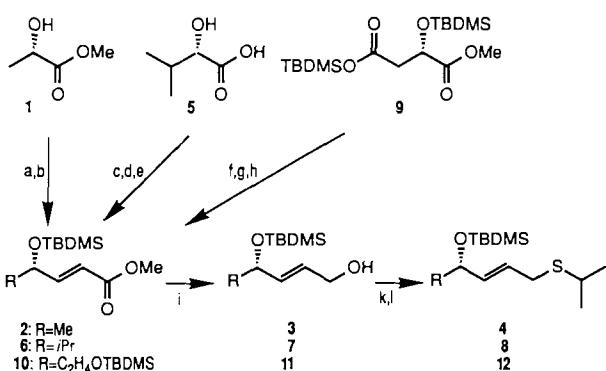


1,2-Asymmetrische Induktion bei der Keten-Claisen-Umlagerung von Allylsulfiden

Von Udo Nubbemeyer, Reinhold Öhrlein, Jozef Gonda,
Beat Ernst* und Daniel Belluš*

Das präparative Potential selbst so alter Reaktionen wie der [3,3]-sigmatropen Claisen-Umlagerung^[1] scheint noch lange nicht ausgeschöpft. Der stereochemische Verlauf dieser intramolekularen Reaktion wurde eingehend untersucht^[2], so daß sich diese Reaktion in anspruchsvolle Synthesesequenzen einplanen läßt^[3]. Wir konnten kürzlich zeigen, daß die Keten-Claisen-Umlagerung von Allylsulfiden (Allylthioethers)^[4], eine neuartige „intermolekulare“ Variante der [3,3]-sigmatropen Umlagerung, chemoselektiv (Sulfid versus Allylether) unter exzellentem Chiralitätstransfer von einer C-S- auf eine C-C-Bindung verläuft^[5]. Hier berichten wir über die 1,2-asymmetrische Induktion bei diesem neuen Reaktionstyp. Als Startverbindungen für unsere Untersuchungen wählten wir die optisch aktiven Allylsulfide **4**, **8** und **12** (Schema 1).



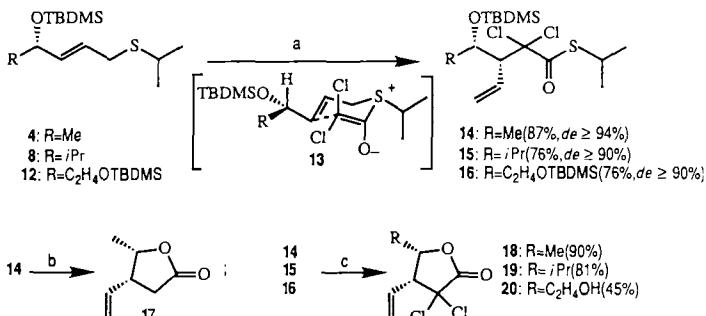
Schema 1. Synthese der Sulfide **4**, **8** und **12**. **4**: a) TBDMSCl, Imidazol, Dimethylformamid (DMF), 20 °C (98%) [9]; b) DIBAH, Hexan, -78 °C, 1 h [6], dann $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, THF, CH_2Cl_2 , -78 °C bis 20 °C, 1 h, 51% *E*, 7% *Z* [6 b, c] (siehe Arbeitsvorschriften); i) DIBAH, THF, 0 °C, 30 min (92%) [10]; k) $\text{AcSH}, \text{Ph}_3\text{P}$, Diethylazodicarboxylat (DEAD), THF, 0 °C (95%) [11] (siehe Arbeitsvorschriften); l) NaOEt , EtOH, 20 °C, 1 h dann $i\text{PrBr}$, 20 °C, 12 h (92%). **8**: c) TBDMSCl, Imidazol, DMF, 20 °C (quant.) [12]; d) DIBAH, THF, -78 °C, 1 h (93%); e) $(\text{COCl})_2$, Dimethylsulfoxid (DMSO), CH_2Cl_2 , NEt_3 , dann $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, -78 °C bis 20 °C (81% *E*, 1% *Z*); i) (83%); k) (81%); l) (82%). **12**: f) MeOH , THF, H_2O , wäfigres K_2CO_3 , dann KHSO_4 , pH = 4–5, 0 °C (65%) [14]; g) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, 0 °C, 36 h [15], dann TBDMSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 (44%); h) DIBAH, Hexan, -78 °C, 1 h [6 a], dann $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, THF, CH_2Cl_2 , -78 °C bis 20 °C, 1 h (44% *E*, 5% *Z* [6 b]; i) (98%); k) (79%); l) (84%).

L-(-)-Milchsäuremethylester **1** (*ee* ≥ 99%) wurde nach Silylierung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum bekannten Lactaldehyd^[6a] reduziert und in situ in einer Wittig-Olefinition^[6b] zum α,β -ungesättigten Ester **2** verlängert^[6c]. Eine erneute DIBAH-Reduktion führte zum Allylalkohol **3**, dessen optische Reinheit am entsprechenden Mosher-Ester^[7] überprüft wurde (*de* ≥ 94%). Anschließend wurde **3** unter Mitsunobu-Bedingungen mit Thioessigsäure zum Thioacetat umgesetzt. Verseifung und in-situ-Alkylierung mit Isopropylbromid lieferte das Sulfid **4**^[8].

Über eine analoge Reaktionssequenz wurde ausgehend von *L*-(+)-Hydroxyisovaleriansäure **5** (*ee* ≥ 98%) der Allylalkohol **7** synthetisiert, dessen Mosher-Ester im ¹H-NMR-Spektrum einen *de* ≥ 90% zeigte. Das Sulfid **8**^[8] wurde dann wie oben beschrieben hergestellt.

L-(-)-Äpfelsäure (*ee* ≥ 99%) wurde zunächst wie beschrieben^[13] in den 1-Methylester **9** überführt (Schema 1). Durch milde Hydrolyse gelang es, den Silylester selektiv zu spalten^[14]. Nach Reduktion der Säurefunktion mit Boran-Dimethylsulfid, Silylierung des resultierenden Alkohols, DIBAH-Reduktion der Methylesterfunktion und anschließender Wittig-Olefinition wurde der Disilylether **10** isoliert, aus dem der Allylalkohol **11** erhalten wurde. Der entsprechende Mosher-Ester ließ im ¹H-NMR-Spektrum auf einen *de* ≥ 90% schließen. Aus dem Allylalkohol **11** wurde das Allylsulfid **12**^[8] erhalten. Somit standen die chiralen Allylsulfide **4** (*ee* ≥ 94%), **8** (*ee* ≥ 90%) und **12** (*ee* ≥ 90%) für die Keten-Claisen-Umlagerung zur Verfügung. Durch reduktive Eliminierung wurde aus Trichloracetylchlorid mit aktiviertem Zink^[4] *in situ* Dichlorketen generiert und mit den Allylsulfiden **4**, **8** und **12** umgesetzt. Wie zu erwarten^[5] verlief die Umlagerung in allen drei Fällen hoch chemoselektiv.

Aus **4** wurde der Thioester **14** (*de* ≥ 94%) erhalten^[8], aus **8** **15**^[8] (*de* ≥ 90%) und aus **12** **16**^[8] (*de* ≥ 90%) (Schema 2). Die Erhaltung der Konfiguration in der Keten-Claisen-Umlagerung wurde ¹H-NMR-spektroskopisch am γ -Butyrolacton **17**, das reduktiv aus **14** erhalten wurde, überprüft. Bei racemischen **17** gibt die Methylgruppe in Gegenwart von *R*-(-)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol zwei Signale. Diese Aufspaltung wurde bei **17** nicht beobachtet, so daß die optische Reinheit ≥ 95% ist.



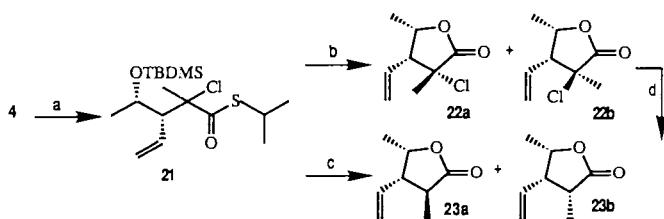
Schema 2. Reaktion von **4**, **8** und **12** mit Dichlorketen via **13** und nachfolgende Lactonisierung der Reaktionsprodukte **14**–**16**. a) CCl_3COCl , Et_2O , Zn/Cu , 40 °C, 3–5 h; b) AcOH , Zn , 110 °C, 1 h; c) 48 proz. HF , CH_3CN , 20 °C, 2 h.

Im Gegensatz dazu verläuft die intramolekulare [3,3]-sigmatrope Umlagerung von analogen Silylketenacetalen, die ausgehend von *L*-Lactaldehyd^[16] oder *D*-Glycerinaldehyd^[17] hergestellt wurden, nur mit einem Diasteromerenüberschluß von 50 bzw. 13% zugunsten des *syn*-Produktes. In Anlehnung an diese Resultate und an Modellvorstellungen zum sterischen und elektronischen Verlauf [3,3]-sigmatroper Reaktionen von *Felkin* et al., *Houk* et al.^[18] sowie *Kahn* und *Hehre*^[19] sollten die Umlagerungsprodukte **14**–**16** eine *syn*-Struktur aufweisen, wobei der Übergangszustand **13**, der minimale 1,3-diaxiale Wechselwirkungen aufweist, zu durchlaufen ist. Die Überprüfung der postulierten *syn*-Selektivität bei der Bildung des Esters **14** erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch am entsprechenden Cyclisierungsprodukt **17**^[20]. Durch Einstrahlung auf die Methylprotonen in Lacton **17** entstand ein positiver NOE-Effekt im Vinyl-CH-Signal, was für die *syn*-Selektivität bei der Bildung der Thioester **14**–**16** spricht^[21]. Unter nicht-reduzierenden Be-

[*] Dr. B. Ernst, Dr. R. Öhrlein
Zentrale Forschungslabore
CIBA-GEIGY AG
Schwarzwaldallee 211, CH-4002 Basel (Schweiz)
Prof. Dr. D. Belluš, Dr. U. Nubbemeyer, Dr. J. Gonda
Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz, Agro Division
CIBA-GEIGY AG
Schwarzwaldallee 211, CH-4002 Basel (Schweiz)

dingungen wurden aus diesen Estern die ebenfalls *syn*-konfigurierten Chlorlactone **18–20** erhalten.

Auch das weniger reaktive Chlormethylketen reagierte mit dem Sulfid **4**. Der resultierende Thioester **21**^[8], welcher in α -Stellung zur Carbonylgruppe ein weiteres Stereozentrum aufweist, fiel als nicht trennbares Diastereomerengemisch ($de \approx 50\%$) an. Nach Desilylierung wurden hieraus die chromatographisch trennbaren Lactone **22a** und **22b** im Verhältnis 3:1 gewonnen (Schema 3).



Schema 3. Reaktion von **4** mit Chlormethylketen und nachfolgende Lactonierung. a) CH_3CCl_2COCl , Et_2O , Zn/Cu , $40^\circ C$, 7 h (82%); b) 48 proz. HF , CH_3CN , $20^\circ C$, 2 h (**22a**: 65%, **22b**: 22%); c) $AcOH$, Zn , $110^\circ C$, 1 h (**23a**: 19%, **23b**: 53%); d) nBu_3SnH , Toluol, $h\nu$, $-78^\circ C$, 1.5 h (89%), weitere Bedingungen siehe Text.

Die Stereochemie dieser Lactone konnte wiederum durch NOE-Messungen zugeordnet werden. Wurde Ester **21** in Zink/Essigsäure reduziert, entstanden die chlorfreien Lactone **23a** und **23b** im Verhältnis 1:3^[22]. Dieses Verhältnis stellte sich auch ein, wenn entweder das Diastereomerengemisch **22a, b** oder jeweils das reine Isomer **22a** oder **22b** mit Zink in Eisessig dehalogeniert wurde. Die radikalische Dechlorierung von **22a** oder **22b** mit Tributylzinnhydrid bei verschiedenen Temperaturen führte zum gleichen Verhältnis der Lactone **23**.

Diese neuartige, „intermolekulare“ Keten-Claisen-Umlagerung zeichnet sich nicht nur durch ihre exzellente Chemo-Selektivität, sondern auch durch ihre ausgezeichnete 1,2-*syn*-Selektivität von ca. 20:1 aus. Durch Auswahl geeigneter substituierter Vorläufer wie **8** oder **12** können hieraus optisch aktive γ -Butyrolactone erhalten werden, eine Substanzklasse, die in vielen Naturstoffsynthesen Verwendung findet^[23].

Experimentelles

Eintopfverfahren zur Darstellung der α,β -ungesättigten Ester **2** und **6** [6 b]: Bei $-78^\circ C$ werden zu 60 mmol α -Siloxyester, gelöst in 60 mL wasserfreiem Hexan innerhalb 30 min 65 mL 1 M DIBAH-Lösung (Hexan) unter Argon eingetropft. Nach 1 h werden 60 mmol Methoxycarbonylmethylen(triphenyl)-phosphoran in 40 mL THF und 50 mL CH_2Cl_2 zugegeben. Dann wird das Gemisch innerhalb 1 h auf Raumtemperatur aufgewärmt, auf Eiswasser gegossen, mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das (*E/Z*)-Gemisch wird an Kieselgel chromatographisch getrennt.

Mitsunobu-Variante für die Darstellung der Allylthioacetate: Unter Argon werden bei $0^\circ C$ zu 20 mmol Triphenylphosphoran, gelöst in 20 mL wasserfreiem THF, 20 mmol frisch destilliertes DEAD zugespritzt. Nach 40 min werden nacheinander 10 mmol Allylalkohol, gelöst in 5 mL THF, und 20 mmol frisch destillierte Thioessigsäure, ebenfalls in 5 mL THF, gelöst, zugetropft. Eine dünnenschichtchromatographische Kontrolle zeigt das Reaktionsende (ca. 1 h) an. Dann wird Pentan zugesetzt und das Gemisch mittels Pentan/Ether (1:1) über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden die Thioester chromatographisch und/oder destillativ gereinigt.

Keten-Claisen-Umlagerung der Allylsulfide: In 15 mL Ether werden unter Argon und kräftigem Rühren 1.5 mmol Allylsulfid und etwa 15 mmol Zn/Cu -Legierung [4] vorgelegt und unter Rückflußerhitzt. Mittels Perfusor wird innerhalb 4 h eine Lösung von 3 mmol frisch destilliertem Trichloracetylchlorid in 5 mL Ether (bei der Erzeugung von Chlormethylketen aus 2,2-Dichlorpropenylchlorid 7 h Infusion) zugetropft. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird vom Rückstand abdekantiert. Die Reinigung der Thioester erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel.

Eingegangen am 7. März,
veränderte Fassung am 19. August 1991 [Z 4480]

- [1] L. Claisen, *Chem. Ber.* **45** (1912) 3157.
- [2] a) R. Hill, *Asymmetric Synth. 3B* (1984) 503, zit. Lit.; b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **88** (1988) 1423.
- [3] R. E. Ireland, P. G. M. Wuts, B. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3205; R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. McGarvey, S. Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *ibid.* **105** (1983) 1988.
- [4] R. Malherbe, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* **61** (1978) 3096; R. Malherbe, G. Rist, D. Belluš, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 860; G. Rosini, G. G. Spinetti, E. Foresti, G. Pradella, *ibid.* **46** (1981) 2228; E. Vedejs, R. A. Buchanan, *ibid.* **49** (1984) 1840.
- [5] R. Öhrlein, R. Jeschke, B. Ernst, D. Belluš, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3517.
- [6] a) S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 5180; b) A. Krief, W. Dumont, P. Pasau, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 1079; c) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Dondio, L. Raimondi, *Tetrahedron* **43** (1987) 2369.
- [7] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 2543.
- [8] **4**: $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ ($c = 1, CHCl_3$); **8**: $[\alpha]_D^{20} = -3.7$ ($c = 0.75, CHCl_3$); **12**: $[\alpha]_D^{22} = -7.6$ ($c = 1, CHCl_3$); **14**: $[\alpha]_D^{20} = -27.4$ ($c = 0.9, CHCl_3$); **15**: $[\alpha]_D^{23} = -23.5$ ($c = 1.6, CHCl_3$); **16**: $[\alpha]_D^{23} = -7.6$ ($c = 1.2, CHCl_3$); **21**: $[\alpha]_D^{23} = -39.4$ ($c = 0.5, CHCl_3$).
- [9] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 6190.
- [10] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.
- [11] R. P. Voltane, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3119.
- [12] T. Rosen, M. Watanabe, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3657.
- [13] a) M. J. Miller, J. S. Bajwa, P. G. Mattingly, K. Peterson, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 4928; b) M. J. Smith, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 313.
- [14] D. R. Morton, J. L. Thompson, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2102.
- [15] S.-J. Shiey, J. J. Partridge, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 1040.
- [16] S. Hatakeyama, K. Saijo, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 865.
- [17] J. K. Cha, S. C. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5263.
- [18] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199; K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczeck, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 3880.
- [19] S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 301.
- [20] Die NMR-Daten von **17** sind identisch mit publizierten Werten [16].
- [21] Das (*Z*)-Isomer des Sulfids **4** ergab unter den Umlagerungsbedingungen ausschließlich Cyclobutanon.
- [22] Durch Methylierung von **17** konnte nach Fleming et al. (I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis* **1979**, 736) das Isomer **23a** synthetisiert und dadurch die absolute Konfiguration der Lactone **23** bestätigt werden.
- [23] C. W. Jefford, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 1362; K. Koseki, T. Ebata, H. Kawakami, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **31** (1990) 423.

Synthese, absolute Konfiguration und spezifische Drehung von (+)- und (-)-Modhephen**

Von Lutz Fitjer*, Honorato Monzó Oltra und Mathias Noltemeyer*

Professor Micheal Hanack zum 60. Geburtstag gewidmet

Seit seiner Entdeckung in *Isocoma wrightii*^[11], einer für Rinder und Schafe toxischen Pflanze im Südwesten der USA, ist (-)-Modhephen **5** ein bevorzugtes Syntheseziel. Aufgrund einer antiproliferierenden Wirkung von Derivaten^[21] wird auch das Umfeld untersucht. Zwölf diastereoselektive^[3] und eine enantioselektive Synthese^[4] dokumentieren das große Interesse.

Die einzige enantioselektive Synthese^[4] ordnet aufgrund des Circulardichroismus eines Cyclopropylketon-Vorläufers

[*] Prof. Dr. L. Fitjer, Dipl.-Chem. H. Monzó Oltra
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, W-3400 Göttingen
Dr. M. Noltemeyer
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, W-3400 Göttingen

[**] Polyspirane, 21. Mitteilung; Umlagerungskaskaden, 15. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 20. bzw. 14. Mitteilung: L. Fitjer, K. Justus, P. Puder, M. Dittmer, C. Häfler, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. 103* (1991) 431; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1991) 436; L. Fitjer, A. Kanschik, M. Majewski, *NATO Adv. Study Inst. Ser. C 273* (1989) 431.