

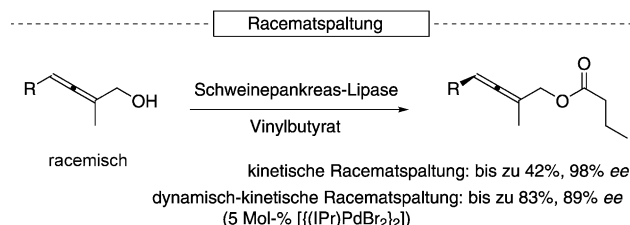
Enantioselektive enzymatische Desymmetrisierung prochiraler Allendiole**

Chicco Manzuna Sapu, Jan-E. Bäckvall und Jan Deska*

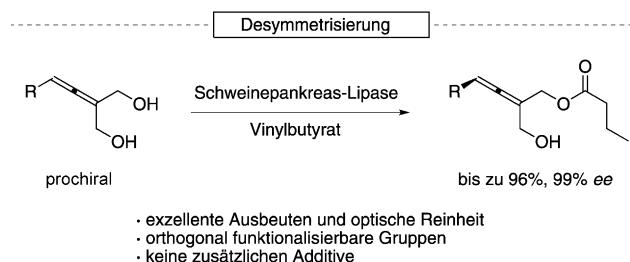
Die Verwendung von Allenen als vielseitig einsetzbare Synthesebausteine ist ein aufstrebendes Gebiet der organischen Chemie.^[1] Die Entwicklung zahlreicher neuartiger, meist Übergangsmetall-vermittelter Methoden eröffnet dabei bisher nicht dagewesene Möglichkeiten für Syntheschemiker, sich die einzigartige Reaktivität dieser Klasse axial-chiraler Verbindungen zunutze zu machen.^[2] In gleichem Maße, wie die Zahl an Anwendungsbeispielen chiraler Allene in Form von Syntheseintermediaten wie auch Zielstrukturen in der Naturstoffsynthese steigt,^[3] gewinnen auch effektive stereoselektive Methoden zu deren Herstellung an Bedeutung. Auch wenn optisch aktive Allene heutzutage in der Regel durch Umsetzung enantiomerenangereicherter, meist propargylierter Vorstufen unter Erhalt der stereochemischen Information synthetisiert werden,^[4] besteht durchaus ein wachsendes Interesse an Ansätzen zur kinetischen Racematspaltung von Allenen.^[5,6] In diesem Zusammenhang konnten wir kürzlich Schweinepankreas-Lipase (PPL) als herausragenden Biokatalysator für die kinetische Racematspaltung axial-chiraler primärer Allenole identifizieren.^[6] Das rohe Enzympräparat katalysierte dabei die Umesterung in organischen Lösungsmitteln mit teilweise exzellenter Enantioselektivität. Jedoch bedingt die Enzym-vermittelte Racematspaltung eines 50:50-Gemisches immer auch eine Beschränkung der Ausbeute auf höchstens 50% enantiomerenreinen Produktes.^[7] Durch Zusatz eines Racemisierungskatalysators, der die ständige Äquilibrierung beider Enantiomere des Ausgangssubstrats ermöglicht, kann eine dynamisch-kinetische Racematspaltung erreicht werden.^[8] Unter Zuhilfenahme eines Palladium-Komplexes wurde ebensolches dynamisches Verhalten erzielt, und optisch aktive Allene konnten in hohen Ausbeuten und in guter Enantiomerenreinheit isoliert werden (Schema 1, oben).^[9]

Eine alternative Strategie, diese Ausbeutebeschränkung zu umgehen, kann die Verwendung prochiraler Substrate sein. Dabei werden durch selektive Umsetzung einer von zwei

Vorhergehende Arbeiten:



Diese Arbeit:



Schema 1. Enantioselektive biokatalytische Umsetzungen als präparativer Zugang zu axial-chiralen Allen-Derivaten. IPr = 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden.

enantiotopen funktionellen Gruppen Symmetrieelemente eliminiert, und optisch aktive Produkte können in hohen Ausbeuten erhalten werden.^[10] Diesem Ansatz folgend präsentieren wir hier unsere Arbeiten auf dem Wege zu einer neuartigen Lipase-katalysierten Desymmetrisierung prochiraler Allendiole,^[11] die axial-chirale, hochfunktionalisierte Allenylmonoester in nahezu enantiomerenreiner Form zugänglich macht (Schema 1, unten).

Zu Beginn sollten in einem Screening aus einer Reihe von Lipasen und Esterasen potenzielle Katalysatoren für die Zielreaktion identifiziert werden. Da bereits vielversprechende Ergebnisse in der Racematspaltung von Allenolen unter Verwendung von Schweinepankreas-Lipase erhalten worden waren, erwarteten wir, dass dieser Biokatalysator auch in der stereoselektiven Umesterung verwandter Diol-Strukturen erfolgreich sein könnte. Tatsächlich wurde nach Umsetzung des prochiralen Diols **1a** mit Vinylbutyrat in Gegenwart von PPL auch die Bildung des Monoesters (*R*)-**2a** mit exzellenter Enantioselektivität beobachtet; durch Überacylierung entstandener Diester **3a** wurde nur in Spuren nachgewiesen (Tabelle 1, Nr. 1). 1,4-Dioxan wurde als Lösungsmittel gewählt, da die meist kristallinen Diole unzureichend löslich in anderen gängigen organischen Lösungsmitteln waren.

Bei der Verwendung von Schweinepankreas-Lipase sieht man sich grundsätzlich mit der Frage konfrontiert, ob PPL

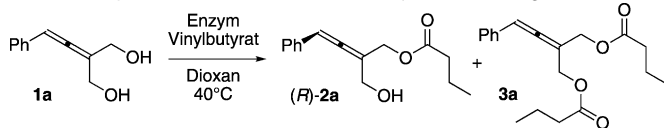
[*] Dipl.-Chem. C. Manzuna Sapu, Dr. J. Deska
Department Chemie, Universität zu Köln
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
E-Mail: jan.deska@uni-koeln.de
Homepage: <http://www.oc.uni-koeln.de/deska>

Prof. J.-E. Bäckvall

Department of Organic Chemistry, Arrheniuslaboratoriet
Stockholm University (Schweden)

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium), dem Deutschen Akademischen Austauschdienst, dem Vetenskapsrådet und der K&W Wallenberg Stiftelse sowie Carbo-lution Chemicals unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201103227> zu finden.

Tabelle 1: Lipasen und Esterasen in der Desymmetrisierung von **1a**.^[a]


Nr.	Enzym	Umsatz (%)	ee (2a) (%)	2a/3a
1	Schweinepankreas-Lipase	96	98	98:2
2	α -Chymotrypsin	< 1	n.b.	n.b.
3	Cholesterin-Esterase	36	71	92:8
4 ^[b]	<i>C.-antarctica</i> -Lipase B	94	91	84:16
5	<i>P.-cepacia</i> -Lipase	78	63	97:3
6 ^[c]	<i>P.-fluorescens</i> Lipase	98	68	71:29
7	<i>A.-niger</i> -Lipase	1	n.b.	4:96
8	<i>C.-rugosa</i> -Lipase	1	39	40:60
9	<i>M.-javanicus</i> -Lipase	2	25	64:36
10	<i>P.-stutzeri</i> -Lipase	4	9	87:13
11	<i>R.-oryzae</i> -Lipase	2	11	46:54

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (8.8 mg, 50 μ mol), Vinylbutyrat (13 μ L, 100 μ mol) und 2.5 mg Enzym in 1,4-Dioxan (1 mL) wurden 72 h bei 40°C inkubiert. Umsätze und ee-Werte über HPLC an chiraler Phase bestimmt. n.b. = nicht bestimmt. [b] 1 h Inkubationszeit. [c] 16 h Inkubationszeit.

tatsächlich als aktiver Biokatalysator verstanden werden kann, oder ob die Reaktion möglicherweise durch Verunreinigung mit anderen Hydrolasen beeinflusst werden könnte. Wie in einer Arbeit von Hermetter, Faber und Mitarbeitern gezeigt wurde, sind sowohl in rohen als auch aufgereinigten PPL-Präparaten unterschiedlicher Anbieter teilweise große Mengen an Verunreinigungen durch unter anderem Cholesterin-Esterase (ChE), α -Chymotrypsin (α -CT) und Carboxypeptidase B zu finden.^[12] Um etwaige Beeinflussungen durch Fremdproteine ausschließen zu können, wurde die Desymmetrisierung von **1a** auch in Gegenwart von ChE und α -CT durchgeführt. Während α -CT keinerlei Aktivität aufwies (Tabelle 1, Nr. 2), katalysierte ChE die Umesterung nennenswert, jedoch mit verminderter Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 3). Diese Befunde zeigen, dass PPL ohne Zweifel das katalytisch aktive Protein ist, möglicherweise aber Spuren von ChE für einen gewissen Verlust an Selektivität verantwortlich sein könnten.^[13] Im weiteren Verlauf wurden auch andere kommerzielle Lipasen auf ihre Aktivität in der Umsetzung von **1a** getestet. Von allen untersuchten Proteinen ergaben nur die Lipasen von *Candida antarctica* (Lipase B), *Pseudomonas cepacia* und *Pseudomonas fluorescens* präparativ verwertbare Umsatzgeschwindigkeiten (Tabelle 1, Nr. 4–6). Die dabei beobachtete hohe Aktivität von *Candida-antarctica*-Lipase B (94% Umsatz nach 60 min) wurde jedoch durch den niedrigeren Enantiomerenüberschuss und die verstärkte Überacylierung relativiert. Andere Lipasen (von *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Mucor javanicus*, *Pseudomonas stutzeri* oder *Rhizopus oryzae*) zeigten keine substanzielle katalytische Aktivität (Tabelle 1, Nr. 7–11). In sämtlichen untersuchten Fällen wurde das R-Enantiomer bevorzugt gebildet.^[14]

Um das Substratspektrum dieser Reaktion auszuloten, wurden im Anschluss eine Reihe substituierter Allendiole der veresternden enzymatischen Desymmetrisierung unterzogen. Da die Reaktion im Rahmen des Enzym-Screenings nur

schleppend ablief (Tabelle 1), wurden Substratkonzentration, Enzymbeladung und der Überschuss an Acylierungsmittel erhöht. Unter diesen modifizierten Bedingungen erreichte die Desymmetrisierung des Phenyl-substituierten Diols **1a** bereits nach 24 h vollständigen Umsatz, und der Monoester **2a** konnte in 95% Ausbeute und mit 98% ee isoliert werden (Tabelle 2, Nr. 1). Ein interessantes Phänomen zeigte sich bei

Tabelle 2: Desymmetrisierung von Allendiolen.^[a]

Reaction scheme: Allendiol **1** (with R substituent) reacts with PPL and Vinylbutyrat in Dioxan at 40°C to produce **(R)-2**.

Nr.	Diol	R	t [h]	Ausb. [%]	ee [%]
1	1a	Phenyl	24	95 (2a)	98
2	1b	2-Methylphenyl	96	69 (2b)	76
3	1c	3-Methylphenyl	48	90 (2c)	98
4	1d	4-Methylphenyl	48	78 (2d)	84
5	1e	4-Chlorphenyl	30	93 (2e)	99
6	1f	4-Methoxyphenyl	32	96 (2f)	99
7	1g	3,4-Methylenedioxyphenyl	36	92 (2g)	99
8	1h	2-Naphthyl	32	93 (2h)	99
9	1i	2-Trimethylsilylethynyl	46	89 (2i)	99
10	1j	n-Heptyl	36	77 (2j)	92 ^[b]
11	1k	Cyclohexyl	96	< 5 (2k)	n.b.

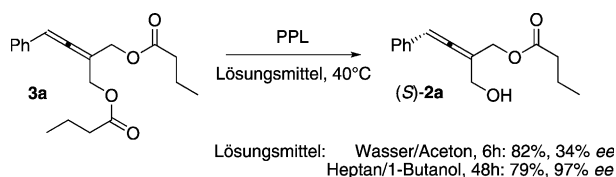
[a] Reaktionsbedingungen: Allendiol **1** (0.2 mmol), Vinylbutyrat (114 μ L, 1.0 mmol) und 20 mg PPL in 1,4-Dioxan (1 mL) wurden bei 40°C 24–96 h inkubiert. ee-Werte über HPLC an chiraler Phase bestimmt.

n.b. = nicht bestimmt. [b] ee-Wert über HPLC des entsprechenden 3,5-Dinitrobenzoats an chiraler Phase bestimmt.

den Tolylderivaten **1b–1d**, wobei die Substitution in *ortho*- oder *para*-Position zur deutlichen Verringerung der Enantioselektivität führte (Tabelle 2, Nr. 2 bzw. 4), während im Falle des *meta*-Methylphenyl-Derivats **2c** ein exzellenter Enantiomerenüberschuss von 98% beobachtet wurde (Tabelle 2, Nr. 3). Heterosubstituenten in *para*-Position des Arens hingegen führten zu einer Verbesserung der Selektivität gegenüber jener für das Referenzdiol **1a**. So ließen sich **2e** und **2f** in nahezu enantiomerenreiner Form und sehr hoher Ausbeute isolieren (Tabelle 2, Nr. 5 und 6). Ebenso gelang es, Allendiole mit bicyclischen (**1g** und **1h**) und acetylenischen Substituenten (**1i**) effizient und mit ausgezeichneter Enantioselektivität zu desymmetrisieren (Tabelle 2, Nr. 7–9). Zeigten alkylsubstituierte Allenole in der kinetischen Racematspaltung mittels PPL nur geringe Selektivitäten,^[6] so wurde im Falle der Desymmetrisierung selbst für das n-Heptyl-Derivat **2j** noch ein Enantiomerenüberschuss von 92% erzielt (Tabelle 2, Nr. 10). Lediglich das Cyclohexyl-substituierte Diol **1k** konnte unter den gewählten Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden (Tabelle 2, Nr. 11).

Da keines der zuvor getesteten Enzyme Selektivität zugunsten des S-Enantiomers aufwies (Tabelle 1), hatten wir weiterhin Interesse an einer Lipase-katalysierten Hydrolyse entsprechender prochiraler Diester (**3**) als ergänzender präparativer Zugang zu S-konfigurierten Monoestern. Zu unserer großen Überraschung lieferte die PPL-katalysierte Verseifung von **3a** in wässrigem Phosphat-Puffer und Aceton als

Cosolvens bei 40 °C zwar das gewünschte Monobutyrat (*S*)-**2a**, jedoch in geringer Enantiomerenreinheit (Schema 2). Dies steht im Widerspruch zu Vorarbeiten, bei denen die

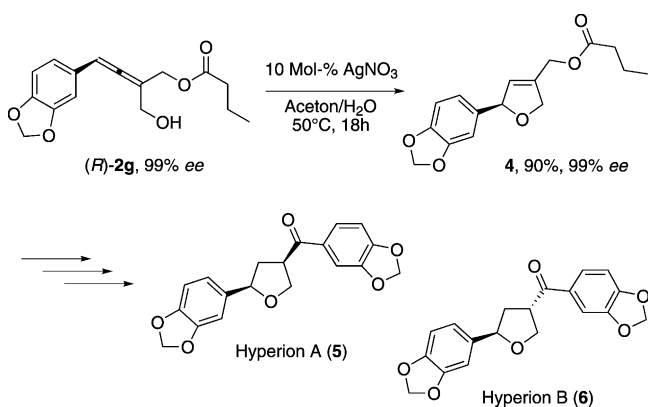


Schema 2. Enantioselektive Solvolyse von Dibutyrat **3a**.

Hydrolyse racemischer Allenylester durch PPL mit exzellenter Enantioselektivität gelang.^[9] Durch den Wechsel zu einem nichtwässrigen Reaktionsmedium konnte diesem Problem jedoch begegnet werden, und nach Solvolyse von **3a** mit 1-Butanol in Heptan wurde (*S*)-**2a** in guter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss isoliert. Auf diese Weise wird es möglich, durch Wahl zwischen präparativer und abbauender Reaktionsführung – mit einem einzigen Enzym – sowohl *R*- als auch *S*-konfigurierte axial-chirale Allenylmonoester mit hoher optischer Reinheit darzustellen.^[15]

Das Spektrum an interessanten Folgereaktionen axial-chiraler Allenole ist breit, und so können entsprechende Derivate zunehmend auch als Intermediate in der Synthese komplexer Naturstoffe gefunden werden.^[6,16] Das Synthesepotenzial der in der Allen-Desymmetrisierung erhaltenen, optisch aktiven Monoester kann exemplarisch an der Silbervermittelten Cycloisomerisierung von Piperonyl-Derivat **2g** demonstriert werden, wonach in einer Ausbeute von 90 % und unter vollständigem Chiralitätstransfer Dihydrofuran **4** gebildet wurde. Die Kombination aus Desymmetrisierung und 5-*endo-trig*-Cyclisierung eröffnet so einen schnellen asymmetrischen Zugang zur Kernstruktur der Hyperione (**5** und **6**), zweier Norlignane, die kürzlich aus den Wurzeln von *Hypericum chinense* isoliert werden konnten (Schema 3).^[17]

Zusammenfassend wurde eine neuartige, hocheffiziente Methode zur biokatalytischen Desymmetrisierung prochiraler Allen-Derivate entwickelt. Die erhaltenen axial-chiralen Monoester können hierbei in ausgezeichneten Ausbeuten



Schema 3. Allen-Cycloisomerisierung als Zugang zur Kernstruktur der Hyperione.

und in nahezu enantiomerenreiner Form isoliert werden. Abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen sind sowohl *R*- wie auch *S*-konfigurierte Allen-Derivate einfach zugänglich. Aktuell beschäftigen wir uns mit der eingehenden Untersuchung eines erweiterten Substratspektrums der Desymmetrisierung von Allenen sowie deren Einbindung in die Naturstoffsynthese.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur veresternden Desymmetrisierung: Allendiol **1a** (35.2 mg, 200 μmol) und Vinylbutyrat (114 mg, 1.0 mmol) wurden in 1.0 mL 1,4-Dioxan gelöst, Schweinepankreas-Lipase (20 mg) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 24 h bei 40 °C inkubiert. Nach Filtration und Einengen des Filtrats erfolgte säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2–6:4), wonach Monoester (*R*)-**2a** (46.8 mg, 190 μmol, 95 %, 98 % ee) als farbloses Öl erhalten wurde. [α]_D²⁰: –35.6° (*c* = 0.5, CHCl₃). *R_f* (Cyclohexan/Ethylacetat 7:3): 0.24. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.22–7.33 (m, 5H), 6.40 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.66 (tq, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.28 (br.s, 1H), 0.95 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.8, 173.8, 133.3, 128.7, 127.5, 127.1, 105.1, 98.0, 62.0, 61.3, 36.1, 18.4, 13.7 ppm. FT-IR (ATR): ν = 3402 (br), 2964 (w), 2933 (w), 2875 (w), 1952 (w), 1732 (s), 1589 (w), 1496 (w), 1460 (w), 1415 (w), 1381 (w), 1249 (w), 1168 (s), 1024 (m), 746 (m), 692 cm^{–1} (s). Elementaranalyse [%]: ber. für C₁₅H₁₈O₃: C 73.15, H 7.37; gef.: C 73.02, H 7.51. HPLC (Chiralpak AD-H, Hexan/2-Propanol 95:5, 1.0 mL min^{–1}, 250 nm): *t_R* ((*R*)-**2a**) = 12.9 min, *t_R* ((*S*)-**2a**) = 14.2 min.

Repräsentative Vorschrift zur solvolytischen Desymmetrisierung: Dibutyrat **3a** (63.2 mg, 200 μmol) wurde in 3.6 mL *n*-Heptan und 0.4 mL *n*-Butanol gelöst, Schweinepankreas-Lipase (100 mg) zugegeben und das Gemisch 48 h bei 40 °C inkubiert. Direkte säulenchromatographische Aufreinigung (SiO₂, Cyclohexan/Ethylacetat 8:2–6:4) lieferte Monoester (*S*)-**2a** (39.0 mg, 158 μmol, 79 %, 97 % ee) als farbloses Öl. [α]_D²⁰: +34.9° (*c* = 0.5, CHCl₃).

Eingegangen am 11. Mai 2011,
veränderte Fassung am 16. Juni 2011

Stichwörter: Allene · Axiale Chiralität · Desymmetrisierung · Enzymkatalyse · Lipasen

- [1] a) N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) A. S. K. Hashmi in *Organic Synthesis Highlights V*, 1. Aufl. (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 56–67.
- [2] Ausgewählte aktuelle Beispiele: Pd-Katalyse: a) R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067; b) S. Ma, Z. Yu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1775; c) J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056; d) A. K. Å. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4624; Ru-Katalyse: e) B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10842; f) B. M. Trost, D. R. Fandrick, D. C. Dinh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14186; Rh-Katalyse: g) K. M. Brummond, H. Chen, B. Mitasev, A. D. Casarez, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2161; h) T. Nishimura, S. Hirabayashi, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2556; i) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9294; j) A. H. Stoll, S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2108; Ag-Katalyse: k) J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367; l) M. P. VanBrunt,

- R. F. Standaert, *Org. Lett.* **2000**, 2, 705; Au-Katalyse: m) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3314; n) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2178; o) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6339.
- [3] A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1196.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11671; b) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978; c) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5010.
- [5] Übersichtsartikel zur chemischen wie enzymatischen Racematspaltung von Allenen: a) M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 259; siehe außerdem: b) G. Kresze, W. Runge, E. Ruch, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 756, 112; c) J. Nyhlén, L. Eriksson, J.-E. Bäckvall, *Chirality* **2007**, 20, 47.
- [6] J. Deska, J.-E. Bäckvall, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3379.
- [7] a) U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5. Aufl., Springer, Berlin, **2008**; c) V. Gotor, I. Alfonso, E. García-Urdiales, *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [8] Übersichtsartikel: a) A. Stecher, K. Faber, *Synthesis* **1997**, 1; b) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247; c) N. J. Turner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 114; d) B. Martín-Matute, J.-E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 226; e) J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999; f) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769.
- [9] J. Deska, C. del Pozo Ochoa, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4447.
- [10] Übersichtsartikel: a) E. Schoffers, A. Golebiowski, C. R. Johnson, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3769; b) E. García-Urdiales, A. Ignacio, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 313.
- [11] Guanti et al. berichteten erstmals von einem Versuch der enzymatischen Allen-Desymmetrisierung, verfolgten diesen Weg jedoch nicht weiter: a) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1540; weitere Beispiele zur enzymatischen Desymmetrisierung axial-chiraler Verbindungen (Biaryle und Spiro[3.3]heptane): b) K. Naemura, A. Furutani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 3215; c) T. Matsumoto, T. Konegawa, T. Nakamura, K. Suzuki, *Synlett* **2002**, 122; d) K. Okuyama, K. Shingubara, S.-I. Tsujiyama, K. Suzuki, T. Matsumoto, *Synlett* **2009**, 941; e) B. Yuan, A. Page, C. P. Worrall, F. Escalettes, S. C. Willies, J. J. W. McDouall, N. J. Turner, J. Clayden, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7010.
- [12] R. Birner-Grünberger, H. Scholze, K. Faber, A. Hermetter, *Biotechnol. Bioeng.* **2004**, 85, 147.
- [13] „Lipase from porcine pancreas“ der Firma MP Biomedicals wurde in unseren Untersuchungen verwendet, und die erzielten Ergebnisse gaben keine Hinweise auf einen solchen Effekt. Jedoch zeigten Umsetzungen mit „PPL type II“ von Sigma, die bekanntermaßen Verunreinigungen enthalten kann,^[12] deutlich verringerte Enantioselektivitäten.
- [14] Die absolute Konfiguration der erhaltenen Monoester wurde durch Abbau zu 4-Methyl-2-phenyl-2,5-dihydrofuran und den Vergleich der Drehwerte mit Literaturdaten bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). Die Monoester zeigten keine Tendenz zu racemisieren, und selbst nach Aufbewahrung über drei Monate bei 4°C konnte nur ein marginaler Verlust an optischer Aktivität beobachtet werden.
- [15] Während Diester **3a** auch in der Umesterung mit Butanol noch eine akzeptable Umsatzgeschwindigkeit zeigte, konnte bei anderen Allenyldiestern teilweise eine deutlich verlängerte Reaktionsdauer beobachtet werden. Wegen der Reversibilität der Umesterung ist hier kein vollständiger Umsatz zu erreichen, sodass weitere Untersuchungen, insbesondere zur Verwendung anderer Nucleophile, vonnöten sein werden. Die ausgezeichnete Enantioselektivität hingegen wurde auch in sämtlichen solvolytischen Desymmetrisierungen bestätigt.
- [16] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) M. K. Gurjar, S. Nayak, C. V. Ramana, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1881; b) S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5239; c) Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3573; d) Z. Gao, Y. Li, J. P. Cooksey, T. N. Snaddon, S. Schunk, E. M. E. Viseux, S. M. McAteer, P. J. Kocienski, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5022; e) F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1902.
- [17] W. Wang, Y. H. Zeng, K. Osman, K. Shinde, M. Rahman, S. Gibbons, Q. Mu, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1815.