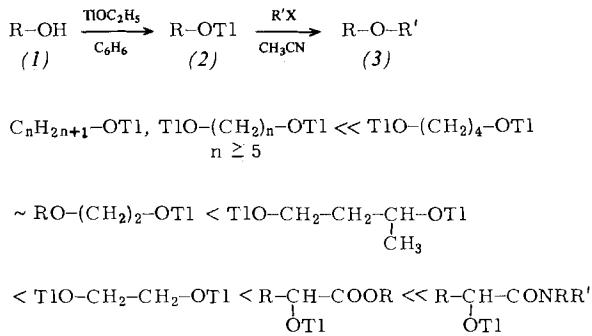


# Alkylierung von $\text{Ti}^{\text{I}}$ -Alkoholaten. Eine nützliche Variante der Williamson-Synthese

Von Hans Otto Kalinowski, Dieter Seebach und Gerhard Crass<sup>[\*]</sup>

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über asymmetrische Synthesen mit Hilfsstoffen aus Weinsäure<sup>[1]</sup> benötigen wir eine einfache, möglichst selektive, milde und racemisierbare Asymmetrizentren unberührt lassende Methode der Verätherung von OH-Gruppen in Alkoholen (1) mit langketten Alkylhalogeniden. Hierzu fanden wir weder die Kombination  $\text{NaH}/\text{RX}$  noch die klassische  $\text{Ag}_2\text{O}/\text{RX}$ -Methode befriedigend<sup>[2]</sup>. Auf der Suche nach einem neuen Weg stellten wir fest, daß sich bestimmte Thallium(I)-alkoholate (2)<sup>[3]</sup> hervorragend zu Äthern (3) alkylieren lassen<sup>[4]</sup>.

Wir setzen dazu die aus käuflichem  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  leicht zugänglichen<sup>[5]</sup> Verbindungen  $\text{ROTl}$  (2) in Acetonitril oder anderen polaren Lösungsmitteln mit Alkylhalogeniden um. Einige Er-



Ausstand eines im selben Molekül vorhandenen Sauerstoffatoms schneller; sie wird durch zunehmende Solvenspolarität ( $\text{C}_6\text{H}_6, \text{CCl}_4 \ll \text{CH}_3\text{CN} < \text{DMF}$ ) beschleunigt; sie verläuft unter den bisher geprüften Bedingungen nur mit primären Alkylhalogeniden (Allyl-, Benzyl- > Methyl- > n-Alkylhalo-

Tabelle 1. Alkylierungen von Hydroxyverbindungen (1) über Thallium(I)-alkoholate (2) in Acetonitril (siehe Arbeitsvorschrift).

Substrat ROH (1)	Alkylierungs- mittel $\text{R}'\text{X}$	Mol- Verh. (1)/ $\text{Ti}^{\text{I}}$ / $\text{R}'\text{X}$	Reakt.- Zeit [h]/ Temp. [°C]	Produkt (3)	Ausb. [a] [%]	Physikal. Daten [b]
1-Octanol	$\text{CH}_3\text{J}$	1/1/1	14/20	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{OCH}_3$	26	Kp wie [9]
Äthylenglykol- monomethyläther	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	1/1/1	24/20	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	81	$\text{Kp}=54-56^{\circ}\text{C}/0.35 \text{ Torr}$
<i>trans</i> -1,2-Cyclo- hexandiol	$\text{CH}_3\text{J}$	1/2/2	14/20	<i>trans</i> -2-Methoxycyclohexanol	85	Kp wie [9]
1,3-Butandiol	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{J}$	1/2/2	14/20 dann 2/70 (in DMF)	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_{13}$	62	$\text{Kp}=60^{\circ}\text{C}/0.3 \text{ Torr}$
1,4-Butandiol	$\text{CH}_3\text{J}$	1/2/2	14/20	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_3$	77	Kp wie [9] [c]
Triäthylenglykol Glycerin	$\text{CH}_3\text{J}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	1/2/2 1/2/2	14/20 72/20	Triäthylenglykoldimethyläther $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2\text{CHOH}$	75 61	Kp wie [10] $\text{Kp}=136^{\circ}\text{C}/0.01 \text{ Torr}$ [c]
Milchsäure- äthylester	$\text{CH}_3\text{J}$	1/1/1	14/20	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{COOC}_2\text{H}_5$	68	Kp wie [9]
Äpfelsäure- diäthylester	$\text{CH}_3\text{J}$	1/1/1	14/20	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{COOC}_2\text{H}_5$	74	Kp wie [9]
(R,R)-(+)-Wein- säurediäthylester	$\text{CH}_3\text{J}$	1/2/2	20/60	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}(\text{OR})-\text{CH}(\text{OR})-\text{COOC}_2\text{H}_5$ $\text{R}=\text{CH}_3$	> 90	Kp und $[\alpha]_D^{20}$ wie [9]
(R,R)-(+)-Wein- säure-bis(dimethyl- amid)	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{J}$ $\text{CH}_3\text{J}$	1/2/2 1/2/2	20/60 3/45	$\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{13}$ $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}-\text{CH}(\text{OR})-\text{CH}(\text{OR})-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ $\text{R}=\text{CH}_3$	> 90	nicht destillierbares Öl
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$	1/2/2	2/20 dann 3/60	$\text{R}=\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	82	$[\alpha]_D^{20}=+93^{\circ} (\text{c}=3, \text{C}_6\text{H}_6); [9]: 94.4^{\circ}; 95^{\circ}$ $[\alpha]_D^{20}=+94.0^{\circ} (\text{c}=3.1, \text{C}_6\text{H}_6)$
	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}$	1/2/2	12/20 dann 4/40	$\text{R}=\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	95	Fp = 65-67°C
	$\text{CH}_2\text{J}_2$	1/2/1	12/20 dann 3/60	$-\text{R}-\text{R}-=\text{CH}_2-$	25	$[\alpha]_D^{20}=-56.2^{\circ}$ (c=2.9; $\text{CHCl}_3$ )
	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	1/2/2	14/20	$\text{R}=\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	90	$[\alpha]_D^{20}=+68.5^{\circ}$ (c=2.0; $\text{C}_6\text{H}_6$ )
(R,R)-(+)-Wein- säure-bis(methylamid)	$\text{CH}_3\text{J}$	1/2/2	15/30	$\text{CH}_3\text{NHCO}-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CONHCH}_3$	75	Fp wie [9]

[a] Ausbeute an gereinigtem Produkt (destilliert, umkristallisiert oder chromatographiert).

[b] IR-, NMR-Spektren und (bei neuen Verbindungen) Elementaranalysen sind mit den Strukturen vereinbar.

[c] Neben den hier angegebenen Verbindungen ist kein höher alkyliertes Produkt nachweisbar.

gebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Verätherungsreaktion wird mit zunehmender „Donorstärke“ (Alkyl < RO < TIO < COOR < CONR<sub>2</sub>) und mit abnehmendem

[\*] Dr. H. O. Kalinowski, Prof. Dr. D. Seebach und cand. chem. G. Crass  
Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 14 der Universität  
63 Gießen, Heinrich-Buff-Ring 58

genide; Jodid > Bromid > Tosylat) und primären oder sekundären, nicht benzylischen Hydroxygruppen.

Diese Reaktivitätsabstufungen gestatten es, Glykole selektiv zu monoalkylieren. Bei der Alkylierung von Milch-, Äpfel- oder Weinsäure-Derivaten tritt keine Racemisierung oder Epimerisierung ein<sup>[6]</sup>. Acylierungen und Silylierungen von OH-Gruppen sind nach dieser Methode ebenfalls möglich. Ami-

noalkohole mit primärer, sekundärer und tertiärer Aminogruppe konnten wir nicht veräthern<sup>[7]</sup>.

#### Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung von 20 mmol  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  in 150–200 ml wasserfreiem Benzol gibt man unter Rühren die in Spalte 3 der Tabelle 1 angegebenen Äquivalente Hydroxyverbindung (1). In den meisten Fällen scheidet sich das  $\text{Ti}$ -Alkoholat (2) als farbloser oder gelber Niederschlag innerhalb 1 h quantitativ ab<sup>[8]</sup>. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird der Rückstand in 150–200 ml wasserfreiem Acetonitril aufgeschlämmt. Man versetzt mit der in Spalte 3 der Tabelle 1 vermerkten Menge Alkyhalogenid und röhrt 0.5–24 h bei 20–60°C (GC-, DC- oder NMR-Kontrolle). Das  $\text{Ti}$ -Halogenid wird abfiltriert und mit  $\text{CHCl}_3$  ausgewaschen. Das Filtrat dampft man entweder direkt ein oder filtriert es vorher zur Entfernung von Thalliumresten über eine kurze Silicagel-Säule.

Eingegangen am 11. August 1975 [Z 309a]

- [1] D. Seebach, H. Dörr, D. Bastani u. V. Ehrig, Angew. Chem. 81, 1002 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 982 (1969); D. Seebach u. H. Daum, J. Am. Chem. Soc. 93, 2795 (1971); D. Seebach u. H. A. Oei, Angew. Chem. 87, 629 (1975); Angew. Chem. internat. Edit. 14, 634 (1975).
- [2] Über Methylätherbildung nach diesen Methoden siehe: U. E. Diner, F. Sweet u. R. K. Brown, Can. J. Chem. 44, 1591 (1966), zit. Lit.; S. Bose u. P. L. Soni, Sci. Cult. 40, 368 (1974).
- [3] Übersichten über  $\text{Ti}$ -Derivate in der organischen Synthese: E. C. Taylor u. A. McKillop, Acc. Chem. Res. 3, 338 (1970); Chem. Brit. 9, 4 (1973); O. Saiko, Kontakte; Merck 1973, 33.
- [4] In den Arbeiten von R. C. Menzies (J. Chem. Soc. 1947, 1378, zit. Lit.) findet man vereinzelt Beispiele für Verätherungen mit  $\text{Ti}$ -Alkoholaten.
- [5] M. R. de Forcrand, C. R. Acad. Sci. 176, 20 (1923); S. Sakai, Y. Kuroda u. Y. Ishii, J. Org. Chem. 37, 4198 (1972).
- [6] Die bei Benzophenonpinakolen beobachtete Glykolspaltung durch  $\text{Ti}^{\text{II}}$  [A. McKillop, R. H. Raphael u. E. C. Taylor, J. Org. Chem. 37, 4204 (1972)] tritt bei den Weinsäure-Derivaten nicht ein.
- [7] Heterocyclen können über  $\text{Ti}$ -Derivate  $N$ -alkyliert werden; E. C. Taylor et al., J. Org. Chem. 34, 1170 (1969); 36, 3993 (1971); J. Med. Chem. 14, 242 (1971); J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 2292.
- [8] Elementaranalysen der Äthylenglykol- und Weinsäure-bis(dimethylamid)-Derivate beweisen, daß Dithalliumsalze vorliegen.
- [9] Siehe Beilstein: Handbuch der Organischen Chemie.
- [10] Siehe D'Ans-Lax: Taschenbuch für Chemiker und Physiker.

#### Ein polyfunktioneller, chiraler, makrocyclischer Polyäther aus L-(+)-Weinsäure

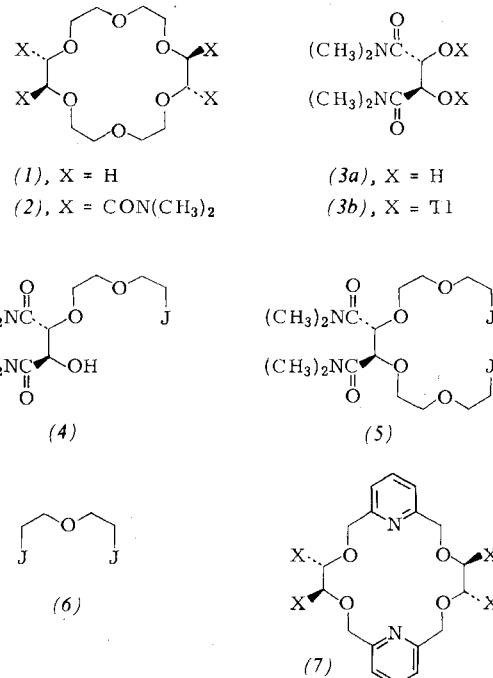
Von Jean-Marc Girodeau, Jean-Marie Lehn und Jean-Pierre Sauvage<sup>[\*]</sup>

Makropolycyclische Systeme sind für viele Gebiete der Chemie von Interesse<sup>[1–3]</sup>. Makrocyclische Polyäther des „Kronen“-Typs (1) bilden mit Ammoniumsalzen wie auch mit Metallsalzen Komplexe<sup>[3]</sup>. Auch chirale makropolycyclische Systeme sind synthetisiert worden<sup>[4, 5]</sup>; funktionalisierten Kronenäthern mit der Binaphthyl-Gruppe ist die „Erkennung“ chiraler Ammoniumsalze möglich<sup>[4]</sup>.

Um die „Kronen“-Einheit (1) als Baustein für makropolycyclische Mesomoleküle<sup>[2]</sup> verwenden zu können, müssen funktionelle Gruppen an der Peripherie des Makrocyclus eingeführt werden, wenn möglich mit Kontrolle der Stereochemie und der Chiralität. Wir beschreiben hier eine einfache Synthese des chiralen Kronenäthers 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure-tetrakis(*N,N*-dimethylamid) (2), der vier Carboxamidgruppen enthält<sup>[6]</sup>.

[\*] J. M. Girodeau, Prof. Dr. J. M. Lehn und Dr. J. P. Sauvage  
Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4 rue Blaise Pascal  
F-67 Strasbourg (Frankreich). ERA 265 du C.N.R.S.

Weinsäure mit ihren vier funktionellen Gruppen, die in optisch aktiver Form sehr gut zugänglich ist, schien ein vielversprechendes Ausgangsmaterial zu sein, sofern es gelänge, sie durch Alkylierung der Hydroxylgruppen in einen Makrocyclus einzugliedern. Wir haben eine neue Methode<sup>[7]</sup> angewendet, um das System (2) zu erhalten: die Ätherbildung durch Alkylierung von Thallium(i)-alkoholaten.



Die Ausgangsmaterialien sind leicht zugänglich: L-(+)-Weinsäure-bis(*N,N*-dimethylamid) (3a)<sup>[8]</sup>, das Dijodid (6) sowie Thallium(i)-äthanolat. Die Einheiten (3) und (6) können auf verschiedene Weise gekoppelt werden: a)  $2 \times (3)$  mit  $2 \times (6)$ ; b) (3) mit (5); c) (4) mit (4). Die Umsetzung des Dithalliumsalzes (3b) [aus (3a) +  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  in wasserfreiem DMF] mit (6) in fünflachem Überschuß (95°C; unter Stickstoff; 3 h) ergibt ein Gemisch von (4) und (5), das leicht durch Lösungsmittelverteilung und Filtration über Aluminiumoxid trennbar ist. Der Anteil an (4) und (5) läßt sich durch die Reaktionsbedingungen ändern.

Bei Zugabe von zwei Äquivalenten  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  (2.9 ml) zu einer Lösung von (3a) (4.1 g) und (6) (6.55 g) in wasserfreiem DMF (400 ml) bei 90°C unter kräftigem Rühren fällt (3b) aus, das dann mit (6) reagiert. Dabei bildet sich schnell ein orangefarbener Niederschlag von  $\text{TiI}_3$ . Nach 90 min wird die Mischung abgekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst und über Aluminiumoxid filtriert. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Heptan erhält man (2) in 20% Ausbeute (1.1 g,  $F_p = 186^\circ\text{C}$ ). Die Umsetzung von (4) (1 Äq.) mit  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  (1 Äq.) nach demselben Verfahren sowie die Reaktion von (5) (1 Äq.), (3a) (1 Äq.) und  $\text{TiOC}_2\text{H}_5$  (2 Äq.) ergeben (2) in 30% Ausbeute.

Die analytischen Daten und die Spektren ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR; MS) der beschriebenen Substanz stehen mit der Struktur (2) im Einklang. Erwartungsgemäß<sup>[3]</sup> bildet (2) 1:1-Kationenkomplexe mit  $\text{KJ}$ ,  $\text{NaJ}$ ,  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  und  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (NMR-Beobachtung). Die Stabilitätskonstante des  $\text{K}^+$ -Komplexes ( $K_s = 35$  in Wasser bei 25°C) ist mit denjenigen verwandter Makrocyclen vergleichbar<sup>[3]</sup>. Die optische Drehung wird durch die Komplexbildung stark beeinflußt:  $[\alpha]_D^{25} = +108^\circ$  (2),  $+33.5^\circ$  ( $\text{NaJ}$ -Komplex),  $+69^\circ$  ( $\text{KJ}$ -Komplex),  $+76^\circ$  ( $\text{RbJ}$ -Komplex),  $+50^\circ$  ( $\text{NH}_4\text{J}$ -Komplex) ( $c = 1.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ).