

entstandenen Protonen wurde über das Volumen der zugegebenen Basenmenge berechnet. Die für die Aufnahme der ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektren (Bruker-WP-360-SY-Spektrometer) bei 50°C verwendeten Lösungen enthielten 20% D_2O .

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler wurde eine Mischung aus 5 mL Chlorbenzol und 3 mL 0.2 M KCl-Lösung, die mit $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ gepuffert war, 15 min bei Raumtemperatur mit H_2 gespült. Dann wurden 10 mg **3a** und 12 mg **1** zugegeben, und die Mischung wurde unter H_2 auf 80°C erwärmt. Nachdem die charakteristische Farbe (purpurfarben bei **4a**, gelb bei **5a**) auftrat, gab man 50 μL Zimtaldehyd hinzu und rührte kräftig. Proben der organischen Phase wurden gaschromatographisch untersucht (Chrom 5, Carbowax 20M, 2 m gepackte Säule, 200°C).

Eingegangen am 13. August 1997 [Z10810]

Stichwörter: Aldehyde • Homogene Katalyse • Hydrierungen • Ruthenium • Zweiphasenkatalyse

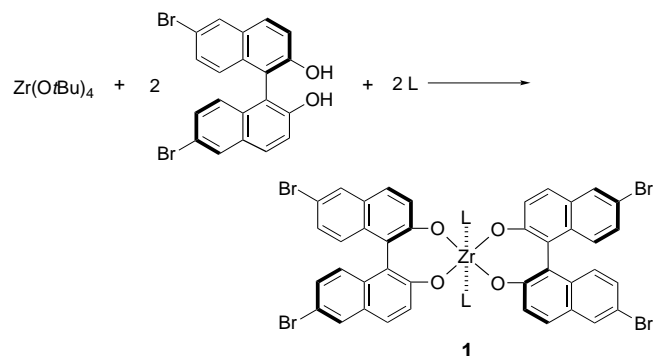
- [1] a) F. Joó, Á. Kathó, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *116*, 3–26; b) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1588–1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524–1544; c) W. A. Herrmann in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 575–601; d) *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis* (Hrsg.: I. T. Horváth, F. Joó), Kluwer, Dordrecht, Niederlande, **1995** (NATO ASI Ser. 3/5).
- [2] a) A. Bényei, F. Joó, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151–163; b) F. Joó, A. Bényei, *J. Organometal. Chem.* **1989**, *363*, C19–C21.
- [3] a) R. A. Sánchez-Delgado, M. Medina, F. López-Linares, A. Fuentes, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *116*, 167–177; b) A. Andriollo, J. Carrasquel, J. Mariño, F. A. López, D. E. Pérez, I. Rojas, N. Valencia, *ibid.* **1997**, *116*, 157–165.
- [4] a) J. M. Grosselin, C. Mercier, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L25–L27; J. M. Grosselin, C. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organometallics* **1991**, *10*, 2126–2133.
- [5] M. Hernandez, P. Kalck, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *116*, 131–146.
- [6] F. Joó, P. Csiba, A. Bényei, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1602–1604.
- [7] H. Sertchook, D. Avnir, J. Blum, F. Joó, Á. Kathó, H. Schumann, R. Weimann, S. Wernik, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *108*, 153–160.
- [8] $[\text{HRuCl}(\text{tppts})_2]_2$: ^1H -NMR: $\delta = -8.9$ (td, $J(\text{PH}) = 36$, $J(\text{HH}) = 8$ Hz); ^{31}P -NMR: $\delta = 51.6$ (s, br.). **4a**: ^1H -NMR: $\delta = -18.0$ (q, $J(\text{PH}) = 21$ Hz); ^{31}P -NMR: $\delta = 59.0$ (s, br.). **5a**: ^1H -NMR: $\delta = -10.3$ (pseudo-q, $J(\text{PH}) = 34$ Hz); ^{31}P -NMR: $\delta = 42.5$ (s), 53.2 (s). Diese Daten stimmen mit denen in Lit.^[3a] und mit denen analoger tppts-Komplexe überein.^[5, 9] Die ^1H - und ^{31}P -NMR-Signale verschoben sich zwischen pH 3 und 10 nicht systematisch.
- [9] E. Fache, C. Santini, F. Senocq, J. M. Basset, *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, 337–350.

Die ersten enantioselektiven Aza-Diels-Alder-Reaktionen von Imino-Dienophilen unter Verwendung eines chiralen Zirconiumkatalysators**

Shū Kobayashi,* Susumu Komiyama und Haruro Ishitani

Asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktionen bieten einen Zugang zu optisch aktiven Heterocyclen wie Piperidinen und Tetrahydrochinolinen.^[1] Über erfolgreiche diastereoselektive Reaktionen wurde zwar berichtet,^[2] aber nur wenig über enantioselektive. Yamamoto et al. beschrieben eine elegante enantioselektive Aza-Diels-Alder-Reaktion von Aldiminen mit dem Danishefsky-Dien unter Verwendung chiraler Borverbindungen, die allerdings in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden mußten.^[3] Vor kurzem berichteten wir über die erste katalytische enantioselektive Aza-Diels-Alder-Reaktion von Azadienen unter Verwendung eines chiralen Lanthanoid-Katalysators.^[4] Zwar konnten bei der Reaktion von Azadienen mit Dienophilen hohe Diastereo- und Enantioselektivitäten erreicht werden, doch waren die erhaltenen Produkte auf 8-Hydroxytetrahydrochinolinderivate beschränkt. Hier berichten wir über die katalytischen enantioselektiven Aza-Diels-Alder-Reaktionen von Aldiminen (Imino-Dienophilen) mit dem Danishefsky-Dien, die zu einer Vielzahl von chiralen Piperidinderivaten führen. Dabei wurde ein chiraler Zirconiumkomplex als Katalysator eingesetzt.

Der chirale Zirconiumkomplex **1**^[5] wurde aus $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$, 2 Äquiv. (*R*)-6,6'-Dibrom-1,1'-binaphthol [(*R*)-Br-BINOL]^[6] und 2–3 Äquiv. des Liganden hergestellt (Schema 1). Als Modellreaktion wählten wir die Reaktion des Aldimins **2**, das aus 1-Naphthaldehyd und 2-Aminophenol erhalten wurde, mit dem Danishefsky-Dien **3** (Nap = Naphthyl).^[7] Dabei



Schema 1. Synthese von **1**. L = Ligand.

[*] Prof. Dr. S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani
Department of Applied Chemistry, Faculty of Science
Science University of Tokyo (Japan)
und
CREST, Japan Science and Technology Corporation (JST)
Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162 (Japan)
Fax: (+81) 3-3260-4726
E-mail: skobayas@ch.kagu.sut.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur und von der Science University of Tokyo gefördert. H.I. dankt für ein JSPS-Stipendium für junge japanische Wissenschaftler.

wurden die Ausbeuten und die Enantioselektivitäten sehr durch die Liganden und das Lösungsmittel beeinflusst (Tabelle 1).^[8] Die besten Resultate wurden mit 1-Methylimidazol

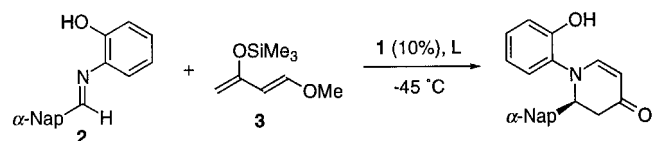


Tabelle 1. Einfluß des Liganden und des Solvens bei der Reaktion von **2** mit **3**.

Ligand ^[a]	Solvens	Ausb. [%]	ee [%]
NMI ^[b]	CH ₂ Cl ₂	74	40
NMI	1. Benzol	81	61
	2. CH ₂ Cl ₂ ^[c]		
NMI	1. Benzol	83 ^[d]	41
	2. CH ₂ Cl ₂ ^[c]		
NMI	1. Toluol	81	71
	2. CH ₂ Cl ₂ ^[c]		
NMI	Toluol	86	82
DMI ^[e]	Toluol	76	59
	Toluol	28	24
	Toluol	86	50
	Toluol	81	46
–	Toluol	65	10 ^[f]

[a] 30 Mol-%, sofern nicht anders vermerkt. [b] NMI = 1-Methylimidazol. [c] Siehe Text. [d] 4-*tert*-Butoxy-2-trimethylsiloxy-1,3-butadien als Dienkomponente. [e] DMI = 1,2-Dimethylimidazol; nur 20 Mol-%. [f] Umgekehrte Enantioselektivität.

als Ligand erhalten. Wenn der chirale Katalysator (10 Mol %) in Dichlormethan hergestellt wurde, verlief die Aza-Diels-Alder-Reaktion von **2** mit **3** reibungslos, aber der Enantiomerenüberschuß (*ee*) beim Addukt betrug nur 40 %. Die Enantioselektivität ließ sich auf 61 % *ee* erhöhen, wenn der Katalysator durch einstündiges Rühren in Benzol bei Raumtemperatur hergestellt wurde, das Lösungsmittel und *t*BuOH i. Vak. entfernt wurden und die Reaktion dann in Dichlormethan durchgeführt wurde. Während in diesem Fall mit dem sperrigen Dien 4-*tert*-Butoxy-2-trimethylsiloxy-1,3-butadien^[9] die Selektivität geringer war, wurde wiederum bei Verwendung von **3** ein höherer Enantiomerenüberschuß erhalten, wenn der Katalysator in Toluol hergestellt wurde. Das beste Ergebnis mit NMI wurde aber erhalten, wenn nicht nur der Katalysator in Toluol hergestellt wurde, sondern auch die Reaktion in diesem Lösungsmittel durchgeführt wurde.^[10]

Anschließend untersuchten wir den Einfluß des Metalls (Tabelle 2). Erste Untersuchungen ergaben, daß Zirkoniumverbindungen hervorragende katalytische Eigenschaften für die Aktivierung von Aldiminen haben.^[11] Auch Verbindungen der anderen Elemente der vierten Nebengruppe, Titan und Hafnium, wurden in der Modellreaktion von **2** mit **3** überprüft. Dabei stellte sich heraus, daß mit einem chiralen Hafniumkatalysator ähnlich hohe Ausbeuten und Enantiose-

Tabelle 2. Einfluß des Metalls bei der Reaktion von **2** mit **3**.^[a]

M	Mol-%	Ausb. [%]	ee [%]
Zr	10	86	82
Zr	20	96	88
Hf	10	89	73
Hf	20	96	84
Ti	10	68	39
Ti	20	70	62

[a] Reaktion bei –45 °C in Toluol, Katalysator präpariert aus M(OrBu)₄, 2 Äquiv. (*R*)-Br-BINOL und 3 Äquiv. NMI.

lektivitäten erreicht wurden; bei Verwendung eines chiralen Titankatalysators fielen beide allerdings niedriger aus.^[12]

In Tabelle 3 sind einige Beispiele der katalytischen Aza-Diels-Alder-Reaktionen aufgeführt, bei denen unser chiraler Zirkoniumkatalysator verwendet wurde. In den meisten Fällen erhielt man in Gegenwart von 5–20 Mol-% des chiralen Katalysators hohe chemische Ausbeuten und gute bis hervorragende Enantioselektivitäten.^[13] Mit 4-Methoxy-3-methyl-2-trimethylsiloxy-1,3-butadien **4**^[14] wurden unter Standardbedingungen ebenfalls gute Ergebnisse erhalten, und die gewünschten 2,3-Dihydro-4-pyridone konnten in

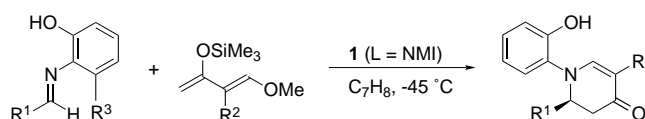


Tabelle 3. Variationen der katalytischen Aza-Diels-Alder-Reaktion.^[a, b]

R ¹	R ²	Kat. [Mol-%]	Ausb. [%]	ee [%]
α -Nap	H (3)	5	72	67
α -Nap	H (3)	10	86	82
α -Nap	H (3)	20	96	88
α -Nap	H (3)	30	98	89
α -Nap	H (3)	50	88	90
α -Nap	Me (4)	10	79	89
α -Nap	Me (4)	20	93	93
	H (3)	10	92	80
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	H (3)	10	81	76
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	H (3)	20	83	82
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me (4)	20	97	77
Ph	Me (4)	20	83	65
	Me (4)	20	95	74
	Me (4)	10	80	67
2-Thienyl	H (3)	10	86	64
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ ^[c]	Me (4)	10	47	78
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ ^[c]	Me (4)	20	51	86

[a] Die absolute Konfiguration wurde vorläufig auf der Grundlage von Lit.^[5] bestimmt. [b] R³ = H, sofern nicht anders vermerkt. [c] R³ = Me (siehe Text).

hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten isoliert werden. Was den Rest R^1 anbelangt, so führten *ortho*-substituierte Arene zu höherer Selektivität. Während z.B. bei der Reaktion des Benzylidenaminderivats ($R^1 = \text{Ph}$) mit **4** das Addukt in 65% *ee* erhalten wurde, so betrug der Enantiomerenüberschuß 77% bei der Reaktion des entsprechenden *o*-Tolyl-substituierten Aldimins ($R^1 = o\text{-MeC}_6\text{H}_4$) mit **4** unter den gleichen Bedingungen. Das 2-Thienyl-substituierte Aldimin reagierte mit **3** problemlos zum entsprechenden Pyridonderivat in hoher Ausbeute und mit gutem Enantiomerenüberschuß.

Bei der Reaktion des Cyclohexyl-substituierten Aldimins mit **4** war der Enantiomerenüberschuß unter den Standardbedingungen nur gering, was wir der Isomerisierung der *cis*- und der *trans*-Form des Aldimins zugeschrieben haben. Um diese Isomerisierung zu verhindern, wurde das Aldimin eingesetzt, das aus Cyclohexancarbaldehyd und 2-Amino-3-methylphenol erhalten wurde. Interessanterweise verbesserte sich der Enantiomerenüberschuß bei der Reaktion zum entsprechenden Pyridonderivat auf 78–86% *ee*.

Wir haben hiermit die erste katalytische enantioselektive Aza-Diels-Alder-Reaktion von Iminodienophilen mit Danishefsky-Dienen beschrieben, wobei der von uns hergestellte chirale Zirkoniumkatalysator eingesetzt wurde. Optisch aktive 2,3-Dihydro-4-pyridone wurden in großer Ausbeute und mit gutem bis ausgezeichnetem Enantiomerenüberschuß hergestellt. Zur Zeit untersuchen wir die Verwendung des Zirkoniumkatalysators bei anderen enantioselektiven Reaktionen sowie deren Verwendung in der Synthese biologisch aktiver Verbindungen.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift (Reaktion des aus *o*-Tolualdehyd und 2-Aminophenol erhaltenen Aldimins mit **3**): Bei Raumtemperatur wurden zu $\text{Zr}(\text{O}i\text{Bu})_4$ (0.04 mmol) in Toluol (0.25 mL) 6,6'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol (0.088 mmol) in Toluol (0.5 mL) und *N*-Methylimidazol (0.12 mmol) in Toluol (0.25 mL) gegeben. Die Mischung wurde 1 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt und dann auf -45°C gekühlt. Lösungen des Aldimins (0.4 mmol) und von **3** (0.6 mmol) in Toluol (jeweils 0.75 mL) wurden nacheinander zugegeben. Die Mischung wurde 35 h bei dieser Temperatur gerührt; zum Beenden der Reaktion wurde NaHCO_3 zugegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Rohprodukt bei 0°C 30 min mit $\text{THF}/1\text{N HCl}$ (20/1) behandelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt; man erhielt das gewünschte Addukt in 83% Ausbeute. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, $J = 7.6$, 16.6 Hz), 3.06 (dd, 1H, $J = 7.6$, 16.6 Hz), 5.15 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.52 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.57 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.76–7.00 (m, 6H), 7.38–7.43 (m, 2H), 9.57 (br.s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19.0$, 42.7, 58.6, 98.2, 117.1, 119.6, 126.1, 126.2, 126.6, 127.7, 128.3, 130.9, 131.5, 134.8, 136.6, 151.8, 156.8, 192.0; HR-MS: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [M^+]: 279.1259, gef.: 279.1271. Die optische Reinheit wurde nach der Methylierung (MeI , $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Aceton}$) durch analytische HPLC an einer chiralen Säule bestimmt (82% *ee*). HPLC (Daicel Chiralcel OD, Hexan/*i*PrOH (24/1), Flußrate 1.0 mL min^{-1}): $t_R = 44.2$ (Hauptenantiomer), 50.6 min (Nebenantiomer).

Eingegangen am 19. September 1997 [Z 10947]

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse • Cycloadditionen • Homogene Katalyse • Lewis-Säuren • Zirkonium

[1] a) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551; b) *Organic Synthesis Highlights II* (Hrsg.: H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 37–48;

- c) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–20; d) S. M. Weinreb in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhock), Pergamon, Oxford, **1991**, 401–449; e) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**, Kap. 2 und 9.
- [2] Z. B. a) E. Borriore, M. Prato, G. Scorrano, M. Stiranello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2245–2250; b) H. Waldmann, M. Braun, M. Dräger, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1455–1457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468–1471; c) P. D. Bailey, D. J. Londebrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan, A. B. Holmes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2543–2544; d) A. K. McFarlane, G. Thomas, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2803–2808; e) E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Synlett* **1996**, 270–272.
- [3] a) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264–3265; b) *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749–1760; c) K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520–10524.
- [4] H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357–7360.
- [5] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6984–6985.
- [6] Zur Verwendung von 6,6'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol: a) M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693–6696; b) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389.
- [7] a) S. J. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7809; b) J. F. Kerwin, Jr., S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739–3742.
- [8] Wir haben bereits festgestellt, wie wichtig die freie Hydroxygruppe des Aldimins für die Selektivität ist.^[4–5] Wenn man das Aldimin, das aus Anilin oder aus 2-Methoxyanilin hergestellt worden war, unter identischen Bedingungen einsetzte, wurden tatsächlich Pyridonderivate in hohen Ausbeuten erhalten, aber mit geringen *ee*-Werten (Anilin: 68% Ausb., 4% *ee*; 2-Methoxyanilin: 74% Ausb., 25% *ee*).
- [9] S. J. Danishefsky, M. Bednarski, T. Izawa, C. Maring, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2290–2292.
- [10] Die Struktur des Katalysators wird durch das Lösungsmittel beeinflusst; Einzelheiten der Struktur werden derzeit untersucht. Siehe auch: L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, *5*, 329–333.
- [11] S. Kobayashi, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] Titan(IV)-1,1'-bi-2-naphthol-Komplexe wurden für einige asymmetrische Reaktionen eingesetzt: a) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824; b) S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783–1792; c) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umami-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002; d) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *ibid.* **1993**, *115*, 8467–8468; e) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, M. C. Grier, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543–6544; f) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2571–2574; g) D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365; h) C.-M. Yu, H.-S. Choi, W.-H. Jung, S.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095–7098.
- [13] Siehe Lit.^[5] zur Abspaltung der Schutzgruppe des N-Substituenten bei den Produkten.
- [14] a) D. L. J. Clive, R. J. Bergstra, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4976–4977; b) S. Sugawara, S.-I. Yamada, M. Narahashi, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1951**, *71*, 1345–1355.