

- [8] a) M. Kato; M. Kogeyama, R. Tanaka, K. Kumahara, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1932; b) B. M. Trost, J. Timko, J. Stanton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 436.
- [9] O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 3427; G. Grynkiewicz, H. Burzynska, *Tetrahedron* 32 (1976) 2109.
- [10] C. H. Heathcock, S. Kiyooka, T. A. Blumenkopf, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4214.
- [11] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3455; R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4797.
- [12] D. G. Lee, V. S. Chang, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1532.
- [13] R. V. Lemieux, von E. Rudloff, *Can. J. Chem.* 33 (1955) 1701; J. W. ApSimon, A. S. Y. Chau, W. G. Craig, *ibid.* 45 (1967) 1439.
- [14] Es wurde eine vollständige spektroskopische Analyse durchgeführt (siehe auch Tabelle 1) und die Elementarzusammensetzung durch Verbrennungsanalyse und/oder hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt.
- [15] Kurze Übersicht zur Verwendung von Tonmineralen in der Synthese siehe A. M. McKillop, O. W. Young, *Synthesis* 1975, 481; P. Laszlo, *Science (Washington, DC)* 210 (1987) 1473.
- [16] Die enantiomerenreine Vorstufe für 2 ist bekannt [3f, g, 8b], ebenso die für 3; vgl. H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1570; A. I. Meyers, K. A. Babiak, A. L. Campbell, D. L. Comins, M. P. Fleming, R. Henning, M. Heuschmann, J. P. Hudspeth, J. M. Kane, P. J. Reider, D. M. Roland, K. Shimizu, K. Tomioka, R. D. Walkup, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5015.
- [17] Martin et al. [3g] ordneten einem Nebenprodukt ihrer Spiroketalierung vorläufig die Struktur 10b zu. Es sind jedoch die Daten für 11b, die denen der Verbindung von Martin et al. entsprechen.

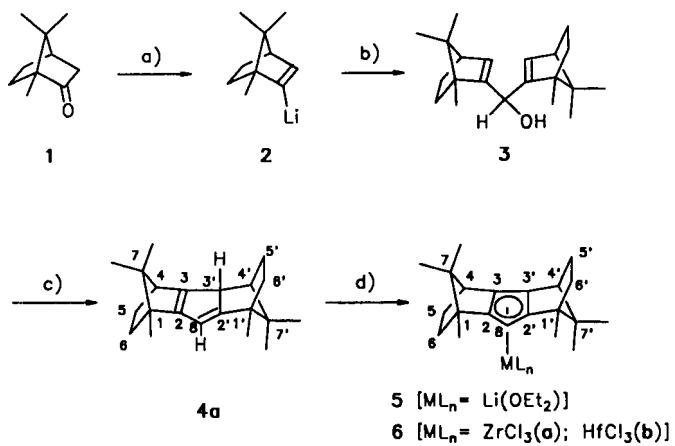
## Enantioselektive Katalyse mit einer neuen Zirconiumtrichlorid-Lewis-Säure mit zweifach bornananelliertem Cyclopentadienylliganden \*\*

Von Gerhard Erker\* und Adolphus A. H. van der Zeijden

Wichtige C-C-Verknüpfungen vom Typ der Aldolreaktion werden durch Lewis-Säuren katalysiert<sup>[1]</sup>. Enantioselektivität wird dabei meist durch die stöchiometrische Verwendung chiraler Auxiliare erreicht<sup>[2]</sup>. Nur in wenigen Ausnahmefällen kommen neuerdings auch chirale Lewis-Säuren in stöchiometrischer Menge oder als Katalysatoren zum Einsatz<sup>[3]</sup>. Wir beschreiben hier die Synthese der neuen Organometall-Lewis-Säure **6a** mit zweifach bornananelliertem Cyclopentadienylliganden und deren Verwendung als effektiver Katalysator bei der enantioselektiven C-C-Verknüpfung von Brenztraubensäureestern mit einem reaktiven Aren.

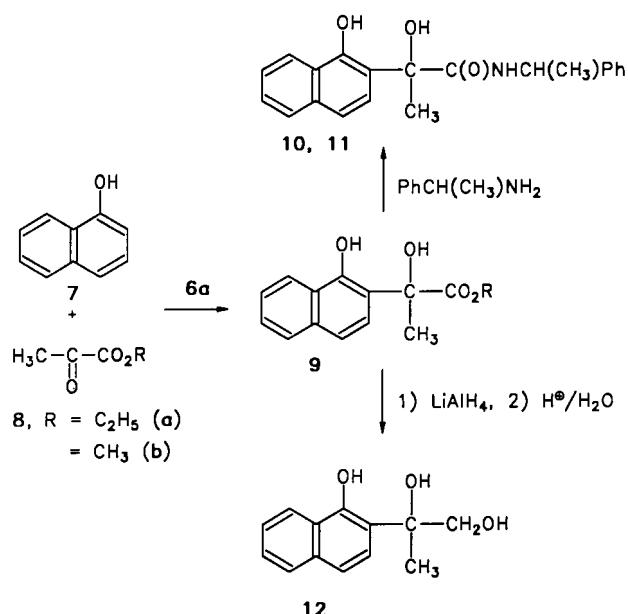
Zur Synthese des Cyclopentadienylliganden gingen wir von (+)-Campher **1**<sup>[4]</sup> aus. Durch Shapiro-Reaktion wurde daraus 2-Bornen-2-ylolithium **2** hergestellt<sup>[5]</sup>. Umsetzung mit Ameisensäureethylester im Molverhältnis 2:1 lieferte unter optimierten Reaktionsbedingungen Bis(2-bornen-2-yl)methanol **3** spektroskopisch sauber in nahezu quantitativer Ausbeute. Cyclisierung mit  $\text{KHSO}_4$  bei 100–150 °C ergab daraus das Cyclopentadiensystem **4**<sup>[6]</sup> (80 %,  $F_p = 87^\circ\text{C}$ , zwei Isomere 75:25; vermutlich H *endo* (**4a**) bzw. *exo* (**4b**) an C3')<sup>[7]</sup>. Deprotonierung von **4** mit *n*-Butyllithium in Ether ergab **5**. Nachfolgende Umsetzung mit Zirconiumtetrachlorid in Toluol (Molverhältnis 1:1) lieferte **6a** (40%). Die analoge Reaktionsfolge mit  $\text{HfCl}_4$  führte zur entsprechenden Hafniumverbindung **6b** (40% bezogen auf **4**)<sup>[7]</sup>.

Pharmakologisch interessante 2-(2-Hydroxyaryl)milchsäureester können Lewis-Säure-katalysiert aus Brenztraubensäureestern und Hydroxyarenen hergestellt werden<sup>[8]</sup>. So



Schema 1. a) 1. 2,4,6-iPr<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>, 2. *s*BuLi; b)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ; c)  $\text{KHSO}_4$ , 100–150 °C; d) 1. *n*BuLi,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.  $\text{ZrCl}_4$  ( $\text{HfCl}_4$ ), Toluol.

liefert z. B. die Reaktion von 1-Naphthol **7** (als Li-Salz eingesetzt) mit Brenztraubensäureethylester **8a** in Gegenwart von 1 Moläquivalent  $\text{AlCl}_3$  den 2-(1-Hydroxy-2-naphthyl)milchsäureester **9a** als Racemat. Zur Synthese von optisch aktivem **9a** wurde z. B. (–)-Menthyl-O-(Et) $\text{AlCl}$  in stöchiometrischer Menge verwendet<sup>[8a]</sup>. Mit der chiralen Lewis-Säure **6a** ( $[\alpha]_D = +51^\circ$ ) wird die asymmetrische Katalyse dieser C-C-Verknüpfungsreaktion unter milden Reaktionsbedingungen erreicht: Die Umsetzung von **7** mit **8a** in Gegenwart katalytischer Mengen an **6a** (Verhältnis **7:8a:6a** ≈ 100:100:1; Katalysatorkonzentration ca. 3 mmol L<sup>−1</sup>) liefert bei Raumtemperatur **9a** (70% nach 2 h) mit 27% ee. Der Enantiomerenüberschuss wurde nach vollständiger Umsetzung des Esters **9a** mit enantiomerenreinem (*R*)- oder (*S*)-1-Phenylethylamin im Überschuß zu Gemischen der diastereomeren Säureamide **10/11** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt<sup>[9]</sup> und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit dem Verschiebungssreagens  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  unabhängig überprüft und bestätigt. Mit dem rechtsdrehenden, (1*R*,4*S*,1'*R*,4'*S*)-konfigurierten Katalysator **6a** wird ein Überschuß des (*R*)-konfigurierten Reaktionsproduktes **9a** erhalten. Diese Zuordnung basiert auf der <sup>1</sup>H-NMR-Analyse der resultierenden diastereomeren Carbonsäureamide (**10/11**) nach der Methode von Helmchen et al.<sup>[10]</sup> sowie auf der Reduktion des isolierten



[\*] Prof. Dr. G. Erker, Dr. A. A. H. van der Zeijden

Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, dem Bundesminister für Forschung und Technologie und der Alfried-Krupp-von-Bohlen-und-Halbach-Stiftung gefördert. Dr. van der Zeijden dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Produktes **9a** (84% ee,  $[\alpha]_D = +118^\circ$ ) in das Enantiomer **12** ( $[\alpha]_D = +26^\circ$ ) des bekannten (*S*)-2-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-propan-1,2-diols ( $[\alpha]_D = -28.8^\circ$ )<sup>[8 a]</sup>.

Aus orientierenden Versuchen zur Optimierung der enantioselektiven Bildung von (*R*)-**9a** ergab sich, daß die Erniedrigung der Reaktionstemperatur bei sonst gleichen Bedingungen (**7:8a:6a** = 100:100:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Reaktionszeit: 24 h) bis  $-10^\circ\text{C}$  zu einer ee-Erhöhung führt ( $20^\circ\text{C}$ : 21% ee,  $0^\circ\text{C}$ : 32% ee,  $-5^\circ\text{C}$ : 46% ee,  $-10^\circ\text{C}$ : 54% ee). Weitere Temperaturniedrigung brachte keine höhere Enantioselektivität. Bei  $-10^\circ\text{C}$  nimmt mit wachsendem Umsatz die Selektivität merklich ab (Reaktionszeit 2 h: 40% Umsatz, 78% ee; 5 h: 65% Umsatz, 70% ee; 24 h: 75% Umsatz, 54% ee; 48 h: 85% Umsatz, 49% ee). Änderung des Lösungsmittels (mit Ausnahme koordinierender Solventien wie THF) und Variation der  $\text{RCOOCO}_2\text{R}'$ -Komponente ( $\text{R} = \text{Methyl, Isopropyl}; \text{R}' = \text{Methyl, Ethyl, Isopropyl, Cyclohexyl}$ ) haben nur wenig Einfluß auf die Stereochemie des katalysierten C-C-Verknüpfungsprozesses. Die Erhöhung der 1-Naphtholkonzentration scheint sich auf die Selektivität eher nachteilig auszuwirken (**7:8a:6a** = 500:100:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ ; 2 h: 50% Umsatz, 53% ee; 5 h: 70% Umsatz, 42% ee; 24 h: 90% Umsatz, 32% ee). Vermutlich ist der Katalysator **6a** unter den sauren Reaktionsbedingungen nicht über lange Standzeiten stabil, sondern wird mit der Zeit unter Freisetzung des Cyclopentadienylliganden zu einer achiralen, aber noch katalytisch aktiven Spezies abgebaut. Damit übereinstimmend führt die Erhöhung der Konzentration an **8** sowie die Steigerung der Menge an Katalysator **6a** zu erheblich höherer Enantioselektivität auch bei vollständigem Umsatz der limitierenden Komponente **7** (z. B. **7:8a:6a** = 100:500:5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ ; 2 h: 70% Umsatz, 80% ee; 5 h: 85% Umsatz, 80% ee; 24 h: quantitativer Umsatz, 72% ee).

Zusatz von kleinen Mengen Wasser hat einen erstaunlichen positiven Effekt. Reproduzierbar haben wir jeweils um ca. 10% erhöhte Enantiomerenüberschüsse registriert (z. B. Molverhältnis **7:8a:6a:H<sub>2</sub>O** = 100:500:5:27,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$ ; 2 h: 55% Umsatz, 89% ee; 5 h: 70% Umsatz, 89% ee; 24 h: 90% Umsatz, 84% ee).

Es ist bekannt, daß die achirale Organometall-Lewis-Säure ( $\eta$ -Cyclopentadienyl)zirconiumtrichlorid **13**<sup>[11]</sup> mit vielen organischen Carbonylverbindungen, aber auch mit HO-haltigen Substraten Addukte bildet<sup>[12]</sup>. Wir konnten kein definiertes Addukt von **13** mit den Einzelkomponenten 1-Naph-

thol **7** oder Brenztraubensäureester **8** erhalten. Gibt man jedoch ein Gemisch von **7** und **8b** zu  $\text{CpZrCl}_3$ , so wird in 59% Ausbeute das Additionsprodukt **14b** des C-C-Verknüpfungsproduktes der organischen Ausgangsmaterialien isoliert<sup>[13]</sup> (Schema 2). Die Verbindungen **14** [ $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$  (**a**),  $\text{CH}_3$  (**b**)] katalysieren die Reaktion von **7** und **8** zu **9**. Vermutlich läuft die enantioselektive C-C-Verknüpfung mit der chiralen Organometall-Lewis-Säure **6a** nach einem ähnlichen Reaktionsschema ab. Wir hoffen, Details des Katalyseprozesses wie die überraschende Rolle von geringen Mengen Wasser<sup>[12 b]</sup> durch Modellreaktionen am isolierten Zwischenprodukt **14** des Katalysecyclus auf Basis des achiralen  $\text{CpZrCl}_2\text{X}$ -Systems aufklären zu können.

### Experimentelles

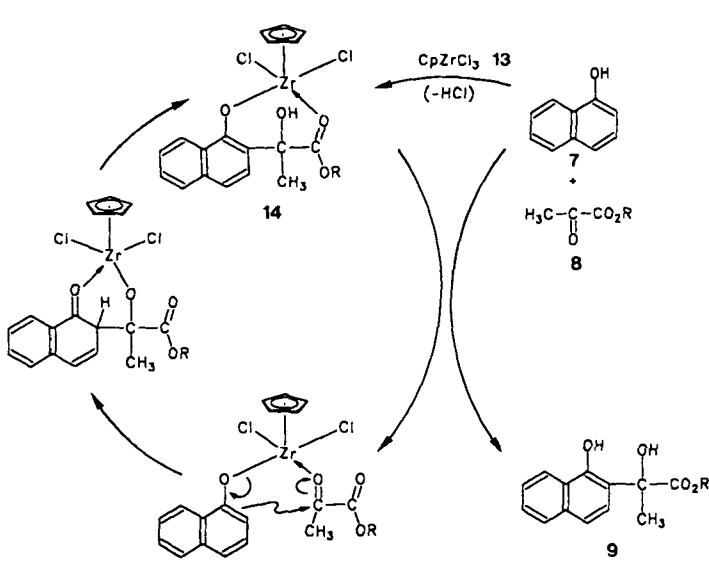
Darstellung von (*R*)-2-(1-Hydroxy-2-naphthyl)milchsäureethylester **9a** mit **6a** als Katalysator: Zu einer Lösung von 154 mg (0.38 mmol) des Katalysators **6a** in 26 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man bei  $-60^\circ\text{C}$  0.94 g (6.53 mmol) 1-Naphthol **7**, 2.5 mL (23 mmol) Brenztraubensäureethylester **8a** und 30 mg (1.7 mmol) Wasser. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei  $-10^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend wie üblich aufgearbeitet[8]. Man erhält 0.95 g (56%) **9a**,  $F_p = 47^\circ\text{C}$ . Korrekte Elementaranalyse;  $[\alpha]_D = +118^\circ$  (entspr. 48% ee). Dieser Wert wird unabhängig durch ein  $^1\text{H-NMR}$ -Experiment mit Tris[3-((heptafluorpropyl)hydroxymethoxy)-d-camphoratoeuropium als Verschiebungssreagens sowie durch Umsetzung mit enantiomerenreinem 1-Phenylethylamin bestätigt.

Eingegangen am 4. Januar 1990 [Z 3720]

CAS-Registry-Nummern:

- 3**, 126035-89-0; *endo*-**4a**, 126035-88-9; *exo*-**4a**, 126108-08-5; **5**, 126035-92-5; **6a**, 126035-93-6; **6b**, 126035-95-8; **7**, 90-15-3; **8a**, 617-35-6; **8b**, 600-22-6; (*R*)-**9a**, 113322-82-0; *rac*-**9a**, 126108-09-6; **10**, 126035-90-3; **11**, 126035-91-4; **12**, 126061-74-3; **13**, 34767-44-7; **14a**, 126035-94-7; **14b**, 126035-96-9;  $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ , 98-84-0;  $\text{ZrCl}_4$ , 10026-11-6;  $\text{HfCl}_4$ , 13499-05-3.

- [1] D. A. Evans, J. V. Nelson, D. J. Taber, *Top. Stereochem.* **13** (1982) 1; C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, Academic Press, New York 1983, S. 111.
- [2] Aktuelle Beispiele: C. Siegel, E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 5723; C. Gennari, F. Molinari, P. Cozzi, A. Oliva, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 5163; T. Basile, S. Biondi, G. P. Boldrini, E. Tagliavini, C. Trombinini, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* (1989) 1025; R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 495; D. Enders, B. B. Lohray, *ibid.* **100** (1988) 594 bzw. **27** (1988) 581; Übersicht: R. W. Hoffmann, *ibid.* **99** (1987) 503; **26** (1987) 489.
- [3] Ausgewählte Beispiele: K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1940; S. Kobayashi, T. Sano, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1319; S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *ibid.* **1989**, 297; I. Paterson, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 997; Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Emura, T. Hayashi, *ibid.* **30** (1989) 4681; K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *ibid.* **29** (1988) 3967; M. T. Reetz, A. E. Vougioukas, *ibid.* **28** (1987) 793; M. T. Reetz, F. Kunish, P. Heitmann, *ibid.* **27** (1986) 4721.
- [4] Synthesen ähnlich substituierter Cp-Liganden: L. A. Paquette, K. J. Moriarty, P. Meunier, B. Gautheron, C. Sornay, R. D. Rogers, A. L. Rheingold, *Organometallics* **8** (1989) 2159; L. A. Paquette, K. J. Moriarty, J. A. McKinney, R. D. Rogers, *ibid.* **8** (1989) 1707; L. A. Paquette, K. J. Moriarty, R. D. Rogers, *ibid.* **8** (1989) 1506, 1512; L. A. Paquette, K. J. Moriarty, P. Meunier, B. Gautheron, V. Crocq, *ibid.* **7** (1988) 1873; J. C. Gallucci, B. Gautheron, M. Gugelchuk, P. Meunier, L. A. Paquette, *ibid.* **6** (1987) 15; L. A. Paquette, M. Gugelchuk, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4732; M. L. McLaughlin, J. A. McKinney, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 5595; R. L. Haltermann, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **7** (1988) 883; *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1461; R. L. Haltermann, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 8105.
- [5] A. R. Chamberlin, J. E. Stemeke, F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 147; A. R. Chamberlin, E. L. Liotta, F. T. Bond, *Org. Synth.* **61** (1983) 141.
- [6] Syntheseprinzip: R. S. Threlkel, J. E. Bercaw, *J. Organomet. Chem.* **136** (1977) 1; R. S. Threlkel, J. E. Bercaw, P. F. Seidler, J. M. Stryker, R. G. Bergman, *Org. Synth.* **65** (1987) 42.
- [7] **4a** (Hauptisomer):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz), Numerierung wie in Schema 1:  $\delta = 3.51$  ( $3'$ -H), 2.36, 2.52 ( $4,4'$ -H), 0.5–2.1 ( $5,5',6,6'$ -H), 5.39 ( $8$ -H), 0.67, 0.88, 0.90, 1.02, 1.04, 1.05 ( $1,1',7,7'$ -CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $^1\text{J}(\text{CH})$  in Hz)  $\delta = 11.8$ , 15.4 ( $1,1'$ -CH<sub>3</sub>), 18.6, 19.9, 20.2, 20.8 ( $7,7'$ -CH<sub>3</sub>), 27.5 (134) und 29.8 (128; 5.5'), 33.6 (131) und 35.7 (137; 6.6'), 48.2 (137) und 49.3 (138; 4.4'), 50.5, 52.4 (doppelte Intensität), 53.8 (1.1', 7.7'), 74.2 (121; 3'), 112.2, 146.7, 146.9, 164.4 (2.2', 3.8), **4b** (Nebenisomer):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 3.03$  ( $3'$ -H), 2.31 (doppelte Intensität,



Schema 2. **a**,  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ; **b**,  $\text{R} = \text{CH}_3$ .

4,4'-H), 0.5–2.1 (5,5',6,6'-H), 5.52 (8-H), 0.34, 0.73, 0.76, 0.96 (1,1',7,7'-CH<sub>3</sub>, zwei Signale unter denen des Hauptisomers); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 12.0, 13.9 (1,1'-CH<sub>3</sub>), 18.5, 19.6, 20.4, 21.2 (7,7'-CH<sub>3</sub>), 24.7, 25.9, (5,5'), 35.7, 39.9 (6,6'), 47.5, 49.2 (4,4'), 51.3, 51.6, 56.0, (1,1',7,7', ein Signal unter denen des Hauptisomers), 73.7 (3'), 116.6, 122.7, 134.5, 144.2 (2,2', 3,8). **5a:** <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, 200 MHz): δ = 2.78, 2.96 (4,4'-H), 0.6–2.5 (5,5', 6,6'-H), 5.52 (8-H), 0.85, 1.02 (doppelte Intensität), 1.08, 1.40, 1.44 (1,1', 7,7'-CH<sub>3</sub>), 0.74 und 2.82 (Et<sub>2</sub>O-koordiniert); <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>6</sub>]Benzol, 50 MHz): δ = 13.8, 14.4 (1,1'-CH<sub>3</sub>), 20.8, 21.2, 21.7 (doppelte Intensität) (7,7'-CH<sub>3</sub>), 30.9, 32.0 (5,5'), 37.6, 38.5 (6,6'), 50.2, 51.3 (4,4'), 51.3, 52.0, 55.5, 63.1 (1,1', 7,7'), 84.4 (8) (2,2', 3,3' nicht beobachtet). **6a:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 2.73, 3.05 (4,4'-H), 0.8–1.0, 1.8–2.2, 2.68 (5,5', 6,6'-H), 6.11 (8-H), 0.26, 0.92, 0.93, 0.95, 1.19, 1.46 (1,1', 7,7'-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, <sup>1</sup>J(CH) in Hz): δ = 11.6, 12.5 (1,1'-CH<sub>3</sub>), 19.8, 20.6 (doppelte Intensität), 29.8 (7,7'-CH<sub>3</sub>), 25.8 (122) und 28.5 (125; 5,5'), 32.1 (131) und 38.5 (137; 6,6'), 50.5 (149) und 51.6 (147; 4,4'), 55.8 (dreifache Intensität), 68.6 (1,1', 7,7'), 106.4 (173; 8), 144.9, 146.9, 152.7, 159.2 (2,2', 3,3'). **6b:** [α]<sub>D</sub> = +34°, korrekte Elementaranalyse (C, H); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 2.73, 3.06 (4,4'-H), 0.7–1.0, 1.7–2.2, 2.65 (5,5', 6,6'-H), 5.96 (8-H), 0.26, 0.91, 0.92, 1.00, 1.18, 1.43 (1,1', 7,7'-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, <sup>1</sup>J(CH) in Hz): δ = 11.7, 12.4 (1,1'-CH<sub>3</sub>), 20.0, 20.7 (doppelte Intensität), 28.6 (7,7'-CH<sub>3</sub>), 26.2 (128) und 29.0 (125; 5,5'), 32.5 (132) und 39.2 (138; 6,6'), 50.3 (145) und 51.4 (148; 4,4'), 55.3, 55.5, 55.6, 69.7 (1,1', 7,7'), 104.1 (173; 8), 142.0, 145.4, 150.3, 156.4 (2,2', 3,3').

- [8] a) G. Casiraghi, F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, P. Soncini, G. G. Fava, M. F. Belicchi, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1779; b) G. Casiraghi, G. Sartori, G. Casnati, F. Bigi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 1649; M. Cornia, G. Casiraghi, *Tetrahedron* 45 (1989) 2869; O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valotti, A. Citterio, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 739; A. Citterio, M. Gandolfi, O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valotti, *Synthesis* 1984, 761; c) Vergl. K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1940; J. K. Whitesell, K. Nabona, D. Deyo, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2258.
- [9] Die diastereomeren Verbindungen **10** (*R,R* oder *S,S*) und **11** (*R,S* oder *S,R*) zeigen deutlich unterschiedliche <sup>1</sup>H-NMR-Signale (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, +27°C) für folgende Gruppierungen: -NHCHPhCH<sub>3</sub>, δ = 1.39 (10), 1.48 (11), Naphth.-C(OH)CH<sub>3</sub>, δ = 1.84 (10), 1.89 (11), sowie das Signal jeweils eines Protons am Naphtholrest bei δ = 7.62 (10), 7.52 (11).
- [10] G. Helmchen, R. Ott, K. Sauber, *Tetrahedron Lett.* 37 (1972) 3873.
- [11] G. Erker, K. Berg, L. Treschanke, K. Engel, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 1277; G. Erker, K. Berg, C. Sarter, *Organomet. Synth.* 3 (1987) 29.
- [12] a) G. Erker, C. Sarter, S. Dehnicke, C. Krüger, E. Raabe, R. Schlund, R. Benn, A. Rufińska, R. Mynott, *J. Organomet. Chem.* 382 (1990) 89; b) G. Erker, C. Sarter, S. Werner, C. Krüger, *ibid.* 377 (1989) C55.
- [13] **14a** (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): 71% isoliert, korrekte Elementaranalyse (C, H); IR (KBr): ν(C=O) = 1641 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 2.04 (s, 3H; Ar-C(CH<sub>3</sub>)OH-), 4.36 und 1.25 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.76 (s, 5H; Cp), 5.8 (OH), 7.21 (1H), 7.31 (1H), 7.50 (2H), 7.71 (1H), 8.26 (1H; Naphthyl); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 22.6 (Ar-C(CH<sub>3</sub>)OH), 81.4 (Ar-C(CH<sub>3</sub>)OH), 178.3, 67.3, 13.5 (-CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 118.1 (Cp), 121.8, 123.6, 125.6, 126.7, 127.2, 127.6 (Naphthyl-CH), 158.1 (Naphthyl-CO), 114.2, 126.7, 135.7 (Naphthyl-*ipso*-C); die getroffene Strukturzuordnung wird durch <sup>1</sup>H-NMR-NOE-Spektren gestützt [Einstrahlung auf Ar-C(CH<sub>3</sub>)OH führt beispielsweise zu NOEs bei Ar-C(CH<sub>3</sub>)OH (15%) und dem Proton 3-H des Arens (24%)]. **14b** (R = CH<sub>3</sub>): 59% isoliert, korrekte Elementaranalyse (C, H); IR (KBr): ν(C=O) = 1643 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C-NMR-Spektren ähnlich wie bei **14a**.

## Synthese enantiomerenreiner Heterosteroide durch intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion \*\*

Von Lutz F. Tietze\*, Uwe Beifuß, Magdalena Lököß,  
Matthias Rischer, Axel Göhrt und George M. Sheldrick

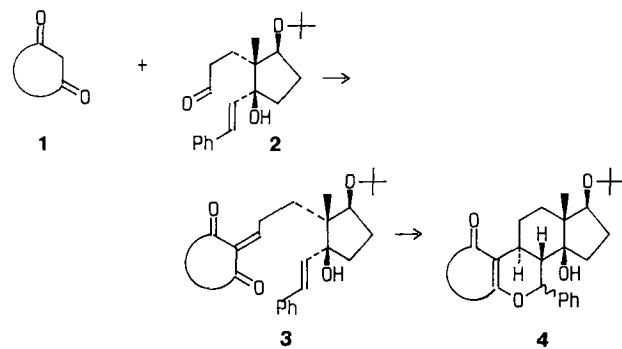
Heterocyclische Steroide<sup>[1]</sup> sind aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften, die häufig von denen der carbo-

[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. U. Beifuß, Dr. M. Lököß,  
Dipl.-Chem. M. Rischer  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen  
Dipl.-Chem. A. Göhrt, Prof. Dr. G. M. Sheldrick  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[\*\*] Inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, 29. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 28. Mitteilung: [4c].

cyclischen Verbindungen abweichen, von beträchtlichem Interesse<sup>[2]</sup>. Während die Synthese carbocyclischer Steroide nach dem Aufbauprinzip AD → ABCD durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von *o*-Chinodimethanen seit etwa zehn Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist<sup>[3]</sup>, sind Heterosteroide auf diesem Wege bisher nicht synthetisiert worden. Als erstes Beispiel für einen neuartigen, allgemeinen, konvergenten und enantioselektiven Zugang zu Heterosteroiden beschreiben wir hier die Synthese enantiomerreiner 6-Oxa-2,4-diazasteroide und verwandter Verbindungen. Im Mittelpunkt des Synthesekonzepts steht die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die sich bereits als wertvolles Instrument zum stereoselektiven Aufbau anellierter Dihydropyrane erwiesen hat<sup>[4]</sup>.

Die Knoevenagel-Kondensation des enantiomererenreinen Cyclopentanderivates **2** mit cyclischen 1,3-Dioxoverbindungen **1** in Gegenwart katalytischer Mengen Ethyldiammonium-diacetat (EDDA) ergibt die Alkylidenverbindungen **3**, die in situ zu den Cycloaddukten **4** reagieren. So liefert die



Umsetzung von **2** mit *N,N'*-Dimethylbarbitursäure in siedendem Acetonitril ausschließlich die *trans*-verknüpften Hetero-Diels-Alder-Produkte **5a** und **5b** in 55 bzw. 24% Ausbeute, die sich lediglich in der Konfiguration an C-7 unterscheiden. Konstitution und Konfiguration der beiden Epimere wurden durch Analyse der <sup>1</sup>H- und der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren<sup>[5]</sup> und bei **5a** zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[6]</sup> bestimmt. Die *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C ergibt sich bei beiden Isomeren jeweils aus den Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J<sub>8-H,9-H</sub> = 11 Hz. Bei der Umsetzung von **2** mit Meldrumsäure in siedendem Toluol schließt sich an die Cycloaddition die Abspaltung von Aceton und CO<sub>2</sub> aus den primär gebildeten Cycloaddukten **6** an, so daß hier die Lactone **7a** (57%) und **7b** (18%) als einzige Produkte isoliert wurden. Ähnliche Ergebnisse, d. h. ausschließliche Bildung von Produkten mit *trans*-anellierte Ringen B und C, findet man bei den Cyclisierungsreaktionen von **2** mit Indan-1,3-dion und 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolin-5-on. Hierbei wurden in nicht optimierter Reaktion die Cycloaddukte **8** und **9** in 58 bzw. 45% Ausbeute erhalten. Die bemerkenswert hohe Diastereoselektivität bei der Bildung der *trans*-anellierte Produkte führen wir darauf zurück, daß in allen Fällen der in **10** angedeutete *exo-E-anti*-Übergangszustand durchlaufen wird. Die geringe stereochemische Kontrolle beim Aufbau des stereogenen Zentrums C-7 in **5a/b** schreiben wir einem bei der Cycloaddition intermediär auftretenden Carbokation zu. Aufgrund von Isomerisierungsexperimenten mit **5a, b** muß auch eine Epimerisierung unter thermodynamischer Kontrolle an C-7 nach der Cycloaddition in Betracht gezogen werden<sup>[7]</sup>.

Die Synthese des für die intramolekularen Cycloadditionen benötigten Aldehyds **2** gelang ausgehend vom leicht zu-