

Titanetrachlorid in der organischen Synthese

Von Teruaki Mukaiyama^[*]

Neue synthetische
Methoden (21)

Titanetrachlorid kann zahlreiche organische Reaktionen beschleunigen. Auf Umwandlungen funktioneller Gruppen mit $TiCl_4$ beruhen vorteilhafte Synthesen z. B. von Allylsulfiden, Amiden, Enaminen und Ketonen. Hervorzuheben ist außerdem die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung mit $TiCl_4$, die die Synthese von Hydroxyketonen und Carbonylverbindungen vom Typ der Michael-Addukte ermöglicht. In situ reduziertes $TiCl_4$ eignet sich u. a. zur Reduktion von Chlorarenen oder zur Verknüpfung zweier Aldehydmoleküle zum Alken.

1. Einleitung

Seit vor etwa einem Jahrzehnt starke Basen wie Alkyllithium und Kaliumhydrid Eingang in die organischen Laboratorien fanden, wurden Carbanionen aus vielerlei Verbindungen zugänglich; für die Synthese ergaben sich daraus völlig neue Aspekte. Aufgrund ihrer zahlreichen interessanten Reaktionen werden zum Beispiel schwefelhaltige Carbanionen und das Ethylacetacet-Dianion vielfach verwendet.

Neben der Weiterentwicklung der in basischem Milieu ablaufenden Reaktionen erscheint es wichtig, auch die Möglichkeiten für Umsetzungen im Sauren zu erkunden. Neue Synthesewege könnten sich zum Beispiel eröffnen, wenn sich aktive Elektrophile mit Hilfe von Säuren gewinnen ließen; Methoden auf dieser Basis wären eine willkommene Ergänzung und könnten bei der Darstellung komplexer Moleküle von großem Nutzen sein.

Unter diesem Gesichtspunkt wurde in unserem Laboratorium die Beschleunigung organischer Reaktionen durch Lewis-Säuren erneut überprüft; Titanetrachlorid erwies sich dabei als ein für synthetische Zwecke geeignetes Reagens. Die Anwendung niedervalenter Titanverbindungen hat ja bereits bemerkenswerte Erfolge auf dem Gebiet der Polymerchemie gebracht; für die Olefinpolymerisation nach Ziegler und Natta gelten diese Verbindungen als unverzichtbar. Obwohl Titanverbindungen als einzigartige Agentien angesehen werden, fehlen bisher systematische Untersuchungen. Titanetraalkoxide wurden als Umesterungskatalysatoren benutzt^[1], Titanetrachlorid mehrfach für Dehydratisierungen verwendet^[2].

Dieser Aufsatz beschreibt Fortschritte auf dem Gebiet der Synthesen mit Titanetrachlorid, hauptsächlich neuere Ergebnisse unserer Arbeiten zu drei Themen: 1. Umwandlungen organischer funktioneller Gruppen durch Titanetrachlorid, 2. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung mit Titanetrachlorid sowie 3. Synthesereaktionen unter Verwendung von niedervalenten, aus Titanetrachlorid in situ erzeugten Titanverbindungen.

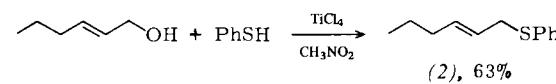
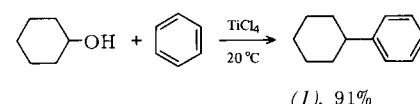
2. Umwandlungen organischer funktioneller Gruppen mit Titanetrachlorid

Titanetrachlorid ist als typische Lewis-Säure bekannt; es hat eine starke Affinität zu organischen Sauerstoffverbindungen. Hinzu kommt eine stark wasserabspaltende Wirkung;

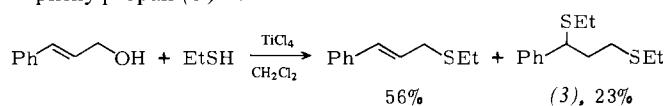
diese Eigenschaften bilden offensichtlich gemeinsam die Ursache für die im folgenden beschriebenen Umwandlungen funktioneller Gruppen.

Kondensationen von Alkoholen mit aromatischen Verbindungen oder Thiolen laufen in Gegenwart von $TiCl_4$ rasch ab. Zum Beispiel erhält man Cyclohexylbenzol (1) durch Behandeln von Cyclohexanol in Benzol mit $TiCl_4$ in 91 % Ausbeute^[3].

Ähnlich wird ein Allylphenylsulfid, das wichtige Zwischenprodukt (2), durch Umsetzung von 2-Hexen-1-ol mit Thiophenol bei Gegenwart von $TiCl_4$ in Nitromethan erhalten^[3].

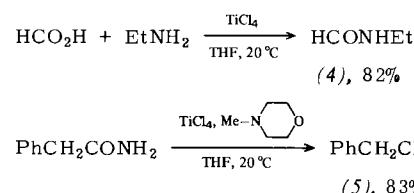


Verwendet man Dichlormethan als Lösungsmittel bei der Darstellung von Allylsulfiden, so bilden sich in einer Nebenreaktion (Addition von Thiol an die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung) Bis(alkylsulfide), z. B. 1,3-Bis(ethylthio)-1-phenylpropan (3)^[3].



$TiCl_4$ begünstigt demnach die Addition des Thiols an das Alken; Einzelheiten der Addition von Thiolen an andere Alkene werden später besprochen.

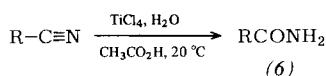
Als wasserabspaltendes Reagens wird $TiCl_4$ bei der Synthese von Amiden (4) aus Carbonsäuren und Aminen^[2a] sowie bei der Überführung primärer Amide in Nitrile (5)^[2b] verwendet.



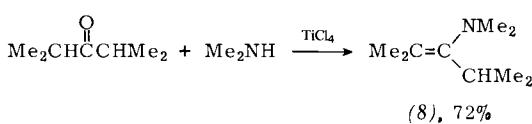
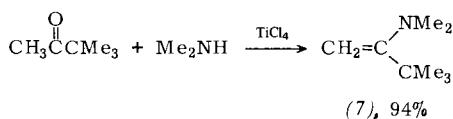
Im Gegensatz zur Umwandlung von Phenylacetamid in das Nitril (5) lassen sich einige Nitrile in Essigsäure in Gegenwart von $TiCl_4$ zu den Amiden (6) hydrolysieren; Carbonsäuren in nachweisbaren Mengen treten dabei nicht auf^[4]. Die Ausbeute der Hydrolyse von Benzonitril ($R = Ph$) oder Pivalonitril ($R = t\text{-}Bu$) kann man auf 64 bzw. 87 % steigern, wenn

[*] Prof. Dr. T. Mukaiyama
Department of Chemistry, Faculty of Science
University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)

man in sehr konzentrierten Lösungen arbeitet. Butyramid ($R = n\text{-Pr}$) und Isobutyramid ($R = i\text{-Pr}$) entstehen in 88 bzw. 65 % Ausbeute.



Ketone werden mit stöchiometrischen Mengen TiCl_4 und sekundären Aminen rasch zu den Enaminen umgesetzt, z. B. zu (7) und (8); es lassen sich sowohl stark gehinderte als auch normale Enamine darstellen^[2c]. Ein Vergleich mit anderen Metallhalogeniden hinsichtlich der Enaminbildung zeigt, daß auch AlCl_3 , SnCl_4 , FeCl_3 und AsCl_3 wirksam sind, doch wird TiCl_4 von keinem dieser Mittel übertroffen.



Auf ähnlichem Weg gelingt eine bequeme Synthese von Vinylsulfiden vom Typ (9) direkt aus Carbonylverbindungen^[5]. An direkten Methoden war lediglich die Eliminierung von Thiolen aus Thioacetalen durch saure Katalyse und die Wasserabspaltung aus gehinderten Thiohalbacetalen bekannt. Die Ausbeute an Vinylsulfid bei der Reaktion mit TiCl_4 (Tabelle 1) hängt stark von den Bedingungen ab, besonders von der Reihenfolge der Reagenszugabe (Keton, Thiol, TiCl_4 und Triethylamin). Das beste Ergebnis erhält man beim Zutropfen einer THF-Lösung von Thiol und Triethylamin zur Lösung von TiCl_4 und Keton unter kräftigem Rühren.

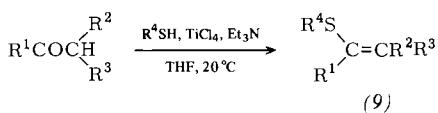
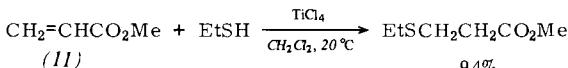
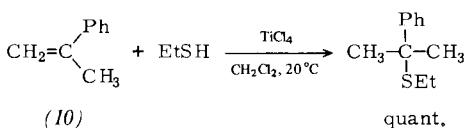


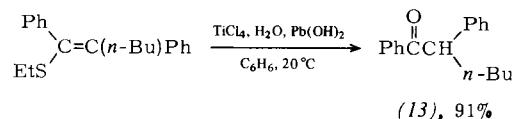
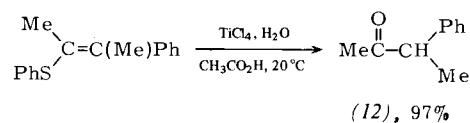
Tabelle 1. Synthese von Vinylsulfiden vom Typ (9).

R^1	R^2	R^3	R^4	Ausb. [%]
Ph	Ph	H	Et	91
Ph	H	Me	Ph	72
PhCH_2	H	Me	Et	87
H	— $(\text{CH}_2)_4$ —		Et	79

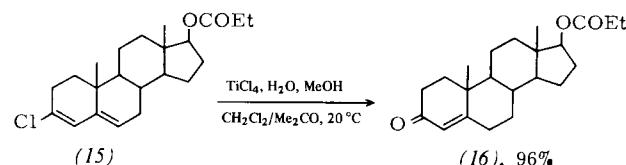
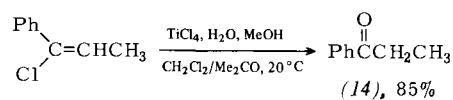
Wie bereits bei der Bildung der Sulfide (2) und (3) aus Alkohol und Thiol erwähnt, aktiviert TiCl_4 nicht nur sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen, sondern auch Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. Dementsprechend lagern sich Thiole bei Gegenwart von TiCl_4 in sehr guter Ausbeute an Alkene an^[6], z. B. an die Alkene (10) und (11).



Die Addition von Thiolen an Alkene läßt annehmen, daß Vinylsulfid durch TiCl_4 auch für eine Umsetzung mit Wasser ausreichend aktiviert wird, so daß sich Ketone bilden können. Normalerweise erfordert die Hydrolyse von Vinylsulfiden drastische Bedingungen; als Ausnahme gilt die von *Corey* et al.^[7] beschriebene Quecksilber(II)-beschleunigte Hydrolyse. Titanetrachlorid besitzt einen starken Einfluß auf die Vinylsulfidhydrolyse; man erhält die Ketone, z. B. (12) und (13), völlig frei von Nebenprodukten unter milden Bedingungen^[8]. Auch 2-Arylvinylsulfide, deren Hydrolyse bei Gegenwart von Hg^{II} erhöhte Temperaturen erfordert, werden bei Raumtemperatur fast quantitativ umgesetzt. Die Ketonausbeute aus Ethyl(vinyl)sulfid steigt bei Anwesenheit von $\text{PbO}/\text{Pb}(\text{OH})_2$ zum Absangen des gebildeten Ethanthsols; bei Phenyl(vinyl)sulfid ist ein solcher Zusatz wirkungslos.



Vinylchloridderivate werden bei organischen Synthesen als willkommene Carbonyläquivalente verwendet; ein Problem ist hier stets die Hydrolyse, die drastische Bedingungen erfordert, z. B. das Arbeiten in konzentrierter Schwefelsäure oder in einer Mischung aus Schwefel- und Eisessigsäure^[9]. Ähnlich wie Vinylsulfide werden Vinylchloride leicht bei Verwendung von TiCl_4 und wäßrigem Methanol hydrolysiert. Man arbeitet



in Dichlormethan/Aceton; die Ketone entstehen in ausgezeichneter Ausbeute^[10]. Beispielsweise läßt sich das Chlorsteroid (15) bei Raumtemperatur schonend in Testosteronpropionat (16) überführen, ohne daß die Esterfunktion hydrolysiert wird.

3. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung mit Titanetrachlorid

3.1. Synthese von β -Hydroxyketonen und verwandte Reaktionen

Die Aldolkondensation gilt seit langem als eines der vielseitigsten synthetischen Werkzeuge in der organischen Chemie. Die Reaktion wird normalerweise im Alkalischen durchgeführt, wobei als Nebenprodukte stets Dimere, Polymere, Selbstkondensationsprodukte oder α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen auftreten. Diese unerwünschten Nebenreaktionen beschränken oft die Anwendungsmöglichkeiten dieser im

übrigen so leistungsfähigen Methode. Diese Schwierigkeiten lassen sich durch spezielle Synthesemethoden im basischen Milieu überwinden, indem man nach *Wittig* et al.^[11] Lithiumderivate von Iminen oder nach *Corey* et al.^[12] Lithiumderivate von Hydrazonen einsetzt. *Stork* et al.^[13] sowie *House* et al.^[14] beschrieben die selektive Bildung von Lithiumenolaten, die in Gegenwart von Metallsalzen unter fast neutralen Bedingungen zu gemischten Aldolen reagieren. In unserem Laboratorium gelang die Synthese gemischter Aldole im Neutralen unter Verwendung von Vinyloxyboran^[15].

Die starke Aktivierung von Carbonylgruppen durch $TiCl_4$ ließ erwarten, Silylenolether vom Typ (17) könnten sich mit Carbonylverbindungen zu Trimethylsilylchlorid und dem Titansalz des aldolartigen Produkts umsetzen. In diesem Fall würde die unerwünschte Dissoziation des Adduktes durch die Bildung eines stabilen Chelates (18) verhindert, und man erhielte durch dessen Hydrolyse das gewünschte β -Hydroxyketon (19).

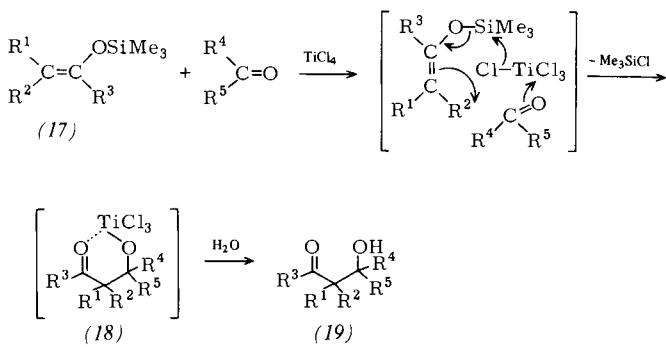


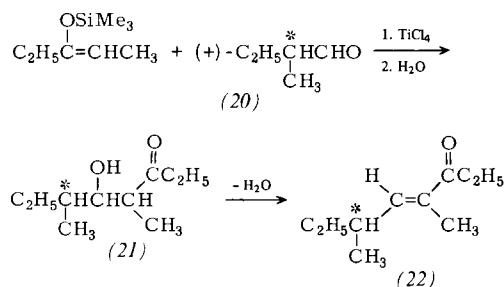
Tabelle 2. Synthese von β -Hydroxyketonen vom Typ (19).

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	T [°C]	Ausb. [%]
a	H	Ph	Me	$PhCH_2CH_2$	H	-78	95
b	H	$-(CH_2)_3-$		$PhCH_2CH_2$	H	-78	95
c	H	H	Ph	Me	Me	20	73
d	H	$-(CH_2)_4-$		$i-Pr$	H	-78	92

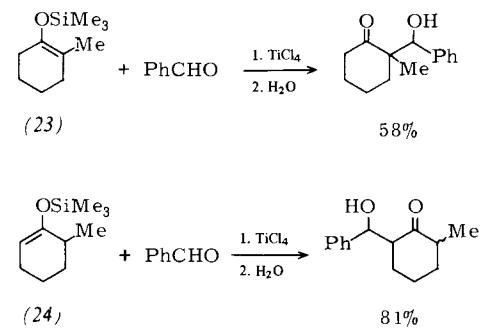
Die Umsetzung der Silylenolether (17) mit stöchiometrischen Mengen Keton oder Aldehyd und $TiCl_4$ in Dichlormethan führt tatsächlich in ausgezeichneter Ausbeute selektiv zum aldolartigen Produkt (19); Selbstkondensationsprodukte entstehen nicht^[16]. Bei Aldehyden läuft die Reaktion selbst bei -78°C ab, Ketone benötigen 0°C bis Raumtemperatur (Tabelle 2).

Die Synthese von β -Hydroxyketonen gelingt auch mit anderen Verbindungen, darunter $SnCl_4$ und $BF_3 \cdot OEt_2$, jedoch übertrifft $TiCl_4$ diese beiden Agentien hinsichtlich der Ausbeute ganz erheblich.

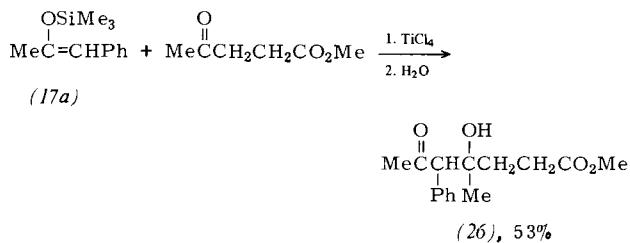
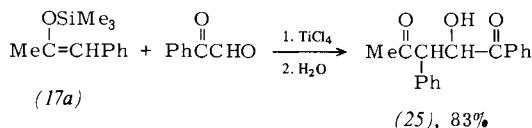
(+)-Manicon (22), eines der Alarmpheromone, lässt sich über das β -Hydroxyketon (21) leicht aus (+)-1-Methylbutanal (20) darstellen^[17].



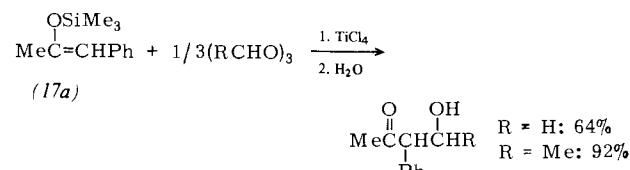
Die Regiospezifität der hier besprochenen Synthesen lässt sich anhand der Umsetzungen zweier strukturisomerer Silylenolether, 1-Methyl-2-trimethylsilyloxy-1-cyclohexen (23) und 6-Methyl-1-trimethylsilyloxy-1-cyclohexen (24), demonstrieren^[16b]. (23) ergibt mit Benzaldehyd zwei stereoisomere 2-(α -Hydroxybenzyl)-2-methyl-1-cyclohexanone, (24) führt demgegenüber mit Benzaldehyd zu vier stereoisomeren 2-(α -Hydroxybenzyl)-6-methyl-1-cyclohexanonen. Demnach verläuft die Addition an der Doppelbindung des Silylenolethers offenbar regiospezifisch.



Eine starke Selektivität der Reaktion zeigt sich auch, sobald im Molekül Aldehyd- oder Keton- und Ester-Carbonylgruppen zur Verfügung stehen. Behandelt man Phenylglyoxal bei -78°C mit dem Silylenolether (17a), so entsteht ausschließlich das α -Hydroxy- γ -diketon (25); das Produkt einer Addition an die Keto-Carbonylgruppe ist nicht nachweisbar. Ebenso ergibt die Reaktion des Methyllävulinats mit (17a) bei Raumtemperatur ausschließlich den 4-Hydroxy-6-oxoester (26)^[16b].



Bei Kondensationsreaktionen von Ketonen mit Formaldehyd bilden sich allgemein nicht nur Verbindungen mit einer CH_2OH -Gruppe, sondern auch unsymmetrische Bis- und Poly(hydroxymethyl)verbindungen, und es ist schwierig, das Mono(hydroxymethyl)derivat nebenproduktfrei zu erhalten. Ausschließlich das 1:1-Addukt lässt sich in guter Ausbeute darstellen,



len, wenn man Silylenolether wie (17a) mit 1,3,5-Trioxan oder Paraldehyd bei Gegenwart von $TiCl_4$ umsetzt^[16b].

Trimethylsilylenolether reagieren bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von $TiCl_4$ auch mit Acetalen und mit Methylorthoformiat zu β -Alkoxyketonen bzw. β -Oxoacetalen (Tabelle 3)^[18]. Aus Methylorthoformiat wurde nur das β -Oxoacetal erhalten; das β -Alkoxy- δ -diketon, das sich erst bei nochmaliger Umsetzung mit Silylenolether bildet, wurde nicht isoliert.

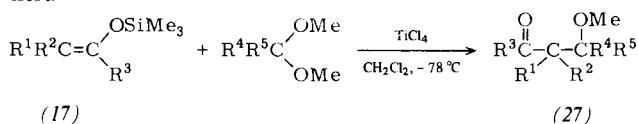


Tabelle 3. Synthese von β -Methoxyketonen und -acetalen vom Typ (27).

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausb. [%]
H	H	Ph	NCCH ₂ CH ₂	H	60
Ph	H	Me	—(CH ₂) ₅ —		91
H	—(CH ₂) ₄ —		H	OMe	71

Substituierte Furane (29) sind über die $TiCl_4$ -beschleunigte Umsetzung von α -Halogenacetalen mit Silylenolethern ebenfalls gut zugänglich^[19]. Insbesondere lassen sich die aus α -Bromacetalen und Silylenolether darstellbaren β -Alkoxy- γ -bromketone (28) in siedendem Toluol leicht in die Furane (29) überführen (Tabelle 4).

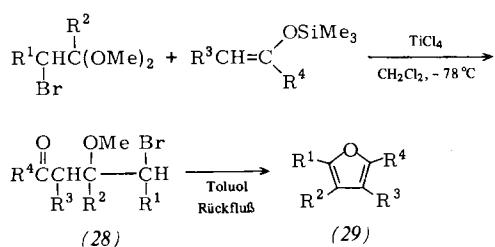
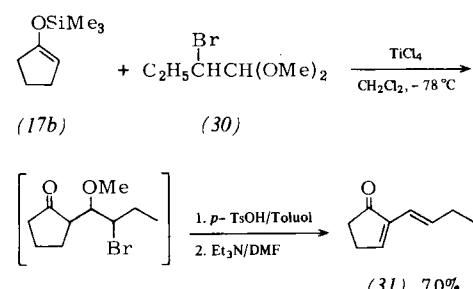


Tabelle 4. Synthese von Furanderivaten (29).

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. [%]
H	H	Ph	Me	69
n-Bu	H	H	t-Bu	71
Et	H	Ph	Me	82
—(CH ₂) ₄ —		H	Ph	77

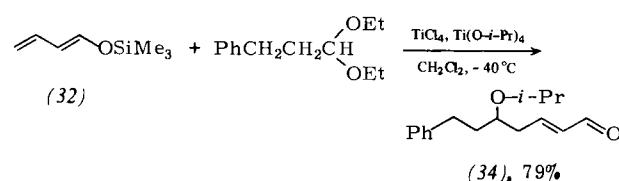
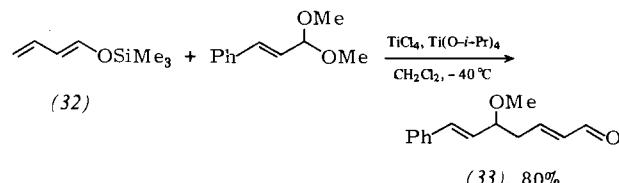
Viele der bisherigen Furansynthesen erfordern mehrere Reaktionsschritte, und die Ausbeuten sind nicht immer befriedigend. Nunmehr steht eine allgemein anwendbare Synthese für substituierte Furane zur Verfügung.

Keine Furane, sondern Cyclopentenonderivate wie (31) entstehen in guter Ausbeute beim Erhitzen von *p*-Toluolsulfon-

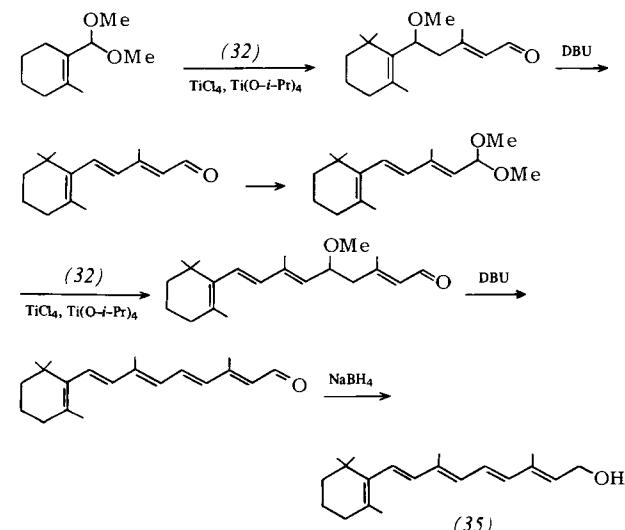


säure mit 2-(1-Alkoxy-2-bromalkyl)cyclopentanonen, die aus dem Silylenolether (17b) und Acetalen (30) dargestellt werden können^[20].

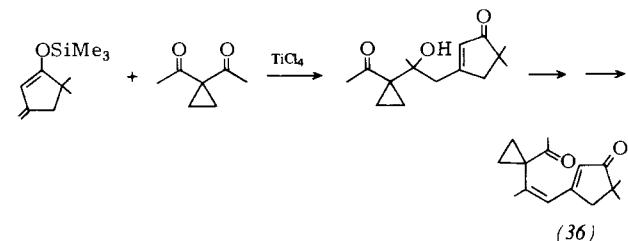
δ -Alkoxy- α , β -ungesättigte Aldehyde wie (33) und (34), wegen ihrer Polyfunktionalität wertvolle synthetische Zwischenprodukte, lassen sich in guten Ausbeuten aus Dienyloxysilanen wie (32) und Acetalen gewinnen^[21]. Mit $TiCl_4$ allein entstehen aus Acetalen und (32) – darstellbar aus Crotonaldehyd oder Dimethylacrolein mit Chlortrimethylsilan – nur Polymere. Die gewünschten Aldehyde vom Typ (33) und (34) erhält man dagegen in guter Ausbeute durch Behandeln der Acetale mit dem Silan (32) bei $-40^\circ C$ bei Gegenwart eines Gemisches aus $TiCl_4$ und $Ti[O-CH(CH_3)_2]_4$. Offenbar werden unter diesen Bedingungen unerwünschte Nebenreaktionen unterdrückt.



Ein ähnliches Verfahren zur Darstellung von Polyanacetalen beschreiben Krasnaya et al.; sie verwenden 1-Ethoxyisopren und $ZnCl_2$. Die Reaktion verläuft allerdings nicht so glatt, und das gewünschte Produkt entsteht in geringerer Ausbeute^[22].

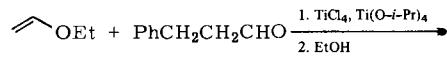


Die δ -alkoxy- α , β -ungesättigten Aldehyde vom Typ (33) und (34) lassen sich durch Abspaltung von Alkohol leicht in die Polyanaldehyde überführen. Hierfür eignet sich eine Behandlung mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en oder 1,5-

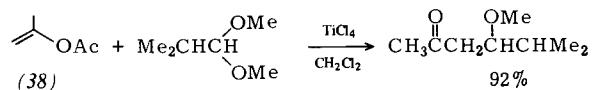
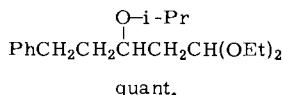


Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) bei Anwesenheit von Molekularsieb 3 Å oder 4 Å^[23]. Die Synthesen einiger Naturstoffe wie Vitamin A (35)^[24a], Variotin^[24b] oder Hypacron (36)^[25] sind mit Dienyloxysilanen einfach auszuführen.

In ähnlicher Weise lassen sich auch Enolether^[26] und Enol-ester^[27] als Nucleophile zu Aldolreaktionen verwenden. Ethyl-vinyl-ether (37) oder Isopropenylacetat (38) ergeben mit einem Acetal oder Aldehyd bei Gegenwart von TiCl_4 oder einer Mischung aus TiCl_4 mit $\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ das Additionsprodukt in guter Ausbeute.



(37)



Auch Diketen (39) eignet sich anstelle von Silylenolethern oder Isopropenylacetat als Nucleophil bei der TiCl_4 -beschleunigten Reaktion. Kucherov et al. beschreiben die Bildung von α -(1-Ethoxyethyl)acetoacetat aus Diketen und Acetaldehyddiethylacetal bei Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als Lewis-Säure^[28]. Im Gegensatz hierzu entstehen aus Diketen und Acetalen bei -78°C oder in Dichlormethan bei -20°C ausschließlich δ -Alkoxy- β -oxoester vom Typ (40) (Tabelle 5), während α -(1-Alkoxyalkyl)acetoacetat nicht isoliert werden konnte^[29].

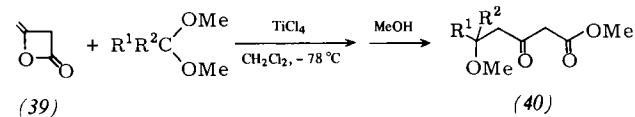
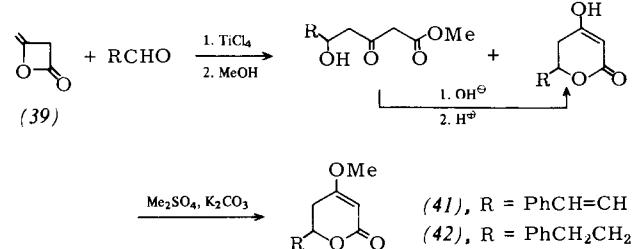


Tabelle 5. Synthese von δ -Methoxy- β -oxocarbonsäureestern vom Typ (40).

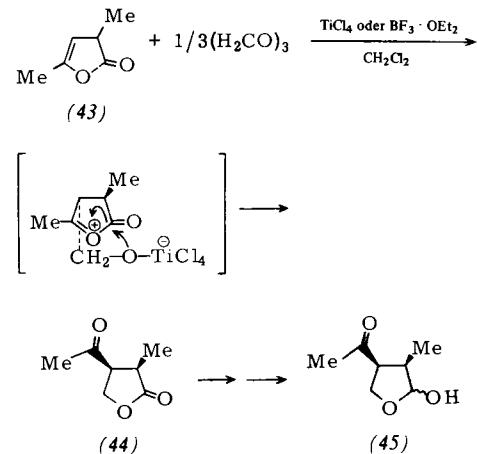
R^1	R^2	Ausb. [%]
<i>i</i> -Pr	H	77
PhCH_2CH_2	Me	87
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2$	Me	76
H	OMe	68

Die Möglichkeit, δ -Hydroxy- β -oxoester und Dihydropyrone mit der TiCl_4 -Methode aus Diketen und Aldehyden bei -78°C darzustellen, wurde zur Synthese von Kawain (41) und Dihydrokawain (42) ausgenutzt^[30].

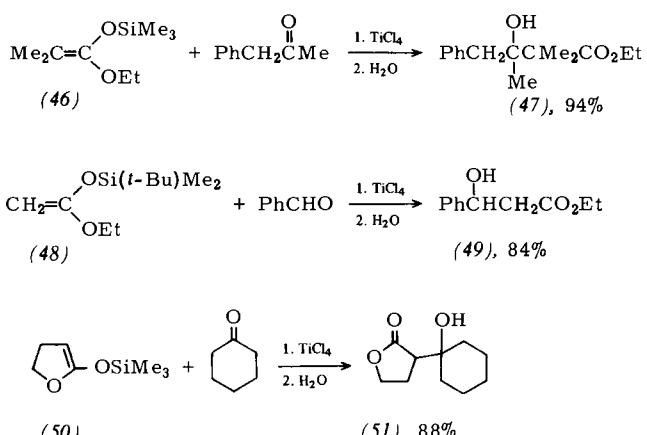


Zur Einführung der $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ Gruppierung in Carbonylverbindungen hat sich das Dianion des Acetessigesters bewährt. Während diese Umsetzung im Basischen abläuft, lässt sich die Gruppierung mit Diketen und TiCl_4 mit guter Ausbeute auch im Sauren einbauen.

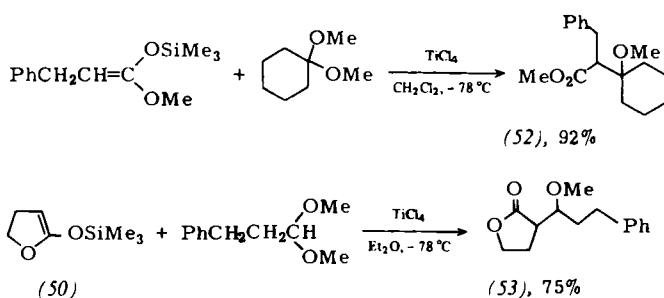
2-Methyl- β -angelicalacton (43), ein Enolacetat, setzt sich mit Trioxan bei Gegenwart von TiCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu β -Acetyl- α -methyl- γ -butyrolacton (*cis*:*trans* = 85:15) mit einer Ausbeute von 73 % um^[31]. Die bevorzugte Bildung des *cis*-Isomers könnte auf dem sterischen Effekt der Methylgruppen des Angelicalactons beruhen. Dieses *cis*-Lacton (44) war Ausgangsstoff zur Herstellung von Antibiotika wie Botryodiplodin (45)^[32].



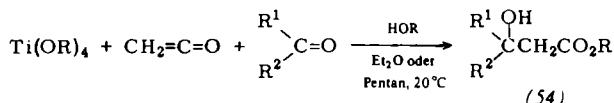
Auch die Synthese von β -Hydroxycarbonsäureestern wie (47), (49) und (51) gelingt durch TiCl_4 -begünstigte Reaktionen der Ketenalkyl(trialkylsilyl)acetale (46), (48) bzw. (50) mit Carbonylverbindungen^[33]. Die zur Darstellung derartiger Ester gewöhnlich benutzte Reformatsky-Reaktion erfordert recht drastische Bedingungen; als Nebenprodukt entsteht oft der α,β -ungesättigte Ester. Kürzlich wurde von mehreren Arbeitskreisen über die Synthese von β -Hydroxycarbonsäureestern mit α -metallierten Carbonsäureestern berichtet. Außerdem wurde in unserem Laboratorium gefunden, daß β -Hydroxycarbonsäureester in neutralem Medium in hoher Ausbeute durch Umsetzung eines Vinylxyborans mit Carbonylverbindungen entstehen^[15]. Bei der TiCl_4 -begünstigten Reaktion im Sauren können die β -Hydroxycarbonsäureester in ausgezeichneter Ausbeute und ohne Bildung α,β -ungesättigter Ester hergestellt werden. Bemerkenswert ist die Synthese von β -(1-Hydroxyalkyl)- γ -butyrolactonen, z. B. (51).



β -Alkoxykarbonsäureester wie (52) und Lactone wie (53) sind ebenfalls in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Ketenalkyl(trialkylsilyl)acetalen mit Aldehyd- oder Ketonacetalen bei Gegenwart von TiCl_4 unter milden Bedingungen zugänglich^[34].



Die Darstellung von β -Hydroxycarbonsäureestern aus Titanetetraalkoxid, Keten und Ketonen beschrieben *Vuitel* et al.^[35]. Bei Aldehyden entsteht neben dem normalen Produkt

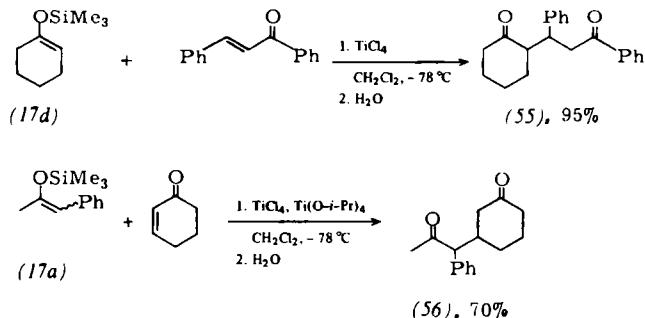


(54) allerdings ein erheblicher Anteil an Hydroxydicarbonsäurediester.

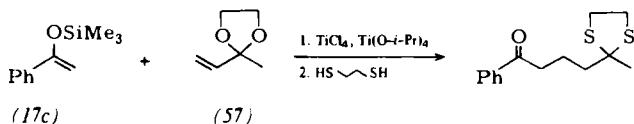
3.2. Michael-Addition

Die durch TiCl_4 beschleunigte Reaktion α,β -ungesättigter Ketone mit Silylenolethern vom Typ (17) führt in recht guter Ausbeute zu 1,5-Dicarbonylverbindungen (Michael-Addukten), z. B. (55) und (56), anstelle von aldolartigen Produkten^[36].

Die Michael-Reaktion zwischen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Ketonen wird üblicherweise in basischem Milieu ausgeführt. Die entstehenden 1,5-Dicarbonylverbindungen neigen häufig zu Folgereaktionen; eine weitere Begleiterscheinung ist die Selbstkondensation des Ausgangsmaterials. Mit TiCl_4 dagegen verläuft die Michael-Reaktion unter sehr milden Bedingungen (-78°C), wobei die Nebenreaktionen weitgehend unterdrückt werden, so daß die 1,5-Dicarbonylverbindungen in guten Ausbeuten anfallen. Wenn gegen TiCl_4 empfindliche Reaktionspartner wie Isopropenyl-trimethylsilyl-ether, 2-Cyclohexen-1-on oder Isopropenyl-methyl-keton umgesetzt werden sollen, muß die Reaktion bei Anwesenheit von $\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ neben dem TiCl_4 ausgeführt werden.

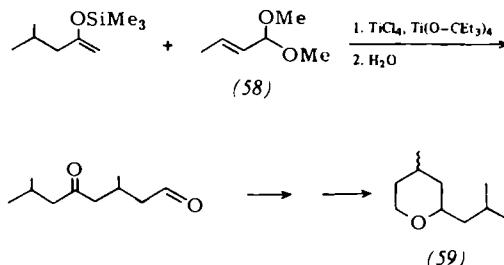


Die Verwendung einer Mischung aus TiCl_4 und $\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ ermöglicht auch die Michael-Reaktion von α,β -

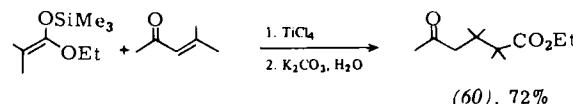


ungesättigten Acetalen wie (57) mit Silylenolethern; die Umsetzung des Reaktionsgemisches mit Ethandithiol ergibt dann die δ -Oxothioacetale^[36b].

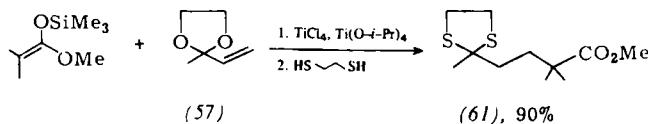
Beim Crotonaldehyddimethylacetal (58) führt die Reaktion mit Silylenolether bei Gegenwart von $\text{TiCl}_4/\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ nicht zum Michael-Addukt, sondern es entsteht ein β -Alkoxyketon. In solchen Fällen behandelt man das Acetal vor Zugabe des Silylenolethers mit TiCl_4 und $\text{Ti}(\text{O}-\text{CET}_3)_4$, um mindestens eine der Methoxygruppen gegen die voluminöse Et_3CO -Gruppe auszutauschen und so eine sterische Hinderung im Bereich der Acetalgruppierung herbeizuführen. Nach dieser Vorbehandlung bildet sich mit Silylenolether fast ausschließlich das Michael-Addukt. Auf diese Weise läßt sich das Dihydronosenoxid (59) einfach darstellen^[36b].



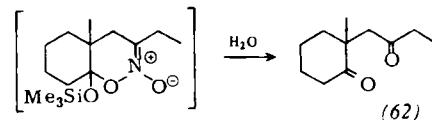
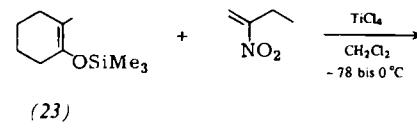
Ketenalkyl(trimethylsilyl)acetale reagieren bei Gegenwart von TiCl_4 und gegebenenfalls $\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ auch mit α,β -ungesättigten Ketonen oder ihren Acetalen zu den Michael-Produkten, δ -Oxocarbonsäureestern (60), die in guten Ausbeuten entstehen^[37].



Ethylenthioacetal (61) entstehen durch Behandeln von Ketenalkyl(trialkylsilyl)acetalen mit Acetalen α,β -ungesättigter Ketone (57) bei Anwesenheit von TiCl_4 und $\text{Ti}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_4$ und anschließende Umsetzung mit Ethandithiol^[37].



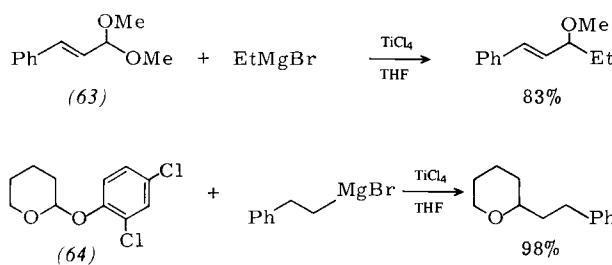
Yoshikoshi et al. beschrieben, daß ähnlich auch die Michael-Reaktion von Nitroolefinen mit Silylenolethern abläuft; das mit TiCl_4 oder SnCl_4 gebildete Reaktionsprodukt ließ sich ohne vorherige Isolierung leicht zum 1,4-Diketon (62) hydrolyseren. Die hohe Regiospezifität, die sich in der ausschließ-



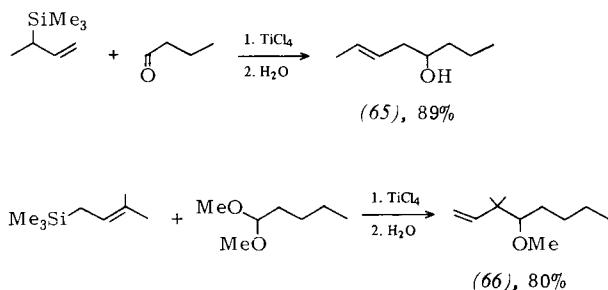
lichen Bildung der 1,4-Diketone zeigt, deutet darauf hin, daß sich die Doppelbindung im Silylenolether während der Reaktion nicht verschiebt^[38].

3.3. Andere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen

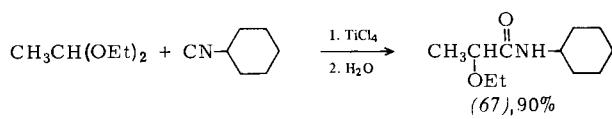
Mit TiCl_4 lassen sich Acetale durch Grignard-Verbindungen alkylieren. Während Acetale α,β -ungesättigter Aldehyde wie (63) glatt reagieren, findet mit Acetalen aliphatischer Aldehyde und Ketone keinerlei Umsetzung statt. Man kann die Alkylierungsprodukte in guten Ausbeuten auch in diesen Fällen erhalten, wenn man anstelle der erwähnten Acetale gemischte Acetale einsetzt, vornehmlich Alkyl-(2,4-dichlorphenyl)acetale wie (64)^[39].



Als weitere Alkylierung beschreiben *Sakurai* et al. die Umsetzung von Carbonylverbindungen oder Acetalen mit Alkylsilanen bei Gegenwart von TiCl_4 , die zu β,γ -ungesättigten Alkoholen und Ethern wie (65) und (66) führt. Der synthetische Wert dieser Reaktion liegt in der regiospezifischen Umwandlung der Allylfunktion in eine Carbonyl- oder eine Acetalgruppe, wobei ausschließlich die γ -Position der Allylsilane angegriffen wird^[40].



Komplexe aus Acetal und TiCl_4 reagieren bei -70°C sofort mit Isocyaniden, wobei α -Alkoxykarbonsäureamide wie (67) in besserer Ausbeute als bei der Passerini-Reaktion entstehen^[41].



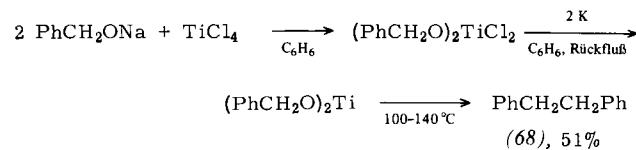
Sato et al. wiesen auf den bemerkenswerten Einfluß von TiCl_4 auf die photochemische Reaktion α,β -ungesättigter Ketone mit Methanol hin, die je nach Versuchsbedingungen in zwei Richtungen laufen kann: a) Ringschluß zum Dihydrofuran und b) Austausch der Carbonylfunktion durch eine Dimethoxymethylgruppe^[42]. In beiden Fällen wird zusätzlich ein Kohlenstoffatom eingeführt.

4. Synthesen mit *in situ* reduziertem Titantrachlorid

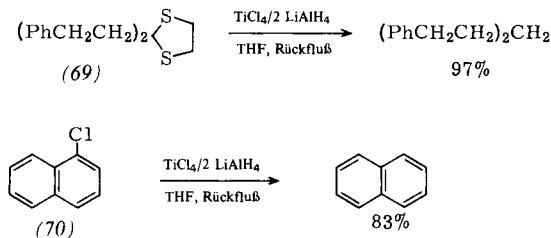
In diesem Abschnitt soll versucht werden, eine Übersicht über die synthetisch interessanten Reaktionen niedervalenter Titanverbindungen zu geben, die aus TiCl_4 mit Reduktionsmit-

teln erhältlich sind. Die Reaktionen von TiCl_3 werden nicht berücksichtigt (Übersichtsaufsatze siehe^[43]).

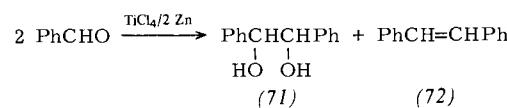
Die bahnbrechenden Arbeiten von *van Tamelen* über reduktive Verknüpfungen von Allyl- und Benzylalkoholen zu Kohlenwasserstoffen wie (68)^[44] zeigten faszinierende Möglichkeiten für organische Synthesen unter Verwendung niedervalenter Titanverbindungen.



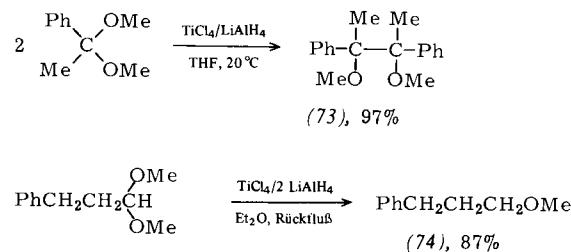
Sulfide und Halogenarene, z. B. (69) und (70), lassen sich mit den aus TiCl_4 und zwei Äquivalenten LiAlH_4 erhaltenen niedervalenten Titanverbindungen leicht und in guter Ausbeute zu den Kohlenwasserstoffen reduzieren^[45].



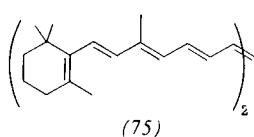
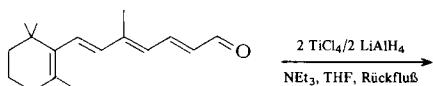
Bei der Behandlung von Aldehyden oder Ketonen mit aus TiCl_4 und Zn erzeugten niedervalenten Titanverbindungen erfolgt die reduktive Kupplung ebenfalls leicht; man erhält je nach den Reaktionsbedingungen das Diol (71) oder das Alken (72) in ausgezeichneter Ausbeute^[46]. In THF bei Raumtemperatur entstehen 98 % (71) und 1 % (72), in siedendem Dioxan 98 % (72) und kein (71).



Verwendet man TiCl_4 zusammen mit LiAlH_4 statt mit Zn , so können durch reduktive Kupplung aus Acetalen aromatischer Aldehyde oder Ketone auch die Diolether (73) dargestellt werden. Setzt man jedoch Acetale aliphatischer Aldehyde oder Ketone mit TiCl_4 und 2 Äquivalenten LiAlH_4 um, so wird eine der Alkoxygruppen abgespalten, und man erhält den Ether, z. B. (74)^[47].



Die Reduktion mit dem $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ -Reagens eignet sich auch zur Darstellung symmetrischer Polyalkene. Bei Gegenwart tertären Amins als Protonenfänger gehen Polyenketone oder -aldehyde mit äquimolaren Mengen $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ leicht in die Polyene über. β -Carotin (75) läßt sich auf diese Weise in guter Ausbeute aus Retinal darstellen^[48].



Ähnliche reduktive Verknüpfungen von Carbonylverbindungen wurden unabhängig auch von *Tylik* et al.^[49] und von *McMurry* et al.^[50] (vgl. ^[43]) beschrieben; dort wurde TiCl_3 zusammen mit Reduktionsmitteln verwendet.

Mit niedervalenten Titanverbindungen wurden auch β -Hydroxysulfide zu Alkenen reduziert, beispielsweise zu Vinylsulfiden, Styrolderivaten und *exo*-Methylenverbindungen. Die aus Carbonylverbindungen mit α -Lithiothioacetalen leicht zugänglichen β -Hydroxythioacetale vom Typ (76) werden mit TiCl_4/Zn bei Gegenwart tertiärer Amine leicht und in guter Ausbeute zu den Vinylsulfiden (77) reduziert (Tabelle 6)^[51]. Da sich wie erwähnt die Vinylsulfide mit TiCl_4 leicht zu Ketonen hydrolysieren lassen, eröffnet die Kombination beider Umsetzungen einen Weg, um zwei Carbonylverbindungen zu einer neuen zusammenzufügen.

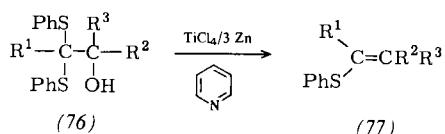
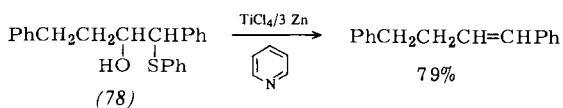


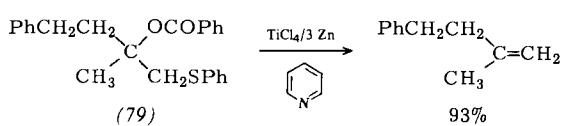
Tabelle 6. Synthese von Vinylsulfiden vom Typ (77).

R^1	R^2	R^3	Ausb. [%]
H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	84
H	Ph	Me	91
H	$-(\text{CH}_2)_5-$		90
$n\text{-Bu}$	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	82

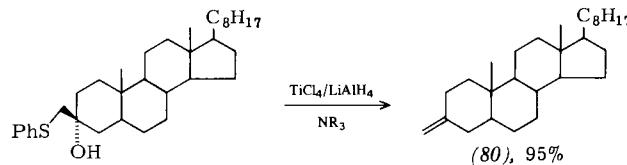
Styrolderivate lassen sich durch Reduktion der β -Hydroxysulfide (78) mit TiCl_4 und Zn darstellen, die ihrerseits aus Aldehyden oder Ketonen und α -Lithiobenzyl-phenyl-sulfiden entstehen^[52].



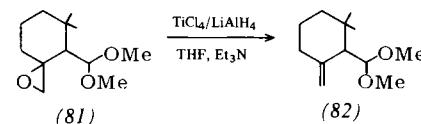
Eine allgemein anwendbare Methode zur Synthese terminaler Alkene aus Ketonen führt über β -Hydroxysulfide, die aus den Ketonen und Phenylthiomethylolithium leicht erhalten werden können. Die reduktive Eliminierung unter Bildung der terminalen Alkene gelingt nach *Coates* et al. in brauchbaren Ausbeuten durch Acylierung der β -Hydroxysulfide und anschließende Reduktion mit Li/NH_3 ^[53]. Diese reduktive Eliminierung lässt sich bereits bei Raumtemperatur ausführen, wenn man (β -Arylthioalkyl)benzoate (79) in Pyridin mit TiCl_4/Zn behandelt^[54].



Mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ als Reduktionsmittel ergibt die Umsetzung von β -Hydroxysulfiden bei Gegenwart von tertiärem Amin direkt und mit hoher Ausbeute die Alkene mit endständiger Doppelbindung; der Benzoylierungsschritt ist nicht erforderlich^[55]. Das Steroidderivat (80) wird in Benzol/Dioxan synthetisiert.



Ein weiterer präparativer Zugang zu terminalen Alkenen geht von Epoxiden aus. Zum Beispiel lässt sich das Epoxyacetal (81) mit $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ in Gegenwart von Triethylamin zum *exo*-Methylenacetal (82) reduzieren^[56].



Die gleiche Reduktion – mit TiCl_3 – beschrieb kürzlich *McMurry*^[57].

Alle erwähnten Alkensynthesen verlaufen als β -Eliminierungen. Mit niedervalenten Titanverbindungen lassen sich außerdem auch reduktive α -Eliminierungen von Polyhalogenverbindungen durchführen. Geminale Dichlorcyclopropane (83)

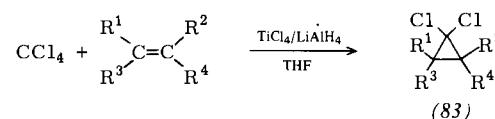


Tabelle 7. Synthese von 1,1-Dichlorcyclopropanderivaten (83).

R^1	R^2	R^3	R^4	Ausb. [%]
$-(\text{CH}_2)_4-$		H	H	79
$-(\text{CH}_2)_6-$		H	H	82
Me	Me	Me	Me	65
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$		H	H	79

entstehen in guter Ausbeute durch Behandeln von Tetrachlor-kohlenstoff und Alken mit einem Reagens aus äquimolaren Mengen TiCl_4 und LiAlH_4 (Tabelle 7)^[58]. Diese Methode empfiehlt sich aufgrund der einfachen Versuchsausführung und der guten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien.

5. Schluß

Titantetrachlorid hat sich zur Beschleunigung von Synthesereaktionen bewährt, und zwar sowohl bei Reaktionen mit stöchiometrischem TiCl_4 -Bedarf als auch beim Einsatz katalytischer Mengen zusammen mit anderen Metallsalzen.

Für die Synthese komplexer Moleküle ist es heute dringend erforderlich, neue Reaktionen auszuloten, die unter milden Bedingungen im neutralen Medium, also ohne Beteiligung von Säuren oder Basen, ablaufen. Bei der Suche nach geeigneten Reaktionen ist es häufig einträglich, die Eigenschaften von Elementen wie Phosphor und Schwefel mit Neigung zu „Oxidations-Reduktions-Kondensationen“ auszunutzen^[59].

Auch die Kombination von Elementen der zweiten Periode könnte ein wichtiges Hilfsmittel zur Entwicklung neuer synthetischer Reaktionen werden.

Einegangen am 28. Dezember 1976 [A 190]
Übersetzt von Dr. Bert Peters, Stuttgart

- [1] Chem. Eng. News 33, 4226 (1955).
[2] a) J. P. Wilson, H. Weingarten, Can. J. Chem. 48, 983 (1971); b) W. Lehnert, W. Künger, Tetrahedron Lett. 1971, 1501; c) W. A. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 213 (1967).
[3] T. Mukaiyama, T. Izawa, unveröffentlichte Ergebnisse.
[4] T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takei, Chem. Lett. 1973, 357.
[5] T. Mukaiyama, K. Saigo, Chem. Lett. 1973, 479.
[6] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, Chem. Lett. 1973, 355.
[7] E. J. Corey, J. I. Shulman, J. Org. Chem. 35, 777 (1970).
[8] T. Mukaiyama, K. Kamio, S. Kobayashi, H. Takei, Bull. Chem. Soc. Jpn. 45, 3723 (1972).
[9] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 (1960); R. Bucourt, J. Tessier, G. Nominé, Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1923; S. Julia, ibid. 1954, 780.
[10] T. Mukaiyama, T. Imamoto, S. Kobayashi, Chem. Lett. 1973, 261, 715.
[11] G. Wittig, H. Reiff, Angew. Chem. 80, 8 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 7 (1968); G. Wittig, A. Hesse, Org. Synth. 50, 66 (1970).
[12] E. J. Corey, D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 3, 11; E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, ibid. 1976, 7.
[13] G. Stork, M. Isobe, J. Am. Chem. Soc. 97, 4745 (1975).
[14] H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, H. D. Olmstead, J. Am. Chem. Soc. 95, 3310 (1973).
[15] T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, J. Am. Chem. Soc. 95, 967 (1973); Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 1807 (1973).
[16] a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, Chem. Lett. 1973, 1011; b) J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974).
[17] K. Banno, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1976, 279.
[18] T. Mukaiyama, M. Hayashi, Chem. Lett. 1974, 15.
[19] T. Mukaiyama, H. Ishihara, K. Inomata, Chem. Lett. 1975, 527.
[20] H. Ishihara, K. Inomata, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 531.
[21] T. Mukaiyama, A. Ishida, Chem. Lett. 1975, 319.
[22] I. N. Nazarov, Zh. A. Krasnaya, Dokl. Akad. Nauk SSSR 118, 716 (1958); 121, 1034 (1958); Zh. A. Krasnaya, V. F. Kucherov, Zh. Obshch. Khim. 32, 64 (1962); Chem. Abstr. 52, 11737 (1958); 53, 1183 (1959) bzw. 57, 16671 (1962).
[23] A. Ishida, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 1167.
[24] a) T. Mukaiyama, A. Ishida, Chem. Lett. 1975, 1201; b) ibid., im Druck.
[25] Y. Hayashi, M. Nishizawa, T. Sakan, Chem. Lett. 1975, 387.
[26] E. Kitazawa, T. Imamura, K. Saigo, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 569.
[27] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, Chem. Lett. 1974, 323.
[28] S. S. Yusif, V. F. Kucherov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk 1960, 1658; Chem. Abstr. 55, 9273 (1961).
[29] T. Izawa, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1974, 1189.
[30] T. Izawa, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 161.
[31] T. Mukaiyama, J. Hanna, T. Inoue, T. Sato, Chem. Lett. 1974, 381.
[32] T. Mukaiyama, M. Wada, J. Hanna, Chem. Lett. 1974, 1181.
[33] K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 989.
[34] K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1976, 769.
[35] L. Vuitel, A. J. Guillarmod, Synthesis 1972, 608; Helv. Chim. Acta 57, 1703 (1974).
[36] a) K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1974, 1223; b) K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 779 (1976).
[37] K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1976, 163.
[38] M. Miyashita, T. Yanami, A. Yoshikoshi, J. Am. Chem. Soc. 98, 4679 (1976).
[39] H. Ishikawa, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 305.
[40] A. Hosomi, H. Sakurai, Tetrahedron Lett. 1976, 1295; A. Hosomi, M. Endo, H. Sakurai, Chem. Lett. 1976, 941.
[41] T. Mukaiyama, K. Watanabe, M. Shiono, Chem. Lett. 1974, 1457.
[42] T. Sato, G. Izumi, T. Imamura, Tetrahedron Lett. 1975, 2191.
[43] J. E. McMurry, Acc. Chem. Res. 7, 281 (1974).
[44] E. E. van Tamelen, M. A. Schwartz, J. Am. Chem. Soc. 87, 3277 (1965).
[45] T. Mukaiyama, M. Hayashi, K. Narasaka, Chem. Lett. 1973, 291.
[46] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, Chem. Lett. 1973, 1041.
[47] T. Mukaiyama, H. Ishikawa, unveröffentlichte Ergebnisse.
[48] A. Ishida, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1976, 1127.
[49] S. Tyrlík, M. I. Wolchowicz, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 2147.
[50] J. E. McMurry, M. P. Fleming, J. Am. Chem. Soc. 96, 4708 (1974).
[51] T. Mukaiyama, M. Shiono, T. Sato, Chem. Lett. 1974, 37.
[52] S. Song, M. Shiono, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1974, 1161.
[53] R. L. Sowerby, R. M. Coates, J. Am. Chem. Soc. 94, 4758 (1972).
[54] T. Mukaiyama, T. Watanabe, M. Shiono, Chem. Lett. 1974, 1523.
[55] Y. Watanabe, M. Shiono, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 871.
[56] T. Mukaiyama, K. Saigo, O. Takazawa, Chem. Lett. 1976, 1033.
[57] J. E. McMurry, M. P. Fleming, J. Org. Chem. 40, 2555 (1975).
[58] T. Mukaiyama, M. Shiono, K. Watanabe, M. Onaka, Chem. Lett. 1975, 711.
[59] T. Mukaiyama, Angew. Chem. 88, 111 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 94 (1976).