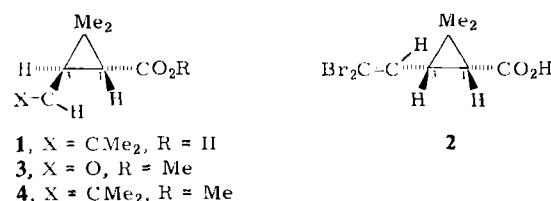


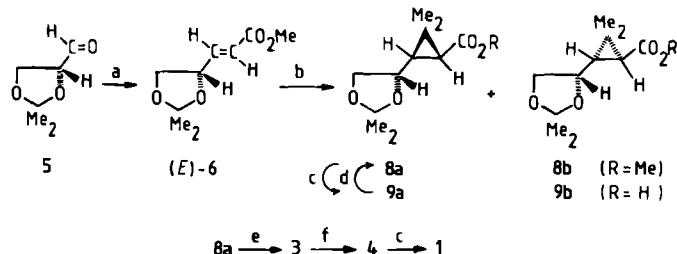
Diastereo- und enantioselektive Synthese von (1R,3R)-Caronaldehydsäure-methylester und (1R,3R)-Chrysanthemumsäure-methylester aus (R)-Glycerinaldehyd-acetonid**

Von Johann Mulzer* und Michael Kappert

Die als Pyrethroide bezeichneten Ester der (1R,3R)-Chrysanthemumsäure **1** und ihres *cis*-Dibromvinyl-Analogs **2** gehören zu den wirksamsten Insektiziden^[1]. Bemerkenswerterweise ist die physiologische Aktivität eng an die (1R)-Konfiguration geknüpft; im Vergleich zu den (1S)-Enantiomeren zeigen die Ester von **1** und **2** ein Vielfaches an insektizider Potenz^[1]. Aus diesem Grund wird intensiv nach Wegen zu optisch aktivem **1** und **2** gesucht. Eine Schlüsselrolle in vielen Synthesen spielt der (1R,3R)-Caronaldehydsäure-methylester **3**^[2]. Wir berichten über eine rationelle Synthese von optisch reinem **3** und seine Verwendung zur Herstellung des (1R,3R)-Chrysanthemumsäure-methylesters **4**.



Nach Schema 1 läßt sich (R)-Glycerinaldehyd-acetonid **5** ohne Diastereomerentrennung mit 86% ee in **3** (Gesamtausbeute 55% über 5 Stufen) und **4** (39% über 6 Stufen) umwandeln. Optisch rein erhält man **3** und **4** durch Verseifen der Cyclopropancarbonsäureester **8a/b** zu den Säuren **9a/b**, aus deren Gemisch man **9a** durch Kristallisation aus Pentan rein isolieren und mit Diazomethan zu diastereomerenreinem **8a** rückverestern kann. Dessen weitere Umsetzung ergibt **3** (Gesamtausbeute 36%) und **4** (24%) mit >99% ee. Die enantioselektive Steuerung verstärkt sich beträchtlich, wenn anstelle von (*E*)-6 der Ethylester verwendet wird. Das Diastereomerenverhältnis auf der Stufe von **8** beträgt in diesem Fall >98:2; durch alkalische Verseifung erhält man diastereomerenes **9a** in quantitativer Ausbeute. Auf diesem Weg wird **5** ohne jegliche Diastereomerentrennung mit 35% Gesamtausbeute zu



Schema 1. a: NaH, MeO₂CCH₂P(O)(OEt)₂, Dimethoxyethan, 22 °C, 1 h, 95%. - b: Me₂C=PPh₃ 7, Tetrahydrofuran (THF), -78 °C, 1 h, 10 °C, 2 h, 60%. - c: 5% KOH in MeOH, 22 °C, 24 h, quant. - d: CH₂N₂, Ether, 22 °C, 5 min, - e: NaIO₄, 2 N H₂SO₄/THF, 22 °C, 24 h, 95%. - f: 7, THF, -30 °C, 1 h, 64%.

[*] Dr. J. Mulzer, M. Kappert

Institut für Organische Chemie der Universität
Karlsruhe 23, D-8000 München 2

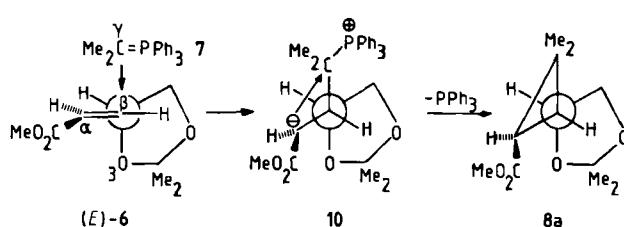
Neue Adresse:

Institut für Organische Chemie der Universität
Universitätsstraße 1, D-4000 Düsseldorf

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF Ludwigshafen unterstützt.

optisch reinem **4** umgesetzt. Aus **9a** lassen sich über das Säurechlorid auch andere Ester als **8a** herstellen, so daß sich ein Zugang zu weiteren optisch reinen Pyrethroiden öffnet. Dieser Befund ist um so wichtiger, als die Verseifung von **4** zu **1** selbst unter milden Bedingungen (Sproz. KOH, MeOH, 22 °C, 14 h) mit 23% Racemisierung verbunden ist.

Schlüsselschritt unserer Sequenz ist die enantio- und diastereoselektive Cyclopropanierung des Acrylester-Derivats (*E*)-6 mit Isopropyliden-triphenylphosphoran 7^[6]. Eine Deutung der hohen Stereoselektion zugunsten des (1R)-Isomers bietet Schema 2. Die Annahme einer transoiden Konformation in (*E*)-6 erscheint plausibel; damit greift 7 *anti* zu O-3 an, was mit einer Coulomb-Abstoßung zwischen C_γ und O-3 erklärt werden könnte. Das Zwitterion **10** cyclisiert unter Konfigurationserhaltung zu **8a**. Formal entspricht (*E*)-6 somit einem chiralen Fumaraldehydester-Äquivalent, in dem der Angriff auf die C=C-Bindung stark diastereofacial gesteuert wird.



Schema 2.

Kann die enantioselektive Synthese (definiert als „asymmetrische Induktion unter dem Einfluß optisch aktiver Zentren, die im weiteren Verlauf entweder abgespalten oder in achirale Zentren umgewandelt werden“) mit anderen Verfahren konkurrieren wie der Racematspaltung, der Isolierung aus natürlichen Quellen oder der „chiral pool“-Synthese (definiert als „Synthese einer optisch aktiven Zielverbindung aus einem optisch aktiven Naturstoff, wobei mindestens ein Chiralitätszentrum der Zielverbindung unverändert oder auf stereochemisch eindeutigem Weg umgewandelt aus dem Startmaterial übernommen wird“)? Für **1**, **3**, **4** liegt so reichhaltiges experimentelles Material vor^[1], daß zumindest für diesen Spezialfall eine Antwort möglich erscheint: Die enantioselektive Synthese – sei es in unserer Variante oder der anderer Autoren^[17] – kann sich hinsichtlich chemischer und optischer Ausbeute mit den Racematspaltungen einigermaßen messen. Die von 3-Caren, Pantolacton oder α -Pinen ausgehenden „chiral pool“-Synthesen scheinen hingegen klar unterlegen. Ein derartiger Vergleich ist nicht ganz schlüssig zu führen – man müßte dazu wohl sämtliche Synthesen unter optimalen Bedingungen nacharbeiten – doch bestätigt das Resultat den Wert der enantioselektiven Synthese.

Eingegangen am 21. September,
in veränderter Fassung am 25. Oktober 1982 [Z 151]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 23-33

[1] Übersicht: D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 703.

[2] J. Martel, DOS 1935385 (1970), Roussel-Uclaf.

[6] A. Krief, DOS 2615160 (1976), Roussel-Uclaf; M. J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3911.

[17] a) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2599; b) M. Franck-Neumann, D. Martina, M. P. Heitz, *ibid.* 23 (1982) 3493.