

Kristalle aus Cyclohexan ($F_p = 170\text{--}171^\circ\text{C}$, Ausbeute 77%). Die Beständigkeit der Radikale nimmt erheblich ab, wenn die Phenylreste in 2- und 3-Stellung durch Methylgruppen ersetzt werden. Das aus **2d**^[3] erhaltene Radikal **3d** ließ sich nicht mehr isolieren. Alle ENDOR/TRIPLE-Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Röntgenstrukturanalyse von **3a**^[4] zeigt einen nahezu planaren 2,3-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl-Ring (Abb. 2), zu dem die konjugierten Phenylsubstituenten in den Positionen 2 und 5 weitgehend koplanar angeordnet sind. Die N1-C5- und N1-N2-Abstände, die einen erheblichen Doppelbindungscharakter signalisieren ($\approx 50\%$), entsprechen den Bindungslängen vergleichbarer Hydrazyl-Teilstrukturen; 1,3,5-Triphenylverdazyl: C—N = 138, N—N = 135 pm^[5], 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl: N—N = 133 pm^[6]. Die N-C_{Ph}-Bindungen dieser Radikale sind ≈ 142 pm lang. Der etwas kürzere N2-CA1-Abstand (139.6 pm) in **3a** weist darauf hin, daß das ungepaarte Elektron in den koplanar eingesetzten *N*-Phenylring etwas stärker delokalisiert wird. Damit übereinstimmend findet man ESR-spektroskopisch für die Protonen des *N*-Phenylrestes relativ große Kopplungen. Der C5-N4-Abstand (130.5 pm) in **3a** entspricht nahezu einer C=N-Bindung (≈ 125 pm); die anschließende N4—C3-Bindung ist eine reine Einfachbindung (C—N ≈ 147 pm). Auffallend groß wird der C3-N2-Abstand (150.6 pm) gefunden. Diese relativ lange C—N-Bindung ist höchstwahrscheinlich eine Folge der sterischen Abstoßung der drei eng benachbarten Phenylreste an C3 und N2.

Nach den Strukturdaten von **3a** und den ESR-ENDOR-Ergebnissen haben die Radikale **3a**–**d** ein π -SOMO, das überwiegend an N1, N2 und N4 lokalisiert ist. **3a**–**c** sind stabile Derivate des Stamm-Radikals 2,3-Dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, das nach ^{60}Co - γ -Bestrahlung von 1,2,4-Triazol-Einkristallen ENDOR-spektroskopisch (100 K) beobachtet worden ist^[7]: $a[\text{H}^2(\text{NH})] \approx -0.85$, $a(\text{H}^{3,3}) \approx +5.6$, $a(\text{H}^5) \approx -0.1$ mT; keine $a(\text{N})$ -Daten. Die β -Kopplung der Protonen in 3-Stellung zählt zu den größten bekannten Protonen-Kopplungen [H^\ominus : $a(\text{H}) \approx 50.6$ mT]. Dieser Sonderfall ist eine Folge der Anbindung der Methylengruppe an die beiden endständigen Atome eines 5 π -Elektronensystems (Whiffen-Regel^[8]). Unsere Synthese von **3a**–**d** bietet nun die Möglichkeit, im Vergleich hierzu α - und β -¹³C-Kopplungen in dieser Anordnung zu ermitteln. Dies wird zur Zeit untersucht.

Ein eingegangen am 15. November 1988 [Z 3053]

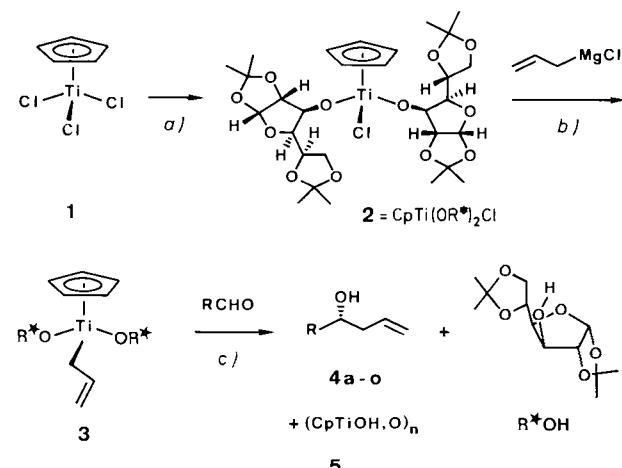
- [1] A. M. Nesterenko, O. M. Polubrik, L. N. Markovskii, *Zh. Org. Khim.* 19 (1983) 1961; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 19 (1983) 1722.
- [2] Alle neuen Verbindungen liefern korrekte Elementaranalysen. UV-, ¹H-NMR- und Massenspektren stimmen mit den beschriebenen Strukturen überein.
- [3] K. N. Zelenin, V. A. Khrustalev, V. P. Sergutina, *Zh. Org. Khim.* 16 (1980) 942; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 16 (1980) 822.
- [4] **3a**: Aus Essigsäureethylester schwarze orthorhomatische Prismen, ca. $0.2 \times 0.2 \times 0.35$ mm, Pna_2_1 , $a = 895.6(1)$, $b = 1515.9(2)$, $c = 1454.7(2)$ pm, $\rho_{\text{her.}} = 1.259$ g cm⁻³ für $Z = 4$. Es wurden 2003 symmetriuneunabhängige Reflexe gemessen (Nonius-CAD4-Diffraktometer, Mo $\text{K}\alpha$ -Strahlung). Strukturlösung durch Direkte Methode. Verfeinerung nach dem Full-Matrix-Least-Squares-Verfahren (Nicht-H anisotrop, H isotrop) konvergiert bei $R = 0.028$ für 1625 beobachtete Reflexe [$I \geq 2.0 \sigma(I)$]. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53481, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [5] D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1243; *Acta Crystallogr. Sect. B29* (1973) 96.
- [6] D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 4280.
- [7] P. Gloux, B. Lamotte, *Mol. Phys.* 25 (1973) 161; 24 (1972) 23; P. Gloux, *ibid.* 21 (1971) 829.
- [8] D. H. Whiffen, *Mol. Phys.* 6 (1963) 223.

Enantioselektive Allylierung von Carbonylverbindungen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen **

Von Martin Riediker* und Rudolf O. Duthaler

Unter den stereoselektiven Reaktionen nimmt die Allylierung von Carbonylverbindungen eine besondere Stellung ein, da in einem Schritt mehrere stereogene Zentren erzeugt werden können und die Produkte vielfältige Funktionalität aufweisen^[1]. Hohe Enantioselektivität und doppelte Stereo-kontrolle wird mit Allylmetallverbindungen erzielt, welche chirale Liganden tragen, wobei Allylborverbindungen^[2], Allylstannane^[3] und Allylsilane^[4] besonders gute Resultate liefern. Vor allem dank der Pionierarbeiten von Seebach et al.^[5 a] und Reetz^[5 b] haben sich Allyltitanverbindungen und andere Organotitanate als billige, einfache zugängliche und ökologisch unbedenkliche Reagentien etabliert. Die bisher untersuchten chiralen Titankomplexe, die vor allem für die asymmetrische Alkylierung entwickelt wurden, waren aber für die enantioselektive Übertragung von Allylgruppen ungeeignet^[6, 7]. Die hohe Diastereokontrolle, die mit solchen Allyltitan-Reagentien erreicht werden kann^[5, 8], ließ allerdings erwarten, daß unter geeigneten Voraussetzungen auch gute Enantioselektivität realisierbar sein sollte. Ein erster Erfolg ist die hohe Induktion bei der Übertragung von chiralen Allyl-Liganden auf Aldehyde^[9].

Durch Umsetzung von Cyclopentadienyl-titan(IV)-trichlorid **1**^[10] mit käuflicher 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose („Diacetoglucose“)/Triethylamin haben wir das stabile Dialkoxy(chloro)cyclopentadienyltitanat **2** erhalten, das unter Feuchtigkeitsausschluß entweder als Maßlösung in Ether (0.05–0.1 M) oder in Toluol (0.1–0.2 M) oder durch Ausfällen mit Hexan als kristalliner Festkörper gelagert werden kann (Schema 1). Durch Austausch des verbleibenden Chloro-Liganden gegen übertragbare Gruppen lassen sich aus diesem neuartigen Komplex hochstereoselektive Reagentien herstellen^[11].



Schema 1. a) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose/Et₃N/Et₂O, Raumtemperatur (RT); b) Et₂O, 0 °C; c) 1. –78 °C, 2. H₂O/THF, –30 °C bis RT.

[*] Dr. M. Riediker [†], Dr. R. O. Duthaler
Zentrale Forschungslabore, Ciba-Geigy AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)

[†] Derzeitige Adresse:
Research Laboratories, Plastics Division, Ciba-Geigy Corporation
Ardsley, NY 10502 (USA)

[**] Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen, 1. Mitteilung.

Tabelle 1. Enantioselektive Allylierung von Aldehyden mit dem Reagens 3 (vgl. Schema 1).

| R | Prod. | Ausb. [%] | Kon- fig. | ee [%] | Lit. [c] | [α] _D [ℓ] | (c) [d] |
|----------------------------------|-------|--------------|--------------|-----------|-------------|---|------------|
| Phenyl | 4a | 85 | R | 90 | [2a] | + 43.7 | (6.7) |
| p-Nitrophenyl | 4b | 82 | R | 91 | [3] | + 23.6 | (5.1) |
| 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl | 4c | 78 | R [e] | 90 | | + 23.5 | (5.0) |
| 1-Naphthyl | 4d | 83 | R | 88 | [3] | + 76.2 | (9.6) |
| 9-Anthryl | 4e | 80 | R [e] | 94 | | + 19.9 | (5.9) |
| 9-Phenanthryl | 4f | 60 | R [e] | 92 | | + 53.9 | (5.0) |
| Vinyl | 4g | 61 | R | 86 | [2a] | - 13.8 | (6.2) [f] |
| α -Styryl | 4h | 51 | R | 90 | [2a] | - 13.5 | (9.7) [f] |
| Ethyl | 4i | 67 | S | 93 | [2a] | - 3.8 | (7.7) |
| n-Propyl | 4j | 78 | S | 93 | [2a] | - 11.7 | (10.0) |
| n-Nonyl | 4k | 88 | S | 92 | [2e] | - 10.4 | (6.7) |
| Isobutyl | 4l | 55 | R | 85 | [15] | - 22.4 | (10) [f] |
| Isopropyl | 4m | 67 | R | 90 | [2a] | + 1.2 | (9.9) |
| Cyclohexyl | 4n | 78 | R | 92 | [3] | + 8.2 | (0.6) [g] |
| tert-Butyl | 4o | 58 | R | 88 | [2a] | + 10.3 | (10.5) |

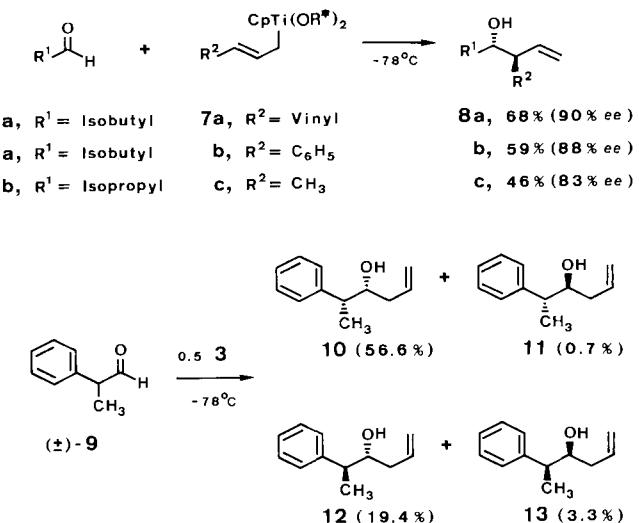
[a] Die Ausbeuten sind im allgemeinen nicht optimiert. [b] Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch Kapillar-GC (Chirasil-L-Val[®] [12]) nach Derivatisierung mit Isopropylisocyanat (4a, b, d, h, i, k-m, o) oder (*R*)-(+)3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionylchlorid [13] (4g, j, n) oder durch HPLC an einer „Bakerbond Chiral Ionic DNBPGC“-Säule (4c, f) oder an Cellulosetriacetat [14] (4e). [c] Die Vorzeichen der Drehwerte in Benzol entsprechen den Konfigurationszuordnungen in den zitierten Arbeiten. [d] Konzentration in Benzol. [e] Neue Verbindung; die Konfiguration wurde anhand von Analogiebetrachtungen zugeordnet. [f] In Et₂O. [g] In EtOH.

So führt die Reaktion von **2** mit Allylmagnesiumchlorid zum Allyltitankomplex **3**, der in situ bei -74 °C mit Aldehyden umgesetzt wird. Addition an die *re*-Seite ergibt dabei mit einer Vielfalt von Substraten Homoallylalkohole **4** in guter Ausbeute und mit hoher Enantiomerenreinheit (Schema 1, Tabelle 1). Die Temperaturabhängigkeit dieser Reaktion ist erstaunlich klein; so liefert die Umsetzung mit Benzaldehyd bei 0 °C das Produkt **4a** mit 80% ee. Durch kontrollierte Hydrolyse lässt sich das filtrierbare Titanat **5** ausfällen und durch Behandlung mit HCl (g) wieder in CpTiCl₃ **1** umwandeln^[16]. Der chirale Hilfsstoff Diisopropylidenglucose kann entweder in den Prozeß zurückgeführt oder, nach Hydrolyse mit 0.1 N HCl, durch wässrige Extraktion abgetrennt werden.

Wie in Schema 2 anhand der Reaktionen von **6a, b** gezeigt, sind auch Titanate wie **7a-c** mit substituierten Allylgruppen hohenantioselektive Allylierungsreagentien. Diese Verbindungen werden aus den entsprechenden Lithium- oder Grignard-Verbindungen hergestellt. Wie bei den achiralen Allyltitanaten^[5, 8] ist auch die Diastereomerenreinheit der Produkte **8b, c** nahe an der Nachweisgrenze (≥ 99%)^[12].

Umsetzung von racmischem Hydratopaldehyd **9** mit 0.5 Äquivalenten Allyltitanat **3** gibt die stereoisomeren Homoallylalkohole **10-13** (80% bezogen auf **3**) im Verhältnis 70.8:0.9:24.2:4.1, wobei **10/11** die Produkte aus (*R*)-**9** und **12/13** diejenigen aus (*S*)-**9** sind (Schema 2). Die mäßige Enantiomer-Differenzierung (2.5:1) sowie die höhere Diastereoselektivität im Falle des reaktiven Enantiomers (*R*)-**9** (97% ee, „gleichsinniges Paar“) lassen auf eine gewisse Cram-Selektivität des Reagens **3** schließen, welche aber von der enantiofacialen Differenzierung überspielt wird (71% ee für (*S*)-**9**, „ungleichsinniges Paar“).

Das Titanreagens **3** zeigt die übliche Chemoselektivität^[5]: Bei -74 °C reagiert es nicht mit Ketonen. Bei 0 °C konnten jedoch Arylketone glatt zu den tertiären Homoallylalkoholen umgesetzt werden, wobei die asymmetrische Induktion erwartungsgemäß kleiner ist (ca. 50% ee, im Falle von Acetophenon immerhin 80% ee). Im Gegensatz zu den Allylverbindungen reagieren analoge Alkyl- und Aryltitanate auch bei erhöhter Temperatur nicht mit Aldehyden.



Schema 2.

Mit den chiralen Reagentien **3** und **7a-c** ist es erstmals gelungen, Aldehyde mit Organotitanverbindungen enantioselektiv zu allylieren. Borreagentien^[2] zeigen ähnliche Stereoselektivität, doch sind die Vorteile der Titanchemie^[5] in Betracht zu ziehen, z. B. einfache Herstellung, Chemoselektivität, der billige, käufliche Hilfsstoff sowie die Möglichkeit der Rückgewinnung von Diisopropylidenglucose und CpTiCl₃ **1**. Es ist sicher noch ein Nachteil dieser Methode, daß wegen des hohen Preises von L-Glucose nicht beide Enantiomere der Homoallylalkohole **4** gleich gut zugänglich sind. Deshalb sind Bestrebungen im Gange, dieses Problem mit anderen Liganden zu lösen.

Arbeitsvorschrift

Lösung von **2** in Ether: Zu einer Lösung/Suspension von 11.0 g (50 mmol) **1** (frisch sublimiert [10]) in 400 mL Et₂O (wasserfrei, über Na/Benzophenon destilliert) werden 26.0 g (0.1 mol) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (R*OH, kristallisiert aus Cyclohexan) gegeben (Feuchtigkeitsausschluß, Argon). Nach 2 min wird bei Raumtemperatur (RT) eine Lösung von 15.2 mL (110 mmol) Et₃N in 125 mL Et₂O innerhalb 1 h unter Röhren zugetropft. Die Suspension wird ca. 15 h gerührt; anschließend wird Et₃N · HCl unter Argon abfiltriert und mit dreimal ca. 50 mL Et₂O gewaschen (14.2 g Et₃N · HCl, Vakuumgetrocknet). Der Gehalt des gelben Filtrates an **2** (0.09 M) ist unter Annahme eines quantitativen Umsatzes aus dem Volumen der Lösung berechnet.

(*R*)-1-Phenyl-3-but-en-1-ol **4a**: Zu 110 mL einer ca. 0.09 M Lösung von **2** in Et₂O (9.9 mmol) werden bei 0 °C unter Argon innerhalb 10 min 7.2 mL einer 1.25 M Lösung von Allylmagnesiumchlorid in THF (Aldrich, 9 mmol) getropft. Nach 1 h Röhren bei 0 °C wird die orange Suspension auf -74 °C gekühlt und innerhalb von 5 min mit 0.8 mL (8 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man röhrt 2 h bei -74 °C, erwärmt auf ca. -30 °C und hydrolysiert durch Zugabe von 16 mL einer ca. 5 M Lösung von H₂O in THF (1 h, RT). Filtration, Waschen mit Et₂O und Trocknen (Hochvakuum) ergeben 4.2 g **5** (gelblicher Festkörper). Das Filtrat wird eingedampft und der feste Rückstand anschließend während 1 h mit 100 mL Hexan verrührt. Durch Filtration lassen sich 4.4 g R*OH zurückgewinnen. Chromatographie (80 g Kieselgel, Hexan:AcOEt 3:1) gibt schließlich 1.01 g (85%) **4a** (90% ee, bestimmt nach [12]).

Eingegangen am 21. Dezember 1988 [Z 3095]

[1] a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 555; b) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 243.

[2] a) R. W. Hoffmann, T. Herold, *Chem. Ber.* 114 (1981) 375; b) R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 123; c) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2092; d) H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *ibid.* 110 (1988) 1535; e) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *ibid.* 107 (1985) 8186; f) W. R. Roush, L. Banfi, *ibid.* 110 (1988) 3979; g) W. R. Roush, K. Ando, D. B. Powers, R. L. Halterman, A. D. Palkowitz, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5579; h) M. T. Reetz, T. Zierke, *Chem. Ind. (London)* 1988, 663.

- [3] a) N. Minowa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 3697; b) G. P. Boldrini, L. Lodi, E. Tagliavini, C. Tarasco, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5447.
- [4] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, T. Kiyoi, Y. Ito, S. Kohra, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5667; b) R. Imwinkelried, D. Seebach, *Angew. Chem.* 97 (1985) 781; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 765; c) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 200.
- [5] a) D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, Salle, Frankfurt am Main/Sauerländer, Aarau 1983, S. 217; b) M. T. Reetz: *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1986.
- [6] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 954.
- [7] a) M. T. Reetz, S.-H. Kyung, J. Westermann, *Organometallics* 3 (1984) 1716; b) H. Takahashi, A. Kawabata, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 1604.
- [8] a) F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1140; b) M. T. Reetz, M. Sauerwald, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2292; c) S. Collins, W. P. Dean, D. G. Ward, *Organometallics* 7 (1988) 2289; d) D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1972; e) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1441.
- [9] a) H. Roder, G. Helmchen, E. M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnerring, *Angew. Chem.* 96 (1984) 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 898; b) T. Krämer, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5149.
- [10] R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 4211.
- [11] M. Riediker, R. W. Lang, R. Duthaler, P. Herold, K. Oertle, G. Bold, *Eur. Pat.-Anm.* 0254685 (27. Jan. 1988), Ciba-Geigy AG.
- [12] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363.
- [13] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 512.
- [14] H. Koller, K.-H. Rimböck, A. Mannschreck, *J. Chromatogr.* 282 (1983) 89.
- [15] B. Cazes, C. Vernière, J. Goré, *Synth. Commun.* 13 (1983) 73.
- [16] Mit einem Äquivalent konz. HCl entsteht ein kristallines Tetramer; A. C. Skapski, P. G. H. Troughton, *Acta Crystallogr. Sect. B26* (1970) 716.

Enantioselektive Aldol-Reaktion von *tert*-Butylacetat mit Hilfe von Titan-Kohlenhydrat-Komplexen **

Von Rudolf O. Duthaler*, Peter Herold, Willy Lottenbach, Konrad Oertle und Martin Riediker

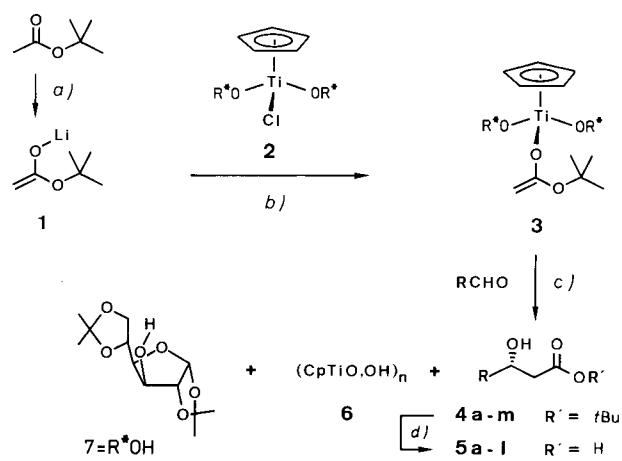
Die Aldol-Reaktion ist eine der wichtigsten Methoden für den stereoselektiven Aufbau von offenkettigen komplizierten Molekülen^[1]. Während kovalent gebundene chirale Hilfsstoffe im Falle der Propionat-Enolate gute Stereoselektivität induzieren, mußte für die Acetat-Enolate bisher der Umweg über Hilfssubstituenten beschritten werden^[2]. In jüngerer Zeit wurden schließlich auch Methoden entwickelt, welche die stereoselektive Addition α -unsubstituierter Enolate ermöglichen^[3]. Besonders effizient ist hierbei die Verwendung von Metallkomplexen mit chiralen Liganden^[4]. Es sei erwähnt, daß viele β -Hydroxyester (wie **4**) auch durch enantioselektive Reduktion der entsprechenden β -Oxoester zugänglich sind^[5].

Die erfolgreiche asymmetrische Allylierung mit neuartigen Cyclopentadienyl-Titan-Kohlenhydrat-Komplexen^[6] bewog uns, dieses Prinzip auch auf die Acetat-Aldol-Reaktion anzuwenden^[7]. Wie wir fanden, ist auf diese Weise eine Vielfalt an β -Hydroxycarbonsäuren in 90–95% optischer Reinheit zugänglich (Schema 1, Tabelle 1).

[*] Dr. R. O. Duthaler, Dr. P. Herold, Dr. W. Lottenbach, Dr. K. Oertle, Dr. M. Riediker [+] Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)

[+] Derzeitige Adresse: Research Laboratories, Plastics Division, Ciba-Geigy Corporation Ardsley, NY 10502 (USA)

[**] Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [6].

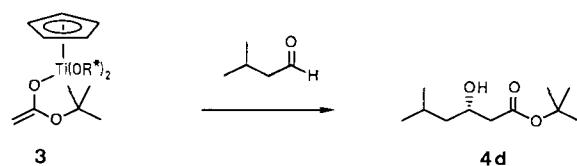


Schema 1. a) Li-Diisopropylamid, Li-Cyclohexyl(isopropyl)amid oder Li-Dicyclohexylamid/Et₂O/–74 °C; b) 1 h – 30 °C oder 24 h – 74 °C; c) 2 h – 74 °C, H₂O; d) CF₃CO₂H/100 mbar/1.5 h Raumtemperatur (RT) oder 2 N NaOH/16 h RT. (Reste R siehe Tabelle 1 auf S. 491.)

Transmetallierung des relativ stabilen Lithiumenolates **1** von *tert*-Butylacetat mit Chloro(cyclopentadienyl)bis(1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranos-3-*O*-yl)titanat **2** als Maßlösung in Toluol (0.09–0.2 M) oder Et₂O (0.05–0.09 M)^[6] gibt das Titanenolat **3**, welches in situ mit Aldehyden zu den Hydroxyestern **4a–m** umgesetzt wird. In Analogie zur Allylierung^[6] wird das Enolat bevorzugt von der *re*-Seite an die Aldehyde addiert. Mit Ausnahme von **4m** lassen sich die *tert*-Butylester **4** durch Spaltung mit Säure oder durch basische Hydrolyse in die Säuren **5a–l** überführen, wobei Kristallisation aus Cyclohexan im Falle der kristallinen Verbindungen im allgemeinen zu optisch reinen Präparaten führt.

Das bei der hydrolytischen Aufarbeitung anfallende filterbare Titanoxid **6** kann durch HCl-Behandlung wieder in CpTiCl₃, das Ausgangsmaterial für den Komplex **2**^[6], umgewandelt werden. Der chirale Hilfsstoff **7** wird entweder unverändert abgetrennt oder nach Acetal-Hydrolyse in 0.1 N HCl mit H₂O extrahiert.

Bei der Ausarbeitung der Reaktionsbedingungen zeigte es sich, daß die Transmetallierung des Lithiumenolates **1** bei –74 °C sehr langsam verläuft (24 h) und durch Aufwärmen auf ca. –30 °C stark beschleunigt werden kann (≈ 1 h). Da die Lithiumamid-Basen offensichtlich nicht mit dem Titanat **2** reagieren, ist es auch möglich, *tert*-Butylacetat zusammen mit der Lösung des Titanreagens **2** zur Base zu geben. Das Titanenolat **3** ist auch bei höherer Temperatur stabil, und erstaunlicherweise ist die Enantioselektivität der Aldol-Reaktion, wie in Schema 2 für Isovaleraldehyd dargestellt, praktisch temperaturunabhängig; die Reaktion kann sogar bei Raumtemperatur durchgeführt werden.



Schema 2.

| T [°C] | 4d , Ausb. [%] | 4d , ee [%] |
|--------|-----------------------|--------------------|
| –74 | 81 | 94 |
| –30 | 68 | 92 |
| –15 | 72 | 95 |
| 0 | 68 | 95 |
| +27 | 60 | 96 |