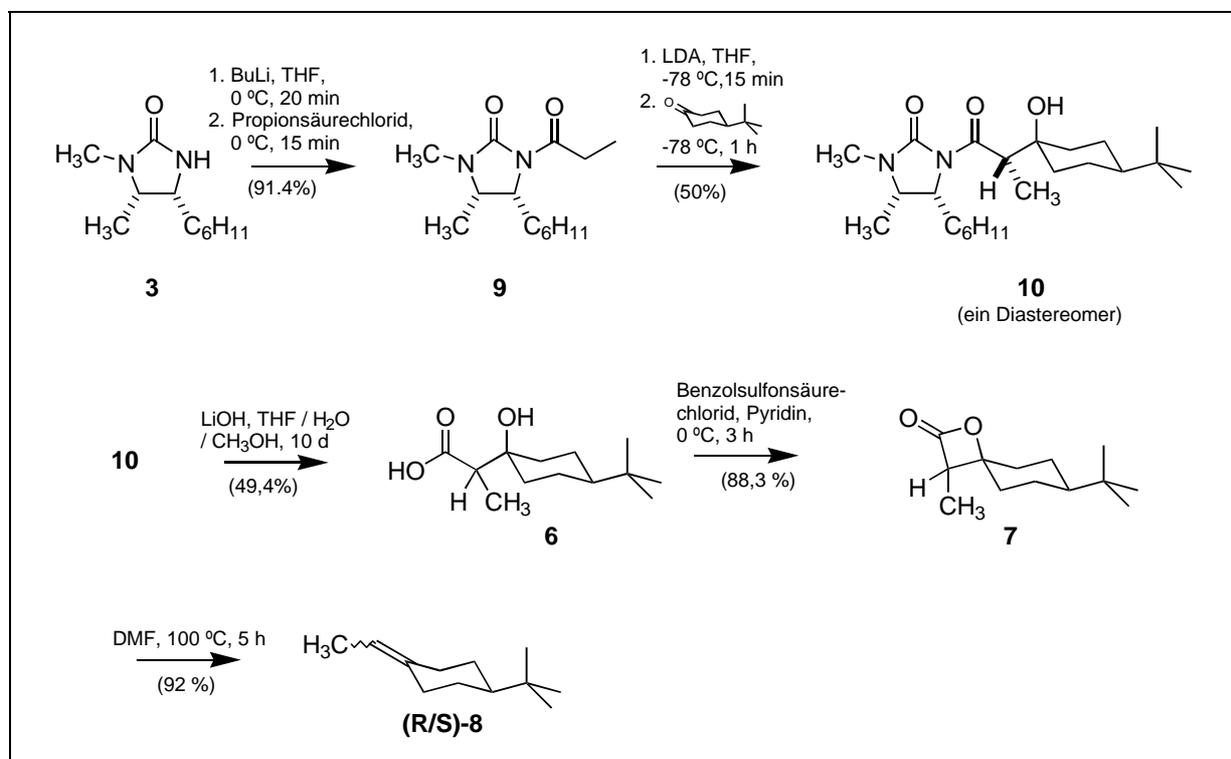


Abb. S15: Überblick über die Synthese bis zum Olefin unter Einsatz des hydrierten Auxiliärs

Wie in Abbildung S15 gezeigt, wird die Theorie voll bestätigt, da die Aldoladdition nur ein einziges Produkt **10** ergibt<sup>82</sup>. Die Ausbeute ist in beiden Fällen etwa vergleichbar (Tab. S1).

Verwendetes Auxiliär	Selektivität	Ausbeute (gesamt)	reisoliertes Edukt	Ausbeute Diastereomer A	eff. Ausbeute Diastereomer A
Standard (Phenylrest)	13 : 1,5 : 1	63,4 %	27 %	54 %	74 %
Hydriert (Cyclohexylrest)	1	50 %	30 %	50 %	71,4 %

Tab. S1: Aldoladditions-Schritt - Vergleich der Auxiliäre

<sup>82</sup> laut analytischer HPLC unter Verwendung verschiedener stationären und mobiler Phasen.

Besonders schwierig gestaltet sich dagegen die Auxiliärabspaltung, die 10 Tage benötigt und nur 50 % der Säure **6** neben nahezu 100 % des Auxiliärs ergibt. Andere Abspaltungsbedingungen brachten keine Vorteile. Ein zusätzliches Problem ergibt sich aus der langen Reaktionsdauer: Das Aldoladdukt **10** ist unter den basischen Bedingungen der Auxiliärabspaltung deutlich racemisierungsgefährdet und sollte daher aufgrund der längeren Reaktionszeit wesentlich stärker racemisieren als zuvor das Aldoladdukt **5A**.

Nach Lactonisierung zum  $\beta$ -Lacton **7** und Decarboxylierung zum Olefin **8** wird diese Vermutung dann auch bestätigt. Mittels chiraler Gaschromatographie kann gezeigt werden, daß Olefin **8** nahezu racemisch ist.

#### 2.4.4 Fazit

Der Einsatz des neuen Imidazolidinon-Auxiliärs zeigt den gewünschten Erfolg. Die stereoselektive Synthese ausgehend von 4-*t*-Butylcyclohexanon kann erfolgreich bis zum axial chiralen Olefin geführt werden. Eine Ringöffnung am Auxiliär kann nicht beobachtet werden. Die Ausbeute in der Aldoladditionsreaktion ist konstant und liegt mit 74 % (effektiv) deutlich über allen bisher erreichten Ausbeuten. Die Vermutung, daß die Addition an ein Keton besonders ungünstig sei, ist widerlegt. Die Abspaltung des Auxiliärs ist sehr einfach und effektiv - dies sogar mit Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur im Gegensatz zu Lithiumhydroperoxid bei 0 °C beim Evans-Auxiliär.

Die Selektivität der Aldoladdition ist nur mäßig, da aber der verwendete Propionylrest (ergibt den Methyl-Substituenten am Olefin) der kleinste mögliche Rest ist, sollte die Selektivität mit zunehmender Größe des Restes weiter ansteigen. Gleichzeitig sollten sich auch die Laufeigenschaften (HPLC) der vier möglichen Diastereomere mit zunehmender Größe des Restes immer mehr unterscheiden, so daß auch die chromatographische Trennung leichter werden sollte. Die teilweise Racemisierung während der Auxiliärabspaltung ist störend, kann aber durch weitere Optimierung u. U. noch verringert werden.

Der Einsatz von hydriertem Imidazolidinon-Auxiliär steigert die Selektivität der Aldoladdition erheblich. Dieser Vorteil wird allerdings durch die vollständige Racemisierung bei der Abspaltung des Auxiliärs wieder aufgehoben.

Insgesamt ist die Olefinierungssequenz nun soweit entwickelt, daß es möglich erscheint sie auf andere interessante Carbonylverbindungen anzuwenden.

### 3. Anwendung der Olefinierungssequenz auf eine Carbacyclin-Vorstufe

#### 3.1. Stereoselektive Synthese einer Carbacyclin-Vorstufe

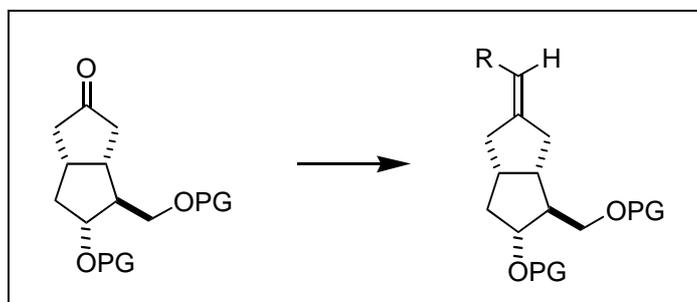


Abb. S16: Aufgabenstellung

Die in Abbildung S16 gezeigte Synthese der (E)-konfigurierten Doppelbindung an einer Carbacyclin-Vorstufe stellt den Schlüsselschritt vieler Carbacyclinsynthesen dar. Die so formulierte 'Aufgabenstellung' entspricht genau der bisher untersuchten Olefinierungssequenz.

## 3.1.1. Retrosynthese

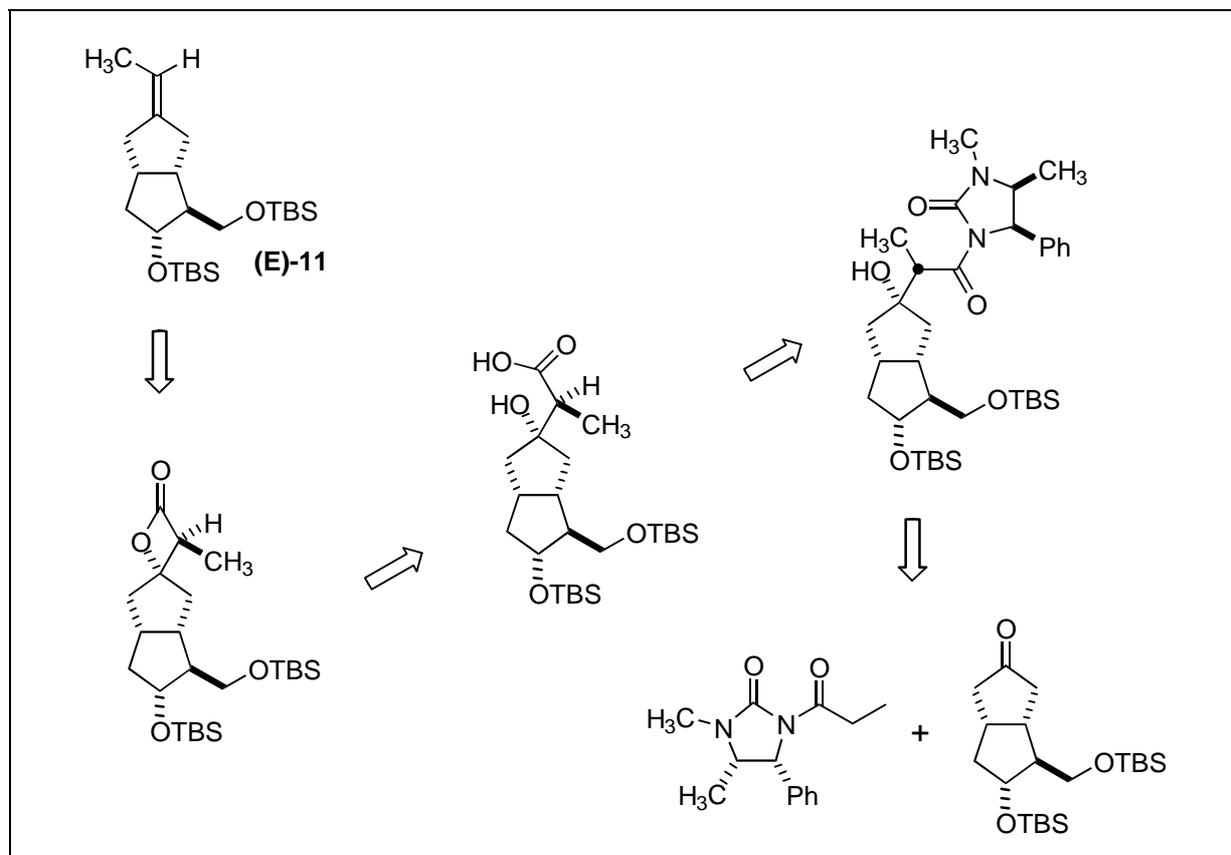


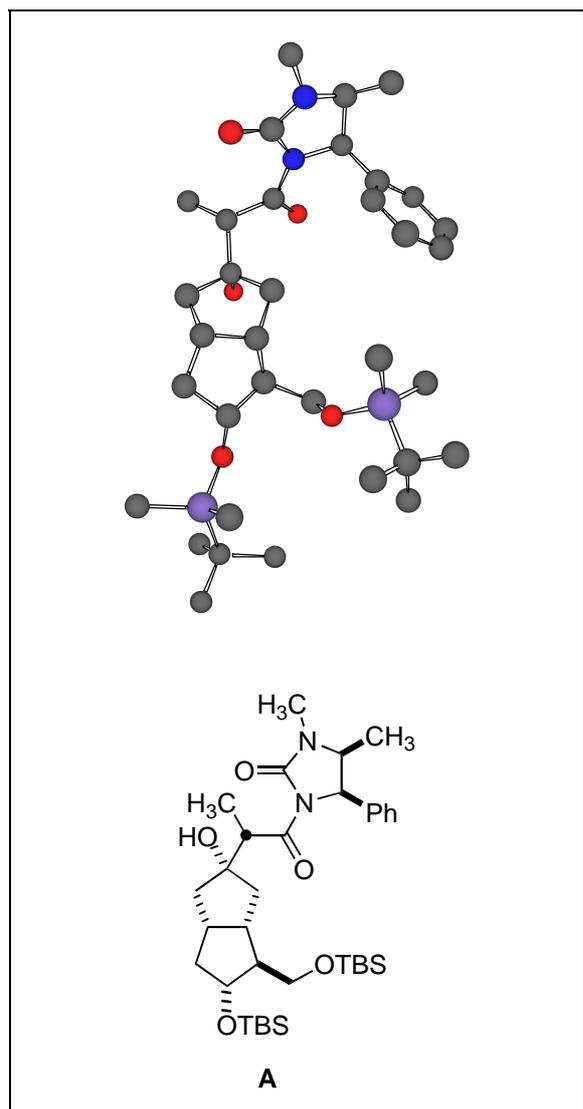
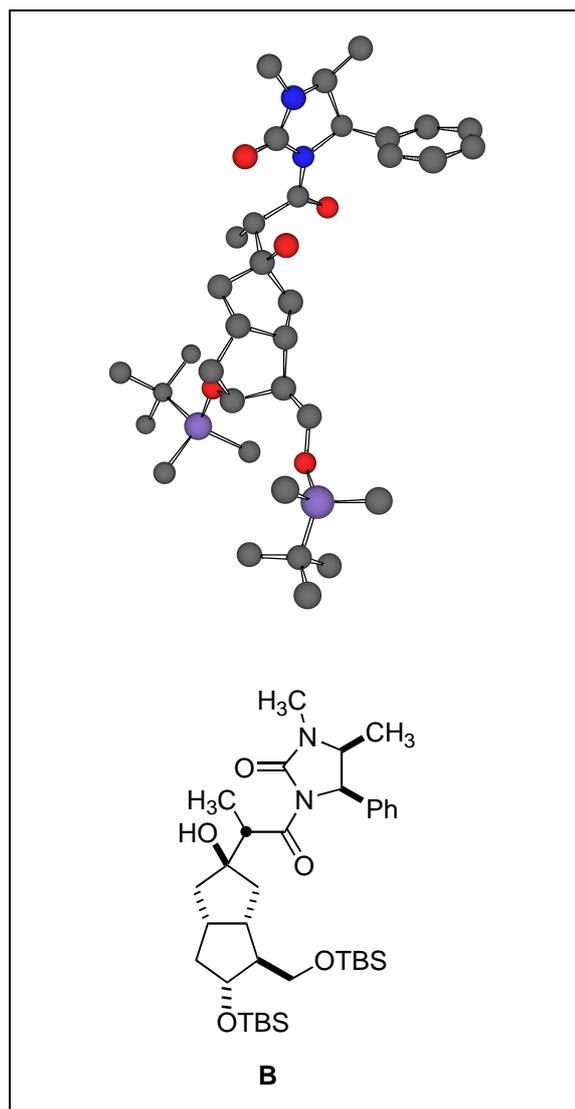
Abb. S17: Retrosynthese des (E)-Olefins

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen und unter der Annahme, daß die stereoselektive Synthese der Doppelbindung mit dem kleinsten denkbaren Substituenten  $R = \text{Methyl}$  wahrscheinlich der ungünstigste Fall ist (gute Induktion wird meist nur mit großen Substituenten erzielt), soll nun die Carbonylolefinierungssequenz in der Synthese der Carbacyclin-Vorstufe **(E)-11** eingesetzt werden. Es soll gezeigt werden, daß es auf diesem Wege möglich ist selektiv und in guter Ausbeute zum gewünschten (E)-Olefin zu gelangen, um somit eine Alternative zu den bisher existierenden Methoden zu schaffen.

Weiterhin soll nochmals unter Verwendung des hydrierten Imidazolidinon-Auxiliars **3** dessen Anwendbarkeit untersucht werden.



Das von der Schering AG zur Verfügung gestellte monogeschützte Ketodiol wird zuerst mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid zum doppelt geschützten Ketodiol **12** umgesetzt. Dieses reagiert dann mit dem deprotonierten Säureamid **4** in der Aldoladdition zu den zwei diastereomeren Aldoladdukten **13A** und **13B** im Verhältnis 4 : 1. Die Ausbeute für **13A** beträgt zwar nur 43,2 %, da jedoch die Ausgangsstoffe zu etwa 45 % zurückgewonnen werden können, erreicht die effektive Ausbeute einen Wert von 78,5 %. Die Struktur der Aldoladdukte **13A** und **13B** wird durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt (Abb. S19 und S20).

Abb. S19: Diastereomer **13A**Abb. S20: Diastereomer **13B**

Für analytische Zwecke wird das rohe Gemisch der Aldoladdukte mit wäßriger Essigsäure entschützt. Die diastereomeren Triole **14A** und **14B** lassen sich bereits säulenchromatographisch leicht trennen, kristallisieren aber nicht besser als die geschützten Aldoladdukte **13A** und **13B**. Da auch nach dem Entschützen mittels HPLC keine weiteren Diastereomere aufzufinden sind, scheinen die zwei weiteren möglichen Diastereomere mit (R)-konfiguriertem asymmetrischen Kohlenstoff des Propionylrestes nicht entstanden zu sein.

Die Hydrolyse erfolgt wie zuvor, jedoch mit etwas veränderter Aufarbeitung. Aufgrund der Säureempfindlichkeit der Silylethergruppen werden die Säuren (**2S,3'S**)-**15** und (**2S,3'R**)-**15** in Form ihrer Lithiumsalze isoliert. Diese können ebenso lactonisiert werden, wie die freien Säuren. Jedoch bringt die Verwendung der Lithiumsalze Ausbeuteverluste mit sich, die aber durch den Einsatz säurestabiler Schutzgruppen in Zukunft vermieden werden können.

Bei der Lactonisierung zu den  $\beta$ -Lactonen (**3S,3'S**)-**16** und (**3S,3'R**)-**16** tritt ein Problem auf: neben dem Lacton entsteht auch bereits eine größere Menge Olefin. Da die direkte Reaktion zum Olefin für höhere Temperaturen ( $\sim 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durchaus bekannt ist<sup>83</sup>, liegt die Ursache vermutlich eher in einer unbemerkten zwischenzeitlichen Erwärmung der Reaktionsmischung, z.B. bei der Zugabe des Benzolsulfonsäurechlorids, als in der Verwendung der Lithiumsalze.

Die Decarboxylierungsreaktion des  $\beta$ -Lactons (**3S,3'S**)-**16** verläuft sauber und zügig wie erwartet und ergibt das Olefin (**E**)-**11** in einer Ausbeute von 40 % über fünf Stufen und einer optischen Reinheit von 97,6 % de. Analog decarboxyliert  $\beta$ -Lacton (**3S,3'R**)-**16** zum Olefin (**Z**)-**11** mit etwas geringerer optischer Reinheit.

Die hohe optische Reinheit bestätigt die Annahme, daß im Aldoladditionsschritt keine nennenswerten Mengen der zwei weiteren Diastereomere entstehen und zeigt darüber hinaus, daß in diesem Fall die Racemisierung während der Auxiliarabspaltung nur in sehr geringem Maße stattgefunden haben kann.

Da die erhaltenen Olefine nicht kristallisieren, werden sie mit wäßriger Essigsäure entschützt, anschließend kristallisiert und die Struktur des entschützten Olefins (**E**)-**17** mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abb. S21).

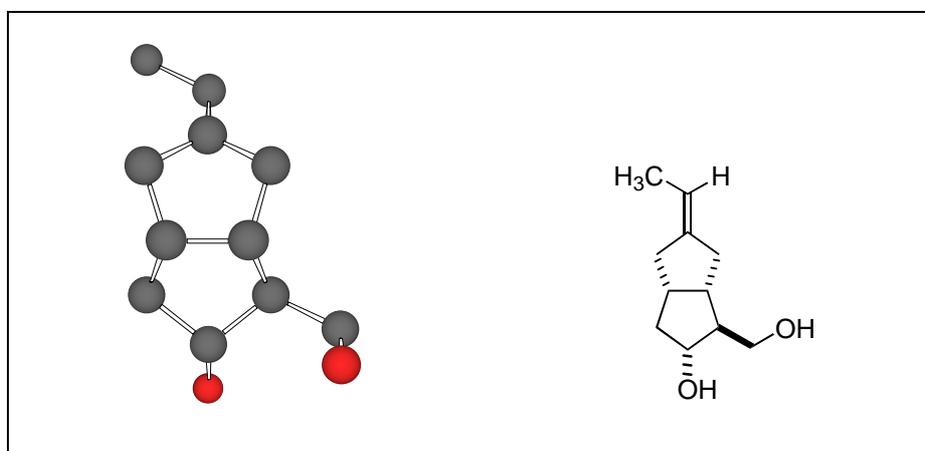


Abb. S21: Olefin (**E**)-**17**

<sup>83</sup> W. Adam, J. Baeza, J.-C. Liu, J. Am. Chem. Soc. **1971**, 94, 2000-2006.

### 3.1.3. Synthese bis zum Aldoladdukt mit dem hydriertem Auxiliär

Auch hier soll untersucht werden, ob der Einsatz des hydrierten Auxiliars eine Steigerung der Selektivität in der Aldoladditionsreaktion bewirkt.

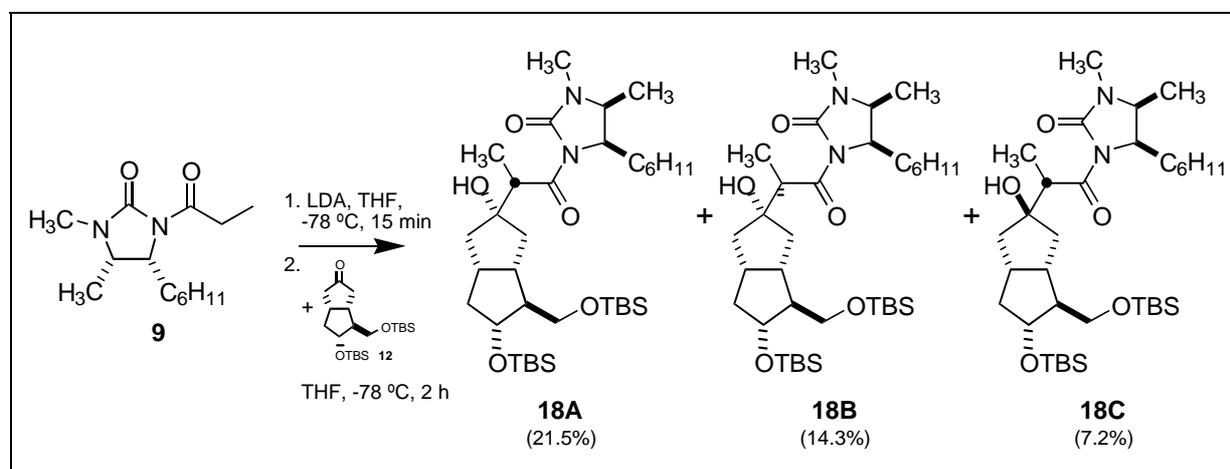


Abb. S22: Überblick über die Synthese mit hydriertem Auxiliär bis zum Aldoladdukt

In diesem Fall muß man jedoch feststellen, daß die Ergebnisse im Vergleich zur Aldoladdition mit dem konventionellen Auxiliär schlechter sind (Abb. S22, Tab. S1).

Verwendetes Auxiliär	Selektivität	Ausbeute (gesamt)	reisoliertes Edukt	Ausbeute Diastereomer A	eff. Ausbeute Diastereomer A
Standard (Phenylrest)	4 : 1	54 %	45 %	43,2 %	78,5 %
Hydriert (Cyclohexylrest)	3 : 2 : 1	43 %	35 %	21,5 %	33,1 %

Tab. S2: Aldoladditions-Schritt - Vergleich der Auxiliäre

Die Selektivität ist wesentlich geringer als bei Verwendung des herkömmlichen Auxiliars und auch die Ausbeute sowie die Menge an zurückgewonnenem Edukt (~35 %) sind deutlich niedriger. Es spricht daher in dieser Synthese kein Argument für die Verwendung des hydrierten Auxiliars. Die Synthese wird demzufolge an dieser Stelle abgebrochen.

### 3.1.4. Fazit

Die Carbonylolefinierungssequenz liefert bei der Anwendung auf eine Carbacyclin-Vorstufe sehr erfreuliche Ergebnisse. Die Selektivitäten und Ausbeuten sind auf allen Stufen durchaus gut und mit Sicherheit noch steigerungsfähig. Das Olefin (**E**)-**11** wird über fünf Stufen in einer Ausbeute von etwa 40 % und mit einer optischen Reinheit<sup>84</sup> von 97,6 % erhalten.

Die Verwendung des hydrierten Olefins ist aufgrund schlechterer Ausbeute und Selektivität nicht empfehlenswert.

Nach dieser sehr erfolgreichen Anwendung auf eine Carbacyclin-Vorstufe scheint es nun an der Zeit zu sein die Olefinierungssequenz auf größere Substituenten als R = Methyl zu erweitern.

---

<sup>84</sup> zum (Z)-Olefin gelangt man, bei Bedarf, unter Verwendung des Enantiomers von Auxiliar **1**.

## 4. Erweiterung der Olefinierungssequenz auf größere Substituenten

Als günstiger größerer Substituent kommt z. B.  $R = -C_3H_6-COOH$  in Betracht, da dieser Substituent auch in Prostacyclin  $PGI_2$  (Abb. 6) oder im Carbacyclin-Derivat Iloprost (Abb. 8) auftritt. Die folgenden Synthesen werden demzufolge diesen oder einen ähnlichen Substituenten an der Doppelbindung zum Ziel haben. Die Versuche mit diesen Substituenten werden am preiswerten und leicht zugänglichen 4-*t*Butylcyclohexanon-Testsystem durchgeführt.

### 4.1. Stereoselektive Synthese einer geschützten Säure (ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexanon)

#### 4.1.1. Retrosynthese

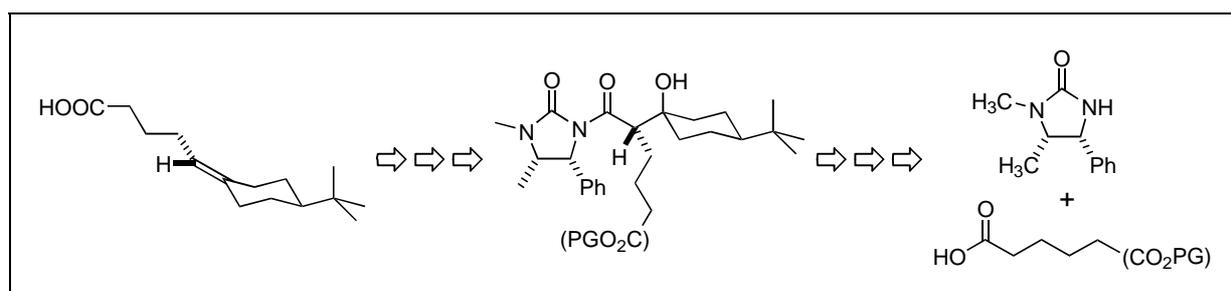


Abb. S23: Retrosynthese einer geschützten Säure<sup>85</sup>

Der einfachste Weg zum gewünschten Substituenten ist die Verwendung einer monogeschützten Dicarbonsäure (Adipinsäure). Nach Kupplung der Dicarbonsäure mit dem Imidazolidinon-Auxiliar verläuft die Synthese genau wie bereits vorher beschrieben. Einzige Ausnahme ist, daß zuletzt zusätzlich die Säurefunktion entschützt werden muß.

Es soll nun also eine geeignete Schutzgruppe für die Carboxylgruppe gefunden werden und dann die Synthese mit der derart geschützten Säure bis zum Olefin durchgeführt werden.

#### 4.1.2. Synthese der Ausgangsverbindung

Der erste Schritt ist die Synthese der Ausgangsverbindung für die Aldoladdition (Abb. S24). Da es sich nur um einen ersten Test handelt wird in dieser Synthese ein Glutarsäurederivat (eine Methylengruppe weniger) anstelle eines Adipinsäurederivates verwendet und die eigentliche Schutzgruppe erst nach der Kupplung mit dem Auxiliar **1** eingeführt.

<sup>85</sup>  $(CO_2PG)$  = Carboxyl-Schutzgruppe, die eine Deprotonierung in der  $\alpha$ -Position verhindert.

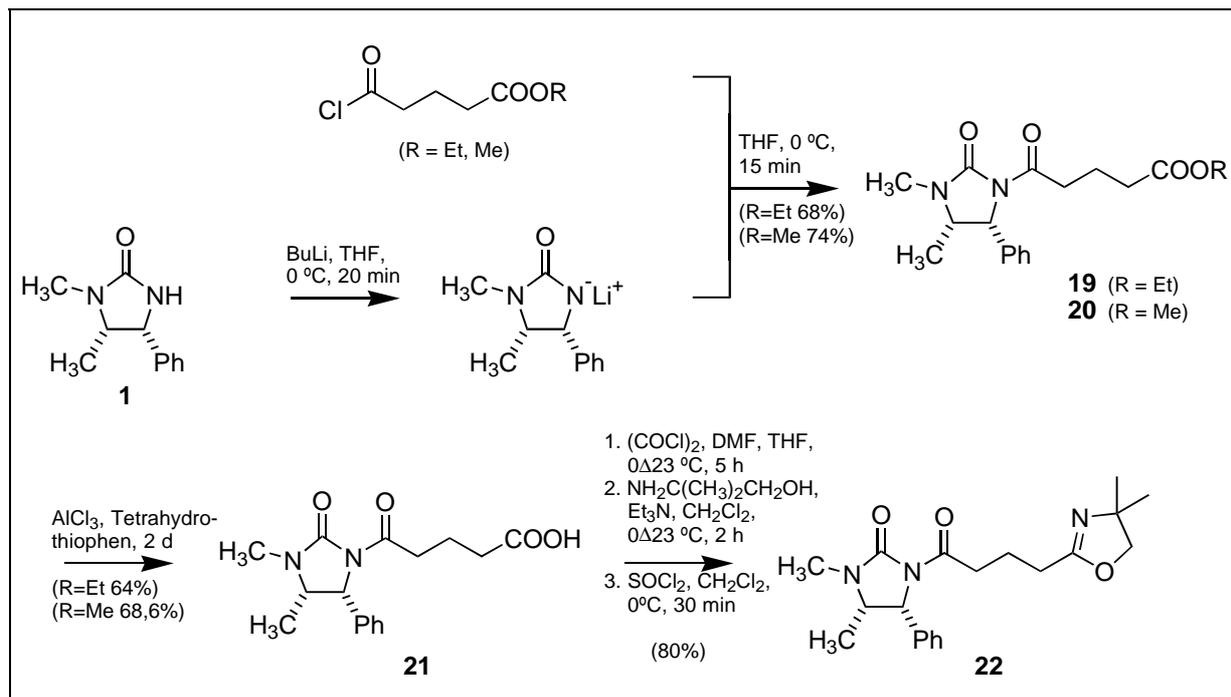


Abb. S24: Überblick über die Synthese der Ausgangsverbindung

Zu Anfang wird kommerziell erhältlichliches Glutarsäuremonoethylesterchlorid bzw. Glutarsäuremonomethylesterchlorid mit dem deprotonierten Imidazolidinon-Auxiliar gekuppelt. Die nicht so gute Ausbeute in dieser Stufe kann möglicherweise durch Verunreinigungen des Auxiliars oder Verluste bei der säulenchromatographischen Reinigung erklärt werden.

Anschließend muß die Esterfunktion verseift werden, was in Gegenwart eines Amids (hier ist allerdings die Bezeichnung als Imid zutreffender) keine sehr leichte Aufgabe darstellt. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für die selektive Esterspaltung neben einem Amid. Die aufgrund der Geruchsbelästigung etwas unangenehme Variante mit Aluminiumtrichlorid in Tetrahydrothiophen<sup>86</sup> erbringt jedoch recht gute Ergebnisse.

Nach dem Freilegen der Säurefunktion muß eine geeignete Schutzgruppe gefunden werden. Die Auswahl an Schutzgruppen für Carboxylgruppen, die eine Aldoladditionsreaktion unbeschadet überstehen ist leider sehr klein, da sie so beschaffen sein muß, daß die Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zur geschützten Carboxylgruppe nicht möglich ist. Eine Möglichkeit ist der Schutz der Carboxylfunktion in Form eines Orthoesters<sup>87</sup>, Versuche in dieser Richtung sind jedoch erfolglos. Ein anderer Weg ist der Schutz als 1,3-Oxazolin<sup>88</sup> - eine Schutzgruppe die etwas aufwendig aber in akzeptabler Ausbeute dargestellt wird, sehr stabil ist und erst im stark sauren Bereich (3N HCl) oder mit Methyljodid abgespalten wird.

<sup>86</sup> M. Nade, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, J. Org. Chem. **1981**, 46, 1991-1993; A.E. Greene, M.-J. Luche, A.A. Serra, J. Org. Chem. **1985**, 50, 3957-3962.

<sup>87</sup> E.J. Corey, Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 5571-5574.

<sup>88</sup> J.D. Bloom, S.R. Schow, A.B. Smith, A.S. Thompson, K.N. Winzenberg, J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 2662-2674.

### 4.1.3. Synthese bis zum Aldoladdukt

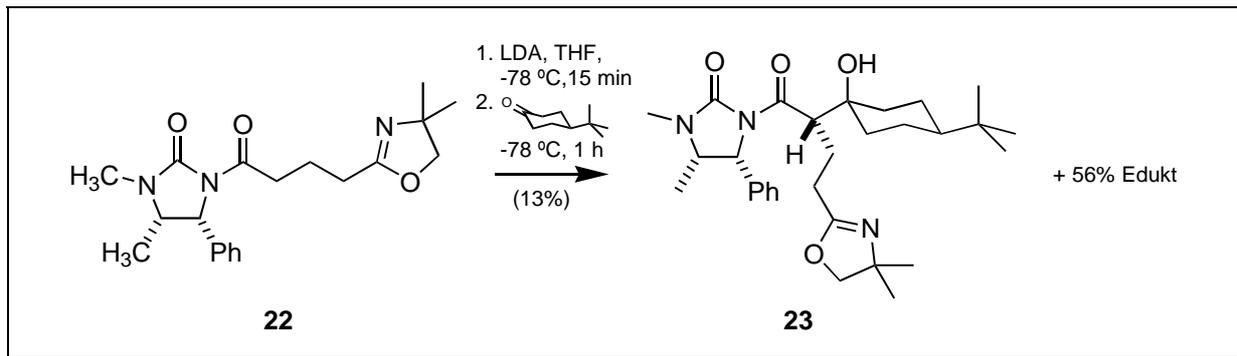


Abb. S25: Aldoladditionsreaktion

Die Aldoladdition verläuft leider mit sehr schlechter Ausbeute. Auch wenn mehr als die Hälfte des Eduktes wieder zurückgewonnen werden kann, so sind 13 % Ausbeute doch zuwenig. Da mittels HPLC keine weiteren Diastereomere gefunden werden können, ist anzunehmen, daß zumindest die Selektivität gut wäre. Eine mögliche Erklärung ist unzureichende Stabilität der Oxazolin-Schutzgruppe unter den Bedingungen der Aldoladditionsreaktion.

### 4.1.4. Fazit

Aufgrund der Schwierigkeiten beim Einsatz einer geschützten Säure in der Aldoladditionsreaktion sollte man in Bezug auf die Schutzgruppe nach Alternativen suchen.

## 4.2. Stereoselektive Synthese eines geschützten Alkohols (ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexanon)

### 4.2.1. Retrosynthese

Will man Nebenreaktionen im Aldol-Schritt möglichst vermeiden, so kann man dem Problem der schwer zu schützenden Carboxylfunktion durch ein Ausweichen auf eine andere Oxidationsstufe begegnen. Empfehlenswert ist in diesem Fall ein Alkohol, der leicht zu schützen ist und sich bei Bedarf wieder zur Säure oxidieren läßt. Die Umsetzung dieser Vorgaben ist in der in Abbildung S26 gezeigten Retrosynthese veranschaulicht.

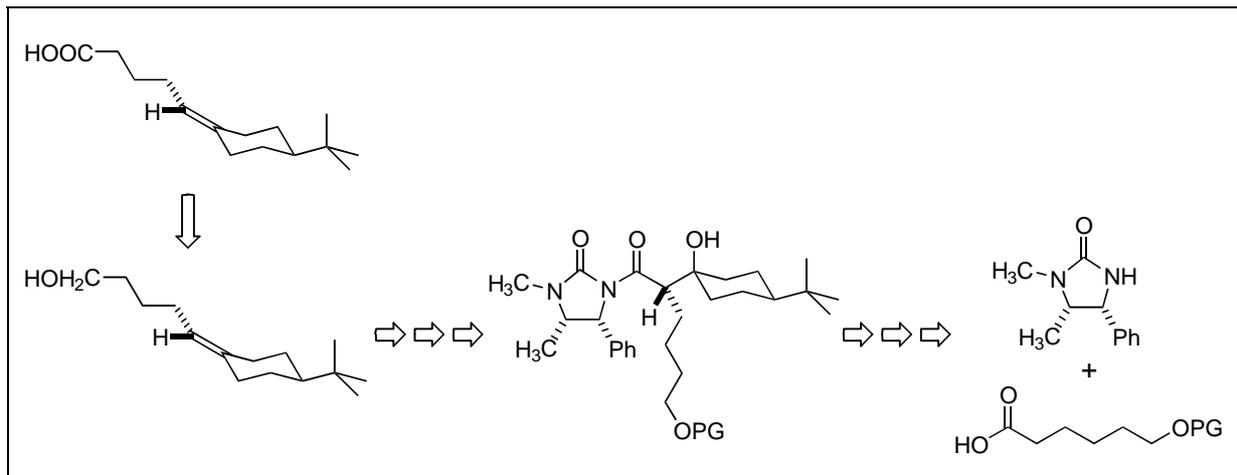


Abb. S26: Retrosynthese eines geschützten Alkohols

Als einfache und sehr unempfindliche Schutzgruppe für den Alkohol empfiehlt sich ein Methylether<sup>89</sup>.

#### 4.2.2. Retrosynthese der Ausgangsverbindung

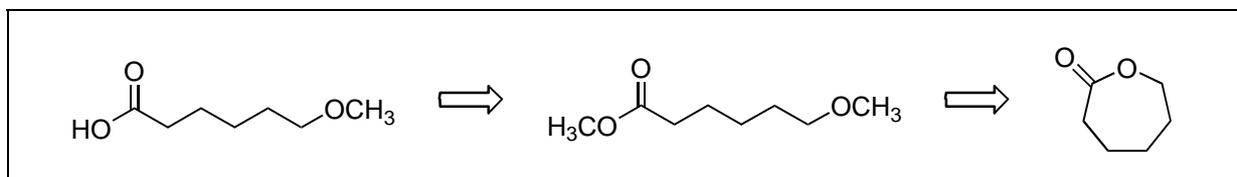


Abb. S27: Retrosynthese der Ausgangsverbindung

Da die benötigte 6-Hydroxyhexansäure nur in Form des Lactons existiert, muß dieses gespalten und sofort verestert und verethert werden. Der Ester wird dann verseift und man gelangt somit zu der gewünschten OH-geschützten Ausgangsverbindung.

#### 4.2.3. Synthese der Ausgangsverbindung

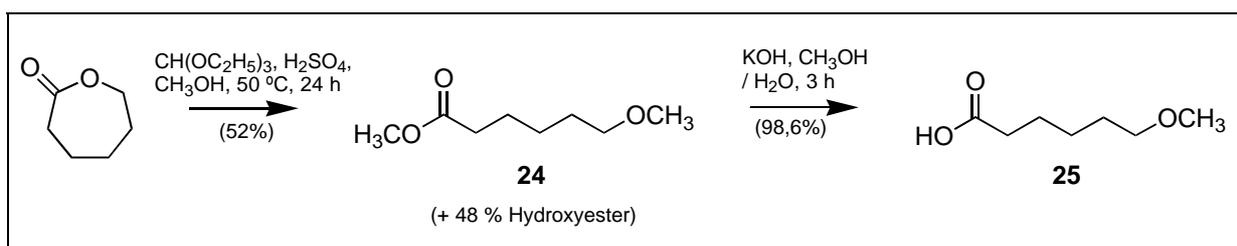


Abb. S28: Synthese der Ausgangsverbindung

<sup>89</sup> später empfiehlt sich der Wechsel zu einer leichter abspaltbaren Schutzgruppe.

Das  $\epsilon$ -Caprolacton wird nach einer Vorschrift von King<sup>90</sup> in Methanol mit Triethylorthoformiat und einer geringen Menge konzentrierter Schwefelsäure zum Methoxymethylester **24** umgesetzt. Zusätzlich entstehen größere Mengen Hydroxyester, der aber leicht zum Methoxymethylester **24** verethert werden könnte. Der Ester wird im nachfolgenden Schritt nahezu quantitativ zur Ausgangsverbindung der Methoxysäure **25** verseift.

#### 4.2.4. Synthese bis zum Aldoladdukt

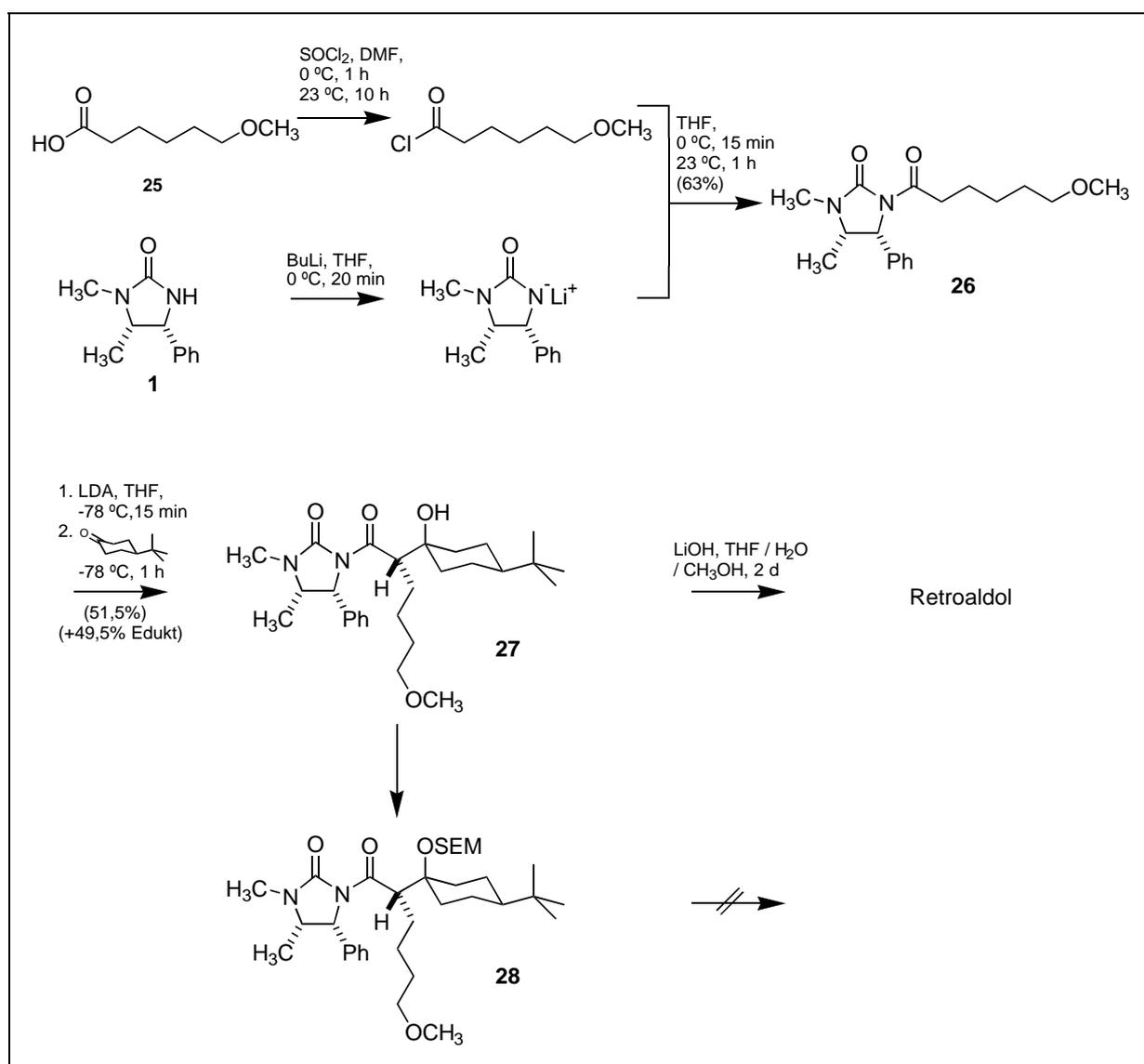


Abb. S29: Überblick über die Synthese bis zum Aldoladdukt

Ausgehend von der Methoxysäure **25** kann nun die Synthese fortgesetzt werden (Abb. S29). Zuerst werden wiederum Säure und Auxiliar zum Säureamid **26** gekuppelt, das als Ausgangsstoff für die Aldoladdition an 4-*t*-Butylcyclohexanon dient. Diese ergibt ein einziges Aldol-

<sup>90</sup> S.A. King, J. Org. Chem. **1994**, 59, 2253-2256.

addukt **27** (Bestätigung der Theorie, daß die Selektivität mit der Substituentengröße zunimmt) in 51,5 % Ausbeute unter Rückgewinnung von 49,5 % Edukt **26** (Aldol-Retroaldol Gleichgewicht !). Die Struktur des Aldoladduktes **27** wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abb. S30).

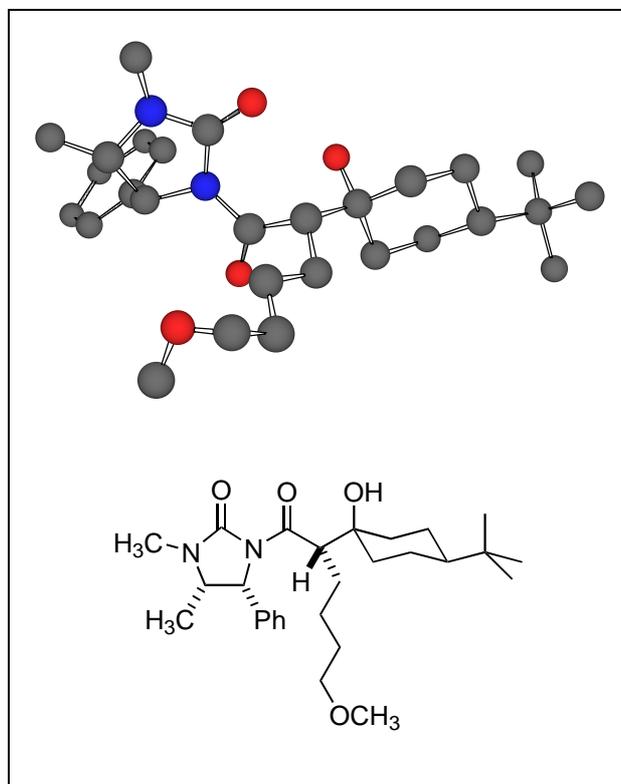


Abb. S30: Aldoladdukt **27**

Das Aldoladdukt **27** wird unter Standardbedingungen, allerdings bei erhöhter Lithiumhydroxidkonzentration verseift. Es werden jedoch anstelle der erwarteten Säure nur Retroaldol-Produkte isoliert (ebenso bei anderen Abspaltungsvarianten).

Das Isolieren der Retroaldol-Produkte ist zugleich ein Hinweis, daß die Annahme eines Aldol-Retroaldol Gleichgewichtes im Aldoladditionsschritt richtig ist.

Der Retroaldolreaktion beugt man vor indem die OH-Funktion als SEM-Ether<sup>91,92</sup> geschützt wird. Das SEM-geschützte Aldoladdukt **28** geht keine Retroaldolreaktion mehr ein, ist aber auch gegen alle bekannten Abspaltungsverfahren für Amid-Auxiliare inert. Folgende Verfahren führen nicht zum Erfolg: LiOH-Hydrolyse, LiOOH-Hydrolyse, KOH-Hydrolyse, NaOH-Hydrolyse, Umesterung mit LiOMe oder LiOBn<sup>93</sup>, Umesterung mit LiSEt<sup>94</sup>, Umesterung mit Ti(OEt)<sub>4</sub> oder Ti(OiPr)<sub>4</sub><sup>95</sup>, Transaminierung<sup>96</sup>, Reduktion mit LiBH<sub>4</sub><sup>97</sup>,

<sup>91</sup> B.H. Lipshutz, J.J. Pegram, Tetrahedron Lett. **1980**, 21, 3343-3346.

<sup>92</sup> SEM = -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

<sup>93</sup> D.A. Evans, M.D. Ennis, D.J. Mathre, J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 1737-1739.

<sup>94</sup> W.C. Black, D.A. Evans, J. Am. Chem. Soc. **1993**, 115, 4497-4513.

<sup>95</sup> M. Harre, J. Trabant, J. Westermann, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 1081-1083.

<sup>96</sup> J.I. Levin, E. Turos, S.M. Weinreb, Synth. Commun. **1982**, 12, 989-993.

<sup>97</sup> D. A. Evans, J.R. Gage, J.L. Leighton, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 9434-9453.

Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>98</sup>, und einige weniger gebräuchliche Verfahren. Daß die Auxiliarspaltung im Fall eines vierfach substituierten Kohlenstoffs neben der Amidgruppe Probleme bereitet, ist bereits bekannt, für den dreifach substituierten Fall ist dieses Verhalten jedoch neu. Die Tatsache, daß das SEM-geschützte Aldoladdukt **28** völlig unreaktiv ist und die Methyl-substituierte Verbindung **5A** noch problemlos reagiert, spricht stark für eine sterische Hinderung, die die Amidbindung gegen alle denkbaren 'Angreifer' abschirmt.

#### 4.2.5. Fazit

Bis zur Abspaltung des Auxiliars verläuft die Reaktion reibungslos. Die Aldoladditionsreaktion verläuft mit sehr guter Ausbeute (effektiv fast 100 %) und Selektivität (diastereomerenrein). Leider wird danach die Abspaltung des Auxiliars durch vermutlich sterische Hinderung unmöglich gemacht. Es stellt sich somit die Frage: Wie groß darf der Substituent maximal sein, damit die Amidbindung noch nicht soweit abgeschirmt wird, daß die Abspaltung des Auxiliars nicht mehr möglich ist ?

### 4.3. Testfall: Stereoselektive Synthese der Ethyl- u. Propyl-substituierten Verbindungen (ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexanon)

#### 4.3.1. Retrosynthese

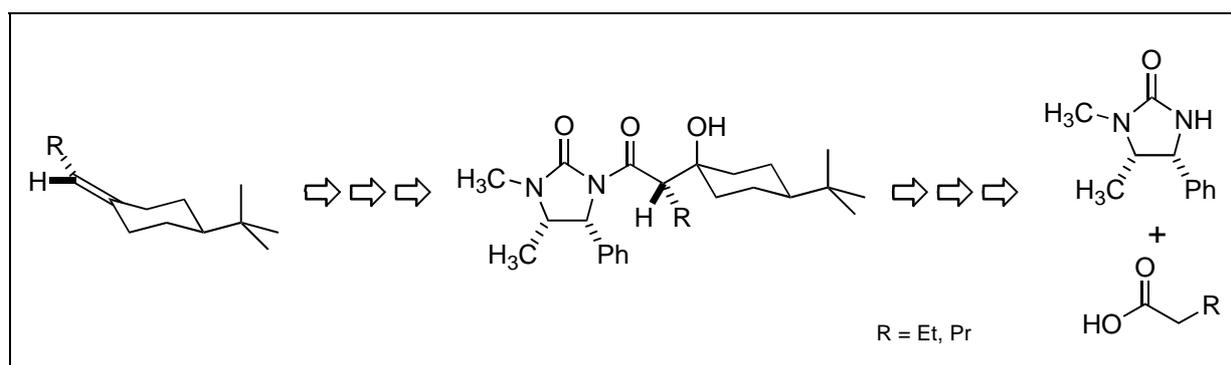


Abb. S31: Retrosynthese des Olefins mit R = Et, Pr

Als Test sollen Aldoladdukte mit den beiden nächstgrößeren Substituenten nach der Methylgruppe, also mit Ethylgruppe und Propylgruppe, dargestellt werden. An diesen soll dann die Auxiliarspaltung untersucht werden.

<sup>98</sup> A. D'Amico, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, J. Org. Chem. **1988**, 53, 2354-2356.

## 4.3.2. Synthese des propylsubstituierten Aldoladduktes

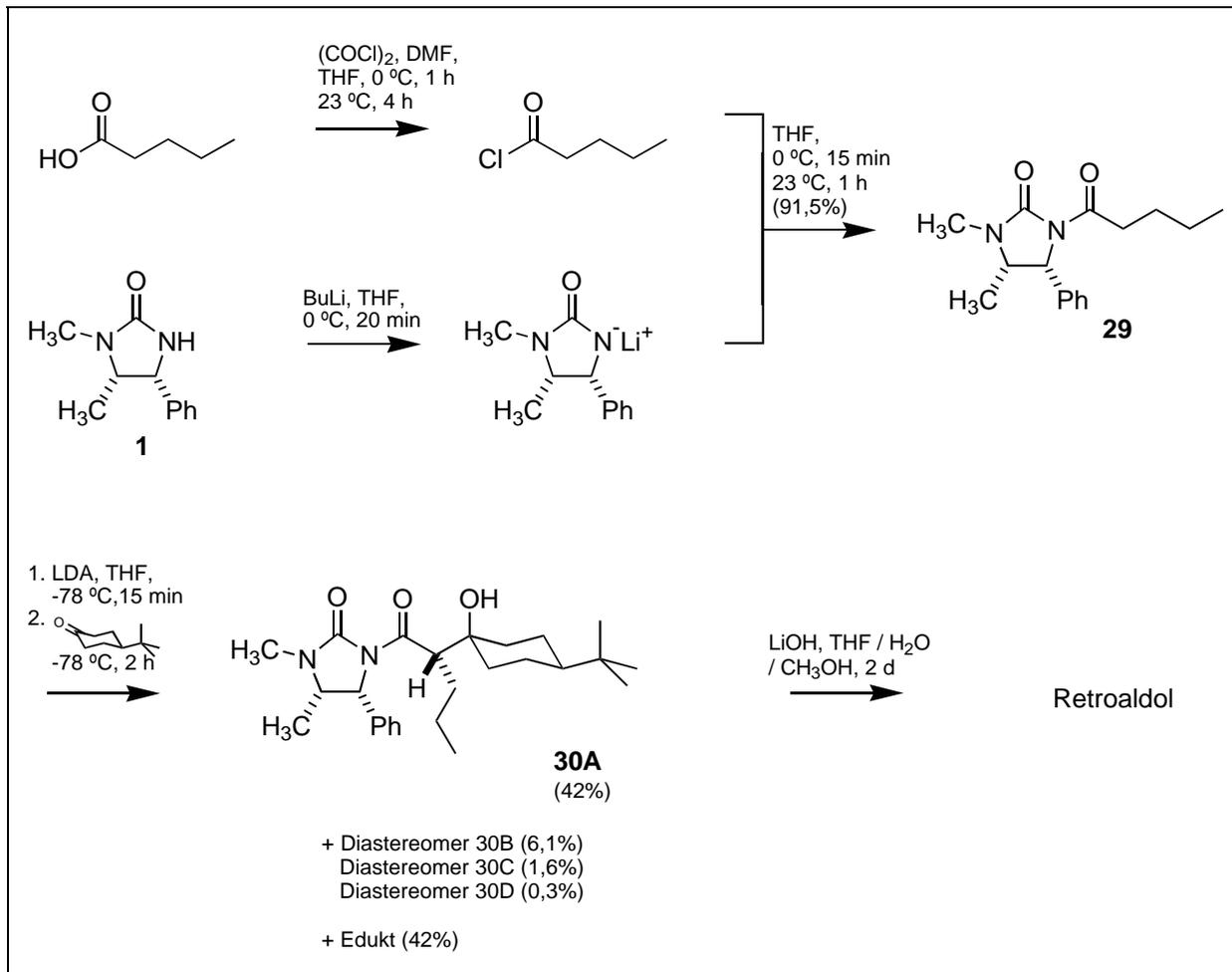


Abb. S32: Überblick über die Synthese bis zum Aldoladdukt

Die Synthese des Propylsubstituierten Aldoladduktes **30A** verläuft analog zu den bisherigen Synthesen. Die effektive Ausbeute im Aldolschritt (**30A**) liegt bei 72 % und aufgrund des größeren Substituenten sind alle vier Diastereomere mittels HPLC gut auftrennbar (Bestätigung der Theorie).

Die Verseifung mit Lithiumhydroxid ergibt jedoch leider wieder nur Retroaldol-Produkte. Es verbleibt also nur die Möglichkeit, daß wenigstens im Fall des Ethyl-Substituenten noch eine Abspaltung möglich ist.

## 4.3.3. Synthese des ethylsubstituierten Aldoladduktes

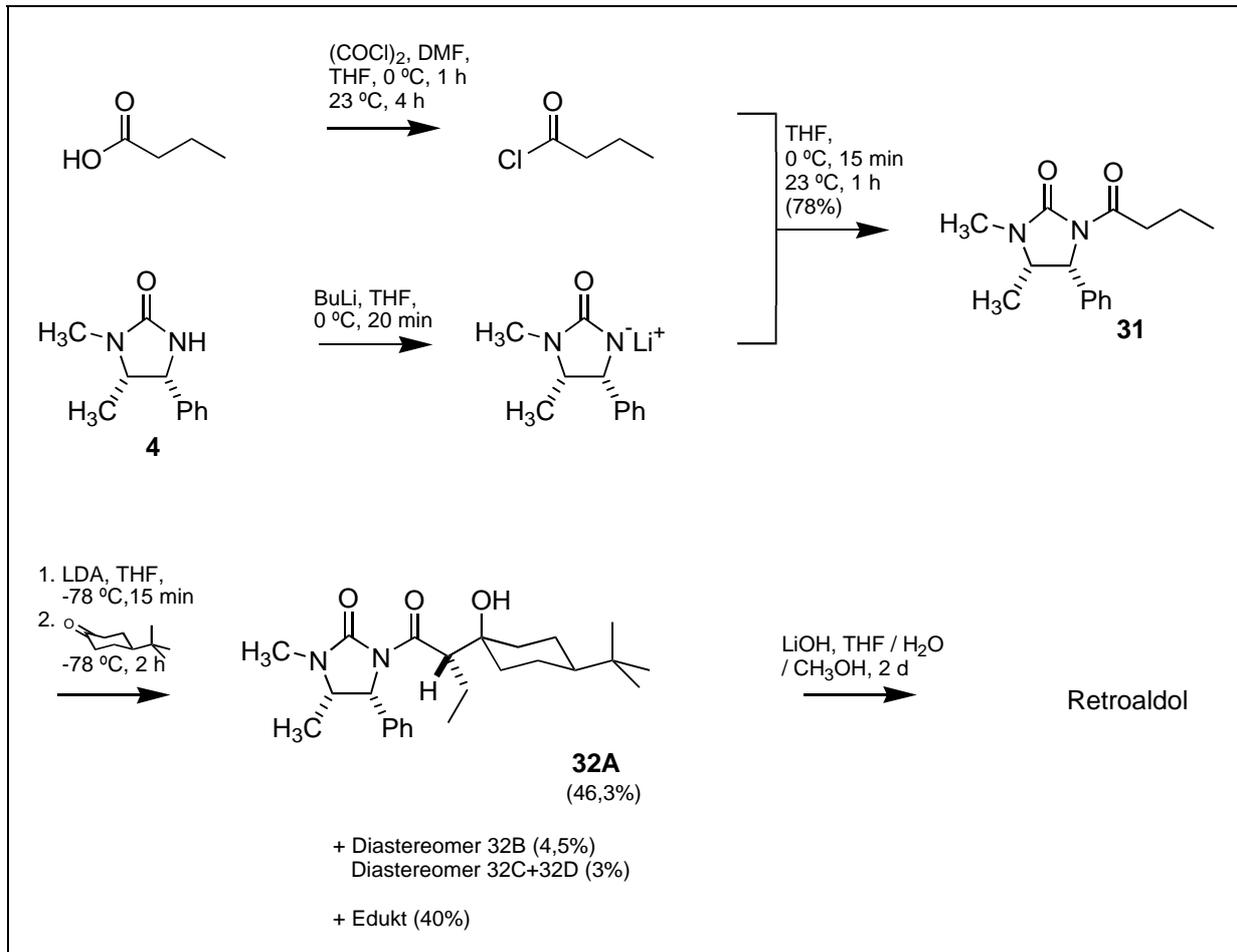
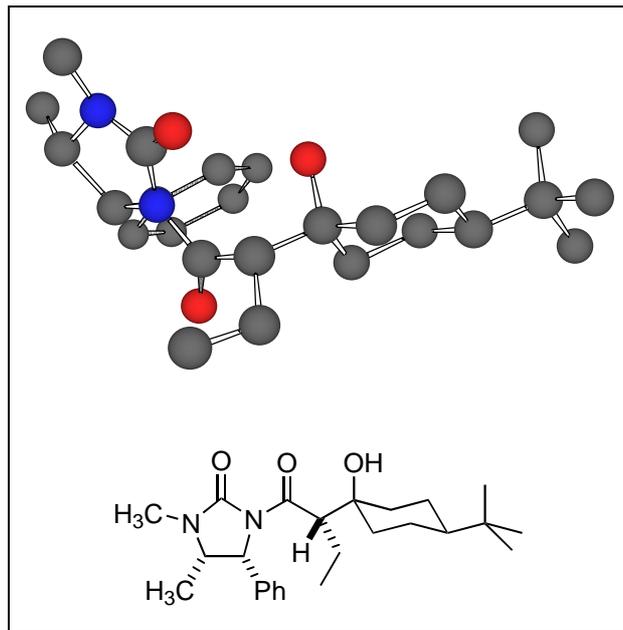


Abb. S33: Überblick über die Synthese bis zum Aldoladdukt

Auch im Fall des ethylsubstituierten Aldoladduktes **32A** verläuft die Synthese wieder vollkommen analog zu den bisherigen Synthesen. Das Aldolprodukt **32A** fällt wiederum mit guter effektiver Ausbeute (77 %) an und läßt sich erwartungsgemäß etwas schlechter von den übrigen Diastereomeren trennen. Bedauerlicherweise ist es auch in diesem Fall nicht möglich das Auxiliar unter Vermeidung der Retroaldolreaktion abzuspalten.

Die Struktur von Aldoladdukt **32A** wird durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abb. S33).

Abb. S34: Aldoladdukt **32A**

#### 4.3.4. Fazit

Die Methylgruppe ist im Falle des 4-*t*Butylcyclohexanon-Testsystems der einzige Substituent, der eine Abspaltung des Auxiliars ohne Retroaldolreaktion zuläßt. Alle anderen verwendeten Substituenten sind offenbar bereits zu sperrig. Die Olefinierungssequenz ist damit - zumindest was das Testsystem 4-*t*Butylcyclohexanon betrifft - stark eingeschränkt. Man sollte allerdings berücksichtigen, daß das Testsystem wahrscheinlich einen besonders schwierigen Fall darstellt. Am Carbacyclin könnte die Synthese des Olefins mit größeren Substituenten möglicherweise doch gelingen, da auch die Darstellung des methylsubstituierten Olefins besser ablief als am Testsystem.

## 5. Isocarbacyclin - Entwicklung einer Olefinsynthese

### 5.1. Stereoselektive Synthese am Testsystem 4-*t*-Butylcyclohexanon

#### 5.1.1. Retrosynthese

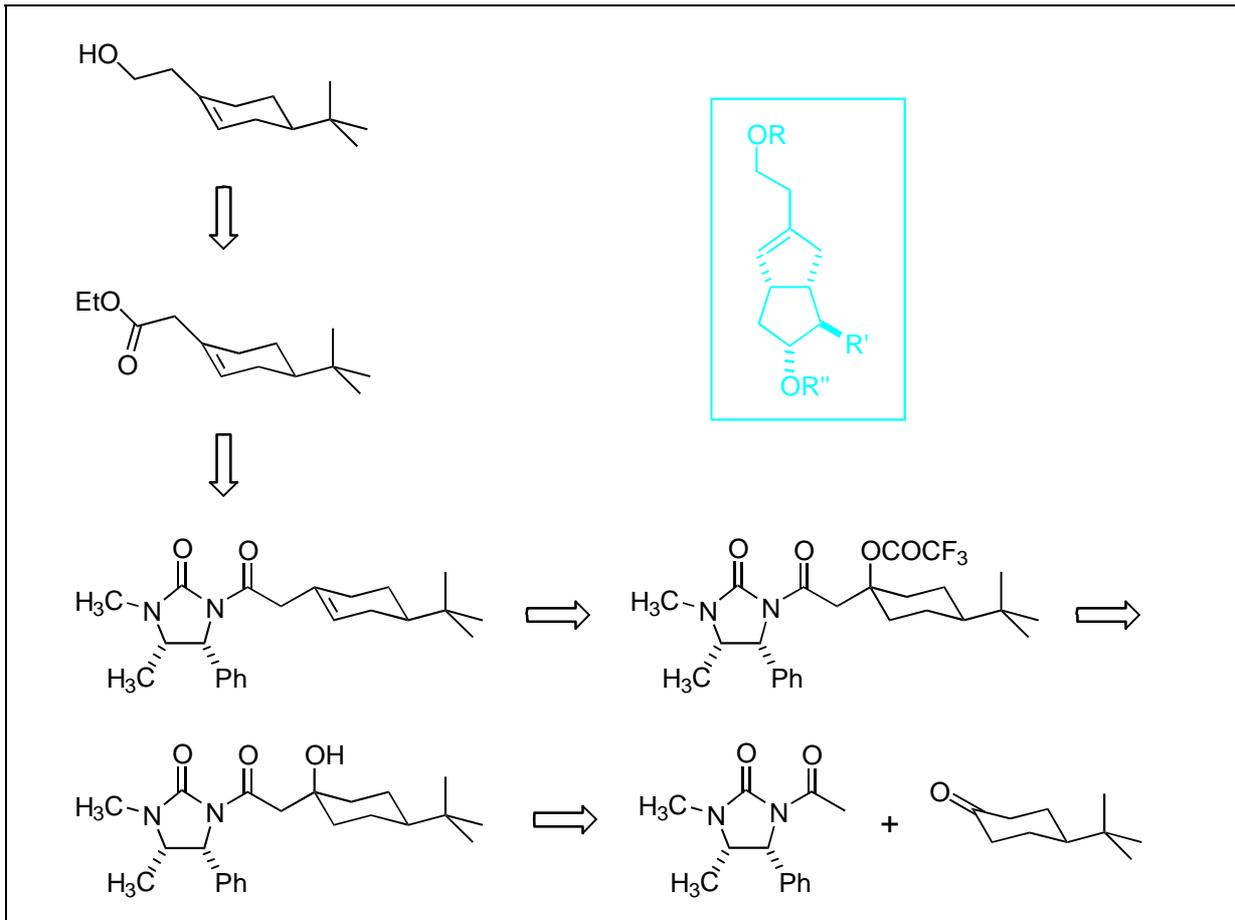


Abb. S35: Retrosynthese bis zum Olefin (zum Vergleich: Isocarbacyclin)

Ausgehend von unsubstituiertem Aldoladdukt sollte es möglich sein die Hydroxyfunktion in eine bessere Abgangsgruppe umzuwandeln (z.B. Trifluoracetat) und dann mit einer sperrigen Base möglichst selektiv zu dem endocyclischen Olefin zu eliminieren, das eine dem Isocarbacyclin analoge Doppelbindungskonfiguration aufweist. Nach Abspaltung des Auxiliars und anschließender Reduktion zum Alkohol (reduktive Abspaltung ist auch möglich) wäre man bei dem Olefin, das eine dem Isocarbacyclin vergleichbare Struktureinheit aufweist.

## 5.1.2. Synthese bis zum Olefin

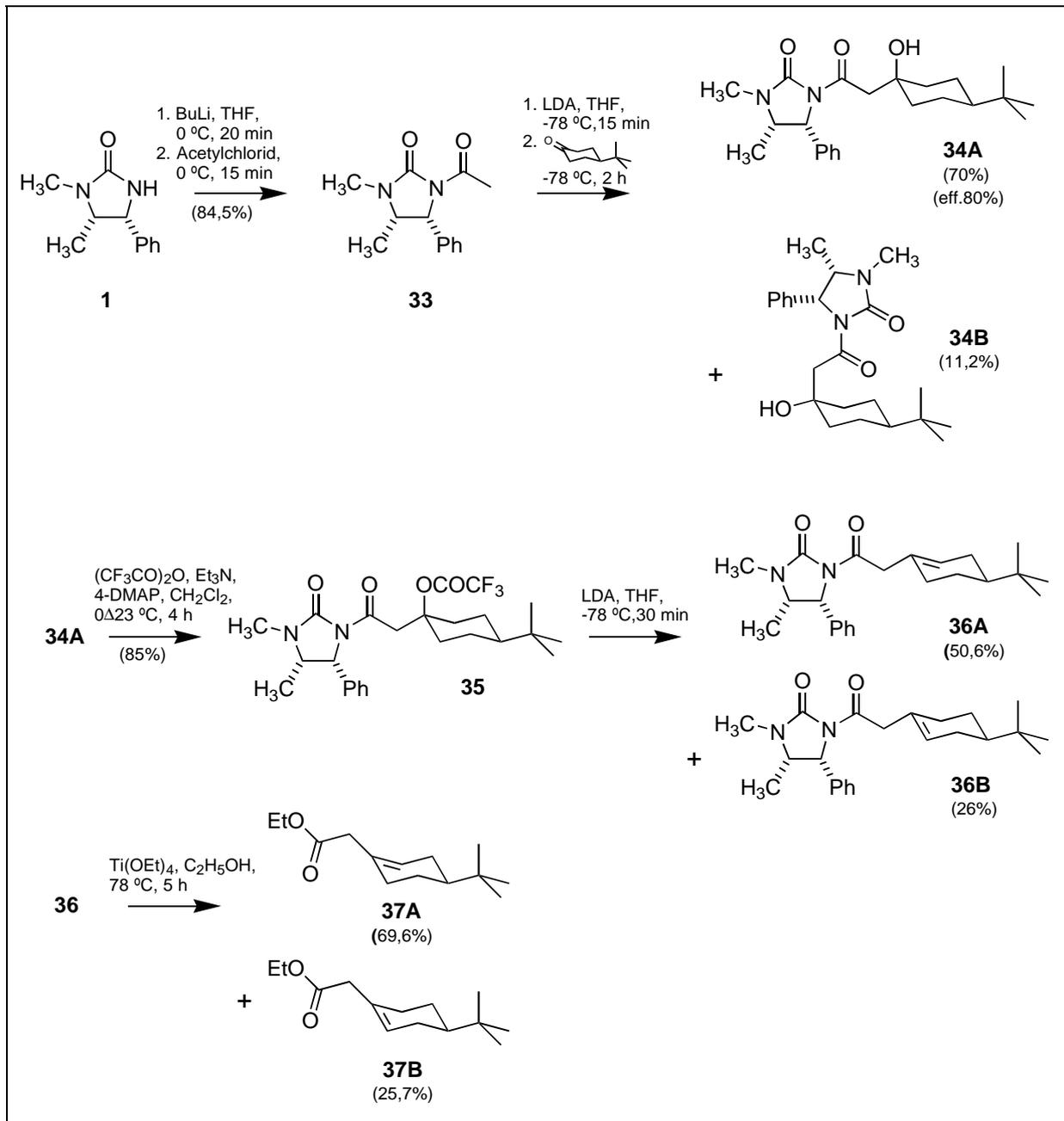
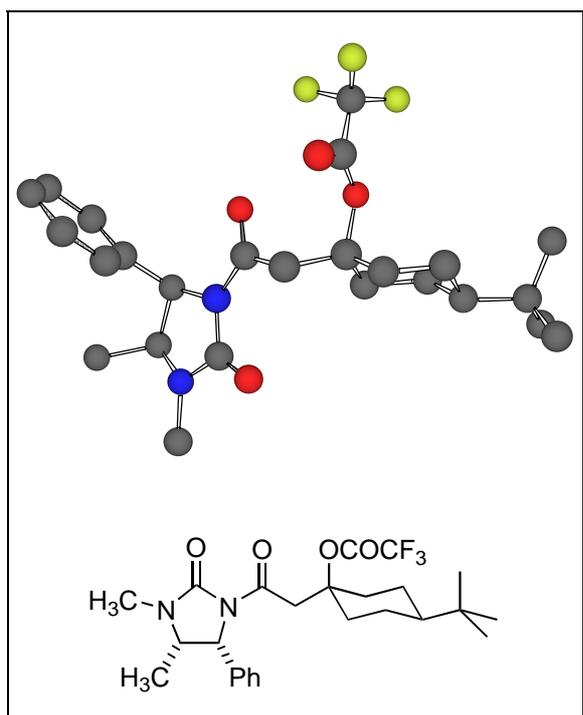
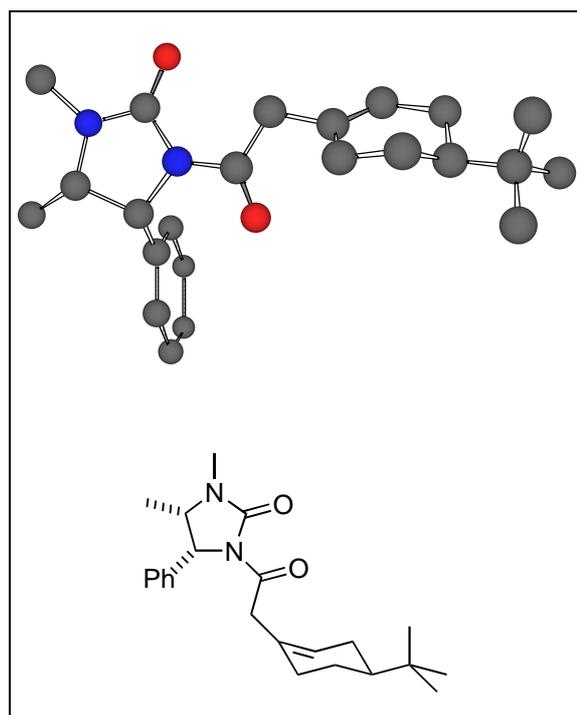


Abb. S36: Überblick über die Synthese bis zum Olefin

Abbildung S36 zeigt zu Beginn die Kupplung von Auxiliar **1** und Acetylchlorid zum Säureamid **33**, welches dann in der Aldoladdition zum Aldoladdukt **34A** und dem Diastereomer **34B** (im Verhältnis 86 : 14) umgesetzt wird. Zur rechnerischen Erhöhung der Ausbeute trägt die Rückgewinnung von 12 % Edukt **33** bei. Die Hydroxylfunktion von Aldoladdukt **34A** reagiert dann mit Trifluoressigsäureanhydrid zum Trifluoracetat **35**, welches mit LDA bei -78 °C zum endo-Olefin **36** eliminiert. Da schwer vorherzusagen ist, welche Doppelbindungskonfiguration bevorzugt wird, verwundert es nicht, daß das gewünschte Diastereomer **36B** (E-Olefin) nur das Minderdiastereomer darstellt (Verhältnis **36A** : **36B** = 66 : 34).

Die beiden Diastereomere lassen sich durch Umkristallisieren oder HPLC trennen. Die Selektivität sollte sich durch den Einsatz des enantiomeren Auxiliars umkehren lassen.

Zum Abschluß wird das Auxiliär mit Tetraethylorthotitanat abgespalten und man erhält aus dem Eliminierungsprodukt **36** (Diastereomengemisch) nahezu quantitativ den Ethylester **37** (Verhältnis **37A** : **37B** = 73 : 27), der dann bei Bedarf zum Alkohol reduziert werden kann. Die leicht unterschiedlichen Diastereomerenverhältnisse vor und nach der Abspaltung des Auxiliars sind wahrscheinlich auf Ungenauigkeiten bei der Bestimmung mittels chiraler HPLC zurückzuführen.

Abb. S37: Trifluoracetat **35**Abb. S38: endocyclisches Olefin **36A**

Die Struktur des Trifluoracetats **35** und des endocyclischen Olefins **36A** werden durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt (Abb. S37 und S38).

### 5.1.3. Ein alternativer Weg zum Carbacyclin ?

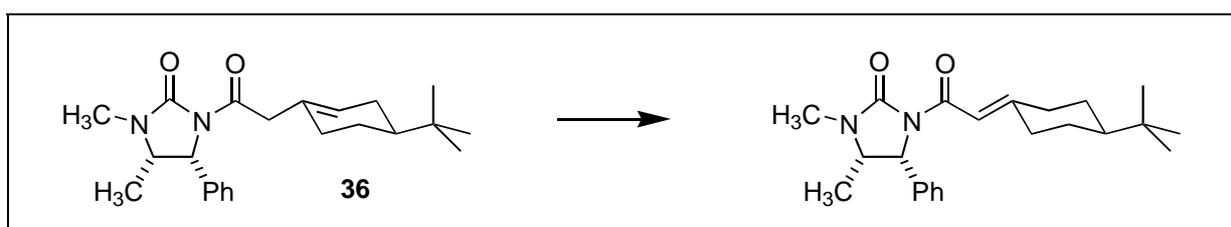


Abb. S39: Doppelbindungsisomerisierung

Bei der Untersuchung des Eliminierungsproduktes **36** fällt auf, daß die vorwiegend in Hexan gelöste Probe im Verlauf von Wochen langsam vom endocyclischen zum exocyclischen Olefin isomerisiert (Abb. S39). Dies würde die Möglichkeit einer alternativen Carbacyclin-synthese eröffnen. Jedoch ist die Isomerisierungsreaktion leider nicht reproduzierbar. Eine Isomerisierung gelingt mit folgenden Verfahren nicht: Erhitzen, Bestrahlen mit sichtbarem Licht, Bestrahlen mit UV-Licht, Bestrahlen bei 0°C, Basenkatalyse, Säurekatalyse, Lewis-Säurekatalyse und Edelmetallkatalyse (Pt, Pd, Rh).

#### **5.1.4. Fazit**

Die am Beispiel 4-*t*-Butylcyclohexanon durchgeführte Reaktionsfolge zeigt, daß eine Isocarbacyclin-Vorstufensynthese auf diesem Weg möglich sein sollte. Der erste Schlüsselschritt, die Aldoladdition, verläuft mit guter Ausbeute und Selektivität. Der zweite Schlüsselschritt, die Eliminierung, hat zwar das 'falsche' Diastereomer als Hauptprodukt, wie bereits erwähnt, müßte sich die Steuerung aber durch die Verwendung des Auxiliär-Enantiomers umkehren lassen.

## 6. Weg II - Synthesen ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure

Die Ergebnisse auf Weg I unter Verwendung von 4-*t*Butylcyclohexanon bzw. der analogen Carbacyclin-Vorstufe sind zwar recht gut, der Weg birgt allerdings zwei Probleme. Einerseits ist er im Rahmen des Testsystems nur mit R = Methyl verwendbar und andererseits birgt er eine deutliche Racemisierungsgefahr (die sich bei der Carbacyclin-Vorstufe allerdings nicht auswirkt). Sowohl die Möglichkeit der Racemisierung als auch die Schwierigkeiten mit größeren Substituenten sollten aufgrund der etwas anderen Struktur im Fall von Weg II nicht auftreten. In Anbetracht dieser Tatsachen lohnt es sich exemplarisch den in Abbildung S1 vorgezeichneten Weg II über die 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure ebenfalls zu untersuchen, auch wenn man diese dann erst herstellen muß.

### 6.1. Racemische Synthese

#### 6.1.1. Retrosynthese

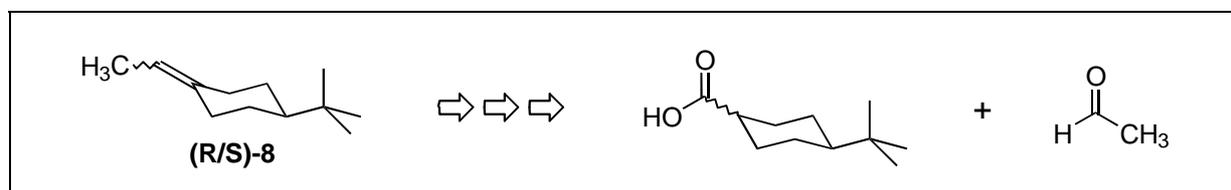


Abb. S40: Retrosynthese des racemischen Olefins (Aldoladdition an einen Aldehyd)

Zuerst wird anhand einer racemischen Synthese die generelle Durchführbarkeit von Weg II untersucht. Die Synthese beginnt bei der Aldoladdition von 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure an Acetaldehyd und hat nach Lactonisierung und Decarboxylierung ebenfalls das axial chirale Olefin **8** als Zielmolekül (Abb. S40).

## 6.1.2. Synthese bis zum Olefin

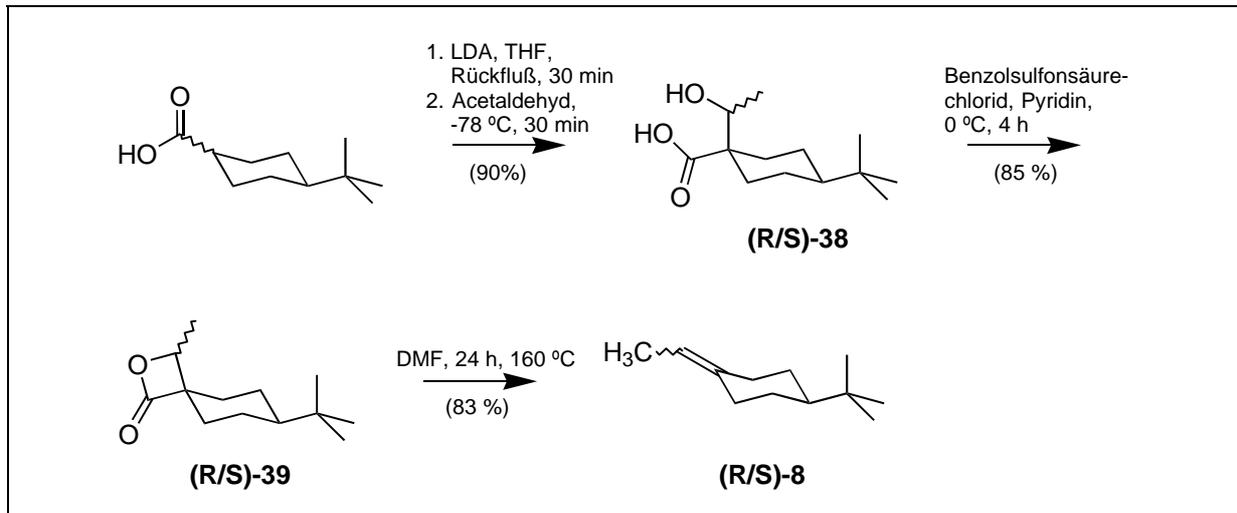
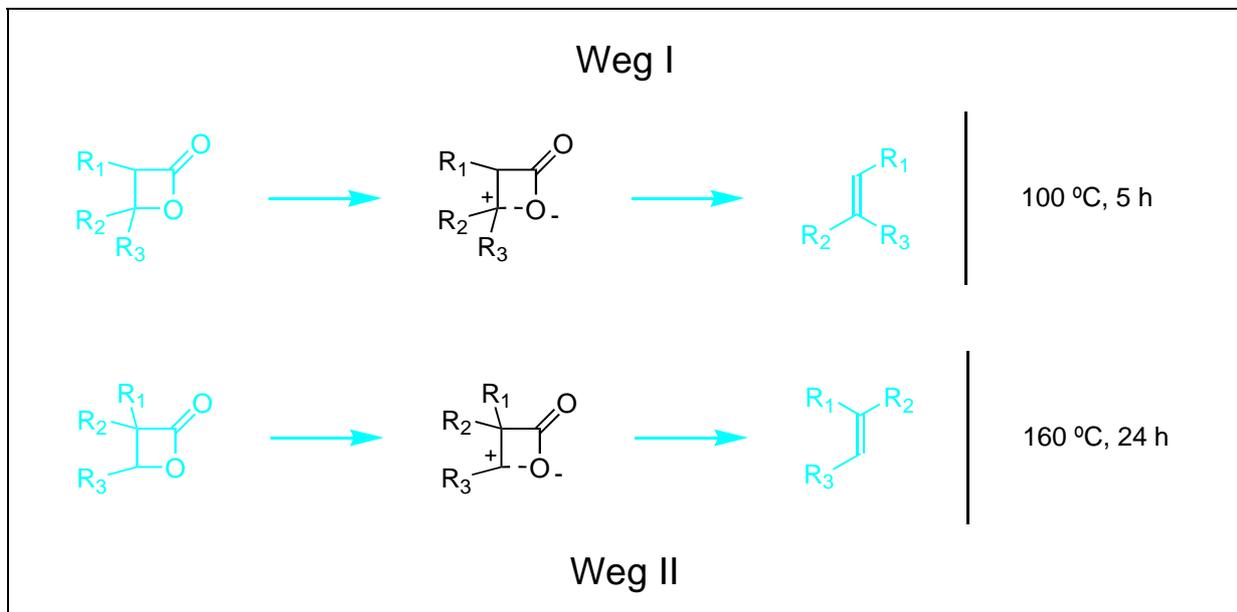


Abb. S41: Überblick über die Synthese des racemischen Olefins

Die racemische Synthese beginnt mit der zweifachen Deprotonierung der 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure und anschließender Addition an Acetaldehyd. Die erhaltene Hydroxysäure **(R/S)-38** wird mit Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin zum  $\beta$ -Lacton<sup>99</sup> **(R/S)-39** umgesetzt, welches bei höherer Temperatur und mit längerer Reaktionszeit als im Fall von Weg I, aber dennoch mit 83 % Ausbeute zum Olefin **(R/S)-8** decarboxyliert.

Abb. S42: Vergleich der Decarboxylierungsbedingungen unterschiedlicher  $\beta$ -Lactone

Die geringere Decarboxylierungstendenz des  $\beta$ -Lactons **(R/S)-39** (Abb. S42, untere Reihe) entspricht den theoretischen Erwartungen, da es im Gegensatz zu dem bisher untersuchten

<sup>99</sup> Das Lacton ist säureempfindlich, im reinen Zustand ist es bei - 25 °C über Monate bis Jahre haltbar.

$\beta$ -Lacton<sup>100</sup> (Abb. S42, obere Reihe) die positive Partialladung des Übergangszustands nur an einem weniger stark stabilisierend wirkenden sekundären Kohlenstoff trägt.

Das erhaltene Olefin läßt sich aufgrund der sehr geringen Polarität durch Filtrieren über Kieselgel gut reinigen. Bei Bedarf ist auch eine Destillation möglich.

### 6.1.3. Fazit

Die racemische Synthese gelingt völlig problemlos, ist leicht handhabbar und verläuft mit guten Ausbeuten. Einer stereoselektiven Variante unter Verwendung eines chiralen Auxiliars steht nichts entgegen.

## 6.2. Stereoselektive Synthese mit dem Evans-Auxiliar

### 6.2.1. Retrosynthese

Es wird hier nochmals Evans-Auxiliar eingesetzt, um zu untersuchen ob erneut die Ringöffnungsreaktion stattfindet.

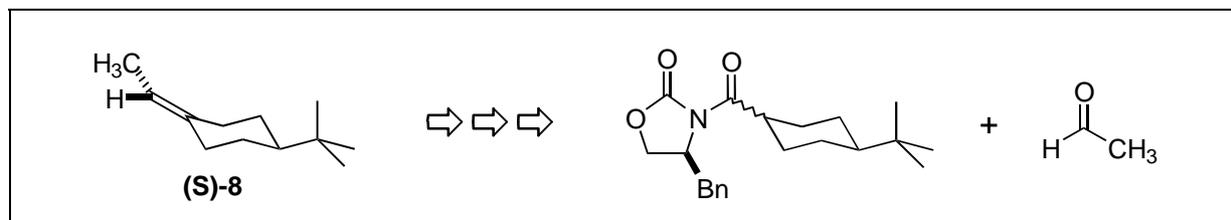


Abb. S43: Retrosynthese des (S)-Olefins nach Weg II (unter Verwendung von Evans-Auxiliar)

Die 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure soll mit dem Evans-Auxiliar gekuppelt werden, um dann in der Aldoladdition mit Acetaldehyd die gewünschte Konfiguration zu induzieren. Sollte dies nicht gelingen, so könnte man zumindest zu leicht trennbaren Diastereomeren gelangen. Nach Abspaltung des Auxiliars wird die Synthese wie im racemischen Abschnitt fortgesetzt.

<sup>100</sup> T. Speck, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin 1993.

## 6.2.2. Synthese bis zum Aldoladdukt

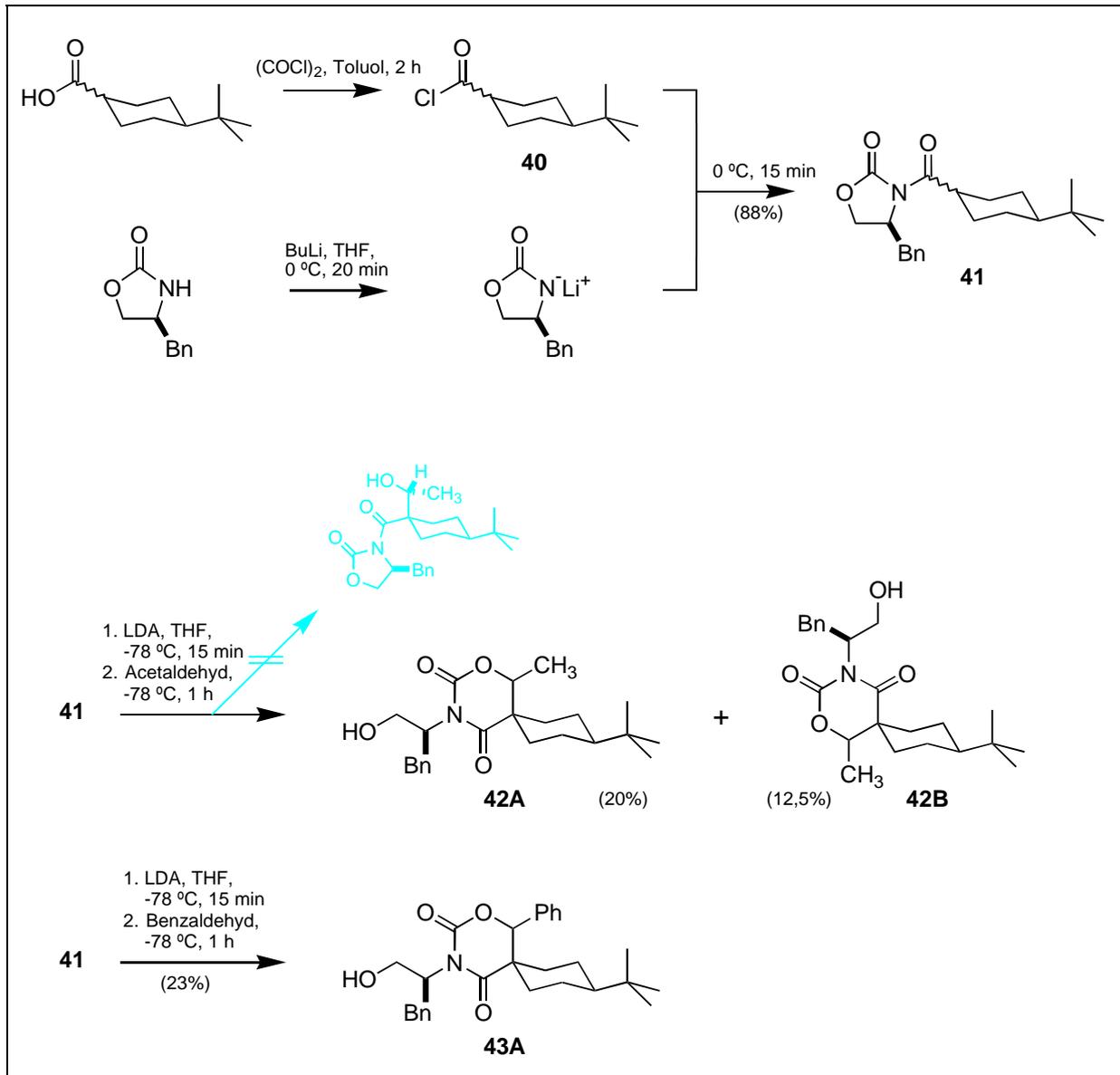


Abb. S44: Überblick über die stereoselektive Synthese bis zum Aldoladdukt

Zu Beginn der Synthese (Abb. S44) steht die Darstellung des Amids **41** aus mittels BuLi deprotoniertem Evans-Auxiliar und 4-*t*-Butylcyclohexancarbonsäurechlorid. Das Amid **41** wird dann bei -78 °C mit LDA deprotoniert und bei ebenfalls -78 °C mit Acetaldehyd bzw. Benzaldehyd versetzt. Man erhält im Fall der Addition an Acetaldehyd zwei Diastereomere **42A** und **42B** (nur geringe Selektivität) sowie im Fall der Addition an Benzaldehyd ein einziges Diastereomer **43A** in jeweils geringer Ausbeute.

Aus dem Reaktionsverlauf, den analytischen Daten (NMR-Spektren), und der erschwerten Auxiliarabspaltung ist ersichtlich, daß sich, wie schon zuvor (s. Abb. S3 und S4), nicht die gewünschten Aldoladdukte sondern die Ringöffnungsprodukte bilden.

Umfangreiche Testreihen zu diversen Reaktionsparametern ergeben keine deutlichen Verbesserungen bei Ausbeute oder Selektivität (Tab. S3).

Nr.	Lösungsmittel	Lsm. Menge	LDA	Deprot. Dauer	Deprot. Temp.	Acetaldehyd	Reaktionszeit		42A (%)	42B (%)	Gesamt (%)
1	THF	6ml	2,2eq	15min	-78°C	10	1h		19,4	12,4	31,8
2	THF	4ml	1eq	15min	-78°C	2	3,5h		16	16	32
3	THF	4ml	2,2eq	15min	-78°C	2	3,5h		5	5	10
4	THF	4ml	1eq	15min	-78°C	3	2,5h		12	12	24
5	THF	4ml	1,5eq	15min	-78°C	3	2,5h		7	5	12
6	THF	4ml	2eq	15min	-78°C	3	2,5h		7	4,5	11,5
7	THF	4ml	3eq	15min	-78°C	3	2,5h		-	-	-
8	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		-	-	-
9	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	6	2,5h		4	4	8
10	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	12	2,5h		8	8	16
11	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	24	2,5h		13	16	29
12	Hexan	1ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		8	10	18
13	Et <sub>2</sub> O	3ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		3,5	3,5	7
14	THF	1ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		7	9	16
15	THF	2ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		16	20,4	36,4
16	THF	3ml	1,1eq	15min	-78°C	3	2,5h		6	9	15
17	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	3	1h		11,5	14,3	25,8
18	THF	4ml	1,1eq	15min	-78°C	3	4h		12,7	14,4	27,1
19	THF	4ml	1,1eq	1h	-78°C	3	1h		8	12,6	20,6
20	THF	4ml	1,1eq	1h	-78°C	3	4h		7	10,7	17,7

Tab. S3: Variation der Reaktionsparameter der Aldoladdition

### 6.2.3. Fazit

Die Aldoladdition verläuft nicht wie gewünscht. Das nochmals verwendete Evans-Auxiliar erweist sich wiederum als gegenüber nucleophilem Angriff nicht stabil genug. Auch im Fall von Weg II sollte nun aufgrund der größeren Stabilität das Imidazolidinon-Auxiliar eingesetzt werden.

## 6.4. Stereoselektive Synthese mit dem Imidazolidinon-Auxiliar

### 6.4.1. Retrosynthese

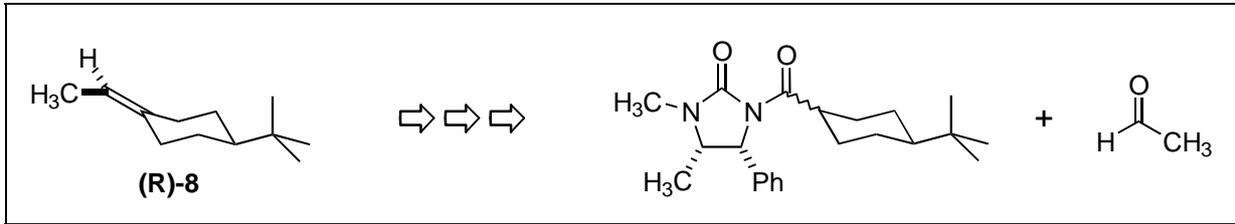


Abb. S45: Retrosynthese des (R)-Olefins mit Imidazolidinon-Auxiliar

Völlig analog zur vorhergegangenen Synthese mit dem Evans-Auxiliar soll die Synthese mit dem Imidazolidinon-Auxiliar **1** durchgeführt werden<sup>101</sup>.

### 6.4.2. Synthese bis zum Olefin

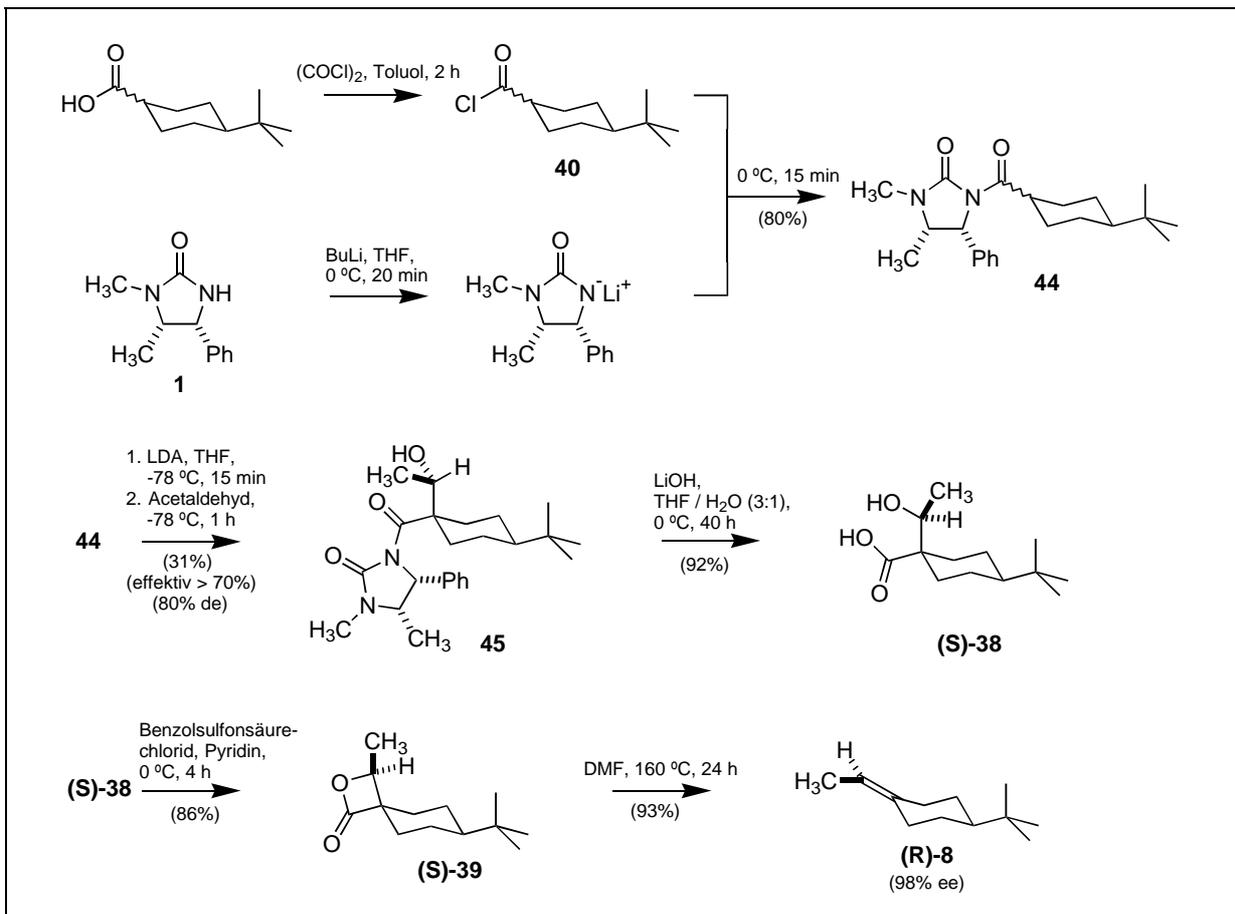


Abb. S46: Überblick über die stereoselektive Synthese bis zum Olefin

<sup>101</sup> Durch die entgegengesetzte Konfiguration des Auxiliars **1** ist hier das (R)-Olefin das Zielmolekül.

Abbildung S46 zeigt die von 4-*t*-Butylcyclohexancarbonsäure ausgehende Synthese<sup>102</sup> (Weg II), die wie geplant bis zum nahezu enantiomerenreinen axial chiralen Olefin führt. Das Olefin **R-8** wurde auf diesem Wege zum ersten Mal in hoher optischen Reinheit (98% ee) synthetisiert<sup>103</sup>.

Zu Anfang wird wiederum das Auxiliar **1** an 4-*t*-Butylcyclohexancarbonsäurechlorid gekuppelt und so das Amid **44** in guter, aber noch verbesserungsfähiger, Ausbeute erhalten. Die nachfolgende Aldoladdition stellt den 'Flaschenhals' der gesamten Synthese dar (Ausbeute: 31 % für das Aldoladdukt **45** und etwa 4 % für ein weiteres Diastereomer). Die Vermutung, daß die Addition an einen Aldehyd statt an ein Keton bessere Ausbeuten bewirkt hat sich leider (außer in der racemischen Synthese) nicht bestätigt. Der Nachteil der geringen Ausbeute wird allerdings erheblich abgemildert, da bei der anschließenden Aufarbeitung in der Regel 60 % des eingesetzten Amids **44** wieder zurückgewonnen werden können und die effektive Ausbeute somit auf über 70 % ansteigt. Das erhaltene Aldoladdukt **45** wird durch Säulenchromatographie vollständig gereinigt, kann aber auch durch Umkristallisieren sehr gut gereinigt werden. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigt die ersten auf NMR-spektroskopischen Daten und Reaktionsverhalten basierenden Vermutungen, daß erneut das erwartete Aldoladdukt **45** und nicht das Ringöffnungsprodukt entstanden ist (Abb. S47).

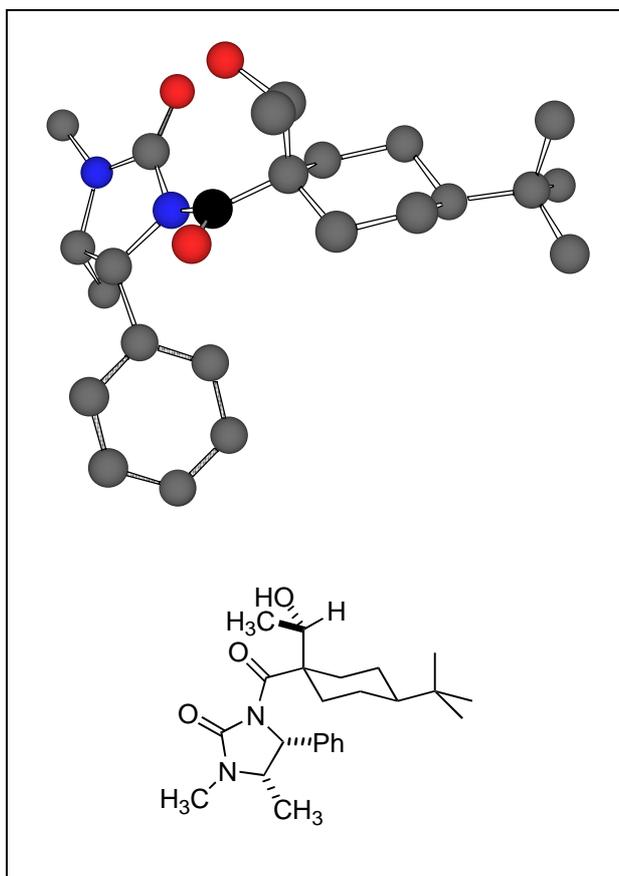


Abb. S47: Aldoladdukt **45**

<sup>102</sup> siehe auch: J. Mulzer, T. Speck, Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 7643-7646.

<sup>103</sup> zuvor war es in dieser Reinheit nur durch Racematspaltung zugänglich.

Variieren der verschiedenen Reaktionsparameter der Aldoladdition bewirkt keine entscheidenden Verbesserungen bei Ausbeute und Selektivität. Eine Übersicht gibt Tabelle S4.

Nr.	Lösungsmittel	Lsm. Menge	LDA	Deprot. Dauer	Deprot. Temp.	Acetaldehyd	Reaktionszeit	Aldolrkt temp.	45A (%)	Nebenprod(%)	Gesamt (%)
1	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	2h	-78°C	17,5	1,4	18,9
2	THF	5ml	2,2eq	15min	-78°C	2eq	2h	-78°C	11,2	2,2	13,4
3	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	1eq	2h	-78°C	5,9	0,9	6,8
4	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	4eq	2h	-78°C	13,3	1,2	14,5
5	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	30min	-78°C	13,9	1,1	15
6	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	2h	-78°C	7,5	0,5	8
7	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	4h	-78°C	7,3	0,5	7,8
8	THF	5ml	1,1eq	1h	-78°C	2eq	2h	-78°C	12,4	1,1	13,5
9	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	2h	-78°C	19,8	1,8	21,6
10	THF	5ml	1,1eq	15min	-78°C	2eq	2h	-78Δ0°C	0	3,6	3,6
11	THF	5ml	1,1eq	15min	-78Δ - 30°C	2eq	2h	-78°C	30,6	3,9	34,5
12	THF	5ml	1,1eq	15min	-78Δ0°C	2eq	2h	-78°C	27,5	3,9	31,4
13	THF	5ml	1,1eq	15min	-78Δ - 30°C	2eq	2h	-78°C	24,1	3	27,1
14	THF	5ml	1,1eq	15min	-78Δ - 30°C	2eq +4eq LiCl	2h	-78°C	27,5	3	30,5
15	THF	5ml	1,1eq	15min	-78Δ - 30°C	2eq	5min	-78°C	25,8	3,4	29,2

Tab. S4: Variation der Reaktionsparameter der Aldoladdition

Die großen Mengen an reisolierten Edukten (60%) lassen sich gut mit der Annahme einer Gleichgewichtseinstellung (Aldol/Retroaldol) deuten. Durch die Variation der Reaktionsbedingungen läßt sich das Gleichgewicht dann etwas aber nicht grundlegend beeinflussen (denkbar wäre allerdings noch eine Reaktion unter hohem Druck).

Das erhaltene Aldoladdukt **45** kann dann mit Lithiumhydroxid relativ leicht, mit hoher Ausbeute und racemisierungsfrei zur optisch aktiven Säure (**S**)-**38** verseift werden. Das abgetrennte Auxiliar kann quantitativ zurückgewonnen werden.

Anschließend erhält man über die bekannten Schritte Lactonisierung und Decarboxylierung das axial chirale Olefin (**R**)-**8** in bisher nicht erreichter optischer Reinheit (98 % ee).

### 6.4.3. Synthese bis zum Aldoladdukt mit dem hydriertem Auxiliär

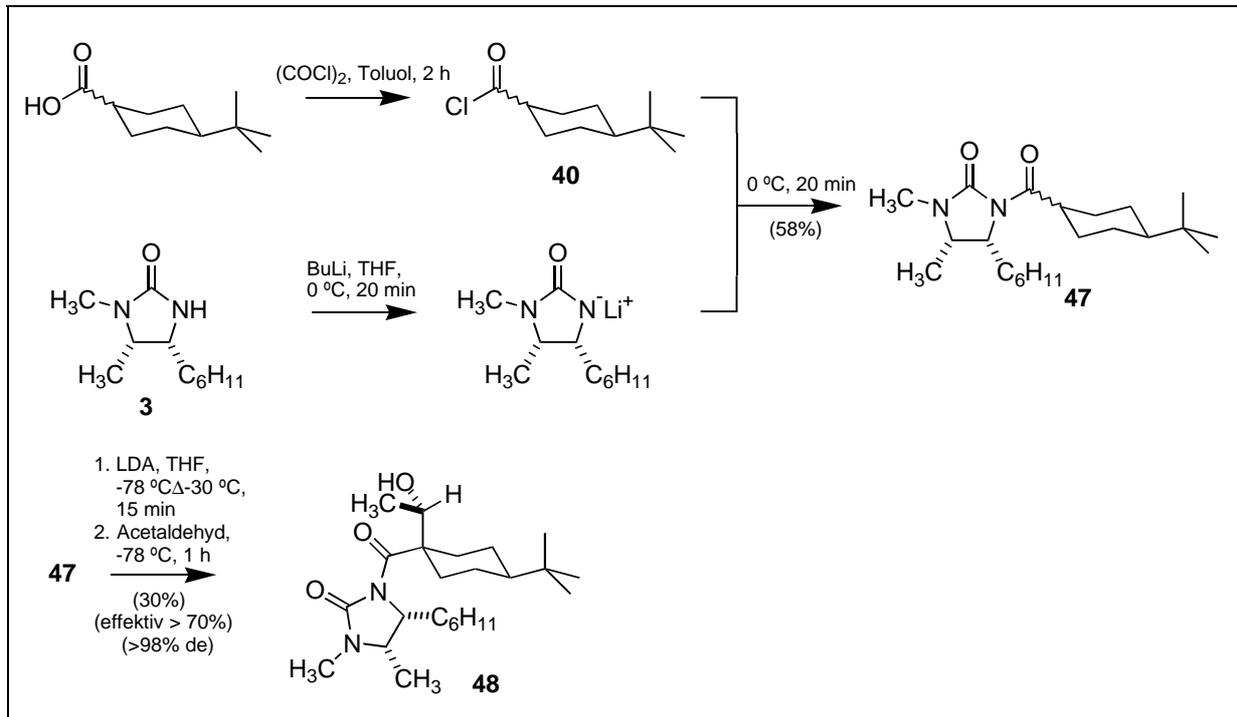
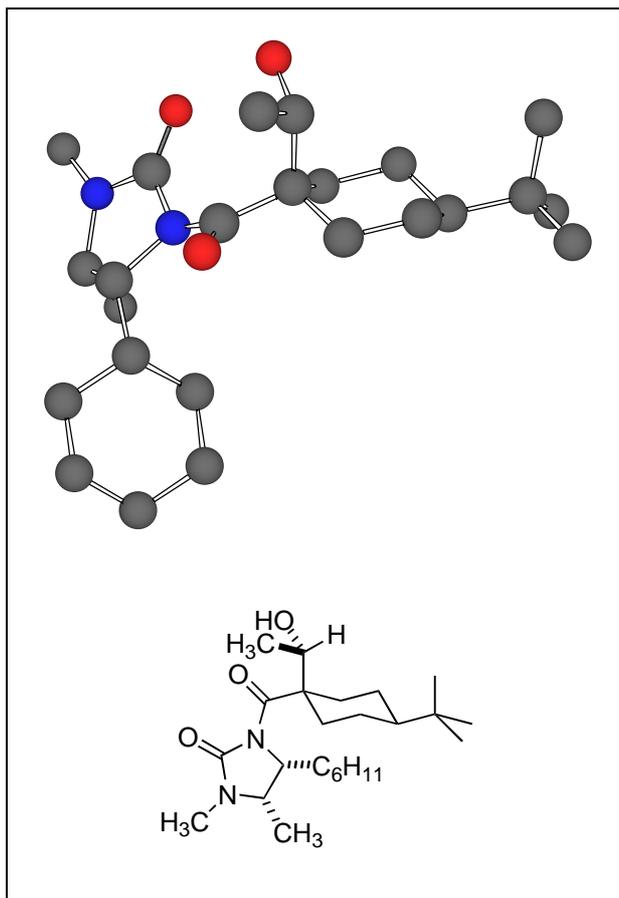


Abb. S48: Überblick über die Synthese mit hydriertem Auxiliär

Abbildung S48 zeigt die gleiche Reaktionsfolge unter Verwendung des hydrierten Auxiliärs **3**. Die Kopplung zum Säureamid **47** verläuft mit um einiges schlechterer Ausbeute als zuvor. In der Aldoladdition ist die Stereoselektivität bei vergleichbarer Ausbeute allerdings erneut größer als mit dem herkömmlichen Auxiliär **1**. Die Reaktionssequenz wird jedoch nur bis zum Aldoladdukt **48** geführt, da die bessere Selektivität allein die geringere Ausbeute und den höheren Aufwand im Vergleich zum vorhergehenden Beispiel (herkömmliches Auxiliär) nicht aufwiegen kann.

Die Struktur des Aldoladduktes **48** kann wiederum über Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (s. Abb. S49).

Abb. S49: Aldoladdukt **48**

#### 6.4.4. Fazit

Durch den Einsatz des Imidazolidinon-Auxiliars **1** ist es wiederum möglich geworden, die Öffnung des chiralen Auxiliars in der Aldolreaktion zu verhindern und die Synthese wie geplant bis zum axial chiralen Olefin (**R**)-**8** fortzusetzen. Die effektive Ausbeute über fünf Stufen beträgt 41 % bei einer Enantiomerenreinheit von 98 % ee für das Olefin (**R**)-**8**. Die Verwendung des hydrierten Auxiliars bewirkt eine höhere Diastereomerenreinheit des Aldoladduktes, bietet jedoch ansonsten keine Vorteile (insbesondere bei der Ausbeute) und ist angesichts des höheren Aufwands und der höheren Kosten in der Regel nicht empfehlenswert. Eventuell könnte auch noch die häufig beobachtete erschwerte Abspaltung gegen den Einsatz des hydrierten Auxiliars sprechen.

Die vielversprechenden Ergebnisse zeigen, daß Weg II ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexancarbonsäure eine gute Alternative zu Weg I ausgehend von 4-*t*Butylcyclohexanon darstellt. Eine Racemisierung kann generell verhindert werden und es besteht aufgrund der Struktur des Aldoladduktes durchaus Grund zu der Annahme, daß auf diesem Wege auch das Einführen größerer Substituenten möglich sein sollte.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

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 (aber nicht bei der Carbacyclin-Vorstufe) 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)<sub>4</sub> 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 gelegt<sup>104</sup> (hohe Aubeuten und ee-Werte ( ee 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.

---

<sup>104</sup> 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.