

Bindung bei **1**, formal eine Einfachbindung, länger ist als bei **2**, kann damit erklärt werden, daß auch der die C-C-Achse umschließende Fe₄-Ring Platz benötigt. Man kennt jedoch bei zweikernigen Titan- und Zirconiumkomplexen auch die Kupplung von zwei Acetylidliganden unter Bildung von längeren C-C-Bindungen als bei **1**.^[13] Lange C-C-Einfachbindungen wurden auch für eine Reihe weiterer Moleküle beschrieben und waren Gegenstand theoretischer Untersuchungen.^[14]

Zur Zeit untersuchen wir die Reaktivität von **1** und die Möglichkeit der Synthese von damit verwandten polymeren Kohlenwasserstoffliganden, die Metallatomgerüste durchziehen.

Experimentelles

1: Eine Lösung von [Fe₂(CO)₆(μ₂-η²-C≡CPh)(μ-PPh₂)] (0.80 g, 1.41 mmol) in Toluol (50 mL) wurde unter Rühren 24 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend mit einem Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in sehr wenig Dichlormethan aufgenommen und an Kieselgel adsorbiert. Das Kieselgel wurde im Vakuum getrocknet und auf eine Kieselgelsäule gegeben. Elution mit *n*-Hexan/Dichlormethan (4/1) und Abziehen des Lösungsmittels ergaben **1** als braunes Pulver (0.35 g, 21%). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden durch langsames Verdunsten einer *n*-Hexan/Dichlormethan-Lösung (1/1) des Komplexes erhalten. Ausgewählte spektroskopische Daten für **1**: IR (CH₂Cl₂), intensivste Banden: ν_{CO} = 2003 (vs), 1976 cm⁻¹ (s); ¹H-NMR (400.16 MHz, + 25°C, CDCl₃, SiMe₄): δ = 8.16 (3H, mult, Aryl-C-H), 7.62 (6H, mult, Aryl-C-H), 7.33 (3H, mult, Aryl-C-H), 7.20 (3H, mult, Aryl-C-H), 7.03 (6H, mult, Aryl-C-H), 6.88 (3H, mult, Aryl-C-H), 6.65 (6H, mult, Aryl-C-H); ³¹P-NMR (162.000 MHz, + 25°C, CDCl₃, relativ zu P(OMe)₃, dabei Verschiebungen zu höherem Feld negativ): δ = 95.5 (μ-PPh₂); ¹³C-NMR (100.614 MHz, + 20°C, CDCl₃): δ = 212.4 (s, FeCO), 211.0 (s, FeCO), 143.2 (d, ²J(³¹P,¹³C) = 22.4 Hz, -CCPh), 135.7–127.5 (36C, mult, Aryl-C), 95.6 (1C, s, CPh); MS (FAB): *m/z* (*M*⁺) 1020.

Eingegangen am 28. Mai 1997 [Z10485]

Stichwörter: Alkine · C-C-Verknüpfungen · Cluster · Eisen

- [1] J.-F. Halet, R. Hoffmann, J.-Y. Saillard, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1695–1700.
- [2] J.-F. Halet, J.-Y. Saillard, *New J. Chem.* **1987**, *11*, 315–320.
- [3] T. A. Albright, K. A. Yee, J.-Y. Saillard, S. Kahalal, J.-F. Halet, J. S. Leigh, K. H. Whitmire, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1179–1190.
- [4] S. Kahalal, J.-F. Halet, J.-Y. Saillard, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2567–2569.
- [5] R. C. Ryan, C. U. Pittman, Jr., J. P. O'Connor, L. F. Dahl, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *193*, 247–269; R. C. Ryan, L. F. Dahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *98*, 6904–6906.
- [6] D. E. C. Corbridge in *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: E. J. Griffith, M. Grayson), Interscience, New York, **1966**, S. 57–394.
- [7] C. S. Jun, T. P. Fehlner, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4393–4394; C. S. Jun, J.-F. Halet, A. L. Rheingold, T. P. Fehlner, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2101–2107.
- [8] K. Wade, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1976**, *18*, 1–66.
- [9] Kristallstrukturdaten: **1** C₄₈H₃₀Fe₄O₈P₂, *M* = 1020.06, triklin, Raumgruppe *P*ī (Nr. 2), *a* = 11.3260(10), *b* = 12.173(2), *c* = 9.4010(10) Å, *α* = 101.68(2), *β* = 114.340(10), *γ* = 104.160(10)[°], *V* = 1075.5(2) Å³ (durch Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate auf der Basis der Beugungswinkel von 25 zentrierten Reflexen, 30 < 2θ < 40[°], *T* = 293 K, Mo_{Kα}-Strahlung, Graphitmonochromator, *λ* = 0.71073 Å, *Z* = 1, *ρ*_{ber.} = 1.575 Mg m⁻³, *F*(000) = 516, dunkelbrauner Kristallblock, 0.30 × 0.20 × 0.18 mm, *μ*(Mo_{Kα}) = 1.452 mm⁻¹, semiempirische Absorptionskorrektur auf der Basis von φ-Scans, relative Transmission 0.908–1.000, Rigaku-AFC5R-Diffraktometer, ω-2θ-Scans, Datensammlung im Bereich 5.06 < 2θ < 50.0[°], +*h*, ±*k*, ±*l*; drei Standardreflexe zeigten keine signifikante Intensitätsveränderung, 4006 Reflexe gemessen, davon 3796 unabhängige (*R*_{int} = 0.034) für alle Berechnungen verwendet. Lösung mit Direkten Methoden (SHELXTL PLUS) [15] und anschließenden Fourier-Synthesen, Verfeinerung mit voller Matrix nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate gegen *F*² (SHELXL93) [16], Nicht-Wasserstoffatome anisotrop, Wasserstoffatome nach einem Reitermodell einbezogen. Endgültiger Wert *wR*(*F*²) = 0.1855 (alle Daten), konventioneller *R*(*F*) = 0.0391 für 2632 beobachtete Reflexe [*I* > 2σ(*I*)], Wichtungsschema *w* = 1/[*o*²(*F*_o²) + (0.0261*P*)² + 1.277*P*] mit *P* = (*F*_o² + 2*F*_c²)/3, 280 Parameter, GOF = 1.012, Maximum Δ*a* = 0.001, Maximum Δ*ρ* = 0.366, Minimum –0.413 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröf-

fentlichung beschriebenen Struktur wurden als supplementary publication no. CCDC-100483 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).

- [10] D. M. P. Mingos, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 311–319.
- [11] S. A. Maclaughlin, N. J. Taylor, A. J. Carty, *Organometallics* **1983**, *2*, 1194–1202.
- [12] Y. Chi, A. J. Carty, P. Blenkiron, E. Delgado, G. D. Enright, W. Wang, S.-M. Peng, G.-H. Lee, *Organometallics* **1996**, *15*, 5269–5271.
- [13] E. D. Jemmis, K. T. Giju, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 633–635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 606–608, zit. Lit.
- [14] G. Kaupp, J. Boy, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 48–50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 48–49, zit. Lit.
- [15] G. M. Sheldrick, SHELXL PLUS, Siemens Analytical Instruments, Madison, WI, **1990**.
- [16] G. M. Sheldrick, SHELXL93, Universität Göttingen, **1993**.

Enantioselektive Diels-Alder-Cycloadditionen via Präorganisation an einem chiralen Lewis-Säure-Templat**

Hugues Bienaymé

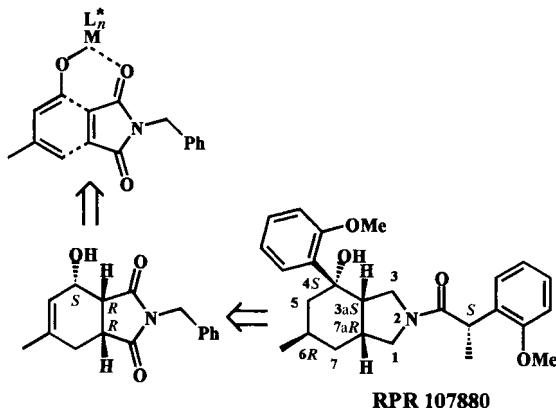
In memoriam Wolfgang Oppolzer

In den vergangenen Jahren wurden beeindruckende Fortschritte bei katalytischen asymmetrischen [4+2]-Cycloadditionen gemacht.^[1] Es ist allerdings nicht leicht, den für eine spezielle Umsetzung entwickelten, effizienten chiralen Katalysator maßzuschneidern: Mehrere Parameter, etwa die Konformation des reaktiven Dienophils (*s-cis* oder *s-trans*), das zu koordinierende, basisch wirkende freie Elektronenpaar der Carbonylgruppe, der Freiheitsgrad und die Bindungsweise des Lewis-Säure-Carbonylkomplexes,^[2] müssen sorgfältig gewählt werden. Eine Folge der vielen potentiell thermisch zugänglichen reaktiven Konformere ist, daß die Katalysatorentwicklung für enantioselektive Cycloadditionen immer zeitaufwendig und die Katalysatoren häufig sehr substratspezifisch sind. Wir berichten hier über unsere vorläufigen Ergebnisse von intern vermittelten asymmetrischen Diels-Alder-Cycloadditionen, die wir hinsichtlich einer Synthese des gut wirksamen, nichtpeptidischen, NK1-selektiven Substanz-P-Antagonisten RPR 107880^[3] durchgeführt haben.

Kovalent an Lewis-Säuren gebundene Diene wie Dimethylaluminiumdienolate können vorläufigen Ergebnissen zufolge extrem schnell und (regio/stereo)selektiv [4+2]-Cycloadditionen mit unterschiedlichen Dienophilen eingehen.^[4] Wegen der rigidem Bicyclo[6.6.]Übergangszustände nahm man an, daß mit diesen entropisch begünstigten Cycloadditionen auch die meisten Hindernisse, die normalerweise mit dem Design effizienter chiraler Katalysatoren verbunden sind, überwunden werden könnten.

[*] Dr. H. Bienaymé
Rhône-Poulenc Industrialisation, CRIT
BP 62, F-69192 St-Fons (Frankreich)
Telefax: Int. + 472936721
E-mail: hugues.bienayme@rhone-poulenc.com

[**] Wir danken M. Lanson, L. Godde, J. L. Dumoulin sowie J. Guillaud-Saumur für die Durchführung der Analysen und hilfreiche Diskussionen, dem Röntgenstrukturanalyse-Zentrum der russischen Akademie der Wissenschaften für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen und Rhône-Poulenc für die Erlaubnis zur Publikation dieser Ergebnisse.



Schema 1. Retrosynthese von RPR 107880.

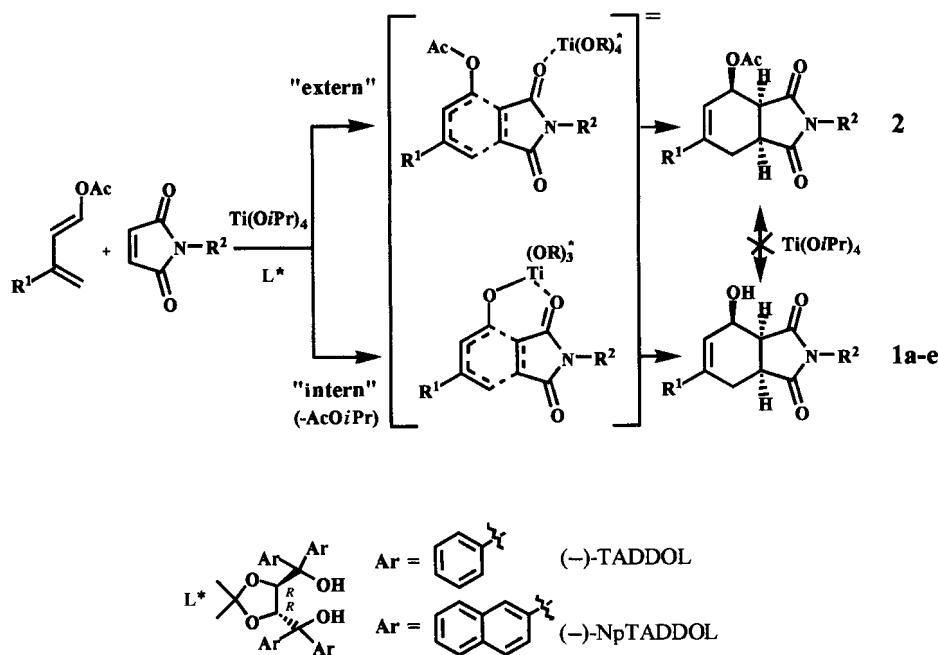
Wie in Schema 1 gezeigt, enthält unsere Strategie für eine industriell anwendbare Synthese von RPR 107880 in einem frühen Stadium eine ligandenkontrollierte asymmetrische Diels-Alder-Cycloaddition zwischen *N*-Benzylmaleinsäureimid (NBM) und einem chiralen Prenal-Enolat. Das *endo*-(3a*R*,4*S*,7a*R*)-Perhydroisoindol-Cycloaddukt könnte anschließend leicht mit konventionellen Methoden zur Zielverbindung (3a*S*,4*S*,6*R*,7a*R*)-4-(2-Methoxyphenyl)-2-[*(S)*-2-(2-methoxyphenyl)propionyl]-6-methyl-perhydroisoindol-4-ol umgesetzt werden. Hier berichten wir über den ersten Schlüsselschritt dieser Synthese.

Titan erwies sich als das hinsichtlich der Erfüllung der hohen industriellen Anforderungen beste Katalysatormetall: Titandienolate konnten leicht aus verfügbaren 1-Acetoxybutadienen durch eine Alkoxidumesterung hergestellt werden.^[5] Chirale Alkoxytitanspezies lassen sich durch Mischen chiraler Diole und Tetraalkoxytitanverbindungen leicht synthetisieren.^[12b] Die meisten der bisher bekannten chiralen Diol-Liganden sind ausreichend gut verfügbar (entweder aus dem natürlichen Pool oder durch einfache, kurze Synthesen). Katalytische asymmetrische Cycloadditionen sind theoretisch

möglich, wenn der Ligandaustausch schnell genug ist. Tetraalkoxytitane sind nicht toxisch, preiswert und nicht pyrophor.

Um die wichtigsten kinetischen Parameter zu bestimmen, wurde zunächst die nichttasymmetrische Cycloaddition von 1-Acetoxyisopren und *N*-Benzylmaleinsäureimid mit Titan-trisopropoxid als Katalysator untersucht (Schema 2, Tabelle 1). Zwei *endo*-Cycloaddukte wurden isoliert: Der Alkohol **rac-1a** entsteht durch den erwarteten titankatalysierten Umesterungs-/Cycloadditionsprozeß, und das Acetat **rac-2** entsteht durch die thermische (oder extern katalysierte) Reaktion. Die Produktverhältnisse variierten in Abhängigkeit von der verwendeten $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ -Menge: In Gegenwart stöchiometrischer Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ konnte die Umesterung (von der angenommen wird, daß sie der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung von **rac-1a** ist^[4]) gut mit der leicht stattfindenden thermischen Cycloaddition konkurrieren (Nr. 1). Darüber hinaus wurde eine starke Temperaturabhängigkeit festgestellt: **rac-2** war in Gegenwart von 1.2 Äquivalenten $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ das Hauptprodukt, wenn die Reaktion nicht bei 25 °C, sondern bei 0 °C durchgeführt wurde (240 min, **rac-2**:**rac-1a** ca. 80:20). Dies liegt wahrscheinlich daran, daß $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ oligomer vorliegt^[6] (und bei tieferen Temperaturen weniger leicht die für die Reaktion erforderlichen Monomere bildet). Unter diesen Bedingungen wurde weder **1a** zu **2** acyliert, noch reagierte **2** zu **1a** (verlängerte man allerdings die Reaktionszeiten oder erhitzte man auf 60 °C wurde **2** teilweise zu **1a** umgeestert).

Anschließend wurden einige homochirale Diole untersucht: Unter den üblicherweise verwendeten Liganden inhibierten oder verlangsamen (+)-Diisopropyltartrat und (+)-1,1-Binaphthol die Umesterung, was zur Bildung von **2** als ausschließlichem bzw. als Hauptprodukt führte. Die $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol-Liganden (TADDOL-Liganden)^[7] lieferten viel bessere Ergebnisse. Insgesamt beschleunigten sie die Reaktion und führten zu nutzbaren Enantiomerenüberschüssen (Tabelle 1, Nr. 2–11). Bei unseren ersten Versuchen entstand beim Mischen von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und (–)-TADDOL ((*R,R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraphenyl-



Schema 2. Postulierte Übergangszustände für intern (unten) und extern vermittelte Cycloadditionen (oben) von Maleinsäureimiden.

Tabelle 1. Asymmetrische, intern vermittelte Diels-Alder-Cycloadditionen von *N*-Alkylmaleinsäureimiden und 1-Acetoxybutadienen.

| Nr. | 1a–e R ¹ | R ² | Solvans | Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (Äquiv.) | Ligand (Äquiv.) | T[°C] | t[min] | Ausb. (1+2) [%] | 1:2 | e.r. (1a–e) [a] |
|-----|------------------------|---|--------------------------|--|---------------------|-------|--------|--------------------|-------|--------------------|
| 1 | 1a CH ₃ | PhCH ₂ | Toluol | 1.20 | – | 25 | 15 | 96 | 93:7 | – |
| 2 | 1a | – | – | 1.20 | (–)-TADDOL (1.2) | 0 | 30 | 96 | >95:5 | 75:25 |
| 3 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 1.20 | (–)-TADDOL (1.2) | 0 | 40 | 90 | >95:5 | 80:20 |
| 4 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 2.25 | (–)-TADDOL (1.12) | 0 | 40 | 92 | >95:5 | 91:9 |
| 5 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 4.50 | (–)-TADDOL (1.12) | 0 | 40 | 89 | >95:5 | 81:19 |
| 6 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 2.20 | (–)-NpTADDOL (1.10) | 0 | 40 | 95 | >95:5 | 93:7 |
| 7 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 2.00 | (–)-NpTADDOL (0.20) | 0 | 140 | 95 | >95:5 | 65:35 |
| 8 | 1a | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 2.06 | (–)-NpTADDOL (0.03) | –15 | 240 | 96.5 | 90:10 | 95:5 |
| 9 | 1b CH ₃ | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | – | 2.20 | (–)-NpTADDOL (1.10) | –10 | 240 | 84[c] | [f] | 93:7 |
| 10 | 1c CH ₃ | p-BrC ₆ H ₄ CH ₂ | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | 2.20 | (–)-NpTADDOL (1.10) | –10 | 240 | 94[c] | [f] | 93:7[d] |
| 11 | 1d CH ₃ | (R)-PhCH ₂ (CH ₃) | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | 2.20 | (–)-NpTADDOL (1.10) | –10 | 240 | 58[c,e] | [f] | 96:4 |
| 12 | 1e H | CH ₃ | Toluol/ <i>i</i> PrOH[b] | 2.20 | (–)-NpTADDOL (1.10) | –10 | 240 | 90[c] | [f] | 92:8 |
| | | PhCH ₂ | | | | | | | | |

[a] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen Säule (Daicel-Chiralpak-AD, 250 × 4.6 mm; Heptan/Isopropylalkohol, 70/30). [b] Aus der Reaktion von Titanetetrakisopropoxid gebildeter Isopropylalkohol verblieb in der Reaktionsmischung. [c] Ausbeute nur für 1. [d] Diastereomerenverhältnis. [e] 14 % des *exo*-Cycloaddukts waren ebenfalls vorhanden. [f] Nicht bestimmt.

1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) Isopropylalkohol, der durch azeotrope Vakuumdestillation mit Toluol entfernt wurde. Der ölige Rückstand, das erwartete (–)-TADDOL-Diisopropyltitanat, wurde in einem Solvens (siehe Tabelle 1) gelöst, die Lösung wurde abgekühlt und mit 1-Acetoxyisopren sowie anschließend mit NBM versetzt. Die Cycloaddukte **1a** (und **2**) wurden Flash-chromatographisch gereinigt, und das Enantiomerenverhältnis (e.r.) der Produkte **1a** wurde durch HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. Sehr interessant ist, daß sich der Isopropylalkohol nicht aus der Reaktionsmischung entfernen läßt, da die Cycloaddition offensichtlich schneller ist als die Protonierung des Dienolats. Weiterhin konnte in diesem Fall ein leichter Anstieg der Enantioselektivität festgestellt werden (Nr. 2 und 3). Wesentliche Verbesserungen ließen sich durch Ändern des Ti(O*i*Pr)₄/(-)-TADDOL-Verhältnisses erzielen. Optimal war ein Verhältnis von 2:1, bei höheren fiel die Selektivität ab (Nr. 3–5). Geringfügig verbessern ließ sich das Ergebnis auch durch die Verwendung des sterisch etwas anspruchsvolleren (–)-NpTADDOL ((*R,R*)-*a,a,a',a'*-Tetra(2-naphthyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol)^[8] (Nr. 6). Unter optimierten Bedingungen wurde ein Enantiomerenverhältnis von 95:5 erreicht, allerdings war der Anteil an **2** etwas erhöht (Nr. 8). Für RPR-107880-Synthesen konnte optisch reines (–)-**1a** durch einmaliges Umkristallisieren aus Isopropanol in 75 % Ausbeute erhalten werden, wobei das Enantiomerenverhältnis von 95:5 auf >99:1 stieg.

Da wir davon ausgingen, daß die interne Koordination entscheidend für die hohen Enantioselektivitäten war, wurde die kleine Menge an **2**, die beim unter Optimalbedingungen durchgeführten Versuch 8 entstanden war, isoliert und zu **1a** verseift (2 Äquiv. Ti(O*i*Pr)₄, *i*PrOH, 65 °C, 10 h), das im Enantiomerenverhältnis von 48:52 entstand. Offensichtlich war keine der mutmaßlich vorliegenden chiralen Spezies, [((–)-TADDOL)Ti(O*i*Pr)₂] und [((–)-TADDOL)Ti(O-*i*Pr)(O-isoprenyl)], in der Lage, die asymmetrische Cycloaddition zu **2** extern zu katalysieren. Dieses Ergebnis verdeutlicht die bedeutende Rolle, die die Präorganisation von Reagentien in dieser intern vermittelten Cycloaddition spielt.

Einige Versuche wurden durchgeführt, um herauszufinden, ob mit katalytischen Mengen an Ligand ähnliche Ergebnisse erhalten werden können (Nr. 7). Leider nahm das Enantiomerenverhältnis bei diesen Cycloadditionen mit abnehmenden

der Ligandmenge ab, was die starke Bindung des (–)-TADDOL-Liganden an den Titankern widerspiegelt. Der Ligand konnte auch nicht durch im Überschuß vorhandenes Ti(O*i*Pr)₄ verdrängt werden, um den chiralen Katalysator zu regenerieren.

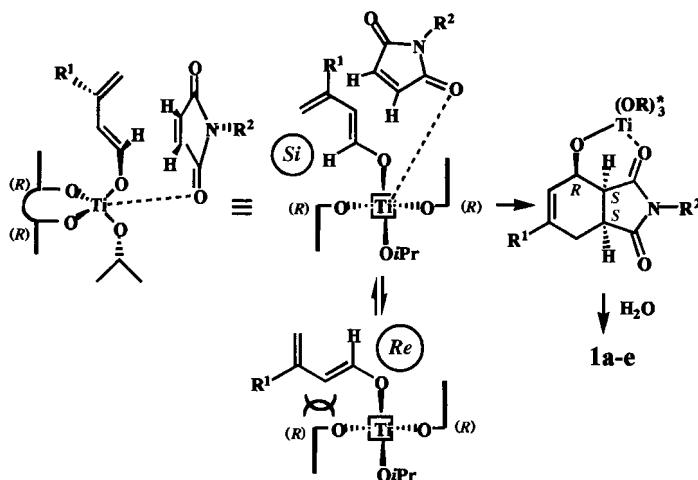
Die Anwendungsbreite und -grenzen dieser Reaktion wurden durch Variieren des Dien- und der Dienophilsubstuenten untersucht (Nr. 9–12). Erfreulicherweise konnten unter Anwendung der zuvor optimierten Bedingungen in allen Fällen hohe Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse erzielt werden. Offensichtlich beeinflussen die (begrenzten) Modifizierungen an den Dienen und den Dienophilen das stereochemische Ergebnis der Cycloaddition nicht. Dies ist insofern wichtig, als daß Maleinsäureimide einzähnige, *C*_{2v}-symmetrische Dienophile (d.h. problematische Dienophile) sind und unsere Befunde sich erheblich von früheren Ergebnissen unterscheiden, nach denen das Substrat kaum variiert werden kann.^[9]

Der Mangel an publizierten Analysedaten von enantiomerenreinen Verbindungen des Typs **1** veranlaßte uns, zur Überprüfung der absoluten Konfigurationen der Addukte Röntgenstrukturanalysen durchzuführen. Wir konnten allerdings weder von **1a**, noch von **1b** und derivatisierten Estern von **1a** Kristalle ausreichender hoher Qualität erhalten. Nur das aus der Cycloaddition mit (*R*-*a*-Methylbenzylmaleinsäureimid erhaltene **1c** lieferte ausreichend gute Kristalle, und es zeigte sich, daß die absolute Konfiguration (3a*S*, 4*R*,7a*S*) war.^[10,13] Daher wurde für alle hier untersuchten Maleinsäureimide ein bevorzugter ligandenkontrollierter *endo*-Si-Angriff in Gegenwart von (–)-TADDOL-Liganden postuliert.^[11]

Wir schlagen folgendes Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs bei intern durch TADDOL-Titanate katalysierten Cycloadditionen vor: Titankatalysatoren mit TADDOL-Liganden sind mit Erfolg in unterschiedlichen enantioselektiven Umsetzungen verwendet worden,^[12] und es gibt es dementsprechend einige Informationen über die stereochemischen Gegebenheiten.

Unsere Erklärung für die hohen Enantioselektivitäten ist in Schema 3 gezeigt und ähnelt denen, die Seebach und Mitarbeiter für die enantioselektive Si-Addition von Dialkylzinkreagentien an Aldehyde gegeben haben.^[8] Die bekannte propellerartige Anordnung von TADDOL-Titanaten führt

dazu, daß zwei quasiaxial stehende Arylsubstituenten den oberen rechten und unteren linken Oktanten um den Titankern ausfüllen (dies gilt für die $(-)-(R,R)$ -TADDOL-Liganden). Diese Substituenten sind in Schema 3 in Form



Schema 3. Modell zur Seitendifferenzierung bei intern vermittelten Cycloadditionen.

senkrechter Striche dargestellt. Das (substituierte) Butadienoxyfragment wird wahrscheinlich den freien Oktanten in ausgedehnter Form besetzen, um sterische Wechselwirkungen mit den Arylringen der Liganden weitestgehend zu vermeiden, so daß die *Si*-Seite mit dem Dienophil reagiert. Eine weitere wichtige, allerdings nicht leicht quantifizierbare Eigenschaft dieser Cycloaddition ist der Wechsel der Koordinationsgeometrie des Metallzentrums (das Titanzentrum ist im Titandienolat-Reaktant tetraedrisch und nach Koordination durch das Dienophil trigonal-bipyramidal umgeben). Dieser Wechsel würde die Butadienylgruppe weiter in die Ligandsphäre drücken und so potentielle nichtbindende Wechselwirkungen verstärken. Zuletzt sei angemerkt, daß in unserem vereinfachten Modell dem Ligand/Ti(OiPr)₄-Verhältnis, dessen bedeutender Einfluß derzeit nicht geklärt ist, nicht Rechnung getragen wird.

Wir haben eine neuartige, effiziente Koordinationsweise für die Diels-Alder-Reaktion entwickelt, bei der enthalpische und entropische Faktoren kooperativ zusammenwirken und so sehr wahrscheinlich die hohen Enantioselektivitäten (und Reaktivitäten) bedingen. Obwohl die Reaktion derzeit nur stöchiometrisch durchgeführt werden kann, ist die Umsetzung problematischer Dienophile wie Maleinsäureimide mit hohen Selektivitäten und unter sehr milden Bedingungen möglich.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift für intern vermittelte Cycloadditionen von 1-Acetoxybutadienen mit Maleinsäureimiden am Beispiel von (3a δ ,4R,7a δ)-2-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-1,3a,4,4,7a-hydroxy-1H-isoindol 1a: 6.18 g (9.27 mmol) $(-)$ -NpTADDOL[7] wurden in 40 mL wasserfreiem Toluol suspendiert. Die nach dem Zusetzen von 5.50 mL (18.5 mmol) Ti(OiPr)₄ erhaltene klare Lösung wurde auf -15 bis -10°C gekühlt, und 1.72 g (13.6 mmol) frisch destilliertes 1-Acetoxyisopren (Rhône-Poulenc Animal-Nutrition) sowie anschließend 1.68 g (8.97 mmol) *N*-Benzylmaleinsäureimid wurden zugegeben. Nachdem das Dienophil umgesetzt war (DC-Kontrolle; Et₂O/Pentan, 70/30) wurden 30 mL 2n HCl und Eis zugegeben. Diese Reaktionslösung wurde zweimal mit Et₂O (60 mL) extrahiert und die organische Phase mit 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Flash-chromatographisch (Et₂O/Pentan(1/1) \rightarrow Et₂O) wurden $(-)$ -NpTADDOL (5.68 g nach Umkristallisation, d.h. 92% wurden zurück erhalten), 2 (0.266 g, 9.5%) sowie 1a (2.122 g, 87%, e.r. = 95:5) in dieser

Reihenfolge erhalten. 1a wurde aus 15 mL Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 1.82 g analytisch und optisch reine Kristalle in 75% Gesamtausbeute erhalten wurden. 1a: $M_r = 271.31$; Schmp. 104.5–105 °C; $[\alpha]_D = -27.4$ (29°C , $c = 1.7$ in CH₂Cl₂); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C, HMDS): $\delta = 1.63$ (br. s, 3 H), 2.17 (dd, 1 H, $J = 16.4, 9.1$ Hz), 2.33 (dd, 1 H, $J = 16.4, 5.5$ Hz), 2.93 (dd, 1 H, 9.1, 4.8 Hz), 3.18 (dt, 1 H, $J = 9.1, 5.5$ Hz), 4.32 (m, 1 H), 4.43–4.52 (m, 2 H), 5.66 (m, 1 H), 7.19 (m, 5 H); IR (KBr): $\nu = 3512, 3091, 1772, 1698, 1606, 1586, 1497, 1401, 733, 704 \text{ cm}^{-1}$; HR-MS: m/z ber. für C₁₆H₁₇NO₃: 271.1208; gef. 271.1198; C,H,N-Analyse (%): ber. für C₁₆H₁₇NO₃: C 70.83, H 6.31, N 5.16; gef. C 71.60, H 6.30, N 5.30.

Eingegangen am 30. Mai 1997 [Z 10492]

Stichwörter:

Asymmetrische Synthesen • Cycloadditionen • TADDOL

- [1] Neuere Übersichten: a) T. Oh, M. Reilly, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 129–158; b) L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784; c) H. B. Kagan, O. Riant, *ibid.* **1992**, *92*, 1007–1019; d) K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1–11.
- [2] Über die Bindungsweise von Lewis-Säure-Carbonylkomplexen: a) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133–3139; b) S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 273–290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256–272; c) D. M. Birney, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127–4133.
- [3] S. Mutti, C. Daubie, F. Decalorgne, R. Fournier, P. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125–3128. Siehe auch: S. Mutti, C. Daubie, J. Malpart, X. Radisson, *ibid.* **1996**, *37*, 8743–8746; M. Tabart, J. F. Peyronel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 673–676.
- [4] H. Bienaymé, A. Longeau, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9637–9646.
- [5] Diese ungewöhnliche Herstellung des Dienolats wird wahrscheinlich von der relativ hohen Reaktivität von Enolacetaten bei titankatalysierten Umesterungen begünstigt.
- [6] J. A. Ibers, *Nature (London)* **1963**, *197*, 686–687.
- [7] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–244.
- [8] NpTADDOL ist ein hocheffizienter Ligand für die asymmetrische Addition von Organozinkreaktanten an Aldehyde: a) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171–2209; b) Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Bohac, C. Ganter, R. E. Gawler, Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Bohac, C. Ganter, R. E. Gawler, F. N. M. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *ibid.* **1994**, *77*, 2071–2110.
- [9] Die erste effiziente asymmetrische Cycloaddition unter Beteiligung N-substituierter Maleinsäureimide weist nur eine geringe Anwendungsbreite auf; zudem können die Substituenten am N-Atom der Maleinsäureimide hierbei nicht ohne weiteres entfernt werden: E. J. Corey, S. Sarshar, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12089–12090.
- [10] Die absolute Konfiguration wurde daher auf Grundlage der bekannten Konfiguration der Seitenkette bestimmt. Da bei diesem homochiralen Substrat das Problem der doppelten Stereoinduktion auftreten könnte (substrat- und ligandenkontrollierte Diels-Alder-Cycloaddition), wurden mehrere Kontrollexperimente mit *(R)*- α -Methylbenzylmaleinsäureimid und Acetoxyisopren unter den nichtasymmetrischen Bedingungen interner Katalyse (Ti(OiPr)₄ oder Ti(OiPr)₄/rac-TADDOL) durchgeführt. Bei keinem dieser Kontrollexperimente war das Diastereomerenverhältnis größer 60:40, was zeigt, daß *(R)*- α -Methylbenzylmaleinsäureimid nicht für die Kontrolle der Enantioselektivität bei der Cycloaddition zu 4 verantwortlich war. Vielmehr war *(R)*- α -Methylbenzylmaleinsäureimid bereits als schwach diastereoselektiver Dienophil bei substratkontrollierten Diels-Alder-Cycloadditionen bekannt: S. W. Baldwin, P. Greenspan, C. Alaimo, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5877–5880.
- [11] Die in Schema 2 gezeigte absolute Konfiguration ist der genau entgegengesetzte, die beim Aufbau des RPR-107880-Gerüstes benötigt wird. Dies ist allerdings insofern unproblematisch, als daß beide Antipoden von TADDOL-Liganden gleich gut aus den Tartratestern erhältlich sind.
- [12] Übersichten über TADDOL-vermittelte Reaktionen: a) M. Braun, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 565–568; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 519–522; b) R. Dahinden, A. K. Beck, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2167–2170; c) R. O. Duthaler, A. Hafner, P. A. Alsters, P. Rothe-Streit, G. Rihs, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1897–1910; d) K. Narasaka, *ibid.* **1992**, *64*, 1889–1896.
- [13] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als supplementary publication no. CCDC-100453 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).