

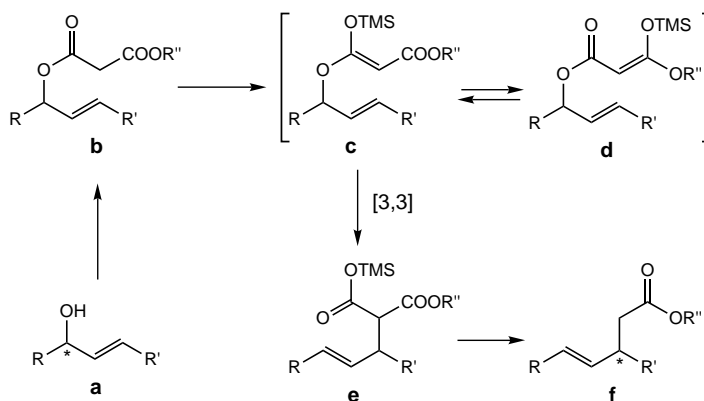
- Synthesis* **1994**, 741–760; d) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023–2035; e) H.-U. Reissig in *Organic Synthesis Highlights* (Hrsg.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1991**, S. 71–76; f) C. Einhorn, J. Einhorn, J. Luche, *Synthesis* **1989**, 787–813.
- [2] a) S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689–701; b) S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27.
- [3] S. Kobayashi, T. Wakabayashi, S. Nagayama, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4559–4562.
- [4] S. Kobayashi, T. Wakabayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5389–5392.
- [5] Zwar wurde von den meisten Lewis-Säuren angenommen wurde, dass sie in Wasser nicht stabil sind, doch sind nun solche bekannt, die Wasser durchaus tolerieren: a) S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 2187–2190; b) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287–8288; c) J. B. F. N. Engberts, B. L. Feringa, E. Keller, S. Otto, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 457–464. Siehe auch Lit. [2].
- [6] Richtungsweisende Arbeiten zum Thema polymere Katalysatoren: a) S. J. Shuttleworth, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239; b) D. C. Bailey, S. H. Langer, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 109–148; c) A. Akelah, D. C. Sherrington, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 557–587; d) J. M. J. Frechet, *Tetrahedron* **1981**, 37, 663–683. Aktuelle Arbeiten: e) D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4147–4154, zit. Lit.
- [7] Einzelheiten sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [8] Die meisten der von uns zuvor entwickelten polymergebundenen Scandiumkatalysatoren sind in organischen Lösungsmitteln sehr reaktiv, in Wasser verlaufen die Reaktionen jedoch ohne Zusatz organischer Cosolventien nur schleppend. a) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2256–2257; b) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8977–8978; c) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2985–2986.
- [9] a) J. M. Frechet, L. Nuyens, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 926–934; b) S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4251–4254.
- [10] a) J. H. Brewster, H. O. Bayer, S. F. Osman, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 110–115; b) R. F. Nystrom, C. R. A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2896–2898.
- [11] Die Strukturen der Verbindungen **2–4** wurden durch SR-MAS-NMR<sup>[17]</sup> bestimmt, der Sulfonierungsgrad von **5** wurde durch Titration ermittelt. Die Beladung von **1** mit Scandium wurde durch Elementaranalyse bestimmt. Einzelheiten siehe Hintergrundinformationen.
- [12] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.
- [13] Ohne **1** trat keine Reaktion ein. Die Reaktion mit einem polymergebundenen Scandiumkatalysator ohne die Spacer-Einheit verlief nur mit niedrigerer Ausbeute.
- [14] I. Hachiya, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6958–6960.
- [15] S. Kobayashi, T. Wakabayashi, H. Oyamada, *Chem. Lett.* **1997**, 831–832.
- [16] S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Commun.* **1998**, 981–982.
- [17] S. Kobayashi, R. Akiyama, T. Furuta, M. Moriwaki, *Molecules Online*, **1998**, 2, 35–39.

## Eine neue Variante der Claisen-Umlagerung von aus Allylmalonaten abgeleiteten Trimethylsilylketenacetalen – effiziente, hoch enantio- und diastereoselektive Synthesen von (+)-Methyldihydroepijasmonat und (+)-Methylepijasmonat\*\*

Charles Fehr\* und José Galindo

Unter der Vielzahl von [3,3]-sigmatropen Umlagerungen<sup>[1]</sup> hat sich die Johnson-Orthoester-Umlagerung<sup>[2]</sup> dank ihrer einfachen und breiten Anwendbarkeit als besonders nützlich erwiesen. Nichtsdestotrotz unterliegt sie gewissen Einschränkungen: Generell wird Triethylorthoacetat (Sdp. 142–145 °C) verwendet; Trimethylorthoacetat ist ungeeignet, weil die Reaktionstemperatur durch den niedrigen Siedepunkt (105–110 °C) begrenzt ist. Da die Johnson-Claisen-Umlagerung einen Überschuss an Orthoester erfordert, ist ihre industrielle Anwendung besonders in den Fällen, die eine nachträgliche Umesterung benötigen, wenig attraktiv (z. B. zur Synthese von Methylestern).

Wir berichten nun über eine neue Methode, die auf der Claisen-Umlagerung von Trimethylsilyl(TMS)-Ketenacetalen des Typs **c** (vermutlich im Gleichgewicht mit **d**) beruht, welche aus den Malonaten **b** hergestellt werden. Die umgelagerten Malonate **e** werden durch Desilylierung/Decarboxylierung in die Ester **f** umgewandelt (Schema 1). Das Syn-



Schema 1. Claisen-Umlagerung von aus Malonat abgeleiteten TMS-Ketenacetalen.

thesekonzept beruht darauf, dass die gewünschte Esterfunktion (im vorliegenden Fall CO<sub>2</sub>Me) an das Claisen-System geknüpft wird, die die Claisen-Umlagerung eingehende Esterfunktion jedoch nach der Umlagerung durch Desilylierung/Decarboxylierung abgespalten wird. Im Vergleich zu einer Alkylgruppe ermöglicht die TMS-Gruppe eine niedri-

[\*] Dr. C. Fehr, J. Galindo  
Firmenich SA, Corporate R&D Division  
P.O. Box 239, 1211 Geneva 8 (Schweiz)  
Fax: (+41)22-780-33-34  
E-mail: charles.fehr@firmenich.com

[\*\*] Wir danken O. Etter für sorgfältig ausgeführte Mitarbeit und Dr. E. Ohleyer für seinen Beitrag zum enzymatischen Teil dieses Projekts.

gere Umlagerungstemperatur<sup>[3]</sup> und nach der Umlagerung eine selektive Desilylierung/Decarboxylierung des Malonats **e** zum Ester **f**. Diese neue Variante erlaubt eine perfekte Chiralitätsübertragung von **a** nach **f** sowohl in cyclischen als auch in acyclischen Systemen.

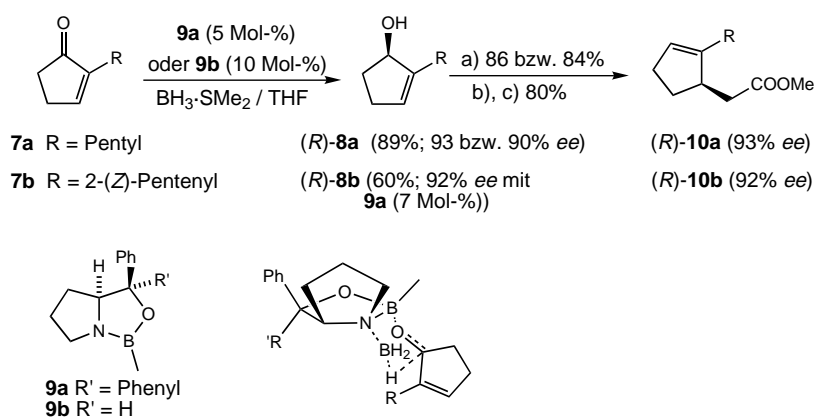
Über Umlagerungen von Allylmalonaten wurde bisher zweimal berichtet: Es handelt sich dabei um die Umesterung/Umlagerung ausgehend von einem Allylalkohol mit Diethylisopropylmalonat in Gegenwart von  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  bei 160–190 °C<sup>[4]</sup> und um die Umlagerung von Ethylketenacetalen (hergestellt aus Allylalkoholen und Ethyl- $\beta,\beta$ -diethoxyacrylat) bei 150–200 °C.<sup>[5]</sup> Das erste Verfahren erwies sich als ungeeignet für Substrate, die leicht Wasser abspalten, und das zweite, welches gleichfalls hohe Temperaturen erfordert, hat darüber hinaus den Nachteil, dass Ethyl- $\beta,\beta$ -diethoxyacrylat nicht leicht zugänglich ist.

Um die Realisierbarkeit des Verfahrens zu demonstrieren, wurden die beiden regioisomeren und relativ empfindlichen racemischen Allylalkohole **1** und **3** als Substrate gewählt. Die entsprechenden Allylmethylmalonate vom Typ **b** (Schema 1) wurden aus den Alkoholen und Methylmalonylchlorid hergestellt und ohne Reinigung eingesetzt. Deprotonierung ( $\text{NaH}$  (oder  $\text{KH}$ ) in THF) und Silylierung ( $\text{TMSCl}$ ) lieferten die labilen Silylketenacetale des Typs **c/d**,<sup>[6]</sup> die sich beim Erhitzen in THF auf 50–65 °C in 3 h glatt in die Malonate des Typs **e**<sup>[7]</sup> umlagerten. Durch Desilylierung/Decarboxylierung (*N*-Methylpyrrolidon (NMP),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$ , 140 °C)<sup>[8]</sup> wurden die Methylester **2** und **4** in hohen Ausbeuten erhalten (Schema 2). Weder **2** noch **4** waren durch die entsprechenden regioisomeren Ester **4** bzw. **2** verunreinigt, und keine Spur

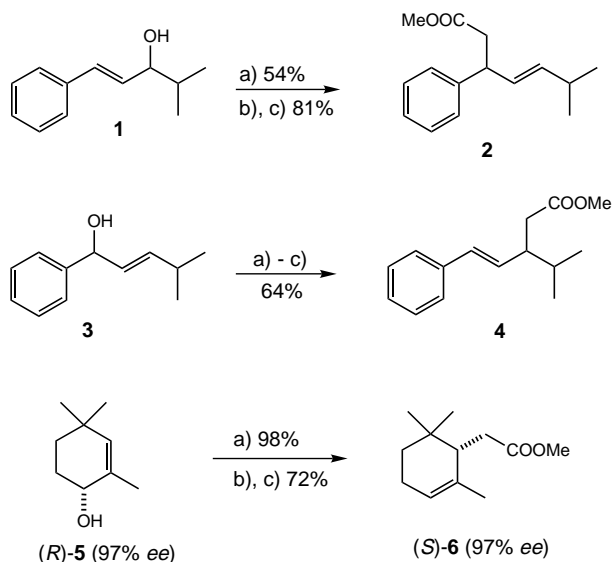
von isomeren (*Z*)-Enoaten konnte nachgewiesen werden, was darauf hinweist, dass die Reaktion über einen hochgeordneten Übergangszustand verläuft. Demnach sollte sich diese Umlagerung ideal zu Chiralitätsübertragungen in nichttrace-mischen cyclischen und acyclischen Systemen eignen.<sup>[9]</sup>

Tatsächlich ließ sich der bekannte Allylalkohol (*R*)-**5**<sup>[10]</sup> in 70 % Ausbeute und ohne Verlust der Enantiomerenreinheit (GC, Megadex-5-Säule, 1. Peak) in den sterisch gehinderten Ester (*S*)-**6**<sup>[11]</sup> überführen.

Im Hinblick auf unsere geplante Synthese von (+)-Methyldihydroepijasmonat (+)-**16a** und (+)-Methylepijasmonat (+)-**16b** wählten wir sodann die Allylalkohole (*R*)-**8a** und (*R*)-**8b** als Substrate, deren Umwandlung in die Ester (*R*)-**10a** bzw. (*R*)-**10b** (GC, Megadex-5-Säule, 1. Peak) ebenfalls in guten Ausbeuten und ohne Racemisierung verlief (Schema 3). (*R*)-**8a** (93 % *ee*,  $[\alpha]_D^{20} = +28$  ( $c = 2.7$  in  $\text{CHCl}_3$ )) und (*R*)-**8b** (92 % *ee*;  $[\alpha]_D^{20} = +58$  ( $c = 3.5$  in  $\text{CHCl}_3$ )) wurden durch eine Oxazaborolidin-katalysierte enantioselective



Schema 3. Herstellung von (*R*)-**10a** und (*R*)-**10b** durch enantioselective Reduktion/Claisen-Umlagerung: a)–c) siehe Schema 2.



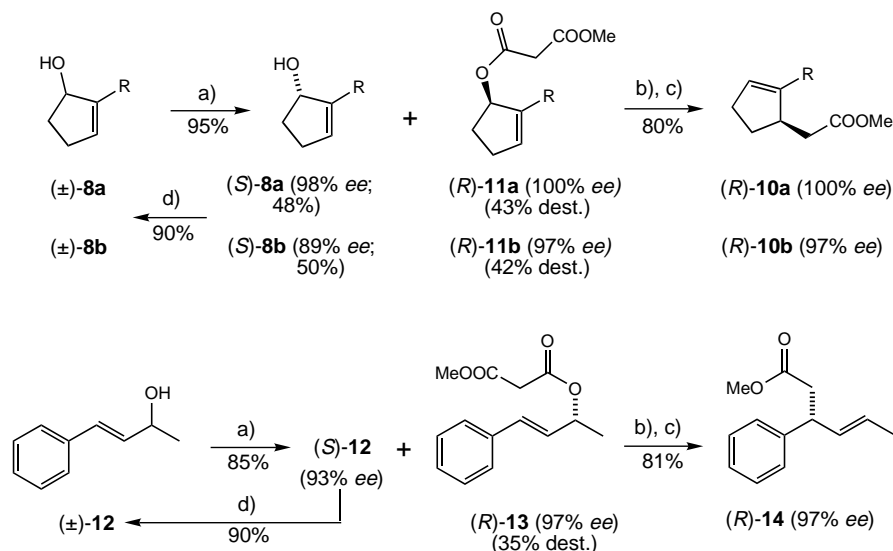
Schema 2. Regiokontrolle und Chiralitätsübertragung in der Claisen-Umlagerung von aus Malonat abgeleiteten TMS-Ketenacetalen: a) Methylmalonylchlorid (1.2 Äquiv.),  $\text{NEt}_3$  (1.3 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2–5 °C, 30 min; b)  $\text{NaH}$  (1.25 Äquiv.), THF oder DME, 55 °C, 1 h, dann  $\text{TMSCl}$  (2.0 Äquiv.), 50–65 °C, 3 h, oder DME, 85 °C, 8 h (im Fall von (*S*)-**6**); c) NMP,  $\text{H}_2\text{O}$  (1.8 Äquiv.),  $\text{NaCl}$  (1.3 Äquiv.), 140 °C, 30 min.

$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ -Reduktion<sup>[12]</sup> der leicht zugänglichen Enone **7a** and **7b**<sup>[13]</sup> hergestellt. Die nur mäßige Ausbeute (60 %) bei der Reduktion von **7b** zu (*R*)-**8b** ist auf die konkurrierende Hydroborierung der 2-(*Z*)-Pentenyl-doppelbindung zurückzuführen.

Bezüglich des Mechanismus dieser Reduktionen nimmt man an, dass das von Diphenylprolinol abgeleitete Oxazaborolidin **9a** mit dem Substrat und Boran ein Assoziat bildet (siehe Schema 3).<sup>[12]</sup> Da dabei die Rolle der  $\alpha$ -Phenylgruppe nicht klar ersichtlich ist, haben wir die Reduktion von **7a** auch mit dem bisher unbekannten, aus Monophenylprolinol<sup>[14]</sup> hergestellten Oxazaborolidin **9b** durchgeführt. **9b** erwies sich als etwas weniger wirksam als **9a**: Während 5 Mol-% **9a** zu (*R*)-**8a** mit 93 % *ee* führen, erhält man mit 5 sowie mit 10 Mol-% **9b** das Produkt mit 86 bzw. 90 % *ee*.

Als Alternative zu dieser Sequenz aus enantioselectiver Reduktion und Veresterung zur Bildung enantiomerenreiner Malonate entwickelten wir ein neues Verfahren, das auf einer enzymatischen kinetischen Racematspaltung beruht. Diese Methode ermöglicht eine hochselektive Mono-Umesterung von Dimethylmalonat mit einem Äquivalent des racemischen Allylalkohols.<sup>[15]</sup> Die Umsetzung von ( $\pm$ )-**8a** oder ( $\pm$ )-**8b**<sup>[16]</sup> und Dimethylmalonat bei 40 °C und vermindertem Druck in Gegenwart von katalytischen Mengen Novozym 435 (immo-

bilisierte *Candida antarctica* von Novo Nordisk) und  $\text{KHCO}_3$  (5 Mol-%)<sup>[17]</sup> führt mit ausgezeichneten *ee*-Werten und nahezu 50 % Umsatz zu den entsprechenden Malonaten (*R*)-**11a** oder (*R*)-**11b** (97–100 % *ee*; Schema 4). Diese wurden wie



Schema 4. Enzymatische Umesterung von Dimethylmalonat und Allylalkoholen, gefolgt von der Claisen-Umlagerung der aus Malonat abgeleiteten TMS-Ketenacetale: a) Dimethylmalonat (1.15 Mol-Äquiv.),  $\text{KHCO}_3$  (0.05 Äquiv.), Novozym 435 (10 Gew.-%), 40 °C, 8 Torr, 80 min; b) und c) siehe Schema 2; d) wässrige  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , THF, 20 °C, 24 h.

oben beschrieben glatt in die Methylester (*R*)-**10a** bzw. (*R*)-**10b**<sup>[18]</sup> umgelagert. Die nichtumgesetzten Alkohole (*S*)-**8a** und (*S*)-**8b** konnten unter sauren Bedingungen racemisiert und wieder eingesetzt werden, was die Effizienz des Verfahrens noch erhöht.

Ein weiteres Beispiel, die Umsetzung von (*±*)-**12** zu (*R*)-**14** (97 % *ee*), verdeutlicht die Überlegenheit dieses Verfahrens im Vergleich zur methodisch verwandten Pd-katalysierten Malonat-Allylierung, in der, ausgehend von (*S*)-**12** (39 % *ee*), der Ester (*S*)-**14** (30 % *ee*) nur in geringem Anteil (8 % des Reegioisomerengemisches) erhalten wird.<sup>[19]</sup>

Nachdem wir somit ein gutes Verfahren zur Herstellung von (*R*)-**10a** und (*R*)-**10b** entwickelt hatten, waren wir in der Lage, eine hocheffiziente Synthese von (+)-Methyldihydroepijasmonat (+)-**16a** und (+)-Methylepijasmonat (+)-**16b** zu verwirklichen.

Das im Jahre 1962 aus dem Jasminöl isolierte (–)-Methyljasmonat (–)-**15b**,<sup>[20]</sup> das einen eleganten Jasmingeruch aufweist, hat eine intensive Forschungsaktivität ausgelöst, die ihren Höhepunkt in zwei industriellen Synthesen von (*±*)-**15b**

gefunden hat.<sup>[21]</sup> Später, nachdem die Enantiomere von **15b** sowie diejenigen des Diastereomers **16b** isoliert worden waren, stellte sich heraus, dass ausschließlich (1*R*,2*S*)-(+)-**16b**, das primäre Produkt der Biosynthese, organoleptisch aktiv ist.<sup>[22]</sup> Obwohl alle Stereoisomere von **15b** als Fixateure oder Geruchsverstärker einen Beitrag zur Parfumkomposition leisten können, enthält racemisches Methyljasmonat unter Gleichgewichtsbedingungen nur 3 % des olfaktorisch aktiven (+)-Methylepijasmonats (+)-**16b**. Zusätzlich zeichnet sich (+)-**16b** durch weitere biologische Aktivitäten aus, wie die Regulierung des Pflanzenwachstums,<sup>[23]</sup> die Pflanzenabwehr<sup>[24]</sup> und die Signalübermittlung zwischen Pflanzen.<sup>[25]</sup> Dies erklärt die neuerliche Forschungsaktivität, die ihr Augenmerk speziell auf die Synthese von Methylepijasmonat **16b** in racemischer<sup>[26, 27]</sup> oder nichtracemischer Form<sup>[26, 28]</sup> richtet.

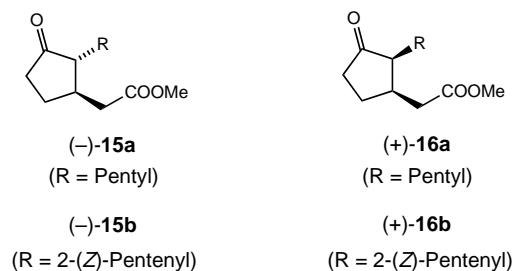
Ganz analog ist (+)-Methyldihydroepijasmonat (+)-**16a**<sup>[29]</sup> das organoleptisch aktive Stereoisomer von Methyldihydrojasmonat (Hedione: (*±*)-**15a** (93 %) + (*±*)-**16a** (7 %)).

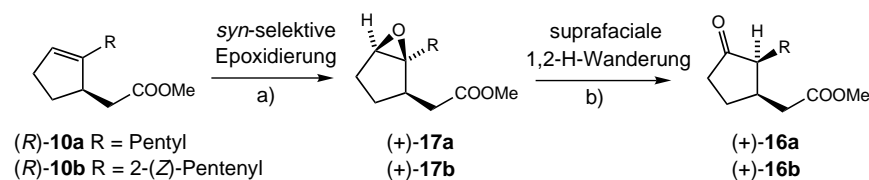
Die größte präparative Herausforderung besteht im Aufbau der *cis*-Anordnung dieser 2,3-disubstituierten Cyclopentanone, welche bekanntlich leicht epimerisieren. Tatsächlich verlaufen alle beschriebenen Synthesen über den entsprechenden sekundären Alkohol und erfordern eine vorsichtige Oxidation in der letzten Stufe.<sup>[26]</sup> Auf Grund unserer kürzlich gemachten Erkenntnis,<sup>[30]</sup> dass durch Einsatz starker Persäuren der Anteil der Epoxidierung auf der elektronenreicheren  $\pi$ -Seite erhöht wird (elektrostatische Wechselwirkungen), planten wir eine diastereoselektive Epoxidierung von **10a** und **10b**. Es war vorauszusehen, dass die *syn*-Epoxide **17a** und **17b** eine Lewis-Säure-katalysierte suprafaciale 1,2-H-Wandlung<sup>[31]</sup> eingehen sollten, die, wie in Schema 5 dargestellt, zu den *cis*-Jasmonaten **16a** und **16b** führen würde.

Tatsächlich lieferte die Epoxidierung von (*R*)-**10a** mit Trifluorperessigsäure, der stärksten gut zugänglichen Persäure, das *syn*-Epoxid **17a** mit ausgezeichneter 99:1-Diastereoselektivität.<sup>[32]</sup> Mit Permaleinsäure und *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) war die *syn/anti*-Selektivität mit 89:11 bzw. 86:14 niedriger, wobei daneben auch die Lactone **19a** und **20a** in sehr geringen Mengen entstanden.<sup>[33]</sup>

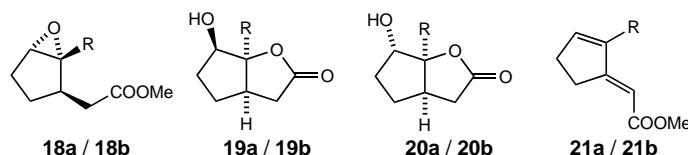
Die Umlagerung des Epoxids **17a** konnte durch eine Vielzahl von Lewis-Säuren erreicht werden, aber außer **16a** bildeten sich unterschiedliche Mengen des Lactons **19a** und des Dienesters **21a**. Beispielsweise führten sowohl  $\text{LiClO}_4/\text{Diethylether}$ ,<sup>[31b]</sup> das oft bei säureempfindlichen Substraten angewendet wird, als auch Trimethylsilyltriflat<sup>[31c]</sup> zu großen Mengen von **19a** (30 %) und **21a** (35 bzw. 48 %) und nur wenig **16a** (28 bzw. 10 %).

Die höchsten Ausbeuten zugunsten **16a** wurden mit katalytischen Mengen  $\text{AlCl}_3$  (86 %; inklusive 3 % **15a**),  $\text{BF}_3 \cdot$





Schema 5. Synthese von (+)-Methyldihydroepijasmonat und (+)-Methylepijasmonat. a)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (2.0 Äquiv.),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.35 Äquiv.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.7 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-50^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.25–0.32 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $2\text{--}13^\circ\text{C}$ , 30 min.



$\text{OEt}_2$  [31d] (83 %; 2 % **15a**) oder mit dem getrockneten sauren Ton Filtrol G-24 (75 %; 5 % **15a**) erhalten. Interessanterweise gibt es bisher keine Beispiele für  $\text{AlCl}_3$ -katalysierte Epoxidumlagerungen dieses Typs.<sup>[31a]</sup>

Diese Bedingungen wurden danach erfolgreich auf die Synthese von (+)-Methylepijasmonat (+)-**16b** übertragen. Die *syn*-selektive Epoxidierung von (*R*)-**10b** mit Trifluorperessigsäure bei  $-50^\circ\text{C}$  lieferte ausschließlich das *syn*-Epoxid (+)-**17b** (83 %). Beachtlicherweise reagiert die trisubstituierte Doppelbindung von **10b** viel rascher als die disubstituierte, denn es werden nur 5 % Diepoxide gebildet. Schließlich führte die Umlagerung des Epoxids (+)-**17b** mit katalytischen Mengen  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  oder  $\text{AlCl}_3$  zu (+)-**16b** (97 % *ee*) in 80 % Ausbeute ((+)-**16b**:(-)-**15b** = 94:6).

Die hier vorgestellte Synthese von (+)-Methyldihydroepijasmonat (+)-**16a** und (+)-Methylepijasmonat (+)-**16b** ist kurz und hochstereokontrolliert und beinhaltet eine enzymkatalysierte Monoveresterung mit Dimethylmalonat, eine neuartige Claisen-Umlagerung des vom Malonat abgeleiteten Allylsilylketenacetals und eine stereoselektive Sequenz aus Epoxidierung und Umlagerung.

### Experimentelles

(*R*)-**11a**: Ein homogenes Gemisch aus ( $\pm$ )-**8a** (27.5 g, 181 mmol) und Dimethylmalonat (27.5 g, 208 mmol, 2.30 Mol-Äquiv. bezogen auf (*R*)-**8a**) wurde mit gemahlenem  $\text{KHCO}_3$  (0.89 g, 8.9 mmol) und gleich darauf mit Novozym 435 (immobilisierte *Candida antarctica* von Novo Nordisk; 1.80 g) versetzt und sachte in einem 100-mL-Rundkolben auf einem Rotationsverdampfer bei  $40^\circ\text{C}$  und 8 Torr gerührt.<sup>[34]</sup> Nach 80 min wurde die Reaktionsmischung filtriert, mit Diethylether gespült, gewaschen (gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, gesättigte  $\text{NaCl}$ -Lösung), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingengt (48.4 g). Die Vakuumdestillation ergab eine Mischfraktion (26.5 g; Sdp.  $35\text{--}90^\circ\text{C}/0.8$  Torr), die (*S*)-**8a** (98 % *ee*), Dimethylmalonat und etwas (*R*)-**11a** enthielt, sowie als Hauptfraktion 19.95 g (*R*)-**11a** (Sdp.  $93\text{--}105^\circ\text{C}/0.8$  Torr); Ausbeute: 43 %; 100 % *ee*, bestimmt nach Umwandlung in (*R*)-**10a**. Zur Ermittlung der Ausbeute an zurückgewonnenem (*S*)-**8a** wurde die Mischfraktion (26.5 g) verseift ( $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) und anschließend destilliert: 13.31 g (*S*)-**8a** (Ausbeute: 48 %; 89 % *ee*).

Racemisierung von (*S*)-**8a**: Die obige Mischfraktion wurde in THF (160 mL) gelöst und mit 2-proz. wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 mL) versetzt. Die leicht trübe Mischung wurde 24 h bei  $24^\circ\text{C}$  gerührt, in 5-proz. wässrige  $\text{NaOH}$ -Lösung gegossen und diese anschließend zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), eingengt und im Kugelrohrfö-

destilliert. Ausbeute: 12.2 g ( $\pm$ )-**8a** (90 %; enthält 2 % Dehydrationsprodukte).

(*R*)-**10a**: Das Malonat (*R*)-**11a** (9.90 g, 39.0 mmol) wurde bei  $55^\circ\text{C}$  in 15 min zu einer Suspension von gewaschenem ( $3 \times$  Pentan)  $\text{NaH}$  (55 % in Öl; 2.14 g (1.18 g reines  $\text{NaH}$ ); 49.0 mmol) in THF (100 mL) gegeben, wobei sofortige Gasentwicklung ( $\text{H}_2$ ) einsetzte. Nach 30 min wurde rasch Trimethylchlorsilan (8.50 g (9.80 mL); 78.0 mmol) zugegeben. Nachdem die milchige Reaktionsmischung 3 h auf  $55^\circ\text{C}$  erhitzt worden war, wurde die

den Silylester des Typs **e** (Schema 1) enthaltende Produktmischung im Vakuum eingengt, in Pentan gelöst, durch Celite filtriert und eingengt (13.81 g; Ausbeute: 84 % (GC);  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.72, 3.66$  (83:17,  $\text{COOMe}$ )). Das Rohprodukt wurde in NMP (30 mL) gelöst und langsam (90 min) zu einer heißen ( $140^\circ\text{C}$ ) Mischung von NMP (60 mL (58.1 g)),  $\text{H}_2\text{O}$  (1.2 mL, 67 mmol) und  $\text{NaCl}$  (2.90 g, 49 mmol) getropft. Nach 15 min wurde die abgekühlte Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, das Produkt zweimal mit Diethylether extrahiert, der Extrakt dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingengt. Durch Kugelrohrdestillation des Rückstands (8.89 g) bei  $70\text{--}80^\circ\text{C}$  (Ofentemperatur)/0.07 Torr wurde der Ester (*R*)-**10a** erhalten (7.10 g, 92 % Reinheit (80 % Ausbeute; 100 % *ee* (GC, Megadex-5-Säule, 1. Peak)). Eine Probe wurde durch Chromatographie rein erhalten ( $\text{SiO}_2$ ; Cyclohexan/ $\text{AcOEt}$ , 98/2):  $[\alpha]_D^{20} = +27$  ( $c = 2.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

(+)-**16a** (unter Verwendung von  $\text{AlCl}_3$ ): Eine Lösung von (+)-**17a** (28.2 g, 124 mmol) in Toluol (60 mL) wurde zwischen  $4$  und  $7^\circ\text{C}$  (Eisbad) in 45 min zu einer gerührten Lösung von  $\text{AlCl}_3$  (2.50 g, 19.0 mmol) in Toluol (800 mL), die 31 mg  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  enthält, gegeben. 15 min nach beendeter Zugabe wurde eine gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (125 mL) der klaren Reaktionsmischung so zugegeben, dass die Temperatur  $15^\circ\text{C}$  nicht überschritt. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die organische Phase abgetrennt, mit 10-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung,  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingengt. Das Rohprodukt (29.7 g; **16a**:**15a** = 97:3) wurde mit Primol 352 (ein schwerflüchtiger Kohlenwasserstoff; Esso; 100 g) und  $\text{CaCO}_3$  (820 mg) versetzt und bei  $85\text{--}90^\circ\text{C}/0.01$  Torr destilliert: (+)-**16a** (25.9 g, 93 % Reinheit,<sup>[35]</sup> 86 %; **16a**:**15a** = 95:5; 100 % *ee* (GC, Megadex-5- oder CD-Chirasil-DEX-CB-Säule)).

(+)-**16a** (unter Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ): (+)-**17a** (100 g, 442 mmol) wurde zwischen  $2$  und  $5^\circ\text{C}$  in 35 min zu einer gerührten Lösung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (15.7 g, 110 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 mL) gegeben. 2 min nach vollendeter Zugabe wurde rasch eine gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (280 mL) in die gerührte orangebraune Reaktionsmischung gegossen ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung). Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die organische Phase abgetrennt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) gewaschen und eingengt. Eine Leybold-Destillation bei  $82^\circ\text{C}/0.08$  Torr gab (+)-**16a** (89.5 g, 92 % Reinheit<sup>[35]</sup> (Nebenprodukt: **21a** (7 %)), 83 %; **16a**:**15a** = 98:2; 100 % *ee*).

(+)-**16b** (unter Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ): Eine Lösung von (+)-**17b** (2.0 g, 94 % Reinheit (verunreinigt durch Diepoxide (5 %)); 8.40 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde zwischen  $11$  und  $13^\circ\text{C}$  in 25 min zu einer gerührten Lösung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.38 g (0.34 mL), 2.68 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) gegeben. 2 min nach vollendeter Zugabe wurde die dunkle Reaktionsmischung, wie für (+)-**16a** beschrieben, hydrolysiert und das Produkt isoliert. Ausbeute nach Kugelrohrdestillation: 1.65 g (92 % Reinheit<sup>[35]</sup> (Nebenprodukt: **21b** (6 %)), 80 %; **16b**:**15b** = 94:6; 97 % *ee* (GC, Megadex-5- oder CD-Chirasil-DEX-CB-Säule)).

Eingegangen am 3. September 1999 [Z13965/13966]

- [1] H. Frauenrath, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E21d, **1995**, S. 3301; P. Wipf, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 827; F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. W. Allen, C. T. Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. S. Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1976; W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.

- [2] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.
- [3] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868; R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650. Übersichtsartikel: S. Pereira, M. Srebnik, *Aldrichimica Acta* **1993**, 26, 17. Claisen-Umlagerungen von aus  $\beta$ -Oxoestern abgeleiteten Allylsilylketenacetalen: J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *Tetrahedron* **1988**, 44, 7587.
- [4] P. Herold, R. Duthaler, G. Rihs, C. Angst, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1178.
- [5] S. Raucher, K.-W. Chi, D. S. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6261.
- [6] Lithiumdiisopropylamid(LDA)/TMSCl ist ungeeignet. In einem Fall, **8a**—**10a**, wurden die beiden intermediären Ketenacetale isoliert (ca. 35 und 30%,  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 3.63, 3.73$  (s, OMe)), die aber zu etwa 20% mit dem Ausgangsmalonat, das durch Hydrolyse entstanden war, sowie mit umgelagerten Malonaten (15 bzw. 2–3%) verunreinigt waren.
- [7] LDA/ZnCl<sub>2</sub>, geeignet für gewisse Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerungen (siehe U. Kazmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 285), wurde im Fall des aus (*R*)-**5** gebildeten Malonats getestet, gab aber Anlass zu einer langsamen Reaktion mit Bildung von Nebenprodukten.
- [8] Falls erwünscht, kann die Desilylierung auch in einem separaten Schritt durchgeführt werden (5-proz. wässrige HCl-Lösung, THF).
- [9] Übersicht über Chiralitätsübertragungen durch sigmatrope Umlagerungen: R. K. Hill, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, 50; Lit. [1].
- [10] K. Mori, *Synlett* **1995**, 1097; K. Mori, M. Amaike, M. Itou, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1871; H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703.
- [11]  $[\alpha]_D^{20} = -92$  ( $c = 2.2$  in CHCl<sub>3</sub>). Literaturwert: (*R*)-**6**:  $[\alpha]_D^{24} = +69$  (CHCl<sub>3</sub>); M. Ribí, C. J. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1732.
- [12] Übersicht: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986; V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605.
- [13] Zwei industrielle Synthesen: F. Näf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2524; H. Kataoka, T. Yamada, K. Goto, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4107.
- [14] A. Ookawa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1465 (modifizierte Friedel-Crafts-Sequenz).
- [15] U. T. Strauss, U. Felber, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 107; W. Boland, C. Frössl, M. Lorenz, *Synthesis* **1991**, 1049.
- [16] Die Enone **7a** und **7b** wurden mit LiAlH<sub>4</sub> in Diethylether oder ökonomischer mit Polymethylhydrosiloxan (PMHS) und katalytischen Mengen Zink-2-ethylhexanoat und NaBH<sub>4</sub> (H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2582) zu ( $\pm$ )-**8a** (94%) bzw. ( $\pm$ )-**8b** (93%) reduziert.
- [17] Unter diesen Bedingungen wird das freigesetzte MeOH, ein bekannter Inhibitor für Lipasen, durch Verdampfung entfernt. Ohne KHCO<sub>3</sub> beträgt der pH-Wert der Ausgangsreaktionsmischung etwa 3 und die Reaktion bricht vor dem vollständigen Umsatz ab. In einigen Experimenten fand teilweise eine Racemisierung statt.
- [18] Johnson-Claisen-Umlagerungen, die mit durch enzymatische kinetische Racematspaltung enantiomerenrein erhaltenen Allylalkoholen durchgeführt wurden: K. Mori, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 77; E. Brenna, N. Caraccia, C. Fuganti, D. Fuganti, P. Grasselli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3801.
- [19] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 723; I. Stary, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4981. Die Anwendung von Pd-katalysierten Malonatalylierungen ist allerdings vielversprechend bei symmetrischen allylischen Systemen. Beispiele für enantio-selektive Synthesen von Cyclopentenylestern: S. R. Gilbertson, D. Xie, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2750, zit. Lit.
- [20] E. Demole, E. Lederer, D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 675; E. Demole, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 692.
- [21] Lit. [13].
- [22] R. Nishida, T. E. Acree, H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.* **1985**, 33, 425; R. Nishida, T. E. Acree, H. Fukami, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 769; Isolierung: T. C. Baker, R. Nishida, W. L. Roelofs, *Science* **1981**, 214, 1359; R. Nishida, T. E. Acree, *J. Agric. Food Chem.* **1984**, 32, 1001.
- [23] B. Parthier, *Bot. Acta* **1991**, 104, 446.
- [24] a) Übersichten: F. Schröder, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1271; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1213; M. H. Beale, J. L. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 533; b) W. Boland, J. Hopke, J. Donath, J. Nüske, F. Bublitz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1600; G. Sembdner, B. Parthier, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, 44, 569.
- [25] E. F. Farmer, C. A. Ryan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 7713.
- [26] Ausführliche Übersicht: T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, 76, 693.
- [27] H. Tanaka, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 462; R. V. Stevens, N. Hrib, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4791; T. Kitahara, K. Miura, Y. Warita, Y. Takagi, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 1129; L. Crombie, K. M. Mistry, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1991**, 1981; G. Stork, O. Ouerfelli, *New J. Chem.* **1992**, 16, 95; T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, A. Banerji, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6907; T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, S. K. Nandy, B. Mukherjee, A. Banerji, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6006.
- [28] a) G. Helmchen, A. Goeke, G. Lauer, M. Urmann, J. Fries, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1024; K. Weinges, U. Lernerhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 751; T. Kitahara, T. Nishi, K. Mori, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6999; H. Stadtmüller, P. Knochel, *Synlett* **1995**, 463, H. Stadtmüller, A. Vaupel, C. E. Tucker, T. Stüdemann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1204; G. J. Roth, S. Kirschbaum, H. J. Bestmann, *Synlett* **1997**, 618; J. S. U. H. S. Park, S. Gupta, J. K. Cha, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2931; T. K. Sarkar, B. Mukherjee, S. K. Ghosh, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3243; b) siehe auch: F.-P. Montforts, I. Gesing-Zibulak, W. Grammenos, M. Schneider, K. Laumen, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1852; C. Borm, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann.* **1996**, 1209, zit. Lit.
- [29] V. Rautenstrauch, J.-J. Riedhauser (Firmenich), EP-B 715615 **1998** (23. Juni 1994).
- [30] C. Fehr, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2407.
- [31] a) Übersicht: B. Rickborn, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 733; b) R. Sudha, K. Malola Narasimhan, V. Geetha Saraswathi, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1877; c) H. Sasai, T. Arai, E. Emori, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 465; d) H. B. Henbest, T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4765.
- [32] Die Hydrobrierung von ( $\pm$ )-**10a** ist auch syn-selektiv (70:30) und führt mehrheitlich zum *trans*-disubstituierten System: T. Kitahara, K. Hamaguchi, Y. Warita, Y. Takagi, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 1867.
- [33] Alternativ konnte reines syn-Epoxid **17a** in 79% Ausbeute durch Epoxidierung mit Permaleinsäure (Maleinsäureanhydrid, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10°C) erhalten werden, da die gleichzeitige säurekatalysierte Lactonisierung des *anti*-Epoxids **18a** zu **20a** (10% gebildet) viel rascher verläuft als die von **17a** zu **19a** (1%).
- [34] Zur Bestimmung des Umsatzes wurden Proben mit NaHCO<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O geschüttelt. Der nichtumgesetzte Alkohol wurde mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) in Toluol versetzt und 5 min auf 100°C erhitzt. Die *ee*-Werte des Silylierungsproduktes konnten durch GC-Analyse an einer chiralen Säule (Megadex5) bestimmt werden. Die GC-Analyse an einer gewöhnlichen Phase führte infolge der thermischen Labilität von **11a** nicht immer zu reproduzierbaren Resultaten.
- [35] Das Produkt kann durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub> F60, 35–70  $\mu$ ) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel weiter gereinigt werden.