

- [81] Eine neue Diamantan-Synthese mit 89% Ausbeute: F. Turecek, V. Hanus, P. Sedmera, H. Antropiusova, K. Mach, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 46 (1981) 1474.
- [82] N. Tanaka, T. Kan, T. Iizuka, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 3 (1979) 162.
- [83] T. Iizuka, persönliche Mitteilung.
- [84] P. Engel, W. Nowacki, J. Slutsky, P. Grubmüller, P. von R. Schleyer, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3566.
- [85] K. Hirao, M. Taniguchi, O. Yonemitsu, J. L. Flippen, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 408.
- [86] E. Osawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1979, 181.
- [87] U. Burkert, *Chem. Ber.* 110 (1977) 773.
- [88] a) H. W. Lennartz, Dissertation, Universität Bochum 1979; b) W. R. Roth, H. W. Lennartz, unveröffentlicht.
- [89] O. Ermer, *Z. Naturforsch. B* 32 (1977) 837.
- [90] a) D. J. Martella, M. Jones, W. F. Maier, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7634; W. F. Maier, P. von R. Schleyer, *ibid.* 103 (1981) 1891; b) J. R. Wiseman, J. E. Kipp, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4688.
- [91] O. Ermer, S. Lifson, *Tetrahedron* 20 (1974) 2425.
- [92] D. Lenoir, H. Dauner, R. M. Frank, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2642.
- [93] G. Favini, M. Simonetta, R. Todeschini, *J. Comput. Chem.* 2 (1981) 149.
- [94] R. Stober, H. Musso, *Angew. Chem.* 89 (1977) 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 415.
- [95] N. A. Sasaki, R. Zunker, H. Musso, *Chem. Ber.* 106 (1973) 2996; E. Osawa, P. von R. Schleyer, L. W. K. Chang, V. V. Kane, *Tetrahedron Lett.* 1974, 4189.
- [96] H. Musso, *Chem. Ber.* 108 (1975) 337.
- [97] B. Deppisch, H. Guth, H. Musso, E. Osawa, *Chem. Ber.* 109 (1976) 2956.
- [98] I. Schneider, H. Musso, unveröffentlicht; P. von R. Schleyer, E. Wiskott, *Tetrahedron Lett.* 1967, 2845.
- [99] U. Biethan, U. Cuntze, H. Musso, *Chem. Ber.* 110 (1977) 3649.
- [100] K. J. Toyne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 1346; I. Schneider, K. J. Toyne, H. Musso, E. Osawa, unveröffentlicht.
- [101] a) H. Kukuk, E. Proksch, A. de Meijere, *Angew. Chem.* 94 (1982) 304; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 306; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 696; b) D. Bosse, A. de Meijere, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2223; c) D. Kaufmann, O. Schallner, L.-U. Meyer, H.-K. Fick, A. de Meijere, *ibid.*, im Druck; A. de Meijere, *Angew. Chem.* 91 (1979) 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 809.
- [102] E. Osawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *Tetrahedron* 34 (1978) 509.
- [103] Anmerkung zu Reaktion c) in Fig. 7: Experiment: K. B. Wiberg, M. G. Maturro, R. D. Adams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 878; Rechnung: MM2-berechnete Bildungsenthalpie/Spannungsenergie (kcal/mol) = 2.43/51.47 für „gekreuzte“ und 13.23/62.07 für „parallele“ Produkte.
- [104] W. Burns, M. A. McKerver, J. J. Rooney, N. G. Samman, J. Collins, P. von R. Schleyer, E. Osawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 95.
- [105] E. Osawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2621; T. Katsushima, R. Yamaguchi, M. Kawanisi, E. Osawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 3313.
- [106] E. M. Engler, K. R. Blanchard, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1210.
- [107] R. Hamilton, D. E. Johnston, M. A. McKerver, J. J. Rooney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1209.
- [108] J. Slutsky, E. M. Engler, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 685.
- [109] E. Osawa, H. Henke, G. Schröder, *Tetrahedron Lett.* 1976, 847.
- [110] D. A. Dougherty, H. B. Schlegel, K. Mislow, *Tetrahedron* 34 (1978) 1441; D. A. Dougherty, W. D. Hunshell, H. B. Schlegel, R. A. Bell, K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3479.
- [111] K. Harano, T. Ban, M. Yasuda, E. Osawa, K. Kanematsu, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2310.
- [112] S. R. Wilson, J. C. Huffman, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 560; F. H. Allen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 20 (1980) 68.
- [113] Eine Datensammlung für sehr kleine Moleküle: Carnegie-Mellon Quantum Chemistry Archive (R. A. Whiteside, J. S. Binkley, R. Krishnan, D. J. DeFrees, H. B. Schlegel, J. A. Pople), Department of Chemistry, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, PA 15213, USA.
- [114] N. L. Allinger, D. Y. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6798; U. Burkert, *Tetrahedron* 33 (1977) 2237.
- [115] J. P. Hummel, J. Stackhouse, K. Mislow, *Tetrahedron* 33 (1977) 1925; Z. Smith, A. Almenningen, E. Hengge, D. Kovar, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4362.
- [116] A. Y. Meyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1982, 1199.
- [117] M. Schmittl, A. Schulz, Ch. Rüchardt, E. Hädicke, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3533, zit. Lit.
- [118] G. Bernardinelli, R. Gerdil; *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1365, 1371.

## Organometallverbindungen von Titan und Zirkonium als selektive nucleophile Reagentien für die Organische Synthese<sup>[1]</sup>

Neuesynthetische  
Methoden (37)

Von Beat Weidmann und Dieter Seebach\*

Bei der Addition von carbanionoiden Organometallverbindungen (meist  $\text{RLi}$  oder  $\text{RMgX}$ ) an Carbonylgruppen – einem Schlüsselschritt unzähliger Synthesen – können Komplikationen und Probleme auftreten. Abhilfe in vielen Fällen schafft die Zugabe von  $(\text{RO})_3\text{TiCl}$ ,  $(\text{RO})_3\text{ZrCl}$  oder  $(\text{R}_2\text{N})_2\text{TiX}$  zu den klassischen Li- und Grignard-Reagentien. Dabei entstehen meist stabile Organotitan- und Organozirkoniumreagentien, die sich für hochselektive Carbonyladditionen eignen. Zum Beispiel unterscheiden sich die Geschwindigkeiten der Reaktionen von  $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3$  mit Benzaldehyd und mit Acetophenon bei Raumtemperatur um mehr als fünf Zehnerpotenzen; Reagentien  $\text{RTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  addieren sich glatt an Cyan-, Nitro- oder Iod-substituierte Benzaldehyde, und sie können in chlorierten Lösungsmitteln oder in Acetonitril umgesetzt werden; die Zirkoniumanaloga haben eine besonders geringe Basizität und addieren sich mit hohen Ausbeuten an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetralone oder an Substrate, die eine Nitroaldolgruppe enthalten; Einbau chiraler  $\text{OR}^*$ -Gruppen ergibt enantioselektive Reagentien (bis 90% *e.e.*); allylische  $(\text{RO})_3\text{Ti}$ -Derivate reagieren völlig regioselektiv am höher substituierten C-Atom und diastereoselektiv (bis 98% *ds*) auch mit Ketonen des Typs  $\text{R}^1\text{COR}^2$ . Neuartig sind Reaktionen wie die direkte geminale Dialkylierung ( $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CMe}_2$ ) und alkylierende Aminierung [ $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{CR}(\text{NR}_2)_2$ ] mit Ti-Reagentien. – Die Modifizierung und Feineinstellung („Zähmung“) der carbonylophilen Reaktivität muß nicht teuer erkaufte werden: Ausgangsmaterialien sind die wohlfeilen und harmlosen „Titanate“, „Zirconate“ und zugehörigen Tetrachloride.

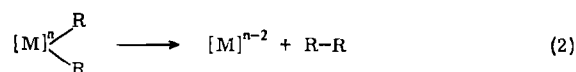
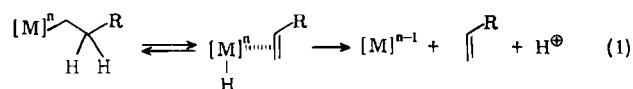
[\*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. B. Weidmann  
Laboratorium für Organische Chemie der  
Eidgenössischen Technischen Hochschule  
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

### 1. Einleitung – die Problematik

Betrachtet man die Entwicklung sogenannter neuer synthetischer Methoden, so kann man sich einerseits oft nicht

des Eindrucks erwehren, daß das Periodensystem der Elemente ohne Rücksicht auf Preis, Toxizität, Aufwand bei der Handhabung und schon vorhandene Alternativen „abgegrast“ wird; andererseits ist unbestreitbar, daß es noch viele synthetische Transformationen gibt, die nur unbefriedigend zu realisieren sind und für die im Periodensystem – rein statistisch – irgendwo eine bessere Problemlösung verborgen sein könnte. Bei den Organometallreagentien gehören diejenigen, in welchen der organische Teil nucleophile, carbanionide Reaktivität hat, zu den wichtigsten. Nach den Arbeiten von *Frankland*<sup>[2]</sup> über Organozinkverbindungen – den ersten Organometallverbindungen überhaupt – in der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts war es *Grignard*, der um 1900 die grundlegende Bedeutung der Organomagnesiumverbindungen für die synthetische Chemie erkannte<sup>[3]</sup>. Seither sind die Grignard-Reagentien zusammen mit Verbindungen anderer Hauptgruppenmetalle wie Lithium<sup>[4]</sup>, Bor<sup>[5]</sup>, Aluminium<sup>[6]</sup>, Zink<sup>[7]</sup> und Cadmium<sup>[8]</sup> zu einem unentbehrlichen Werkzeug in der Hand des präparativen Chemikers geworden. Mit der hohen Reaktivität dieser klassischen Organometallverbindungen gehen aber häufig Nachteile einher: a) Das nucleophile Reagens ist nur unterhalb einer bestimmten Temperatur stabil; b) andere Carbonylgruppen als die Zielgruppe müssen geschützt werden, viele andere funktionelle Gruppen (z. B. CN, NO<sub>2</sub>, I) dürfen nicht anwesend sein; c) statt Addition erfolgt Deprotonierung (Enolatbildung); d) statt 1,2- findet 1,4-Addition statt oder umgekehrt; e) allylische Nucleophile reagieren mit oder ohne Verschiebung der Doppelbindung ( $S_E$  vs.  $S_E'$ ); f) zwei diastereomere Addukte bilden sich unselektiv; g) nur schwer lassen sich derartige nucleophile Organometallverbindungen so modifizieren, daß sie enantioselektiv reagieren. Besondere Probleme kann dabei die schlechte Selektivität<sup>[9]</sup> verursachen. Variation des Metalls ist eine naheliegende Möglichkeit zur Lösung derartiger Selektivitätsprobleme, hat aber häufig zur Anwendung toxischer Metalle geführt (Cadmium<sup>[10]</sup> und Kupferderivate<sup>[11, 12]</sup>).

Es erstaunt nicht, daß Übergangsmetalle zur Modifizierung der *Carbanionreaktivität* zunächst unbeachtet blieben, waren doch lange Zeit die Kupfer(I)-Verbindungen mit  $d^{10}$ -Konfiguration des Metallatoms und die Platin- und Goldderivate die einzigen isolierbaren Komplexe mit Kohlenstoff-Übergangsmetall- $\sigma$ -Bindung ( $\eta^1$ -Komplexe)<sup>[13]</sup>. Der Grund ist darin zu suchen, daß bei Alkylübergangsmetall-Verbindungen die  $\beta$ -H-Abstraktion [Reaktion (1), reduktive Eliminierung] kinetisch viel leichter stattfindet als bei Hauptgruppenmetallderivaten. Auch eine oxidative Dimerisierung von zwei organischen Resten (unter Reduktion des Metalls) läuft am Übergangsmetall-Zentrum viel leichter ab [Reaktion (2)]<sup>[14]</sup>. So groß die Bedeutung dieser Reaktionen sein mag, wenn man sie im Laboratoriumsmaßstab oder in der Industrie anwendet<sup>[15, 16]</sup>, so haben sie doch den Einzug von Alkylübergangsmetallverbindungen als carbanionide Reagentien in die Synthese lange Zeit



verhindert. Nachdem der Grund für die Instabilität erkannt war, gelang es den präparativ tätigen Anorganikern, eine heute unüberschaubare Anzahl isolierbarer Komplexe herzustellen, indem sie sich an folgende „Regeln“ hielten<sup>[17]</sup>:

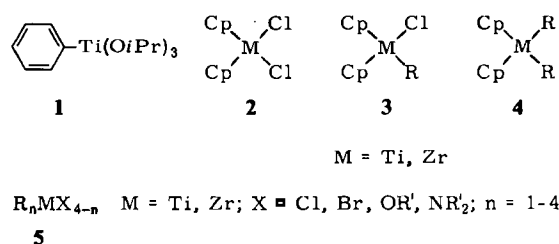
- Verwendung von Alkylgruppen, die entweder keine Wasserstoffatome am  $\beta$ -Kohlenstoffatom haben oder die aus sterischen Gründen keine stabile Doppelbindung bilden können. Typische Beispiele sind: Methyl, Benzyl, Neopentyl, Trimethylsilylmethyl, Phenyl, 1-Norbornyl.
- Komplexierung des Metalls durch stark koordinierende Liganden bis zur Edelgaskonfiguration (18-Elektronen-Regel) und damit häufig verbundene sterische Behinderung der  $\beta$ -H-Abstraktion.
- Verwendung von Metallen niedriger Oxidationszahl, die nicht leicht weiter reduziert werden.
- Synthese von Verbindungen, bei denen das Gleichgewicht der  $\beta$ -H-Abstraktion [Gl. (1)] auf der Seite der Alkylverbindung liegt, und die somit durch Hydrometallierung zugänglich sind.

Komplexe wie in a), die ihre Stabilität Alkylgruppen ohne  $\beta$ -Wasserstoffatome verdanken, sind für die Anorganische Chemie interessant, um etwa strukturelle oder thermodynamische Eigenschaften der Übergangsmetall-Kohlenstoff-Bindung zu untersuchen. Soll jedoch eine präparativ interessante Methode resultieren, würde eine Beschränkung auf solche Systeme die Anwendungsbreite stark begrenzen. Die Möglichkeiten b), c) und d) dagegen versprechen, brauchbare Konzepte für die Suche nach genügend stabilen Organoübergangsmetallreagentien für die Organische Synthese abzugeben.

## 2. Eigenschaften von Organotitan- und Organozirkoniumverbindungen ohne Cyclopentadienylliganden – Ziel und Grenzen dieser Übersicht

1952 beschrieben *Herman* und *Nelson*<sup>[18]</sup> Phenyltitantriiisopropoxid **1** als erste Verbindung mit Kohlenstoff-Titan- $\sigma$ -Bindung<sup>[19]</sup> (Schema 1). Zwei weitere wichtige Entdeckungen um die gleiche Zeit bestimmten zunächst die Entwicklung der Organotitanchemie: die Synthese des Ferrocens durch *Kealy* und *Pauson*<sup>[20]</sup> sowie die Beobachtung von *Ziegler* et al.<sup>[21]</sup>, daß Titan- in Mischungen mit Alkylaluminiumverbindungen äußerst aktive Katalysatoren zur Polymerisation von Olefinen sind.

Cyclopentadienyltitan- und -zirkoniumhalogenide **2** gehörten nach der Strukturaufklärung des Ferrocens<sup>[22–24]</sup>



Schema 1. Mehrere Typen von Organotitan- und -zirkoniumverbindungen mit  $\pi$ - (2–4) und  $\sigma$ -Liganden (1, 3–5) am Metallzentrum. Cp = Cyclopentadienyl.

denn auch zu den ersten Verbindungen, die bei der Einwirkung von Cyclopentadienylmagnesiumhalogeniden auf Übergangsmetallsalze isoliert wurden, und von ihnen leiten sich die  $\sigma$ -Derivate vom Typ 3 und 4 ab, welche bis vor kurzem bei der Organischen Synthese mit Titan- und Zirkonium-Derivaten das Bild beherrschten<sup>[25]</sup>. Ausgehend von den Arbeiten *Hermans* und *Nelsons*<sup>[18]</sup> wurden auch systematisch Komplexe des allgemeinen Typs 5 synthetisiert, wie bei den Cp-Derivaten zunächst meist mit dem Ziel, die katalytische Aktivität zur Olefinpolymerisation zu untersuchen. Während unter den Chlorderivaten 5,  $X = Cl$  – außer in Abwesenheit von Liganden, die zur  $\beta$ -H-Abstraktion neigen – nur wenig beständige Verbindungen erhalten wurden, deren Stabilität bei zunehmendem Alkylierungsgrad stark abnimmt, reichte die thermische Stabilität der Alkoxy- und besonders der Dialkylamino-Komplexe 5,  $X = OR'$  bzw.  $NR'_2$  teilweise durchaus an die der Cp-Derivate heran<sup>[26]</sup>.

Die Alkoxy- und Aryloxy-Derivate 5,  $X = OR'$ ,  $n = 1$ , wählten wir aus folgenden Gründen für erste Untersuchungen über die Anwendung von Organotitan- und -zirkoniumverbindungen:

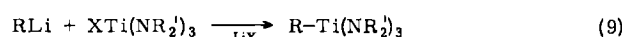
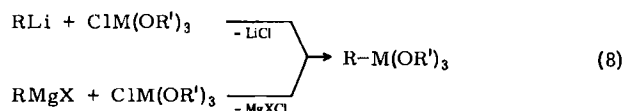
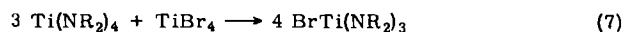
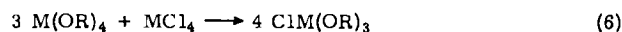
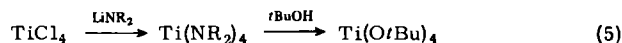
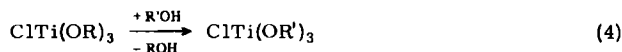
- Es gab strukturelle<sup>[27]</sup> und thermodynamische<sup>[28]</sup> Hinweise, daß Alkoxygruppen mit Titan nicht nur eine  $\sigma$ -Bindung bilden, sondern auch als starke  $\pi$ -Donoren wirken, also letztlich als 4-Elektronenliganden fungieren. Dies scheint ein wichtiger Beitrag zur Stabilität derartiger Komplexe zu sein.
- Es gab Hinweise, daß Verbindungen dieses Typs sich an Carbonylgruppen addieren können (Gilman-Test<sup>[29]</sup> mit *Michlers Keton*).
- „Titanate“  $Ti(OR)_4$ , die als Edukte für die Komplexe  $R'Ti(OR)_3$  dienen, sind großtechnisch zugänglich und deshalb billig. Bei Abnahme von 50 kg kostet zur Zeit 1 kg  $Ti(OiPr)_4$  ca. DM 10.00, 1 kg  $Zr(OBu)_4$  ca. DM 20.00.
- Im Gegensatz zu Verbindungen der meisten anderen Schwermetalle sind von  $Ti(OR)_4$  und  $Zr(OR)_4$  bisher kaum toxische Wirkungen bekannt<sup>[30]</sup>, wohl nicht zuletzt deshalb, weil sie – anders als die Cp-Derivate – von Wasser sehr schnell hydrolysiert werden und das entstehende Hydroxidoxid nicht vom Organismus resorbiert werden kann.

Im vorliegenden Beitrag konzentrieren wir uns bewußt auf Anwendungen der aus  $Ti(OR)_4$ ,  $Ti(NR_2)_4$  und  $Zr(OR)_4$  zugänglichen Organometallreagentien, die keine Cp-Liganden und keine zusätzlichen Metallatome enthalten. Einige andere, neue, allgemeine Anwendungen von Derivaten dieser beiden Metalle werden in Abschnitt 9 erwähnt. Experimentelle Details können einem Beitrag entnommen werden, in welchem der präparative Aspekt im Vordergrund steht (mit vielen Arbeitsvorschriften!)<sup>[31]</sup>.

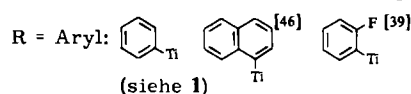
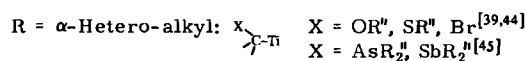
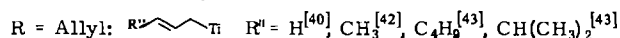
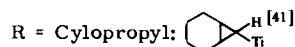
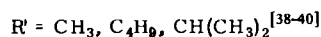
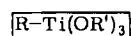
### 3. Herstellung der Verbindungen mit $(RO)_3Ti$ -, $(RO)_3Zr$ - und $(R_2N)_3Ti$ -Gruppen in Lösung – Ummetallierung von Li- und Mg-Derivaten

Tetraalkoxy- und Tetraaryloxy-titan- und -zirkoniumverbindungen sind allgemein aus den entsprechenden Tetra-

halogeniden und Alkoholen zugänglich. Im Laboratoriumsmaßstab einfacher und flexibler ist die Austauschreaktion (3), bei der niedrig siedende Alkohole ROH aus dem



Gleichgewicht abdestilliert werden – ein Verfahren, das auch mit den Trialkoxy-chlorverbindungen gelingt [Reaktion (4)]<sup>[32a]</sup>. Titanatetra-*tert*-butoxid wird durch Alkohololyse der Tetraminoverbindungen nach Reaktion (5) hergestellt<sup>[32b]</sup>. Titantrialkoxid-, -triaryloxid- und Tris(dialkylamid)-halogenide und die entsprechenden  $(RO)_3Zr$ -Halogenide stellt man – auch in situ – am besten nach Reaktion (6) und (7) her<sup>[33,34]</sup>. Umsetzung der so erhaltenen Monohalogenide mit Lithium- oder Grignard-Verbindungen, den klassischen nucleophilen  $\sigma$ -Organometallderivaten, führt ganz allgemein – und bei Titan schneller als bei Zirkonium – zu den zugehörigen Organometallverbindungen [siehe Reaktion (8) und (9)]<sup>[26]</sup>. Als Alkylierungsmittel für Titanverbindungen sind auch Dialkylzink<sup>[35]</sup>, Dialkylcadmium<sup>[35]</sup>, Tetraalkylblei<sup>[36]</sup> und Alkylaluminiumderivate<sup>[37]</sup> beschrieben worden. Die stabileren, d. h. gegen  $\beta$ -H-Abstraktion beständigen Organotitanverbindungen können problemlos isoliert werden: So erhält man  $MeTi(OiPr)_3$  als leuchtendgelbe Flüssigkeit, die bei 50 °C/0.001 Torr unzer setzt destilliert und im Kühlschrank unter Argon mindestens einige Monate gelagert werden kann.  $PhTi(OiPr)_3$  1 läßt sich durch Abkühlen einer Hexanlösung in farblosen



Schema 2. Mehrere Typen von  $R-Ti(OR')_3$ -Derivaten, die durch Zugabe der Organolithium- oder -magnesiumverbindungen in Ether oder Tetrahydrofuran (THF) zu  $ClTi(OR')_3$ -Lösungen in denselben Solventien erzeugt wurden [38–46]. *o*-Fluorphenyltitantriisopropoxid ist bei Raumtemperatur kristallin isolierbar, während die Li- und Mg-Derivate oberhalb – 50 °C Fluorid eliminieren [47].

Kristallen isolieren und scheint – kühl und unter Argon gelagert – ebenfalls längere Zeit haltbar zu sein. Aber auch andere Organotitanverbindungen dieses allgemeinen Typs sind zumindest in Lösung stabil. Eine Aufstellung ist in Schema 2 gezeigt. Die Reagentien mit R = Butyl, 1,3-Dithian-2-yl und *o*-Fluorphenyl sind stabil genug für Umsetzungen bis +25 °C; die befürchteten  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Eliminierungen konkurrieren nicht. Durch verringerten Carbanioncharakter sind z. B. die  $\alpha$ -Schwefel-substituierten Titanverbindungen und das *o*-Fluorderivat bedeutend stabiler als die Li- und Mg-Analoga (siehe Legende von Schema 2).

#### 4. Reaktionen von Organotitantriisopropoxiden – Superselektivität der Addition an Carbonylgruppen

MeTi(OiPr)<sub>3</sub> ist nach Reaktion (8) leicht in größerer Menge und durch Destillation frei von Metallhalogeniden herstellbar. Um einen ersten Eindruck zu gewinnen, sollten Reaktivität und Selektivität dieser Verbindungen mit denen der entsprechenden Li- und Grignard-Reagentien verglichen werden.

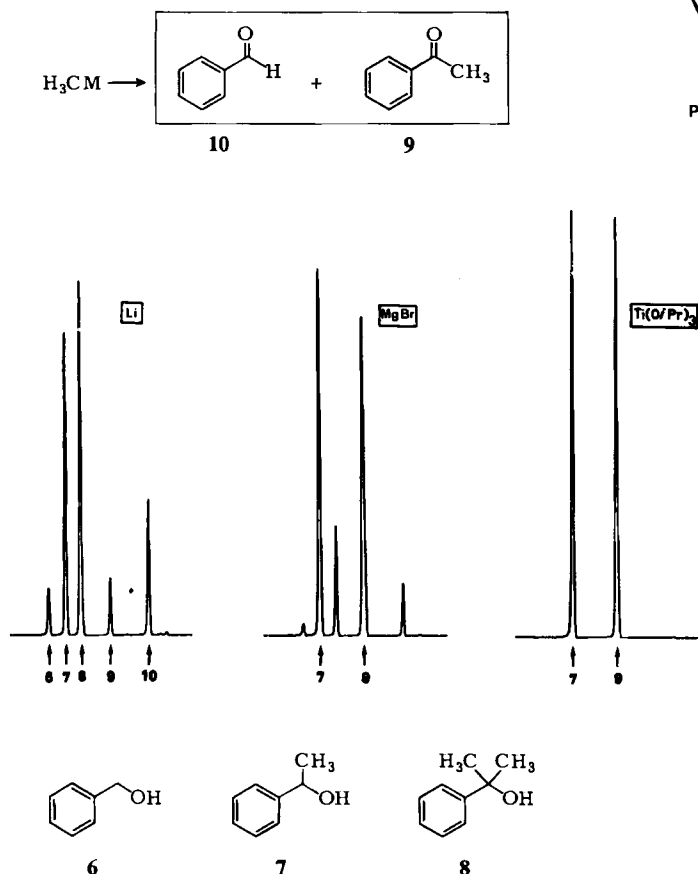


Fig. 1. Vergleich der 1:1:1-Umsetzungen von Methylmetallderivaten mit Benzaldehyd und Acetophenon in Ether bei Raumtemperatur. Das Titanreagens unterscheidet zwischen Aldehyd und Keton perfekt! (Bei den Umsetzungen mit CH<sub>3</sub>Li und CH<sub>3</sub>MgBr treten zusätzlich Aldolreaktionen zwischen den Carbonylverbindungen ein.)

Setzt man je 1 Äquivalent des Methylmetallreagens mit einem 1:1-Gemisch von Benzaldehyd und Acetophenon in Ether bei Raumtemperatur um, so erhält man durch gaschromatographische Analyse die in Figur 1 wiedergegebene Produktverteilung<sup>[38]</sup>. Zwischen den Ergebnissen mit

Methyl lithium und Methylmagnesiumbromid einerseits und mit dem Methyltitanreagens andererseits besteht ein Unterschied „wie Tag und Nacht“. Aus diesen Experimenten kann grob abgeschätzt werden, daß die Differenz  $\Delta\Delta G^\ddagger$  für die Addition von Methyl lithium an Benzaldehyd und Acetophenon weniger als 1 kcal/mol beträgt (siehe Fig. 2)<sup>[48]</sup>. Im Gegensatz dazu reagieren Aldehyde mit Methyltitantriisopropoxid schon bei –50 bis –20 °C, Ketone erst bei Raumtemperatur. Wir schätzen, daß  $\Delta\Delta G^\ddagger$  für die in Figur 1 und 2 gezeigten Konkurrenzreaktionen ca. 7 kcal/mol beträgt und sich die Reaktionsgeschwindigkeiten bei Raumtemperatur somit wie 10<sup>5</sup>:1 verhalten. Wie aus den Ergebnissen weiterer Konkurrenzversuche ersichtlich ist (Tabelle 1), können alle von uns ge-

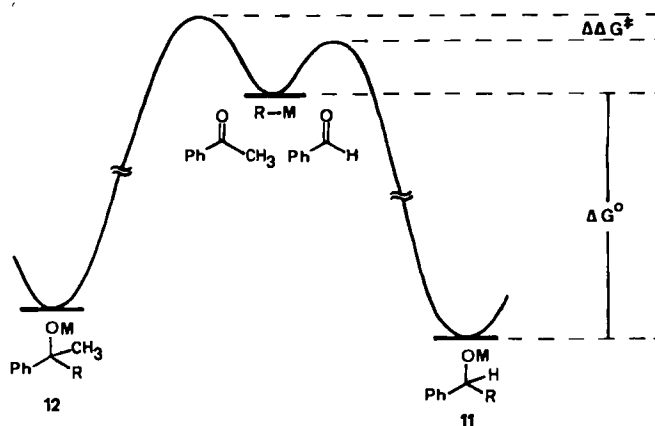
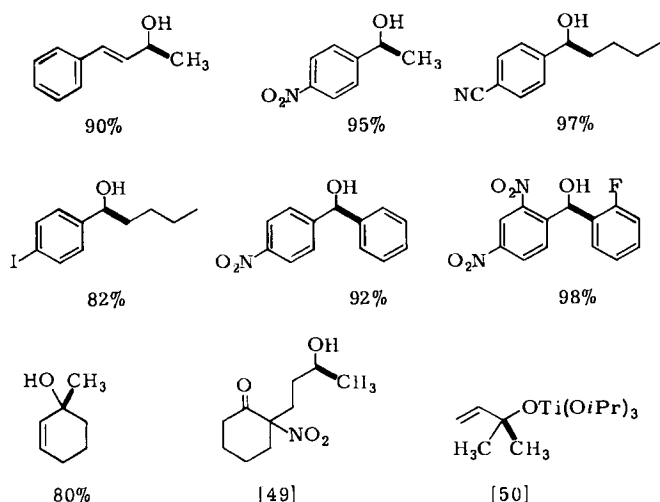


Fig. 2. Selektivität von Organolithium- und Organotitanreagentien bei Umsetzungen mit einem 1:1-Gemisch von Benzaldehyd und Acetophenon: Reaktionsenergieprofil.  $\Delta G^\circ > 40$  kcal/mol.

Tabelle 1. Selektivität von Organolithium- und Organotitanreagentien bei Umsetzungen mit einem 1:1-Gemisch von Benzaldehyd und Acetophenon: Beispiele.

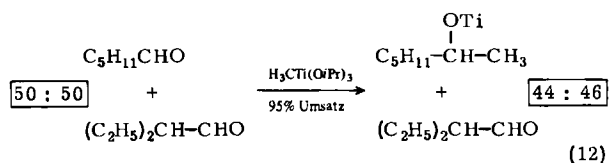
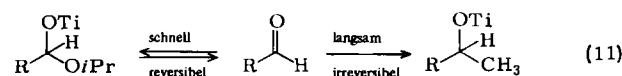
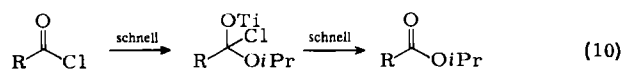
R – in R–Li und R–Ti(OiPr) <sub>3</sub>	Li-Reagens T [°C]	11/12	Ti-Reagens T [°C]	11/12
H <sub>3</sub> C–	20	40/60	20	>98/2
H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> –	0	40/60	0	>98/2
	–	–	–95 → RT	>98/2
	–	–	–80 → RT	>98/2
	–80	33/67	–80 → RT	>95/5
H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> SCH <sub>2</sub> –	–50	67/33	20	>98/2
	–70	67/33	20	>98/2
	–	–	–95 → RT	>98/2

prüften Organotitanverbindungen in ähnlich hohem Ausmaß zwischen Aldehyd und Keton unterscheiden. Additionen der Organogruppe von RTi(OiPr)<sub>3</sub> an Ester, Thioester, Nitrile und die carbonylanaloge Nitrogruppe werden nicht beobachtet, auch tritt keine Reaktion mit Alkylhalogeniden, Arylhalogeniden und Epoxiden ein. In Schema 3 sind einige Beispiele von Umsetzungen mit zusätzlich zur Aldehydgruppe funktionalisierten Substraten gezeigt<sup>[39,49,50]</sup>.



Schema 3. Produkte aus Umsetzungen von Organotitantriisopropoxiden  $\text{RTi}(\text{OiPr})_3$  mit funktionalisierten Carbonylverbindungen [39]. Die bei der Addition neu gebildeten Bindungen sind fett gedruckt. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die isolierte Ausbeute an  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch reinen Verbindungen.

Carbonsäureester werden bei Raumtemperatur zu Isopropylestern umgeestert<sup>[38]</sup> (vgl. auch Abschnitt 9). Desgleichen reagieren Säurechloride zu Isopropylestern und nicht zu Methylketonen! Dieser überraschende Effekt könnte dadurch zustandekommen, daß die Isopropoxygruppe in jedem Fall schneller als die Methylgruppe auf das Carbonyl-C-Atom übertragen wird [siehe Reaktion (10) und (11)], ein Schritt, dem im Falle des Säurechlorids die Elimination zum Ester folgt, der aber im Falle des Aldehyds reversibel ist, so daß auch die Methylgruppe „zum Zuge kommt“.



Auch bei Konkurrenz zwischen zwei Aldehyden mit verschieden stark behinderter Carbonylgruppe unterscheidet das Methyltitanreagens sehr genau<sup>[51]</sup> [siehe Reaktion (12)].

Bei Variation der RO-Gruppen der Methyltitanverbindung ergibt sich der klare Trend, daß sperrige Gruppen R die Reaktivität erhöhen (siehe Schema 4 und vgl. Abschnitt 7). Dieser unerwartete Befund erscheint plausibel, wenn man die strukturellen Eigenheiten der Titanalkoxide berücksichtigt<sup>[53]</sup>: Die Röntgen-Strukturanalyse von  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ <sup>[52]</sup> zeigt, daß die Verbindung im Kristall als Tetramer vorliegt (Fig. 3), so daß jedes Metallatom eine oktaedrische Umgebung von Sauerstoffatomen hat. Durch kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen kann

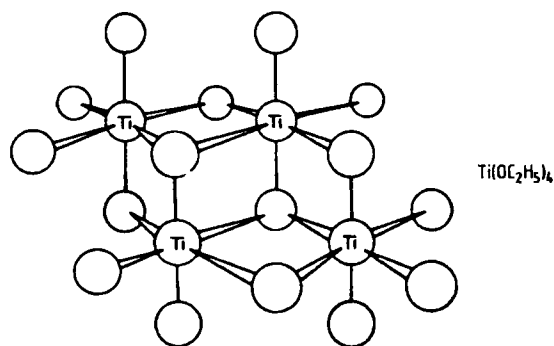
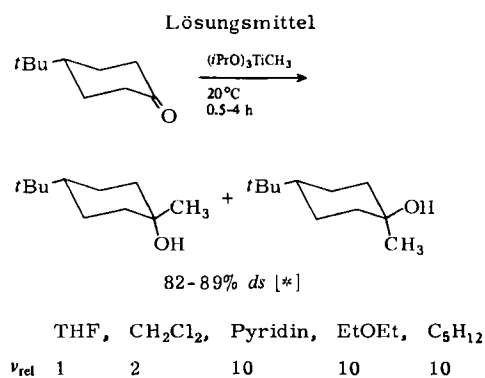
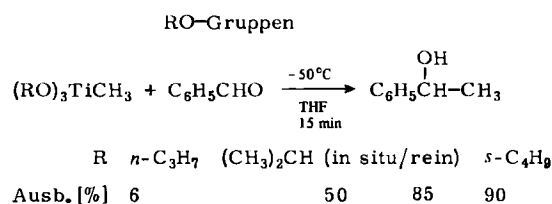


Fig. 3. Kristallstruktur von Titanetraethoxid. Die Ethylgruppen wurden weggelassen [52].

eine tetramere Struktur von Titanetra(*n*-alkoxiden) bei höherer Konzentration auch in Lösung nachgewiesen werden. In stärker verdünnten Lösungen liegen vorwiegend trimere Aggregate vor<sup>[53]</sup>. Ist die Alkylkette dagegen verzweigt (z. B. Isopropyl, *tert*-Butyl), lassen sich in Lösung vorwiegend Monomere nachweisen<sup>[53]</sup>, ebenso wie bei  $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ <sup>[54]</sup>. Die sterische Behinderung am Metallzentrum, welche die Aggregatbildung unterbindet, führt deshalb zu einem reaktiveren – weil monomeren – Reagens.

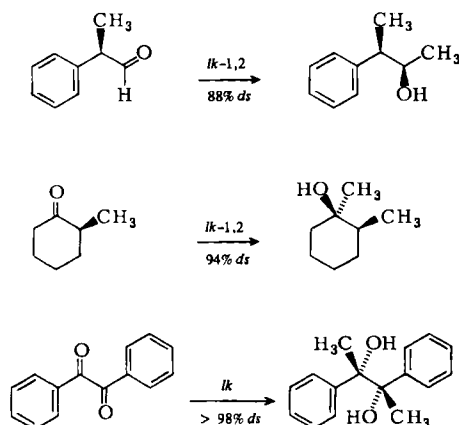


Schema 4. Geschwindigkeit der Addition von Methyltitantrialkoxiden an Aldehyde und Ketone in Abhängigkeit von den RO-Gruppen (Ausbeute, oben) und vom Lösungsmittel (relative Geschwindigkeit, unten) [39].

Die Reaktion wird nur wenig durch Lösungsmittel beeinflusst, was in Schema 4 anhand der Addition von  $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$  an *tert*-Butylcyclohexanon demonstriert ist. Die Diastereoselektivität (*ds*)<sup>[55]</sup> des äquatorialen Angriffs an diesem Keton ist kaum lösungsmittelabhängig<sup>[39]</sup>. Bemerkenswert ist, daß Solventien wie Dichlormethan, Pyridin und Acetonitril – alle würden mit Lithium oder Grignard-Verbindungen reagieren – problemlos verwendet werden können<sup>[39]</sup>. – Weitere Beispiele für hochdiastereo-

[\*] *ds* ist die Abkürzung für Diastereoselektivität. 82–89% *ds* bedeuten, daß 82–89% des einen und 18–11% des anderen Diastereomers gebildet werden.

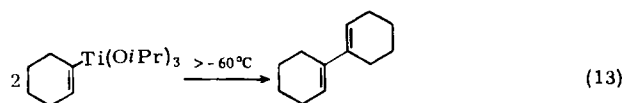
selektive Carbonyladditionen von  $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OiPr})_3$  unter 1,2- (siehe Schema 5), 1,3- und 1,4-Induktion sind bekannt<sup>[56]</sup>.



Schema 5. Weitere diastereoselektive Additionen von  $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{OiPr})_3$  an Carbonylgruppen [40, 56], vgl. auch Schema 4. Die relativen Topisitäten der Reaktionen sind mit der *lk,ul*-Nomenklatur spezifiziert [57].

## 5. Organozirconiumtributoxide – hohe Carbonylphilie, geringe Basizität

Bei den bisher erwähnten Umsetzungen von Organotitanreagentien hat die organische Gruppe ausgeprägt nucleophile carbanionische Reaktivität, der gegenüber die Basizität in den Hintergrund tritt. Die  $\text{RTi}(\text{OR}')_3$ -Verbindungen verhalten sich also wie besonders nucleophile Hauptgruppenmetallderivate mit R-Metall- $\sigma$ -Bindungen, auch, wenn R ein allylischer Ligand ist (siehe Abschnitt 6). Dennoch kommen in manchen Fällen die *hier* unerwünschten Übergangsmetalleigenschaften des Titans zum Durchbruch, welche die Verwendung derartiger Reagentien einschränken. So ist es beispielsweise nicht möglich, Vinyltitanreagentien an Carbonylverbindungen zu addieren: Erwärmt man eine Lösung von 1-Cyclohexenyltitantriisopropoxid, auch in Gegenwart von Benzaldehyd, auf über  $-60^\circ\text{C}$ , so beobachtet man eine oxidative Kupplung nach Reaktion (13) unter Reduktion des Metalls<sup>[58]</sup>.

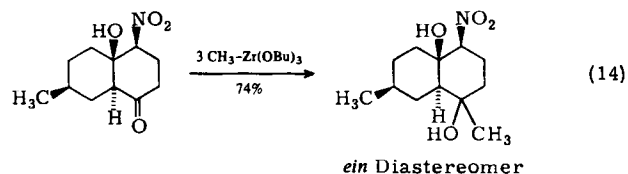


Es ist auch nicht möglich, *tert*-Alkyltitanverbindungen zu addieren: Wird zu den meist tiefschwarzen Reaktionslösungen aus Titantrialkoxidchlorid und *tert*-Alkyltitanbenzaldehyd gegeben, so kann nach Aufarbeitung neben unumgesetztem Aldehyd nur Benzylalkohol und das vom Benzaldehyd abgeleitete Pinakol isoliert werden, was auf die Anwesenheit von reduzierten Titanverbindungen hinweist<sup>[59]</sup>. Die  $\beta$ -H-Abstraktion (reduktive Eliminierung) ist schneller als die Addition an die Carbonylgruppe.

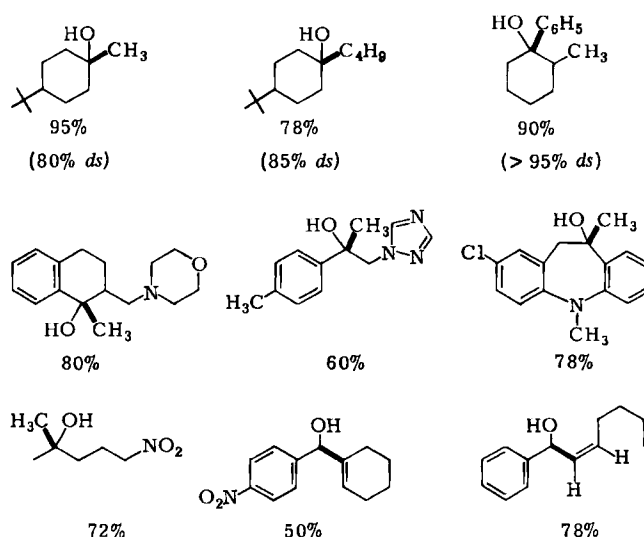
Diese Beschränkungen führten dazu, analoge Zirkoniumverbindungen zu untersuchen, mußte doch erwartet werden, daß Zirkonium, ein Element der zweiten Übergangsmetallperiode, weniger leicht zu reduzieren ist. Diese Arbeiten<sup>[60]</sup>, welche bisher fast<sup>[56]</sup> ausschließlich mit den am einfachsten zugänglichen Organozirkoniumtributoxiden durchgeführt wurden, ermöglichten den Vergleich mit den

Titan-Analoga. Es zeigten sich folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

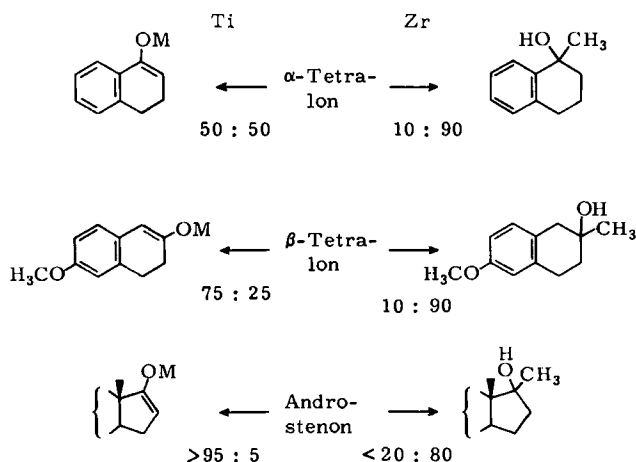
- Zr-Derivate bevorzugen die Aldehyd- gegenüber der Ketocarbonylgruppe ähnlich stark wie die Ti-Derivate.
- Zr- und Ti-Derivate ähneln einander bezüglich Diastereoselektivität und Kompatibilität mit vielen anderen funktionellen Gruppen; siehe die Zusammenstellung von Beispielen in Schema 6 und das „Paradebeispiel“ Reaktion (14).



- Obwohl Organotitanderivate sicher viel weniger basisch als Lithium- oder Grignard-Reagentien sind, ist ihre C-Nucleophilie doch nicht groß genug gegenüber der Carbonylgruppe von leicht enolisierbaren Ketonen. Wie aus Schema 6 und 7 hervorgeht, zeigen die Zirkoniumverbindungen eine ausgeprägte Affinität zur Carbonylfunktion derartiger Substrate. – Die geringe Basizität der Organozirkoniumverbindungen ist wohl die präparativ nützlichste Eigenschaft dieser Reagentien.
- Vinylzirkoniumverbindungen sind im Gegensatz zu den Titananaloga kurze Zeit bis Raumtemperatur stabil und können somit an Aldehyde und Ketone addiert werden; siehe die Beispiele in Schema 6 (unten).
- $\alpha$ -Verzweigte Alkylgruppen am Titan führen zu Schwierigkeiten: Die Isopropylgruppe läßt sich noch zu ca. 60% an Aldehyde addieren, während die *tert*-Butylgruppe wie erwähnt nur das Metall reduziert. Demge-



Schema 6. Alkohole durch Umsetzung von Organozirkoniumtributoxiden mit Carbonylverbindungen [60]. Die neu geknüpften Bindungen sind fett gedruckt. Die Addukte an drei besonders leicht enolisierbare Arylketone demonstrieren die hohe Nucleophilie und geringe Basizität der Organozirkoniumverbindungen, drei Addukte an substituierte Cyclohexanone ihre Diastereoselektivität und das Umsetzungsprodukt des *cis*-Hexenylderivates ihre konfigurate Stabilität.

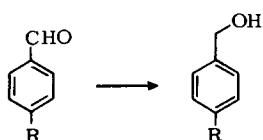


Schema 7. Vergleich der Reaktionen von Methyltitan- und Methylzirconiumtrialkoxiden mit leicht enolisierbaren Ketonen. Im linken Teil des Schemas sind die Verhältnisse Enolatbildung zu Addition bei Verwendung von Methyltitantriisopropoxid, im rechten bei Verwendung von Methylzirconiumtributoxid angegeben.

genüber kann von entsprechenden Zirkoniumreagentien selbst die *tert*-Butylgruppe in erheblichem Ausmaß auf Carbonylverbindungen übertragen werden<sup>[60]</sup>.

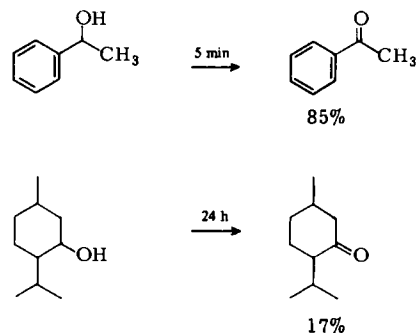
- f) Bei Reaktionen einiger Organozirkoniumreagentien wie Butyl-, Vinyl- und *tert*-Butylzirkoniumalkoxiden mit Carbonylverbindungen beobachtet man neben der Addition auch eine Reduktion des Substrats (Tabelle 2).

Tabelle 2. Reaktionszeiten und Ausbeuten bei Zirkoniumtetraalkoxid-katalysierten Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktionen in Abhängigkeit vom *p*-Substituenten an Benzaldehyd (10 Mol-% Zr(OiPr)<sub>4</sub>, Isopropylalkohol, Raumtemperatur).



R	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]
NO <sub>2</sub>	8	≈ 100
C≡N	24	> 90
Cl	24	> 90
H	24	≈ 60
OCH <sub>3</sub>	24	≈ 10
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24	< 1

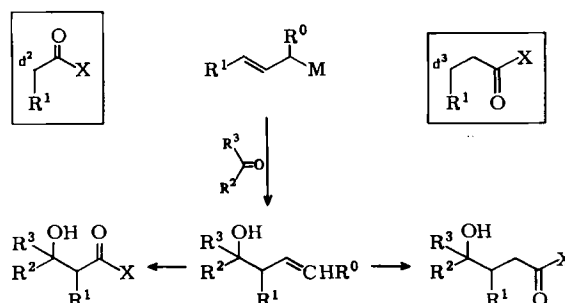
Da diese Reduktionen auch mit Zirkoniumtetraalkoxiden eintreten, dürften sie auf Meerwein-Ponndorf-Verley-Reaktionen zurückzuführen sein und nicht unter Reduktion des Metalls via  $\beta$ -H-Abstraktion verlaufen [siehe Reaktion (1)]. Schon Meerwein hatte die Wirksamkeit der Zirkoniumtetraalkoxide, neben den für diese Reaktionen allgemein üblichen Aluminiumalkoxiden, festgestellt<sup>[61]</sup>. Schema 8 zeigt, daß die Zirkoniumtetraalkoxide in bezug auf milde Reaktionsbedingungen, katalytische Wirksamkeit und Selektivität insbesondere auch für die Oppenauer-Oxidation<sup>[62]</sup> interessante Alternativen zu den Aluminiumalkoxiden bieten<sup>[63]</sup>.



Schema 8. Oppenauer-Oxidationen von zwei Alkoholen mit Chloral (jeweils 1:1.2, 5 Mol-% Zr(OiPr)<sub>4</sub>, Raumtemperatur); man beachte die drastisch verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Umsetzungen.

## 6. Allylische Organotitanverbindungen – verblüffende Diastereoselektivität bei der Addition an Ketone

Nucleophile Allylmetallderivate sind synthetisch den Enolaten ( $d^2$ -Reaktivität) oder  $d^3$ -Reagentien äquivalent<sup>[9]</sup> (siehe Schema 9). Falls diastereoselektiv, führen ihre Reak-

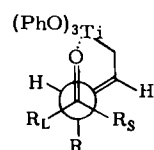
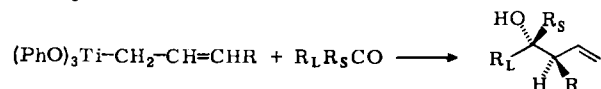


Schema 9. Je nach Art der Gruppe R<sup>0</sup> und je nach Wahl der Umwandlung des Primäradduktes von Allylmetallderivaten an Aldehyde und Ketone entspricht das nucleophile Allylierungsreagens einem  $d^2$ - oder einem  $d^3$ -Synthon. Im ersten Fall dient es zur Herstellung von Aldolen. Präparativ nützliche Allylmetallderivate müssen regioselektiv am R<sup>0</sup>- oder am R<sup>1</sup>-substituierten C-Atom und diastereoselektiv zum *l*- oder zum *u*-Isomer reagieren.

tionen zu konfigurativen einheitlichen, verzweigten Homoallylalkoholen und somit zu  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Hydroxycarbonylverbindungen. Damit spielen sie eine wichtige Rolle beim stereoselektiven Aufbau offenkettiger oder makrocyclischer Naturstoffe. Eine kürzlich erschienene Übersicht<sup>[64]</sup> über dieses Thema ermöglicht es, die Bedeutung der allylischen Organotitananderivate hier sehr kurz unter Betonung der allerneuesten, dort noch nicht zitierten Befunde zu würdigen.

Reagentien dieses Typs, die sich von Kohlenwasserstoffen ableiten, stellt man am einfachsten aus ClTi(OR)<sub>3</sub> und Allyl-Grignard-Verbindungen nach Reaktion (8) her<sup>[42,43]</sup>. Von den bisher getesteten RO-Gruppen am Titan hat sich die Phenoxygruppe am besten bewährt. Durch eine große Zahl von Beispielen ist nachgewiesen, daß die relative Topizität *lk* der Vereinigung der beiden trigonalen Zentren bevorzugt ist (Tabelle 3)<sup>[42,43,57]</sup>, und zwar mit hoher Diastereoselektivität ( $ds^{[55]}$ ) auch bei Ketonen. Überraschend ist, daß die Selektivität beim Übergang von Aldehyden zu Ketonen, mit den zwangsweise geringeren Unterschieden der Raumbeanspruchung von R<sub>L</sub> und R<sub>S</sub>, nicht zusammenbricht, daß die Reagentien zwischen Phenyl (R<sub>L</sub>) und H

Tabelle 3. Diastereoselektivität (*ds*) bei Additionen von 2-Alkenyltitantrienphenoxid an Aldehyde und Ketone. Es sind bisher 28 Beispiele bekannt [42, 43, 57]. Nur bei Ketonen mit geringem Größenunterschied zwischen  $R_L$  und  $R_S$  (z. B. Cyclohexyl/Ethyl) fällt die Selektivität auf präparativ ungenügende Werte ( $< 70\%$ ). Höchste Induktionen beobachtet man bei aliphatischen Aldehyden. Andere Alkoxy- oder Aryloxygruppen am Titan, z. B. Isopropoxy, 2,4,6-Trimethylphenoxy, ergeben geringere Selektivität als die Phenoxygruppe, die den zusätzlichen Vorteil hat, daß sich das beim Aufarbeiten entstehende Phenol aufgrund seiner Acidität leicht entfernen läßt. – Bemerkenswert ist auch, daß die Selektivität zunimmt, wenn man von  $R$  = Methyl zu Butyl und Isopropyl übergeht, also die Gruppe  $R$  am  $Ti$ -gebundenen Allylrest vergrößert.

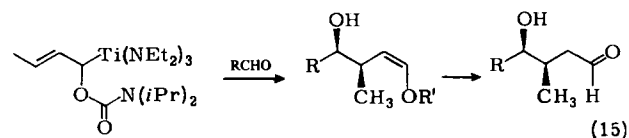


*lk* (wenn Priorität  $R_L > R_S$ )

$R_L$	$R_S$	$\text{CH}_3$	% <i>ds</i> mit $R$ $\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Ph	H	85	93	98
Ph	$\text{CH}_3$	88	87	87
Ph	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	72	77	77
<i>t</i> Bu	H	$> 98$		
<i>t</i> Bu	$\text{CH}_3$	$> 98$		
<i>t</i> Bu	Ph	96		

( $R_S$ ) ähnlich gut differenzieren können wie zwischen Phenyl ( $R_L$ ) und Methyl ( $R_S$ ) oder *tert*-Butyl ( $R_L$ ) und Phenyl ( $R_S$ ). Bisher gibt es unseres Wissens überhaupt keine andere so hoch diastereoselektive Addition an Ketone<sup>[65]</sup>.

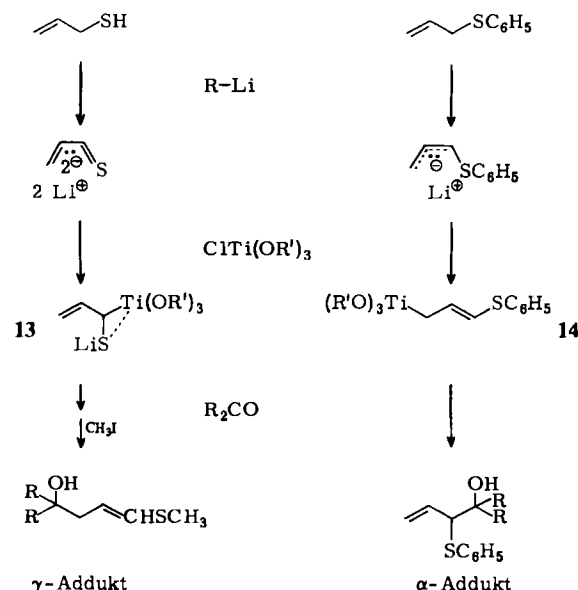
Auch heterosubstituierte Allyltitanerivate zeigen hohe Regioselektivität [siehe Schema 10 und Reaktion (15)]. Die schwefelsubstituierten Allylanionenderivate 2-Propen-1-thiol und Allyl(phenyl)sulfid konnten bisher nur mit maximal 90%  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Selektivität umgesetzt werden<sup>[67, 68]</sup>; bei der Reaktion mit Titanchlorotrisopropoxid werden so hohe Selektivitäten erreicht, daß das „falsche“ Isomer durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie nicht mehr nachweisbar ist<sup>[69]</sup>. – Im Falle des metallierten Allylurethans [Reaktion (15)] wur-



den die Derivate mit Li,  $\text{Al}(\text{iBu})_2$  und  $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_3$  verglichen, wobei Titan wiederum am besten abschnitt: Es ergibt „nahezu ausschließlich“ mit relativer Topizität *lk* die *Z*-Enolurethane, die zu diastereomerenreinen  $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -hydroxyaldehyden hydrolysiert werden können<sup>[66, 70]</sup>.

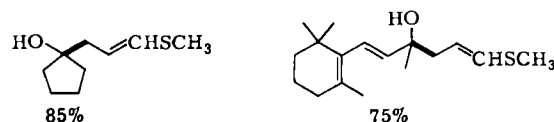
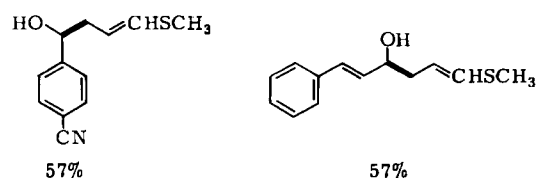
Ein Beispiel für eine regio- und diastereoselektive Propargylierung<sup>[71]</sup> mit einem anionischen Titankomplex ist in Schema 11 dargestellt.

Wie auch dem Facit des Aufsatzes<sup>[64]</sup> über Additionen von Crotyl-Metall-Verbindungen an Aldehyde zu entnehmen ist, kann man absehen, daß  $(\text{RO})_3\text{Ti}$ -Allyl-Derivate ganz allgemein die Reagentien der Wahl für stereoselektive CC-Verknüpfungen mit relativer Topizität *lk* sein werden, und zwar auch, wenn die Allylgruppen höher substituiert

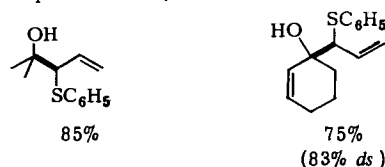


$R' = \text{iPr}$

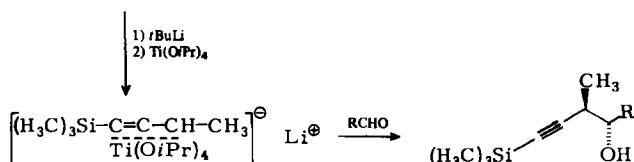
Beispiele mit 13:



Beispiele mit 14:



Schema 10. Titanierung von schwefelsubstituierten Allyllithiumverbindungen, die unbefriedigende  $\alpha/\gamma$ -Selektivität zeigen. Das dilithiierte Thioacrolein ergibt mit einem Äquivalent Titanchlorotrisopropoxid das Reagens 13, das sich vollständig ( $> 98\%$ )  $\gamma$ -selektiv an Aldehyde und Ketone addiert (insgesamt 18 Beispiele). Das titanierte Allyl(phenyl)sulfid 14 ist dagegen ein vollständig ( $> 98\%$ )  $\alpha$ -selektives Reagens. Die angegebenen Strukturen von 13 und 14 gehen von der Annahme aus, daß die Allylgruppen in derartigen Titanderivaten  $\eta^1$ -Liganden sind und am nicht titanierten C-Atom reagieren (vgl. Newman-Projektion in Tabelle 3) [42, 43, 66].



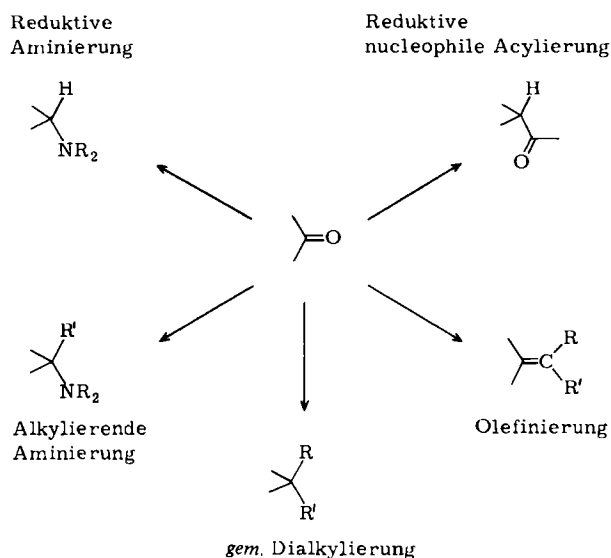
Schema 11. Diastereoselektive Synthese von Alkinolen durch Umsetzung eines lithiierten Allenderivates mit Aldehyden in Gegenwart von  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  [71]. – Beim Zusammengeben der Lösungen von  $\text{MeLi}$  und  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  entsteht ein Reagens, das sich anders als die Ausgangsstoffe verhält; so wird Acetophenon weitgehend enolisiert [72]. Auch mit  $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$  entsteht ein Komplex, der sich von  $\text{MeTi}(\text{NEt}_2)_3$  unterscheidet [72]. – Möglicherweise liegen at-Komplexe des Typs  $[\text{RTiX}_4]\text{Li}$  vor.



sind als mit einer Methylgruppe ( $\rightarrow$  Crotyl), und vor allem bei Additionen an unsymmetrische Ketone.

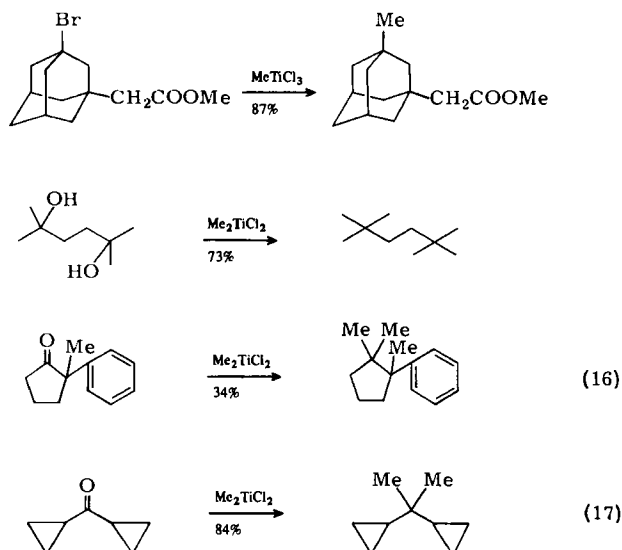
## 7. Geminale Dialkylierung und alkylierende Aminierung von Carbonylverbindungen – der drastische Einfluß der Liganden X in $\text{RTiX}_3$ und $\text{R}_2\text{TiX}_2$

Es gibt Transformationen, durch die der Sauerstoff von Carbonylderivaten durch andere Atome ersetzt wird (siehe Schema 12). Besonders nützlich sind Reagentien, die diese Umwandlungen in einer Stufe zuwege bringen, z. B.  $\text{Na}[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]$  und ein Amin (reduktive Aminierung)<sup>[73]</sup>, 2-Lithio-2-trimethylsilyl-1,3-dithiane und Hydrolyse von Ketenthioacetalen (reduktive nucleophile Acylierung)<sup>[74]</sup> sowie Olefinierungen nach *Wittig-Horner* oder nach *Peterson*<sup>[75]</sup>. Für die geminale Dialkylierung gab es bisher praktisch<sup>[76]</sup> nur mehrstufige Umsetzungen, ebenso für die an die Mannich-Reaktion und die Streckersche Aminosäuresynthese erinnernde alkylierende Aminierung. Die beiden zuletzt genannten Transformationen können mit Organotitanreagentien einstufig realisiert werden, wenn man von den  $(\text{RO})_3\text{Ti}$ -Derivaten zu solchen mit Halogen- oder Aminoliganden oder mit mehr als einem Kohlenstoffsubstituenten am Titan übergeht.



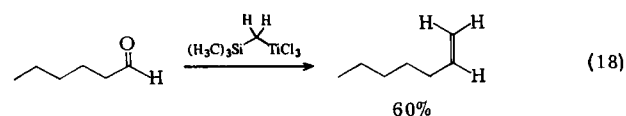
Schema 12. Beispiele für den Ersatz des Sauerstoffs der  $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe durch andere Atome – besonders bei einstufiger Reaktionsführung nützliche synthetische Transformationen.

Während die bisher besprochenen Organotitantriso-propoxide gegenüber aliphatischen und aromatischen Halogenderivaten inert sind, ist die Lewis-Säure-Aktivität von  $\text{TiCl}_4$  offensichtlich in Alkyltitanhalogeniden wie  $\text{RTiCl}_3$  oder  $\text{R}_2\text{TiCl}_2$  noch vorhanden, so daß sich diese Reagentien mit typischen  $\text{S}_{\text{N}}1$ -aktiven Alkylierungsmitteln umsetzen<sup>[77,78]</sup>. Da hierbei auch unter günstigen strukturellen Voraussetzungen keine Kohlenstoffskelett-Umlagerungen auftreten, handelt es sich aber mit Sicherheit nicht um  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen (siehe Beispiele in Schema 13; vgl. mit den *tert*-Alkylierungen von Si-Enolethern unter  $\text{TiCl}_4$ -Katalyse<sup>[79]</sup>). Dimethyltitan dichlorid bewerkstelligt denn auch eine direkte geminale Dimethylierung von Ketonen<sup>[78]</sup> [siehe Reaktion (16) und (17) in Schema 13].

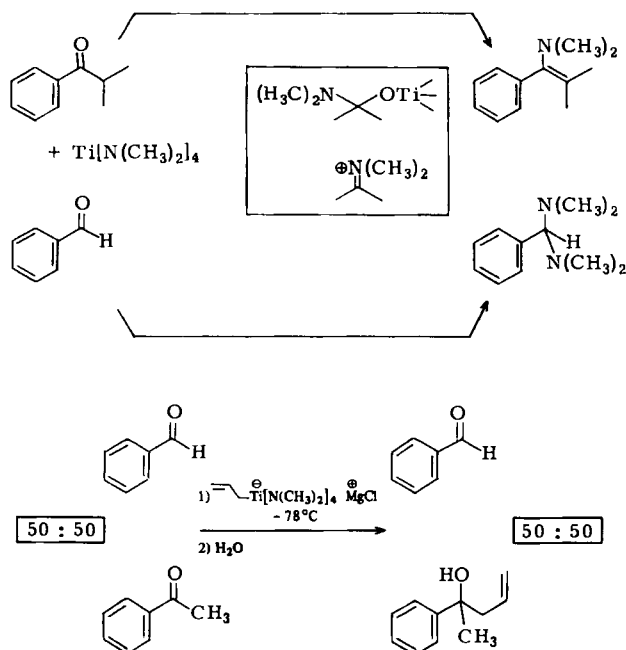


Schema 13. CC-Verknüpfungen nach Art der Wurtz-Kupplung, Ersatz tertiärer Hydroxygruppen durch Methyl und einstufige geminale Dimethylierung von Ketonen (ohne Umlagerung des C-Skeletts!). Derartige Reaktionen beobachtet man nicht bei der Umsetzung von  $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  mit den hier verwendeten Substraten [77, 78]. Die Rolle des Titans bei den geminalen Dimethylierungen ist noch nicht klar:  $\text{Me}_2\text{TiCl}_2$  wird aus  $\text{ZnMe}_2$  hergestellt oder unter  $\text{ZnCl}_2$ -Katalyse umgesetzt [78]. Über direkte geminale Dialkylierungen mit anderen Alkylgruppen als Methyl ist bisher nichts bekannt.

Das Titan-modifizierte Peterson-Reagens in Reaktion (18) demonstriert einmal mehr die „Feineinstellung“ von Organometall-Verbindungen auf die für die geplante Anwendung erwünschte Reaktivität: Während das Lithium- oder Magnesiumderivat mit Aldehyden und Ketonen reagiert<sup>[75]</sup>, setzt sich Trimethylsilylmethyltitantrichlorid hochselektiv mit Aldehyden um<sup>[80]</sup>. Die entsprechenden Trialkoxide reagieren unter den gleichen Bedingungen überhaupt nicht mehr<sup>[41]</sup>.

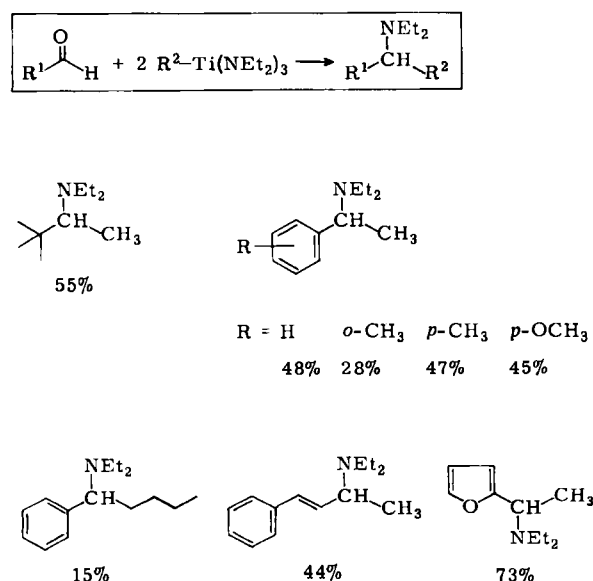


Von den reaktivsten nun zu den stabilsten  $\text{RTiX}_3$ -Derivaten! Durch ihre Donoreigenschaften und durch sterische Behinderung bewirken die Aminogruppen<sup>[34]</sup>, daß die Alkyltitantris(dialkylamide) am wenigsten zur reduktiven Eliminierung neigen. Sie können – teilweise durch Sublimation oberhalb 100 °C – isoliert werden<sup>[34]</sup>. Die Affinität zu Sauerstoffliganden ist bei Aminotitanverbindungen besonders groß. In Schema 14 sind die bekannten Umsetzungen von Titanetrakis(dialkylamiden) mit enolisierbaren und nicht enolisierbaren Carbonylverbindungen skizziert. Wir fanden, daß das leicht zugängliche [Reaktion (9)] Methyltitantris(diethylamid) sich mit nicht enolisierbaren Aldehyden unter Abspaltung des Sauerstoffs und Übertragung der Methyl- und einer Diethylaminogruppe auf das Carbonyl-C-Atom umsetzt (siehe Schema 15). Aus den bisherigen Versuchen zur Klärung des Reaktionsverlaufs kann man schließen, daß nicht die Methylgruppe, sondern die Aminogruppe zuerst addiert wird. Dieses Verhalten von  $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{NEt}_2)_3$  erinnert an die Reaktion von  $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3$  mit Säurechloriden [Reaktion (10)]; auch dort mußten wir annehmen, daß der Heteroligand (*OiPr*) schneller auf das



Schema 14. Erste und zweite Umwandlung: Reaktionen einer enolisierbaren und einer nicht enolisierbaren Carbonylverbindung mit Titantris(dimethylamid) zum Enamin bzw. Aminoal. Das Sauerstoffatom wird dem organischen Substrat entzogen [81] (vgl. auch die Weingarten-Methode [82] zur Herstellung von Enaminen [34] aus Keton oder Aldehyd und  $\text{TiCl}_4 + \text{R}_2\text{NH}$ -Überschuß). Dritte Reaktion: Umsetzung des Allyl-at-Komplexes mit einem 1:1-Gemisch aus Aldehyd und Keton liefert mit >99% Selektivität das Addukt an das Keton. Offensichtlich bildet sich bevorzugt das titanierte Halbaminale des Aldehyds, welches bei  $-78^\circ\text{C}$  stabil ist und als Schutzgruppe dient, so daß die Allylgruppe auf das Keton übertragen wird. Auf dem gleichen Prinzip basierende „Ketonselektivität“ wurde auch mit  $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4/\text{CH}_3\text{Li}$  beobachtet (siehe auch Schema 11 [72] und die Beispiele in der Übersicht [124]).

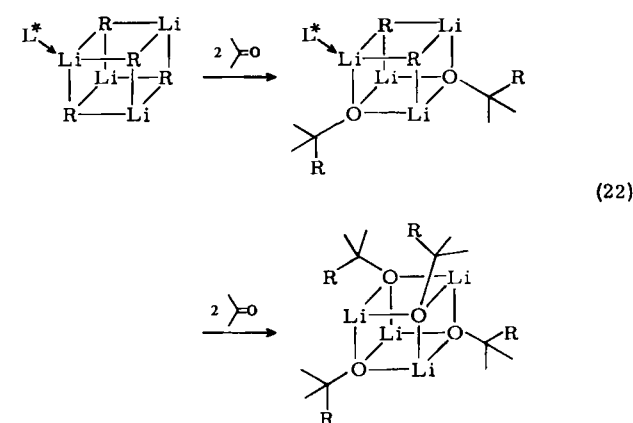
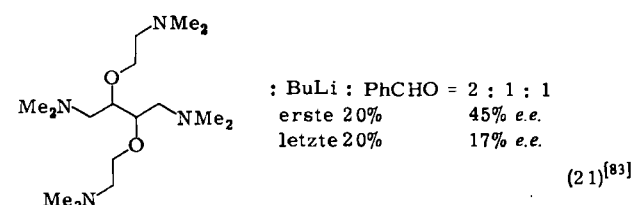
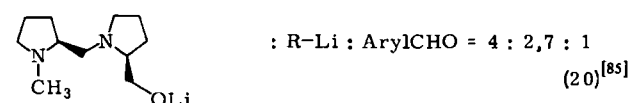
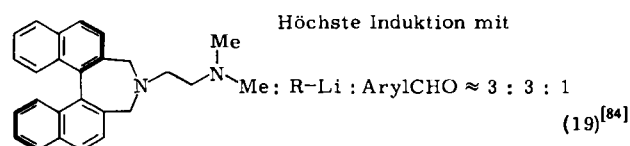
Carbonyl-C-Atom übertragen wird als das Kohlenstoff-Nucleophil ( $\text{CH}_3$ ). Bei allylischen Titantris(diethylamiden) [51, 66, 70] ist es offenbar umgekehrt: Die Allylgruppe ist schneller [siehe z. B. Reaktion (15)]. Anwendungsbreite und optimale Bedingungen der alkylierenden Aminierung werden zur Zeit geklärt [72].



Schema 15. Alkylierende Diethylaminierungen von nicht enolisierbaren Aldehyden mit Methyl- und Butyltitantris(diethylamid). Mechanistisch handelt es sich möglicherweise um die Übertragung einer Alkylgruppe auf das C-Atom des Methylenammonium-Ions  $\text{R}^1\text{CH}=\text{NEt}_2$ .

## 8. Enantioselective Additionen von chiralen Organotitanreagentien $\text{RTi}(\text{OR}^*)_3$ an Aldehyde – ein Spiel mit zwei Seiten

Es wurde vielfach versucht, die carbanionischen, nucleophilen Organolithium- und -magnesiumverbindungen durch Zusätze chiraler Hilfsstoffe enantioselectiv zu machen („enantioface differentiation“). Wie Schema 16 zeigt, ist ein rationales Vorgehen bei der Entwicklung wirksamer Reagentien zur Unterscheidung enantiotoper Seiten eines elektrophilen Substrates auf diesem Wege äußerst schwierig.

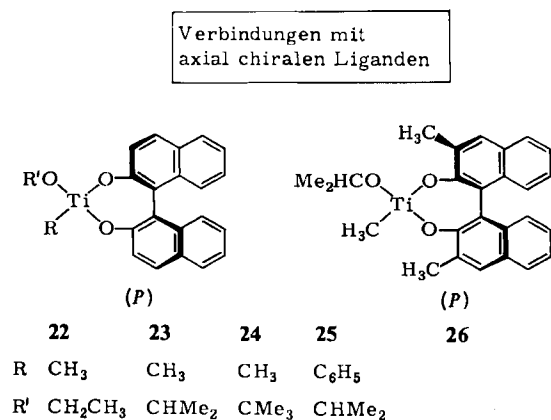
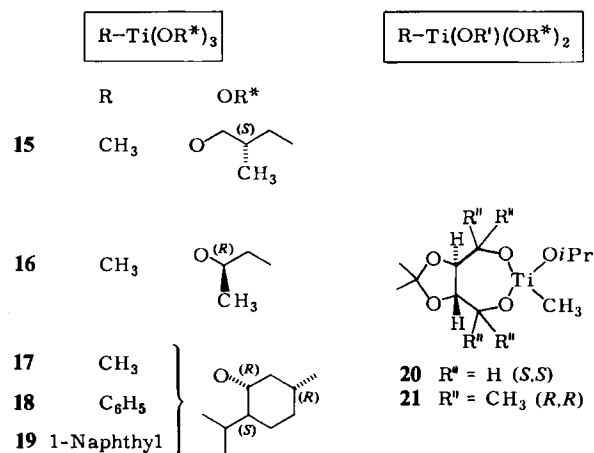


Schema 16. Bei der asymmetrischen Induktion der Additionen von  $\text{RLi}$  an Aldehyde unter dem Einfluß von chiralen Liganden, Lösungsmitteln, Alkoxiden und Amidinen [83–86] bewährten sich Rezepte [siehe (19)–(21)], nach denen nur ein Teil des Reagens umgesetzt wird. Dies rührt wahrscheinlich daher, daß die chiral modifizierten Lithiumverbindungen aggregiert und die Zwischenprodukte gemischt aggregiert sind [Reaktion (22)] [87–89], so daß das effektive Reagens und damit der Grad der asymmetrischen Induktion am Anfang und gegen Ende der Reaktion verschieden sind!

Die hier beschriebenen Organotitanreagentien kommen dagegen dem Wunsch nach einem gezielten Vorgehen bei der Planung von enantioselectiven Additionen an Carbonylverbindungen aus folgenden Gründen entgegen: 1) Während sich die Hilfsstoffe für Organolithiumverbindungen über ihre Heteroatome nur durch relativ schwache,

koordinative Kräfte (siehe auch die gemischten Aggregate in Schema 16) an das Metallzentrum binden, können für die Titanreagentien *geladene* Heteroatome verwendet werden<sup>[90]</sup>, so daß die Coulomb-Kräfte – insbesondere in organischen Medien – verhindern, daß derartige Liganden vom Metall wegdissoziieren. (Für die Wirksamkeit einer chiralen Ligandhülle ist wichtig, daß sie auch beim Aufbau von sterischen Spannungen, wenn sich etwa eine Carbonylverbindung mit der „falschen“ Seite nähert, intakt bleibt.) 2) In vielen Fällen kann erwartet werden, daß *einkernige* Titankomplexe vorliegen (vgl. die Diskussion in Abschnitt 4), an denen die Wechselwirkung zwischen chiralem Reagens und Substrat viel leichter zu studieren ist als bei mehrkernigen Komplexen. 3) Nicht zuletzt muß auf die große strukturelle Ähnlichkeit mit chiral modifizierten Lithiumhydridoaluminaten hingewiesen werden; die umfangreichen Arbeiten auf diesem Gebiet<sup>[91,92]</sup> können als Hilfe für die Auswahl geeigneter Liganden dienen.

Die Modifizierung der Organotitanderivate mit chiralen Liganden ist denkbar einfach: Nach Reaktion (4) wird Titanchloridtriisopropoxid mit dem chiralen Alkohol oder Phenol unter Abdestillieren von Isopropylalkohol umgesetzt; das so erhaltene Chlortitanderivat mit chiralen OR\*-Gruppen wird in situ mit der gewünschten Organolithium- oder -magnesiumverbindung zu den chiralen Reagentien 15–26 umgesetzt (Schema 17). In Tabelle 4 sind einige der Resultate von enantioselektiven Additionen an Aldehyde und an ein Keton zusammengefaßt<sup>[46]</sup>.



Schema 17. Chirale Organotitanreagentien 15–26 aus Gärungsamylalkohol, (R)-2-Butanol, (R,S,R)-Menthol, zwei Weinsäure- [93, 94] und zwei Binaphtholderivaten [95–97].

Tabelle 4. Beispiele für enantioselektive Additionen der Reagentien 15–26 an Aldehyde und an ein Keton (Valerophenon). Erwartungsgemäß sind (siehe auch Schema 3) die Reaktionen „carbonylselektiv“, und wahrscheinlich wird das gesamte Alkyläquivalent mit konstanter Enantioselektivität übertragen (im Gegensatz zu den Beispielen in Schema 16).

Produkt	Reagens	Konf.	e. e. [%]
	15	S	8
	16	S	12
	17	S	23
	21	R	39
	22	S	28
	23	S	59
	24	S	66
	26	S	54
	17	S	76
	18	R	29
	25	S	88
	23		40
	17	S	58
	21	R	50
	23	S	46
	26	S	40
	19	R	5
	25		> 80

Es überrascht nicht, daß die Derivate der einfachen Alkohole mit Ausnahme der Mentholderivate eine geringe asymmetrische Induktion bewirken, sind doch die Alkoxygruppen weitgehend frei drehbar, so daß viele Konformationen vorliegen können. Diese Rotation ist in den Komplexen mit zweizähligen Liganden eingefroren, was entscheidend zur besseren Wirksamkeit dieser Systeme beitragen dürfte. Während beim Versuch, das Weinsäurederivat 20 herzustellen, nur unlösliche, polynucleare Komplexe erhalten wurden, erwies sich 21 als wirksames Reagens, das als Weinsäureabkömmling einmal mehr den Vorzug hat, in beiden enantiomeren Formen leicht zugänglich zu sein<sup>[94,98,99]</sup>.

Der große Einfluß der dritten Alkoxygruppe in den axial chiralen Binaphthol-Derivaten 22–26 läßt die in Fi-

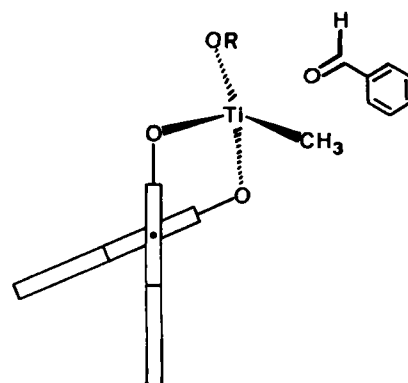


Fig. 4. Geometrie der Annäherung der Titanreagentien 22–26 an die Si-Seite von Benzaldehyd; relative Topizität *fk*.

gur 4 gezeigte Geometrie plausibel erscheinen. Bemerkenswert ist die hohe Enantioselektivität bei der Addition des Phenyltitanreagens **25** an *p*-Tolylaldehyd, beschränkten sich doch die besten Beispiele bisher auf den Transfer von Alkylgruppen<sup>[99]</sup>.

Wie ebenfalls aus Tabelle 4 ersichtlich ist, zeigen die Reagentien eine starke Substratabhängigkeit. So ist es z. B. besser, Methyl an Naphthaldehyd als umgekehrt Naphthyl (mit **19**) an Acetaldehyd zu addieren.

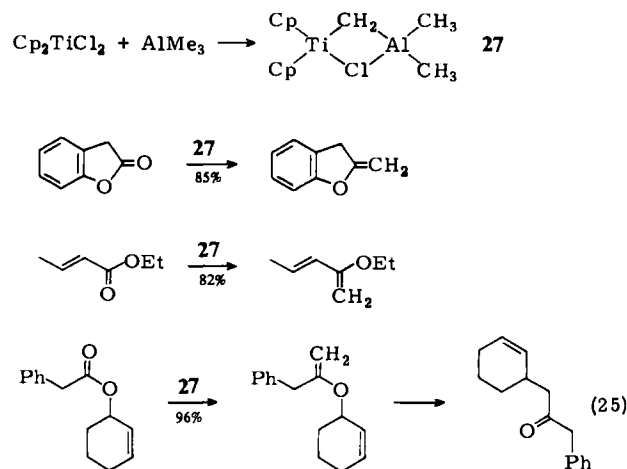
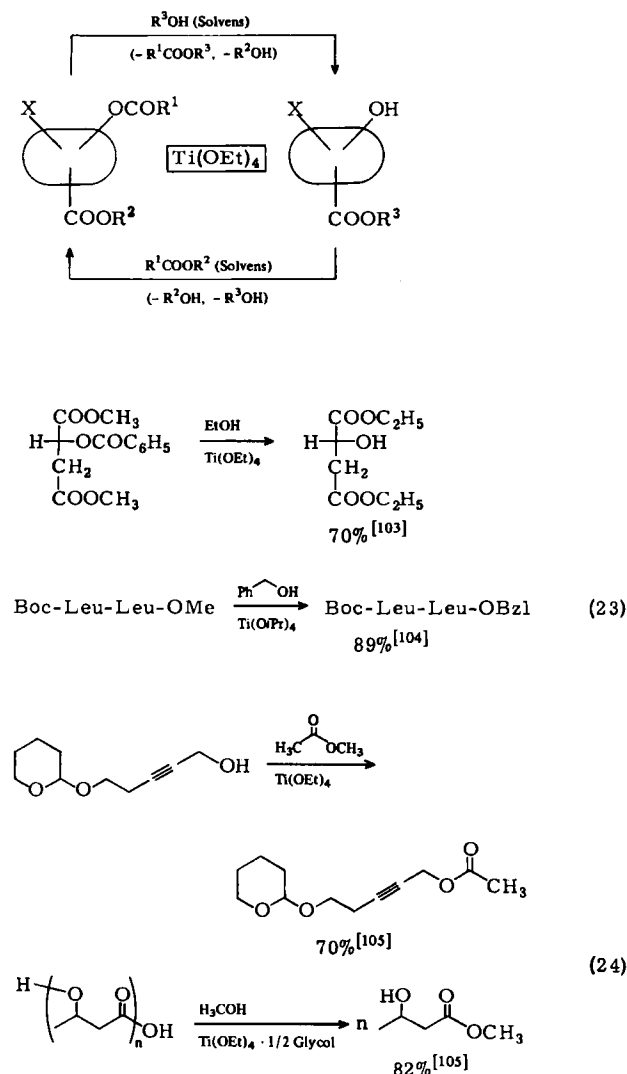
Auf Anhiob wurden Enantiomerenüberschüsse (*e. e.*) bis fast 90% mit Reaktionspartnern erreicht, die mit chiral modifizierten Organolithiumverbindungen bisher gar nicht oder nicht annähernd so gut umgesetzt werden konnten<sup>[99, 100]</sup>. Es scheint uns nur eine Frage der Zeit zu sein, bis die am breitesten anwendbare Kombination von chiralen OR\*-Gruppen, Reaktionsbedingungen und Substratty-

pen für diese enantioselektiven Additionen gefunden sein wird.

## 9. Andere neuere Anwendungen von Titan- und Zirkoniumderivaten in der Organischen Synthese – Titan an allen Ecken und Enden

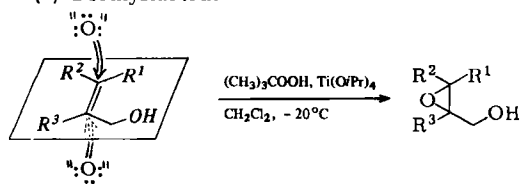
Derivate von Titan und Zirkonium haben nicht nur als Komponenten von Ziegler-Natta-Katalysatoren in der industriellen Praxis große Bedeutung, auch bei anderen wichtigen Prozessen spielen sie eine Schlüsselrolle. Sie werden in vielen Untersuchungen über Stickstoff-Fixierung benutzt<sup>[101]</sup>; sie werden für die Olefinmetathese verwendet<sup>[102]</sup>, und sie dienen als Ver- und Umesterungskatalysatoren im technischen Maßstab, aber auch im Laboratoriumsmaßstab (siehe Schema 18).

Im letzten Jahrzehnt sind zahlreiche Synthesemethoden entdeckt und entwickelt worden, die die speziellen Eigenschaften von Titan- und Zirkoniumderivaten ausnutzen. Übersichten gibt es z. B. über die Hydrozirconierung von Olefinen<sup>[25, 107]</sup>, die Verwendung von  $\text{TiCl}_4$  als Lewis-Säure bei Reaktionen von Silylenolethern<sup>[79, 108]</sup> und die Kuppelung von Carbonylverbindungen zu Olefinen mit niedervalentem Titan<sup>[108, 109]</sup>. Daneben hat man bei der Modifizierung von Enolaten für die dia- und enantioselektive Aldoladdition gefunden, daß  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}$ - und  $(i\text{PrO})_3\text{Ti}$ -Enolate unabhängig von der Enolatkonfiguration unter *ul*-Addition reagieren<sup>[110–112]</sup>; auch über die *ul*-Addition von Titanenhydrazinaten von Aldehyden an Aldehyde wurde kürzlich berichtet<sup>[125]</sup>.

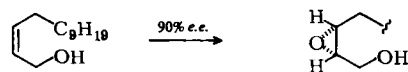
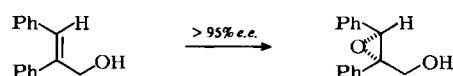
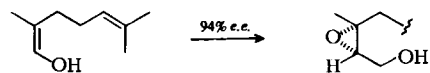
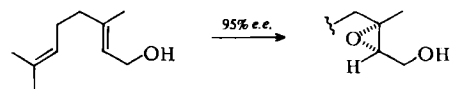


Zwei sehr verschiedene Prozesse mit Titanverbindungen, ein stöchiometrischer und ein katalytischer, haben in neuerer Zeit Aufsehen erregt: Die Olefinierung von Estern<sup>[113, 114]</sup> mit dem Tebbe-Reagens **27**<sup>[115]</sup> (Schema 19) und die hohenantioselektive Epoxidierung von Allylalkoholen mit  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{tBuOOH}/\text{Diethyltartrat}$ <sup>[116]</sup> (Schema 20). Es würde den Umfang dieses Beitrags sprengen, wollte man diese Anwendungen von Ti- und Zr-Reagentien angemessen würdigen. Sie wurden hier nur erwähnt, um die Vielfalt der Chemie dieser beiden Elemente für die Organische Synthese aufzuzeigen.

D-(-)-Diethyltartrat



L-(+)-Diethyltartrat



Schema 20. Titan-katalysierte enantioselektive Epoxidierungen nach Sharpless et al. [116]. Unabhängig von der Substratstruktur, vor allem auch vom Substitutionsgrad und der Konfiguration der olefinischen Doppelbindung der Allylalkohole, greift das Epoxidierungsreagens jeweils von einer enantiotopen Seite mit  $\geq 95\%$  Selektivität an ( $\rightarrow \geq 90\%$  e. e. im Produkt)! Anwendungen sind Synthesen von Schlüsselverbindungen zur Herstellung von Methymycin, Erythromycin, Disparlure, Leukotrien C-1 [117], Leukotrien A, C, D und E [118] sowie Totalsynthesen von (+)-Disparlure und dem Saltmarsh-caterpillar-moth-Pheromon [119]. Diese Methode eröffnete auch einen neuen Weg zur Synthese von Kohlenhydraten [120–122].

## 10. Schlußbemerkungen und Ausblick

Die Entwicklung der Synthesemethoden ist an einem Punkt angelangt, an dem es weniger darauf ankommt, weitere Reaktionstypen zu entdecken, als vielmehr für die schon bekannten immer selektivere Varianten der experimentellen Durchführung gezielt zu suchen – getrieben von dem Wunsch, ein polyfunktionelles Substrat an einem Zentrum vollkommen spezifisch abzuwandeln, ohne der Schutzgruppentechnik zu bedürfen.

Der vorliegende Fortschrittsbericht enthält denn auch nur drei neue Reaktionstypen: die direkte geminale Dimethylierung und alkylierende Aminierung von Aldehyden und Ketonen sowie die Olefinierung von Estern und Lactonen zu Enolethern. Sein Schwerpunkt ist die Durchführung altbekannter Reaktionstypen nach Maß: die nicht toxischen Titan- und Zirkoniumderivate können zwischen den polaren C=X-Gruppen von Aldehyd, Keton, Ester, Amid, Kohlendioxid, Nitril und Nitroverbindung fast perfekt diskriminieren. Die Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeiten für verschiedene funktionelle Gruppen sind zum Teil so groß, daß Selektivitäten erreicht werden, wie wir sie von Enzymreaktionen natürlicher Substrate gewohnt sind. Andererseits ist die Weinsäureester/Titanat-katalysierte enantioselektive Epoxidierung von Allylalkoholen typischen enzymatischen Umwandlungen insofern überlegen, als sie praktisch unabhängig von der Substratstruktur mit  $>95\%$  Enantioselektivität erfolgt.

Auf Anwendungen der bisher bereitgestellten neuartigen nucleophilen Reagentien mag man ebenso gespannt sein wie auf weitere Entdeckungen in diesem Gebiet. So ist denkbar, daß diese Reagentien direkt aus Alkylhalogeniden oder Olefinen zugänglich werden, der Umweg über die Li- und Mg-Derivate also entfällt; auch eine katalytische Variante erscheint möglich!

Wir sind überzeugt, daß andere derartig selektive, auf Übergangsmetallen basierende Prozesse in der nahen Zukunft gefunden werden, so daß die Organische Synthese bis auf weiteres nichts von ihrem Überraschungspotential und damit von ihrer Attraktivität einbüßen wird.

Der folgende Satz von Karl Ziegler aus dem Jahre 1965<sup>[123]</sup> ist wieder einmal Wahrheit geworden: „... als es die metallorganischen Verbindungen, das heißt also die Erzeugnisse einer Art Symbiose zwischen den beiden Hauptrichtungen der Chemie waren, die schließlich zu Erfolgen führten“.

*Die hier erwähnten Ergebnisse aus unserem Laboratorium sind natürlich durch Teamarbeit zustande gekommen. Wir danken den Herren P. Booth, E. Hungerbühler, R. Lehmann, R. Naef, C. D. Maycock, A. Olivero, A. Planta, M. Schiess, P. Schnurrenberger, T. Weber, L. Widler, M. Yoshifuji und M. F. Züger für ihre Begeisterungsfähigkeit und die mehr oder weniger lange Mitarbeit auf dem Gebiet der Ti- und Zr-Derivate. – Der Firma Dynamit-Nobel AG, Troisdorf, sind wir für großzügige Sendungen von Titanaten und Zirconaten zu Dank verpflichtet. Der Sandoz AG, Basel, sei auch an dieser Stelle für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeitsgruppe gedankt. Schließlich danken wir Fräulein S. Sigrist für ihre große Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts.*

Eingegangen am 20. Oktober 1982 [A 437]

- [1] Zum Teil aus der Dissertation von B. Weidmann, ETH Zürich (1982), entnommen.
- [2] E. Frankland, *J. Chem. Soc.* 2 (1849) 263; *Justus Liebig's Ann. Chem.* 71 (1849) 171, 213.
- [3] a) V. Grignard, *C. R. Acad. Sci.* 130 (1900) 1322; *Chem. Zbl.* 1900, II 33; b) siehe auch K. Nützel in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. XIII/2a, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1973, S. 50.
- [4] B. J. Wakefield: *Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford 1974.
- [5] H. C. Brown: *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley, New York 1975; *Angew. Chem.* 92 (1980) 675.
- [6] T. Mole, E. A. Jeffery: *Organoaluminium Compounds*, Elsevier, Amsterdam 1972.
- [7] N. I. Sheverdina, K. A. Kocheshkov: *The Organic Compounds of Zinc and Cadmium*, North-Holland, Amsterdam 1967.
- [8] K. Nützel, „Cadmiumorganische Verbindungen“ in [3b], S. 859.
- [9] D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239.
- [10] J. Cason, *Chem. Rev.* 40 (1947) 15.
- [11] M. S. Kharasch, D. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 2308.
- [12] G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York 1980; J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* 1981, 841.
- [13] W. Jehn: *Chronologische Übersicht zur Entwicklung der metallorganischen Chemie*, Universitätsbibliothek Jena 1980.
- [14] M. S. Kharasch, J. K. Hambling, T. P. Rudy, *J. Org. Chem.* 24 (1959) 303, zit. Lit.
- [15] J. P. Collman, L. S. Hegedus: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley 1980.
- [16] C. K. Rofer-de Poorter, *Chem. Rev.* 81 (1981) 447; W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 117.
- [17] G. E. Coates, M. L. H. Green, K. Wade: *Organometallic Compounds*, 3. Aufl., Vol. 2, Chapman and Hall, London 1968.
- [18] D. F. Herman, W. K. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 2693.
- [19] P. C. Wailes, R. S. P. Coutts, H. Weigold: *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium, and Hafnium*, Academic Press, New York 1974.

- [20] T. J. Kealy, P. J. Pauson, *Nature* 168 (1951) 1039.
- [21] K. Ziegler, E. Holzkamp, W. Breil, H. Martin, *Angew. Chem.* 67 (1955) 426.
- [22] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 2125.
- [23] E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch. B* 7 (1952) 378.
- [24] J. D. Dunitz, L. E. Orgel, *Nature* 171 (1953) 121; *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 954.
- [25] J. Schwarz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* 88 (1976) 402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 333.
- [26] Zur Zeit vollständigste Zusammenstellung von Organotitan-Verbindungen siehe: U. Thewalt in: *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie Vol. 40, Teil 1 und 2*, 8. Aufl., Springer, Berlin 1977 bzw. 1980.
- [27] J. C. Huffman, K. G. Moloy, J. A. Marsella, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3009.
- [28] J. A. Marsella, K. G. Moloy, K. G. Caulton, *J. Organomet. Chem.* 201 (1980) 389.
- [29] H. Gilman, F. Schulze, *J. Am. Chem. Soc.* 47 (1925) 2002.
- [30] Das heißt nicht, daß Titanverbindungen biologisch total inaktiv sind. Seit kurzem werden die cytostatischen Eigenschaften von  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  untersucht: H. Köpf, P. Köpf-Maier, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 29 (1981) 154, zit. Lit. Wachstumsregulierende Wirkungen von Titankomplexen auf Kulturpflanzen scheinen nachgewiesen zu sein: F. Sagi, I. Pais, H. Sagi, *Tagungsber. Akad. Landwirtschaftswiss. DDR* 179 (1980) 103; E. Farkas, A. Richnovszky, I. Pais, *Acta Agron. Acad. Sci. Hung.* 30 (1981) 371.
- [31] D. Seebach et al. in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods* 1983, Wiley, New York und Salle/Sauerländer, Aarau 1983, im Druck.
- [32] a) O. V. Nogina, R. Kh. Freidlina, A. N. Nesmeyanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* 1952, 74; *Chem. Abstr.* 47 (1953) 1583; b) M. Thomas, *Can. J. Chem.* 39 (1961) 1386.
- [33] C. Dijkgraaf, J. P. G. Rousseau, *Spectrochim. Acta A* 24 (1968) 1213.
- [34] H. Bürger, H. J. Neese, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 370 (1969) 275.
- [35] J. G. Dillard, *Inorg. Chem.* 8 (1969) 2148; K.-W. Thiele, P. Zdunneck, D. Baumgart, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 378 (1970) 62; C. Beermann, *DBP* 1089382 (1960).
- [36] C. E. H. Bawn, J. Gladstone, *Proc. Chem. Soc. (London)* 1959, 227; B. J. Hewitt, A. K. Holliday, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 801.
- [37] C. Beermann, H. Bestian, *Angew. Chem.* 71 (1959) 618; D. Behar, H. Feilchenfeld, *J. Organomet. Chem.* 4 (1965) 278; J. F. Hanlan, J. D. McCowan, *Can. J. Chem.* 50 (1972) 747; C. Blandy, M. T. Sadani, D. Gervais, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 8 (1978) 381.
- [38] B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2451.
- [39] B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 357.
- [40] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1011.
- [41] C. D. Maycock, unveröffentlichte Resultate, ETH 1981.
- [42] L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1085.
- [43] L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1972.
- [44] P. Booth, Diplomarbeit, ETH 1981.
- [45] T. Kauffmann, E. Antfang, B. Ennen, N. Klas, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2301.
- [46] A. G. Olivero, B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2485.
- [47] H. Gilman, T. S. Soddy, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 1715.
- [48] Nach bisher unveröffentlichten Versuchen von Z. Brich (Sandoz AG, Basel) und A. Hidber (ETH Zürich) weist die Addition von Butyllithium an Benzaldehyd in THF bei  $-80^\circ\text{C}$  folgende thermodynamische Daten auf:  $\Delta G^0$  ca.  $-45$  kcal/mol;  $E_a$  ca.  $12$  kcal/mol.
- [49] K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 249.
- [50] C. Blandy, D. Gervais, *Inorg. Chim. Acta* 62 (1981) 79.
- [51] M. Reetz, *Chem. Ind. (London)* 1981, 541.
- [52] J. A. Ibers, *Nature* 197 (1963) 686.
- [53] D. C. Bradley, R. C. Mehrotra, D. P. Gaur: *Metalalkoxides*, Academic Press, London 1978, zit. Lit.
- [54] K. Kühnlein, K. Clauss, *Makromol. Chem.* 155 (1972) 145.
- [55] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2704.
- [56] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem.* 94 (1982) 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 135.
- [57] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.
- [58] G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 1379.
- [59] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* 19 (1973) 1041 (Verwendung der niedervalenten Ti-Verbindung in der Organischen Synthese siehe Abschnitt 9).
- [60] B. Weidmann, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1552.
- [61] H. Meerwein, B. V. Bock, B. Kirschnick, W. Lenz, A. Migge, *J. Prakt. Chem. N. F.* 147 (1936) 211; siehe auch A. L. Wilds, *Org. React.* 2 (1944) 178.
- [62] C. Djerassi, *Org. React.* 6 (1951) 207.
- [63] A. Planta, Diplomarbeit, ETH Zürich 1982.
- [64] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 555.
- [65] Bei der Addition der Magnesiumenolate von  $\alpha$ -Sulfinylestern an Ketone wurde in Einzelfällen auch eine hohe Stereoselektivität beobachtet: Übersicht: G. Solladié, *Synthesis* 1981, 185.
- [66] R. Hanko, D. Hoppe, *Angew. Chem.* 94 (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 372; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 939.
- [67] K.-H. Geiss, B. Seuring, R. Pieter, D. Seebach, *Angew. Chem.* 86 (1974) 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 479; P. Pohmakotr, K.-H. Geiss, D. Seebach, *Chem. Ber.* 112 (1979) 1420; vgl. auch D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 147.
- [68] B. W. Erickson, Dissertation, Harvard University, Cambridge 1970.
- [69] L. Widler, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1981; T. Weber, Diplomarbeit, ETH Zürich 1982.
- [70] D. Hoppe, F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* 94 (1982) 378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 372; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 961.
- [71] M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2225.
- [72] M. Schiess, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1982.
- [73] C. F. Lane, *Synthesis* 1975, 135; R. O. Hutchins, N. R. Natale, *Org. Prep. Proced. Int.* 11 (1979) 201.
- [74] Übersicht: B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* 1977, 357.
- [75] D. J. Peterson, *Organomet. Chem. Rev. A* 7 (1972) 295; A. Krief, *Tetrahedron* 36 (1980) 2531.
- [76] Eine geminale Dimethylierung von Carbonylverbindungen mit Trimethylaluminium in großem Überschuß unter pyrolytischen Bedingungen ist bekannt: A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.* 27 (1974) 1665.
- [77] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *Angew. Chem.* 92 (1980) 931, 933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 900, 901; M. T. Reetz, B. Wenderoth, R. Peter, R. Steinbach, J. Westermann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1202; M. T. Reetz, R. Steinbach, B. Wenderoth, *Synth. Commun.* 11 (1981) 261.
- [78] M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 237.
- [79] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 94 (1982) 97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 96.
- [80] T. Kauffmann, R. König, C. Pahde, A. Tannert, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5031.
- [81] H. Weingarten, W. A. White, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 4041; ausführliche Übersicht über Tetrakis(dialkylamino)-Verbindungen des Titans siehe H. Bürger, H.-J. Neese, *Chimia* 24 (1970) 209.
- [82] W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 213.
- [83] a) D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301; b) D. Seebach, W. Langer, *ibid.* 62 (1979) 1701; W. Langer, D. Seebach, *ibid.* 62 (1979) 1710; c) D. Seebach, G. Crass, E. M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *ibid.* 62 (1979) 2695.
- [84] J. P. Mazaleyra, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4585.
- [85] T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1455.
- [86] T. Mukhopadhyay, R. Amstutz, J. Hansen, G. Simson, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1982.
- [87] R. Amstutz, W. B. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2617; D. Seebach, R. Amstutz, J. D. Dunitz, *ibid.* 64 (1981) 2622.
- [88] W. Köster, D. Thomas, E. Weiss, *J. Organomet. Chem.* 160 (1979) 1.
- [89] R. Hässig, J. Gabriel, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1982.
- [90] Durch Komplexierung von  $\text{MeTiCl}_3$  mit Spartein wurde eine geringe (3.6% e.e.) Enantioselektivität erreicht: M. T. Reetz, J. Westermann, *Synth. Commun.* 11 (1981) 647. Reaktionen von  $\text{MeTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  mit Benzaldehyd in Gegenwart der chiralen Reagentien 2,3-Dimethoxy- $N,N,N',N'$ -tetramethyl-1,4-butandiamin (DDB) [83b] und 4,5-Bis(dimethylaminomethyl)- $N,N,N',N'$ -tetramethyl-3,6-dioxa-1,8-octandiamin (DEB) [83c] zeigen keine meßbare Enantioselektivität: M. Yoshifuji, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1980.
- [91] M. Schmidt, R. Amstutz, G. Crass, D. Seebach, *Chem. Ber.* 113 (1980) 1691, zit. Lit.; D. Seebach, H. Daum, *ibid.* 107 (1974) 1748, zit. Lit.
- [92] R. S. Brinkmeyer, V. M. Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8339; R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 2315; T. Mukaiyama, *Tetrahedron* 37 (1981) 4111, zit. Lit.
- [93] Ligand von 20: M. Carmack, C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2171; P. W. Feit, *J. Med. Chem.* 7 (1964) 14.
- [94] Das Diol für 21 wird durch Reaktion von Weinsäureethylester-acetonid (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäure-ethylester) mit  $\text{MeLi}$  hergestellt: R. Lehmann, Diplomarbeit, ETH Zürich 1982.
- [95] Binaphthol-Ligand von 22–25 nach: E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. Dotsevi, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 4173.
- [96] 22 und 24 werden aus  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Et})_3$  bzw.  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Bu})_3$  und dem entsprechenden Diol hergestellt.
- [97] Der Ligand von 26 ist durch oxidative Dimerisierung von 3-Hydroxy-2-naphthoesäure mit  $\text{FeCl}_3$  und anschließender Reduktion der mit L-

- Leucinmethylester in die beiden Enantiomere gespaltenen Dicarbonsäure mit  $\text{LiAlH}_4$  und  $\text{Pd/C}$  zugänglich [94]; siehe auch R. C. Helgeson, J. M. Timko, P. Moreau, S. C. Peacock, J. M. Mayer, D. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6763.
- [98] D. Seebach, E. Hungerbühler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods 1980*, Salle/Sauerländer, Aarau 1980.
- [99] K. Tomioka, K. Koya, *Kagaku No Ryoiki* 34 (1980) 762.
- [100] Allgemeinere Übersichten über enantioselektive Reaktionen siehe z. B. J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* 35 (1979) 2797; D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329.
- [101] J. Chatt, G. L. M. daCâmara Pina, R. L. Richards: *New Trends in the Chemistry of Nitrogen Fixation*, Academic Press, New York 1981.
- [102] E. Thorn-Csányi, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 29 (1981) 700, zit. Lit.
- [103] D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. F. Züger, *Synthesis* 1982, 138.
- [104] H. Rehwinkel, W. Steglich, *Synthesis* 1982, 826.
- [105] P. Schnurrenberger, M. F. Züger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1197.
- [106] M. F. Züger, unveröffentlichte Resultate, ETH Zürich 1981.
- [107] Vergleiche auch neuere Verfahren zur C-Metallierung mit Ti- und Zr-Derivaten: E. I. Negishi, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 2333.
- [108] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 89 (1977) 858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 817; siehe auch J. Fleming, *Chem. Soc. Rev.* 10 (1981) 83; T. H. Chan, J. Fleming, *Synthesis* 1979, 761.
- [109] Siehe auch J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 281; E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 260; B. P. Mundy, R. Srinivasa, Y. Kim, T. Dolph, *ibid.* 47 (1982) 1657.
- [110] D. A. Evans, L. R. McGee, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3975; Y. Yamamoto, K. Maruyama, *ibid.* 21 (1980) 4607.
- [111] M. T. Reetz, R. Peter, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4691.
- [112] J. Schartz, Y. Hayasi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1497.
- [113] S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3270.
- [114] J. W. S. Stevenson, T. A. Bryson, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3143.
- [115] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3611.
- [116] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5974.
- [117] B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 464.
- [118] E. J. Corey, S. I. Hashimoto, A. E. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 721.
- [119] K. Mori, T. Ebata, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4281.
- [120] T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1373; P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, *ibid.* 47 (1982) 1378; A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3515.
- [121] W. R. Roush, R. J. Brown, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1371.
- [122] K. B. Sharpless, C. H. Behrens, T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martin, M. Takatani, S. M. Viti, F. J. Walker, S. S. Woodard, *Pure Appl. Chem.*, in Druck.
- [123] K. Ziegler, *Naturwiss. Rundsch.* 18 (1965) 1.
- [124] M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 1.
- [125] M. T. Reetz, R. Steinbach, K. Keßler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 864; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1899.

## Synthetische Genfragmente in der Gentechnik – Die Renaissance der Chemie in der Molekularbiologie\*\*

Von Julian E. Davies und Hans Günter Gassen\*

Die Chemie und die Biologie waren die gemeinsamen Wegbereiter der molekularen Genetik. Die sensationellen Fortschritte in der Entschlüsselung des genetischen Apparates in den letzten zwanzig Jahren sind aber fast ausschließlich den Molekularbiologen zu danken. Die Chemiker haben sich anderen Fragestellungen zugewandt. Anhand der Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnik lassen sich die neuen Anforderungen an die Chemie verdeutlichen. Nach einer kurzen Einführung in die Genetik von Bakterien werden die molekularen Grundlagen der Gentechnik behandelt, untergliedert in in-vitro-Rekombination und in-vivo-Transformation. Die Wahlmöglichkeiten bei Passagier-DNA, bei Vektoren und Wirtszellen werden erörtert. Während die in-vitro-Rekombination von DNA und die in-vivo-Transformation von Zellen leicht erlernbar sind, erfordert die Suche nach dem richtigen Klon detaillierte mikrobiologische Kenntnisse und das Beherrschen eines breiten Spektrums analytischer Methoden. Anhand der automatisierbaren chemischen Synthese von Genfragmenten nach dem Merrifield-Prinzip wird schließlich dargelegt, daß sich die Chemie wieder mit Erfolg biologisch ausgerichteten Fragestellungen zuwendet.

### 1. Einführung<sup>\*\*\*</sup>

Heute sind etwa 6 Millionen chemische Verbindungen bekannt, viele sind Naturstoffe, die meisten aber haben zu-

vor nie auf unserer Erde existiert. Voller Bewunderung stehen wir vor dieser synthetischen Welt, die wir vorrangig den Organikern verdanken.

Ein Bakterium, z. B. *Escherichia coli*, verdoppelt oder teilt sich unter optimalen Wachstumsbedingungen in etwa 20 Minuten; in dieser kurzen Spanne wird ein neues Lebewesen konstruiert. Tabelle 1 führt die Biomoleküle auf, die während dieser Zeit von einem Bakterium synthetisiert werden müssen. Richten wir unser Augenmerk nur auf die Desoxyribonucleinsäure (DNA) und die Proteine, so werden schon anhand dieser Makromoleküle die genialen Fähigkeiten einer lebenden Zelle überzeugend dokumentiert. Gestreckt ist die DNA ein Faden von etwa 1–2 mm mit einem Molekulargewicht von  $2.4 \cdot 10^9$ . Dieses Molekül besteht aus ca. 4 Millionen Nucleotidpaaren, die über ein Ri-

[\*] Prof. Dr. H. G. Gassen  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
der Technischen Hochschule  
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt  
Prof. Dr. J. E. Davies  
Biogen S. A.  
Route de Troinex 3, CH-1227 Carouge/Genève (Schweiz)

[\*\*] Nach einem einleitenden Vortrag von J. E. Davies beim EMBO-Workshop „Prospects of Automation in Gene Synthesis“ am 27. März 1982 in Darmstadt (siehe auch [100]).

[\*\*\*] Glossare genetischer und gentechnischer Ausdrücke: *Science* 209 (1980) 1435; A. L. Lehninger: *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, New York 1982, S. 969; R. C. King: *A Dictionary of Genetics*, Oxford University Press, London 1974.