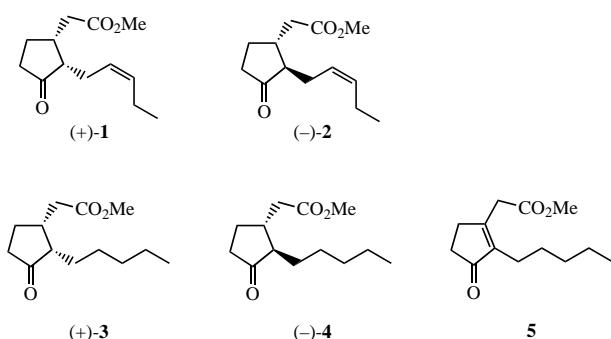


Industrielle Synthese von (+)-*cis*-Methyl-dihydrojasmonat durch enantioselektive katalytische Hydrierung; Identifizierung des Präkatalysators [Ru((–)-Me-DuPHOS)(H)-(η^6 -1,3,5-cyclooctatrien)](BF₄)**

Daniel A. Dobbs, Koenraad P. M. Vanhessche,
Eric Brazi, Valentin Rautenstrauch,* Jean-Yves Lenoir,
Jean-Pierre Genêt,* Jason Wiles und Steven H. Bergens

Die Jasmonoide, (+)-*cis*-Jasmonsäure und ihre Derivate, haben zahlreiche phytobiologische Aktivitäten,^[1] und der Methylester (+)-*cis*-Methyljasmonat^[2] (+)-**1** weist unter anderem auch einen Geruch auf,^[3] der in der Parfümerie hoch geschätzt wird.^[4] Das Studium der Jasmonoide begann 1962, als eine weitgehend äquilibrierte Mischung von (–)-*trans*-Methyljasmonat (–)-**2** (Hauptkomponente, siehe unten) und



(+)-**1** aus Jasminöl isoliert und identifiziert wurde.^[5] Die Konnektivitäten in (+)-**1** und (–)-**2** wurden durch Hydrierung zu den entsprechenden Methyldihydrojasmonaten (+)-**3** und (–)-**4** und Vergleich mit einem synthetischen Gemisch aus (±)-**3** und (±)-**4** bestimmt. In darauffolgenden Arbeiten wurden die relativen und absoluten Konfigurationen, die Biosynthese und die biologischen Aktivitäten untersucht und

dabei erkannt, dass nur die instabile (+)-*cis*-Jasmonsäure und ihre Derivate biologisch aktiv sind.^[1] Die durch Säuren und Basen katalysierte Epimerisierung an C(2) der *cis*-Isomere erfolgt leicht und die dabei entstehenden *trans*-Isomere sind thermodynamisch bevorzugt. Das Gleichgewicht zwischen (+)-**1** und (–)-**2** sowie das zwischen (+)-**3** und (–)-**4** liegen bei Raumtemperatur zu ca. 95:5 auf der Seite der *trans*-Isomere (–)-**2** und (–)-**4**.

Zahlreiche Synthesen von Methyljasmonaten wurden beschrieben; frühe Arbeiten zielten auf (±)-**2**^[2, 5c] und spätere auf (±)-**1** und (+)-**1**.^[6] Bis heute sind alle Synthesen von (±)-**1** und (+)-**1** nicht über den Labormaßstab hinausgegangen, und nur die racemische Gleichgewichtsmischung wird industriell hergestellt, allerdings in relativ kleinem Maßstab.

Dagegen wurde schon in den frühen siebziger Jahren das Gleichgewichtsgemisch der racemischen Methyldihydrojasmonate^[5b] von Firmenich unter dem Handelsnamen Hedion (ca. 10% (±)-**3**, 90% (±)-**4**) auf den Markt gebracht, und dieses Gemisch ist heute eine großvolumige Schlüsselkomponente in der Parfümerie.^[4] Dihydrojasmonsäuren und Methyldihydrojasmonate wurden seither auch als Naturprodukte identifiziert, und es wurden ihnen auch gewisse biologische Aktivitäten zugeschrieben.^[7] Diese fragmentarischen Informationen zur Dihydroserie sowie die mögliche Analogie zu den Jasmonoide legten nahe, dass (+)-*cis*-Methyldihydrojasmonat (+)-**3**, das Dihydroderivat von (+)-**1**, die einzige geruchsaktive Komponente von Hedion sein könnte. Um die olfaktorischen Eigenschaften zu bestimmen, haben wir daher alle vier Stereoisomere in kleinem Maßstab hergestellt.^[8] Die Untersuchung durch unsere Parfümeurkollegen ergab, dass (+)-**3** tatsächlich das einzige Stereoisomer ist, das einen Geruch hat, dass aber die anderen drei Isomere den Geruch von (+)-**3** beeinflussen und ebenso auch die Wirkung eines kompletten Parfüms. Wegen der raschen Epimerisierung ist man gezwungen, in vielen Anwendungen Gleichgewichtsgemische zu benutzen, aber wir fanden, dass man (+)-**3** in der Feinparfümerie anwenden und dabei die Äquilibrierung vermeiden kann, was zu einer markanten Note des Parfüms führt. Die Entwicklung einer industriellen Synthese von (+)-**3** wurde daraufhin zu einem wichtigen und anspruchsvollen Ziel.^[9]

Der direkteste Weg zu (+)-**3** war im Prinzip die enantioselektive katalytische Hydrierung des vinylogen β -Oxoesters **5**.^[10] Die *syn*-Addition von H₂ an die C-C-Doppelbindung würde zur gewünschten *cis*-Geometrie führen, und unter neutralen Bedingungen sollte sich die Epimerisierung vermeiden lassen. Wie zu erwarten, schlugen aber alle Versuche, **5** mit bekannten Katalysatorsystemen zu hydrieren, fehl. Gesucht war daher ein neues, elektrophileres, koordinativ ungesättigtes Katalysatorsystem, das mit der tetrasubstituierten C-C-Doppelbindung in **5** reagieren würde.

Wir fanden schließlich, dass die Umsetzung einer äquimolaren Lösung von [Ru(1,2,5,6- η -cod)(η^3 -methylallyl)]₂ **6**^[11] (cod = 1,5-Cyclooctadien) und diversen chiralen Diphaspholiganden (P-P) in CH₂Cl₂ mit einem Äquivalent HBF₄·Et₂O^[12] und katalytischen Mengen BF₃·Et₂O bei Raumtemperatur in etwa 30 min zu Mischungen von Präkatalysatoren führt, die direkt zur Hydrierung von **5** (0.01M Lösung von **5** in CH₂Cl₂, nominale Präkatalysatorkonzentration 1–3 Mol-%, Raumtemperatur, 30–100 bar) eingesetzt werden können.

[*] Dr. V. Rautenstrauch, Dr. D. A. Dobbs, Dr. K. P. M. Vanhessche,

Dr. E. Brazi

Firmenich SA, Corporate R&D Division

P.O. Box 239, 1211 Geneva 8 (Schweiz)

Fax: (+41) 22-780-33-34

E-mail: valentin.rautenstrauch@firmenich.com

Prof. J.-P. Genêt, Dr. J.-Y. Lenoir

Laboratoire de Synthèse Organique

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris

11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05 (Frankreich)

Fax: (+33) 1-44-07-10-62

E-mail: genet@ext.jussieu.fr

J. Wiles, Prof. S. H. Bergens

Department of Chemistry, University of Alberta

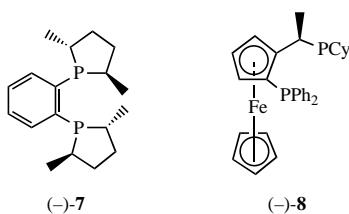
Edmonton, Alberta, T6G 2G2 (Kanada)

[**] Wir danken R. Challand und Y. Kirschmann (Firmenich) für kompetente und sorgfältige experimentelle Arbeit während des ganzen Projektes, W. Thommen, R. Brauchli, F. Delavenay und C. Hottelier (Firmenich) sowie G. Bigam, G. Aarts und Dr. T. Nakashima (University of Alberta) für die NMR-Untersuchungen, Dr. R. McDonald (University of Alberta) für die Röntgenstrukturanalyse von (–)-**7**·HBF₄ und Dr. F. Spindler (Novartis) für die Bereitstellung einer Reihe von Liganden vom JOSIPHOS-Typ.

Diese Vorschrift hat ihren Ursprung in Verfahren, die von einem von uns^[13] und parallel dazu von Heiser et al. entwickelt worden waren.^[14] Diese Autoren setzten **6** mit ungefähr zwei Äquivalenten von Säuren mit gut koordinierenden konjuguierten Basen um (HCl , HBr , HI , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Beide Methallylgruppen werden dabei protolytisch abgespalten, und der cod-Ligand durch zugegebenes P-P ersetzt, wobei „ $[\{\text{Ru}(\text{P-P})\text{X}_2\}_n]$ “ ($n=2, 3$) bzw. $[\text{Ru}(\text{P-P})(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2]$ entsteht.

Um zu kationischen, daher elektrophileren, koordinativ ungesättigten Katalysatoren zu kommen, verwendeten wir stattdessen sowohl eine Säure ($\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, löslich in vielen organischen Solventien) einer sehr schwach koordinierenden konjuguierten Base (BF_4^-) als auch ein sehr schwach koordinierendes, aprotisches Lösungsmittel (CH_2Cl_2). Zu betonen ist dabei, dass die bekannte direkte Reaktion zwischen **6** und P-P, die zu den Komplexen $[\text{Ru}(\text{P-P})(\eta^3\text{-methylallyl})_2]$ führt,^[13a,b] unter den Bedingungen unserer Vorschrift vernachlässigbar langsam ist und dass in unserer Vorschrift katalytische Mengen von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ benötigt werden, wenn gleich die exakte Rolle des $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ unklar ist.

Die aktivsten und enantioselektivsten chiralen Diphosphphanliganden P-P unter etwa 40 getesteten waren $(-)$ -Me-DuPHOS $(-)$ **7**,^[15] $(-)$ -JOSIPHOS $(-)$ **8**,^[16] ($\text{Cy}=\text{Cyclohexyl}$) und das JOSIPHOS-Derivat $(-)$ **9**,^[17] das $p\text{-CF}_3$ -Phenyl statt Phenylgruppen aufweist. Hohe Aktivitäten werden

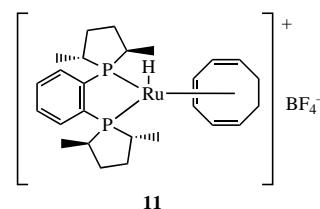


erreicht mit elektronenreichen P-P-Liganden, die Dialkylphosphangruppen enthalten. Die Verwendung von P-P-Liganden mit zwei Diphenylphosphangruppen führte zu Präkatalysatoren mit niedrigeren Aktivitäten. Mit $(+)$ -BINAP^[18] wurden ein Katalysator geringer Aktivität und ein niedriger ee-Wert erhalten (Enantiomerenverhältnis, enantiomeric ratio (e.r.) $(+)$ **3**: $(-)$ **3** = 71:29 (GC^[6j])). Unsere besten Enantioselektivitäten waren mittelmäßig, aber akzeptabel für unsere Zwecke (e.r.) $(+)$ **3**: $(-)$ **3** = 88:12 mit $(-)$ **9**, 82:18 mit $(-)$ **7** und 75:25 mit $(-)$ **8**. Die *cis*-Selektivitäten waren weitgehend gut für alle getesteten Liganden und ausgezeichnet ($(+)$ **3**: $(-)$ **4** ≥ 99:1 (GC)) für $(-)$ **7**, $(-)$ **8** und $(-)$ **9**. Die beobachteten Spuren an *trans*-Isomer $(-)$ **4** entstehen wahrscheinlich durch Epimerisierung.

Die Optimierung des auf $(-)$ -Me-DuPHOS $(-)$ **7** basierenden Verfahrens ergab, dass keine wesentlichen Lösungsmitteleffekte auftreten, sodass man das Substrat **5** fast lösungsmittelfrei direkt zur Hydrierung einsetzen kann. Demgegenüber ist bei dem auf $(-)$ -JOSIPHOS $(-)$ **8** basierenden Verfahren ein Lösungsmittel nötig. Ein geeignetes Lösungsmittel beschleunigt die Hydrierung und kann darüber hinaus auch noch die Enantioselektivität erhöhen. Beispielsweise führt die langsame Reaktion ohne Lösungsmittel bei

vollständigem Umsatz zu einem e.r.-Wert $(+)$ **3**: $(-)$ **3** von 79:21 (30°C , 90 bar), aber die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt um einen Faktor von sechs zu und der e.r.-Wert steigt auf 94:6, wenn *tert*-Butylmethylether in vierfachem Überschuss relativ zu **5** (v/v) zugegeben werden. Wir geben die e.r.-Werte für vollständigen Umsatz an, weil bei den verwendeten hohen Konzentrationen das Produkt $(+)$ **3** selbst einen Lösungsmittelleffekt ausübt, sodass sein e.r.-Wert im Verlaufe der Reaktion zunimmt. Für beide Verfahren sind die Kinetiken bis zu einem Umsatz von ca. 90 % nahe nullter Ordnung in Bezug auf das Substrat **5**. Bei Verwendung beider Liganden lassen sich bei 25°C und 90 bar Umsatzzahlen von ungefähr 2000 bequem erreichen, und die Umsatzfrequenzen liegen dabei zwischen 100 und 200 h^{-1} .

Unter Verwendung von $(-)$ **7** als Modellligand wurde die zum Präkatalysator führende Reaktion in CD_2Cl_2 NMR-spektroskopisch verfolgt. Die Spezies, die sich beim Versetzen der Lösung von **6** und $(-)$ **7** mit $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sofort bildet, ist das Phosphoniumsalz $(-)$ **7** \cdot HBF_4 . Seine Identität wurde bewiesen, indem es separat hergestellt wurde.^[19] Die Reaktion zwischen **6** und $(-)$ **7** \cdot HBF_4 in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führt erst zu einem Zwischenprodukt **10**, aus dem sich dann der stabile Präkatalysator **11** bildet. Dieser lässt sich bequem isolieren, wenn man die Reaktion in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOAc}$ durchführt, aus dem es kristallin ausfällt. Noch einfacher ist es, separat hergestelltes, kristallines $(-)$ **7** \cdot HBF_4 ^[19] mit **6** und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in reinem MeOAc umzusetzen (siehe *Experimentelles*), weil es dabei nicht nötig



ist, ein Äquivalent $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ genau zuzudosieren. Beide Methoden geben **11** in ungefähr 65 % Ausbeute, das wir bei -30°C unter Ar monatelang ohne Veränderung aufbewahren konnten. Unseres Wissens ist dies das erste Mal, dass ein Protiophosphoniumsalz eines chiralen P-P-Liganden bei der Herstellung eines Präkatalysators Verwendung findet.

Die Identität von **11**, $[\text{Ru}((-)\text{-Me-DuPHOS})(\text{H})(\eta^6\text{-cot})](\text{BF}_4)$ ($\text{cot}=1,3,5\text{-Cyclooctatrien}$), wurde durch ein- und zweidimensionale Mehrkern-NMR-Spektroskopie und durch Massenspektrometrie abgesichert (siehe *Experimentelles*), und die Struktur im Kristall wurde später durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[20] Als geringfügiges Nebenprodukt bildet sich ein $[\text{Ru}((-)\text{-Me-DuPHOS})(\text{H})(\eta^4\text{-cod}')](\text{BF}_4)$ **12** ($\text{cod}'=1,3\text{-Cyclooctadien}$), das später identifiziert wurde.^[20] Es lässt sich durch Umkristallisieren entfernen, aber dies ist normalerweise nicht nötig, da es offensichtlich ein ebenso guter Präkatalysator ist wie **11**. In Analogie zu Arbeiten von einem von uns^[21] schlagen wir vor, dass es sich bei **10**, das nur in Lösung gehandhabt werden kann,^[22] um ein $[\text{Ru}((-)\text{-Me-DuPHOS})(1,3:5,6\text{-η-C}_8\text{H}_{11})](\text{sol})](\text{BF}_4)$ ($\text{C}_8\text{H}_{11}=2,5\text{-Cyclooctadienyl}$; sol = Et_2O , CH_2Cl_2) handelt. Falls das zutrifft,

würde **10** durch protolytische Abspaltung einer Methallylgruppe aus **6** (unter Bildung von Isobuten), Koordination von $(-)$ -**7**, allylische C-H-Aktivierung von cod und Eliminierung eines zweiten Moleküls Isobutens entstehen. Der Verlust eines Lösungsmittelmoleküls in **10** mit allylischer Aktivierung von 1-3:5,6- η -C₈H₁₁ würde zu **11** führen.

Kristallines **11** und in Lösung hergestelltes **10** können gleichermaßen zur Hydrierung von **5** verwendet werden, was zeigt, dass sie ähnliche Reaktivitäten gegenüber H₂ aufweisen und dabei wie erwartet der gleiche aktive Katalysator gebildet wird. In Gegenwart von H₂ werden der cot- und der C₈H₁₁-Ligand hydriert (unter Bildung von Cyclooctan); die Eigenschaften der dabei entstehenden, extrem elektrophilen Katalysatoren „[Ru($(-)$ -Me-DuPHOS)(H)(sol)][BF₄]“ werden anderer Stelle im Detail beschrieben werden.^[20]

Die NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsablaufes bei der Verwendung ähnlicher Vorschriften und von $(-)$ -JOSIPHOS $(-)$ -**8** ergab, dass dabei mehrere Verbindungen gebildet werden, von denen bisher nur ein [Ru($(-)$ -JOSIPHOS)(H)(η^6 -cot)][BF₄] **13** identifiziert wurde, das aber nur in geringen Mengen vorliegt. Es scheint aber, dass alle Komponenten dieses Gemisches unter katalytischen Bedingungen mit H₂ unter Bildung des gleichen Katalysators reagieren, da die Aktivität des Gemisches etwa der von reinem **13** entspricht, das auf anderem Wege hergestellt wurde.^[20]

Experimentelles

Alle Umsetzungen wurden in einer Handschuhbox (Inertgassystem, Ar, <1 ppm O₂ und H₂O) durchgeführt und, wenn nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur. Die NMR-Röhrchen wurden unter Ar abgeschmolzen und die NMR-Spektren wurden in CD₂Cl₂ bei 300 K gemessen.

$(-)$ -**7**·2HBF₄: Zu einer gerührten Lösung von $(-)$ -**7** (4.00 g, 13.06 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) wurde tropfenweise HBF₄·Et₂O^[12] (3910 μ L, 4.652 g, 28.73 mmol) gegeben. Die Lösung wurde 10 min gerührt und die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum abgezogen.^[12] Zugabe von Et₂O (250 mL) führte zur Ausfällung eines weißen Feststoffs, der abfiltriert, mit Et₂O (5 \times 60 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute 6.169 g (12.80 mmol, 98%).

$(-)$ -**7**·HBF₄: $(-)$ -**7** (3.922 g, 12.80 mmol) und $(-)$ -**7**·2HBF₄ (6.169 g, 12.80 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (115 mL) gelöst und die Lösung wurde 10 min gerührt. Abziehen des Lösungsmittels und Zugabe von Et₂O (750 mL) gab einen weißen Feststoff, der abfiltriert, mit Et₂O gewaschen (2 \times 200 mL) und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute 4.793 g (12.16 mmol, 95%).

11: Zu einer gerührten Lösung von $(-)$ -**7**·HBF₄ (1.182 g, 3.00 mmol) in MeOAc (75 mL) wurden **6** (0.958 g, 3.00 mmol) und nach dessen Auflösung tropfenweise BF₃·Et₂O (380 μ L, 0.426 g, 3.00 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h gerührt und dann noch ohne Röhren ca. 80 h bei -30°C belassen. Dabei bildete sich ein leuchtend gelber, kristalliner Niederschlag, der abfiltriert, rasch mit MeOAc (2 \times 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute 1.190 g^[23] (1.979 mmol, 66%). ¹H-NMR (400.1 MHz): $\delta = -9.97$ (1H, br. t, $J_{\text{PH}} = 26.0$ Hz), 0.70 (3H, dd, $J = 6.9, 15.3$ Hz), 0.93 (3H, dd, $J = 7.4, 16.2$ Hz), 1.14 (3H, dd, $J = 7.4, 18.2$ Hz), 1.33 (3H, dd, $J = 6.9, 17.2$ Hz), 1.30 (1H, m), 1.42–1.86 (5H, m), 2.13–2.59 (8H, m), 2.71 (2H, m), 5.24 (1H, br. t, $J = 7.9$ Hz), 5.38 (1H, br. q, $J = 8.4$ Hz), 5.62 (2H, m), 6.30 (1H, dd, $J = 6.4, 8.9$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (4H, m); ¹³C{¹H}-NMR (100.5 MHz): $\delta = 12.6, 14.4$ (s, CH₃), 16.2, 18.3 (d, $J_{\text{PC}} = 6.4$ Hz, CH₃), 32.0, 34.8, 35.9, 36.4, 37.4, 37.5 (s, CH₃), 39.9 (d, $J_{\text{PC}} = 25.7$ Hz, CH), 40.9 (d, $J_{\text{PC}} = 33.7$ Hz, CH), 44.4 (d, $J_{\text{PC}} = 16.1$ Hz, CH), 44.7 (d, $J_{\text{PC}} = 6.4$ Hz, CH), 94.1, 94.3, 96.1, 99.1, 101.0, 102.3, 131.0, 131.3 (s, CH), 131.4 (d, $J_{\text{PC}} = 17.7$ Hz, CH), 132.0 (d, $J_{\text{PC}} = 14.5$ Hz, CH), das Signal für C (m) war zu schwach; ³¹P-NMR (161.9 MHz): $\delta = 84.9, 87.5$ (d,

$J_{\text{PP}} = 20.3$ Hz); ¹⁹F-NMR (376.4 MHz): $\delta = -152.4$; MS (Desorptions-Cl, Reaktivgas NH₃): Isotopencluster für [C₂₆H₃₉P₂Ru]⁺ um m/z 515.

Eingegangen am 27. Dezember 1999 [Z 14471]

- [1] Übersichtsartikel: a) T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, *76*, 693–706; b) F. Schröder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1271–1274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1213–1216; c) M. H. Beale, J. L. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 433–548; d) G. Sembdner, P. Parthier, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1993**, *44*, 569–589; e) M. Hamberg, H. W. Gardner, *Biochem. Biophys. Acta* **1992**, *1165*, 1–18. Siehe auch: f) W. Boland, J. Hopke, J. Donath, J. Nüske, F. Bublitz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1715–1717; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1600–1602.
- [2] $(-)$ -**2** wurde ursprünglich als das primäre und riechende Naturprodukt angesehen und Methyljasmonat genannt. Später stellte sich heraus, dass das Methylepijasmonat benannte $(+)$ -**1** das Primärprodukt und die biologisch aktive und riechende Verbindung ist. Der Einfachheit halber benennen wir wie folgt: $(+)$ -*cis*-Methyljasmonat $(+)$ -**1**, $(-)$ -*trans*-Methyljasmonat $(-)$ -**2**, $(+)$ -*cis*-Methylidihydrojasmonat $(+)$ -**3** und $(-)$ -*trans*-Methylidihydrojasmonat $(-)$ -**4**.
- [3] T. E. Acree, R. Nishida, H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 425–427; R. Nishida, T. E. Acree, H. Fukami, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 769–772.
- [4] G. Ohloff, *Scent and Fragrances*, Springer, Berlin, **1994**, S. 151–154; G. Fräter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7633–7703.
- [5] a) E. Demole, E. Lederer, D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 675–685; b) E. Demole, E. Lederer, D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 685–692; c) E. Demole, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 692–703. Wichtiger früher Übersichtsartikel: d) E. Demole in *Fragrance Chemistry* (Hrsg.: E. T. Theimer), Academic Press, New York, **1982**, S. 349–396.
- [6] Übersichtsartikel: Lit. [1a, 5d]. (\pm) -**1**: a) M. Sannigrahi, D. L. Mayhew, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776–2788; b) T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, S. K. Nandy, B. Mukherjee, A. Banerji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6006–6011; c) T. K. Sarkar, B. K. Ghorai, A. Banerji, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6907–6909; d) G. Stork, O. Ouerfelli, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 95–98; e) T. Kitahara, Y. Warita, M. Abe, M. Seya, Y. Takagi, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1013–1017; f) L. Crombie, K. M. Mistry, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1991**, *1981*–1991; g) H. Seto, H. Yoshioka, *Chem. Lett.* **1990**, *1797*–1800; h) L. Crombie, K. M. Mistry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, *539*–540; i) T. Kitahara, K. Miura, Y. Warita, Y. Takagi, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1129–1133; j) R. V. Stevens, N. Hrib, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4791–4794; k) H. Tanaka, S. Torii, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 462–465. $(+)$ -**1**: l) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 581–585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 569–573; m) T. K. Sarkar, B. Mukherjee, S. K. Gosh, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3243–3254; n) G. J. Roth, S. Kirschbaum, H. J. Bestmann, *Synlett* **1997**, *618*–620; o) H. Stadtmüller, A. Vaupel, C. E. Tucker, T. Stüdemann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1204–1220; p) H. Stadtmüller, P. Knochel, *Synlett* **1995**, *463*–464; q) T. Kitahara, T. Nishi, K. Mori, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6999–7006; r) G. Helmchen, A. Goeke, G. Lauer, M. Urmann, J. Fries, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1079–1080; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1024–1025; s) K. Weinges, U. Lernhardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *751*–754.
- [7] O. Miersch, R. Kramell, B. Parthier, C. Wasternack, *Phytochemistry* **1999**, *50*, 353–361; M. C. S. Cano, E. G. Plaza, R. G. Muñoz, A. G. Benavente, *J. Essent. Oil Res.* **1998**, *10*, 67–69; A. S. C. Sing, J. Barbier, J. Smadja, *J. Nat.* **1997**, *9*, 8–16; G. Buchbauer, L. Jirovecz, V. K. Kaul, *J. Essent. Oil Res.* **1995**, *7*, 5–9; O. Miersch, G. Sembdner, K. Schreiber, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 339–340; O. Miersch, A. Preiss, G. Sembdner, K. Schreiber, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1037–1039; W. Renold, R. Näf-Müller, U. Keller, B. Willhalm, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1301–1308.
- [8] V. Rautenstrauch, J.-J. Riedhauser (Firmenich SA), WO 9600206, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 232126c]. Reduktion von (\pm) -**3** mit L-Selectrid und anschließende Verseifung liefern (\pm) -*all-cis*-Dihydrocucurbinsäure (R. Kaiser, D. Lamparsky, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3413–3416). Durch Spaltung mit $(+)$ - und $(-)$ -1-Phenylethylamin,

- Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat/NaOAc und Veresterung mit CH_2N_2 werden (+)-3 und (-)-3 erhalten. Die Epimerisierung mit einer katalytischen Menge KNH_2 in flüssigem NH_3 bei -75°C liefert (-)-4 und (+)-4.
- [9] Folgende Patente decken die hier beschriebenen Arbeiten ab: V. Rautenstrauch, J.-P. Genêt, J.-Y. Lenoir (Firmenich SA), WO 9718894, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 83071p]; D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, V. Rautenstrauch (Firmenich SA), WO 9852687, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 40076p]. Bei Firmenich wurde seither auch ein günstiger Zugang zu (+)-3 (und (+)-1) entwickelt, der ohne katalytische Hydrierung auskommt.^[6]
- [10] P. Oberhänsli (Givaudan SA), DO 2008833, **1969** [*Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 109364e].
- [11] M. O. Albers, E. Singleton, J. E. Yates, *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 249–258.
- [12] $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wird hergestellt durch Mischen von je 1 Äquiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und wasserfreiem HF (K. Hafner, A. Stephan, C. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *650*, 42–62), wird oft als Lösung von HBF_4 (54 Gew.-%) in Et_2O bezeichnet und ist flüchtig, vermutlich weil die Komponenten HF und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nebeneinander verdampfen.
- [13] a) J.-P. Genêt, S. Mallart, C. Pinel, S. Juge, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 43–46; b) J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, M. C. Caño De Andrade, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 665–674; c) J.-P. Genêt, C. Pinel, V. Ratovelomanana-Vidal, S. Mallart, X. Pfister, L. Bischoff, M. C. Caño De Andrade, S. Darses, C. Galopin, J. A. Laffitte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 675–690; d) J.-P. Genêt, *Acros Chimica Acta* **1994**, *1*, 1–8; e) J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Caño De Andrade, X. Pfister, P. Guerreiro, J.-Y. Lenoir, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801–4804; f) C. Girard, J.-P. Genêt, M. Bulliard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2937–2942.
- [14] B. Heiser, E. A. Broger, Y. Crameri, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 51–62.
- [15] (–)-Me-DuPHOS = (–)-1,2-Bis[(*2R,5R*)-2,5-dimethylphospholanyl]-benzol; M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [16] (–)-JOSIPHOS = (–)-(R)-1-[S]-2-(Diphenylphospholanyl)ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphane; A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [17] (–)-9 = (–)-(R)-1-[S]-2-[Di(4-trifluoromethylphenyl)phosphanyl]ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphane; F. Spindler (Ciba-Geigy AG), EP 646590, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 112416e].
- [18] (+)-(R)-BINAP = (+)-(R)-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl; A. Myashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [19] Die Umsetzung von (–)-7 in Et_2O mit 1 Äquiv. $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ führt zur Ausfällung von (–)-7· HBF_4 . Die Herstellung und Isolierung von (–)-7· HBF_4 durch Umsetzung mit $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ im Überschuss und Komproportionierung mit 1 Äquiv. (–)-7 (siehe *Experimentelles*) ist noch etwas einfacher. Beide Salze können als kristalline, analytisch reine Feststoffe isoliert werden. Die Molekülstruktur von (–)-7· HBF_4 im Kristall wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-138771“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [20] K. P. M. Vanhessche, D. A. Dobbs, V. Rautenstrauch, J. Wiles, S. H. Bergens, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] J. A. Wiles, C. E. Lee, R. McDonald, S. H. Bergens, *Organometallics* **1996**, *15*, 3782–3784.
- [22] $^{31}\text{P-NMR}$ (161.9 MHz, CD_2Cl_2 , 300 K): $\delta = 79.2$, 86.2 (d, $J_{\text{pp}} = 30.5$ Hz).
- [23] Dieses Produkt enthält laut $^{31}\text{P-NMR}$ noch ca. 5 % **12**.

Wasserstoffbrücken-gebundenes Sauerstoffaddukt eines Eisenporphyrins mit Alkanthiolatligand: ein fortgeschrittenes Cytochrom-P450-Modell**

Mikiya Matsu-ura, Fumito Tani, Shinya Nakayama, Nobuhumi Nakamura und Yoshinori Naruta*

Die reduktive Aktivierung von Disauerstoff durch Cytochrome P450 wird – so vermutet man – hauptsächlich durch die peripheren Aminosäuren unterstützt.^[1] Beispielsweise koordiniert in Cytochrome P450_{cam}^[2] die elektronenschiebende Thiolatgruppe von Cys357 in der proximalen Bindungstasche das Eisenion axial und erhöht so die Elektronendichte an diesem Zentrum. In der distalen Bindungstasche könnten Thr252, Asp251 und Wassermoleküle ein Wasserstoffbrückenbindungsnetz zum gebundenen Sauerstoffmolekül bilden und so das Oxy-Intermediat stabilisieren sowie Protonen auf das terminale Sauerstoffatom übertragen.^[3] Diese kooperative Funktion, die als Push-pull-Effekt bezeichnet wird,^[4] würde die heterolytische gegenüber der homolytischen Spaltung einer postulierten Peroxoeinheit begünstigen und so eine oxygenierende Spezies liefern. Der molekulare Mechanismus der O-O-Bindungsspaltung und die Rolle der peripheren Aminosäuren sind jedoch trotz intensiver Studien der Enzyme und entsprechender Modellverbindungen noch nicht vollständig aufgeklärt. Mehrere Hämverbindungen mit Thiolatliganden wurden als Cytochrome-P450-Modelle hergestellt,^[5] doch ließ sich bei einigen dieser Modellverbindungen die oxidative Zersetzung der Komplexe nicht verhindern. Insgesamt gibt es nur wenige Modellverbindungen für Sauerstoffaddukte mit axialem Thiolatliganden.^[6] In diesen Komplexen wurde allerdings nie eine Wasserstoffbrückenbindung zu gebundenem Disauerstoff festgestellt. In den bekanntesten Addukten^[6b] wurden nichtnatürliche Arenthiolatliganden mit stark elektronenziehenden Substituenten zur Stabilisierung der Sauerstoffaddukte verwendet und nicht Alkanthiolatliganden, wie sie in den natürlichen Enzymen vorkommen. Ein für die Untersuchung des Push-pull-Effektes bei der Sauerstoffaktivierung verwendbares Modell erfordert weitergehende Modifikationen der Porphyrinkomponente: Auf der proximalen Seite sollte ein Alkanthiolatligand vorhanden sein, der vor unerwünschter aerober Oxidation sterisch geschützt ist, und auf der distalen Seite eine mit geeignet angeordneten, protischen Resten versehene, sauerstoffbindende Tasche.

[*] Prof. Dr. Y. Naruta, M. Matsu-ura, Dr. F. Tani, S. Nakayama,

Dr. N. Nakamura

Institute for Fundamental Research of Organic Chemistry

Kyushu University

Higashi-ku, Fukuoka 812-8581 (Japan)

Fax: (+81) 92-642-2715

E-mail: naruta@ms.ifoc.kyushu-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur (Grant-in-Aids 08CE2005, 09235225 und 11228207 an Y.N.) und durch ein Encouragement-of-Young-Scientists-Stipendium (08740500) an F.T. unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.