

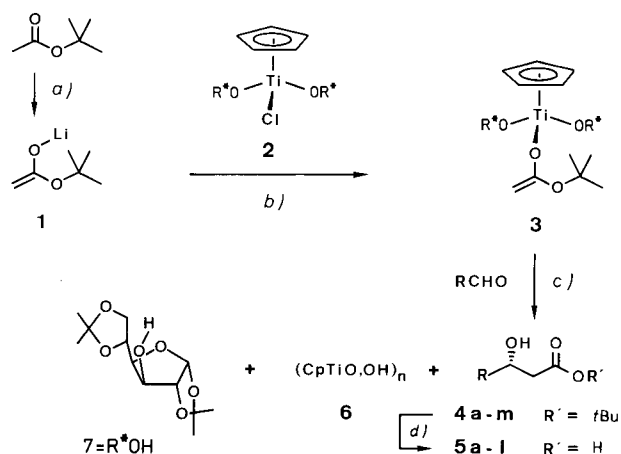
- [3] a) N. Minowa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 3697; b) G. P. Boldrini, L. Lodi, E. Tagliavini, C. Tarasco, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5447.
- [4] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, T. Kiyoi, Y. Ito, S. Kohra, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* 29 (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 Schnering, *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).

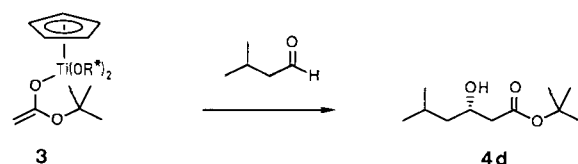


Schema 1. a) Li-Diisopropylamid, Li-Cyclohexyl(isopropyl)amid oder Li-Di-cyclohexylamid/Et₂O/–74 °C; b) 1 h –30 °C oder 24 h –74 °C; c) 2 h –74 °C, H₂O; d) CF₃CO₂H/100 mbar/1.5 h Raumtemperatur (RT) oder 2 N NaOH/16 h RT. (Reste R siehe Tabelle 1 auf S. 491.)

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 (\approx 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

[*] 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
Ardley, NY 10502 (USA)

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

Tabelle 1. β -Hydroxyester **4** und β -Hydroxysäuren **5** durch enantioselektive Aldol-Reaktion des Titanenolates **3** (vgl. Schema 1).

	R	Ester 4 Ausb. [%]	ee [%] [a]	$[\alpha]_D$ [°]	(c) in CHCl ₃	Säure 5 Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D$ [b] [°]	(c) in CHCl ₃
a	<i>n</i> -Propyl	51	94	+ 23.0	(1)	97	fl.	+ 28.3	(1)
b	<i>n</i> -Heptyl	87 [c]	95	+ 18.7	(1)	99	47–48	+ 19.5 [d]	(1)
c	<i>n</i> -Undecyl	70 [e]	94 [f]	+ 14.5	(1.1)	99	67.5–68.5	+ 14.0 [d]	(1)
d	Isobutyl	81	94	+ 14.8	(1)	99	82–83; \pm : 62 [g]	+ 14.2 [d]	(1.2)
e	Isopropyl	66	95	+ 35.0	(1.1)	81	fl.	+ 41.7	(1)
f	Cyclohexyl	70 [c]	92	+ 26.8	(1.1)	97	71.5–72.5	+ 31.8 [d]	(1.1)
g	<i>tert</i> -Butyl	80 [c]	91	+ 42.2	(1.2)	95	88–89	+ 53.2 [d]	(1)
h	(<i>E</i>)-1-Pentenyl	81	91	+ 14.5	(1)	94	fl.	+ 16.0	(0.9)
i	α -Styryl	64	96 [f]	+ 10.2	(1.2)	99	116.5–117; \pm : 102 [g]	+ 16.2 [d]	(1)
j	2-Methyl-1-propenyl	58 [c]	92 [f]	+ 25.5	(1.2)	74 [i]	53–54	+ 28.2	(0.1)
k	Isopropenyl	81	96	+ 27.9	(1)	92	fl.	+ 38	(1)
l	Phenyl	69	95 [f]	+ 42.8	(2)	99	115–116; \pm : 88 [g]	+ 60.5 [d]	(1)
m	2-Furyl	62	90 [f]	+ 22.2	(1.5)	[i]			

[a] Bestimmt durch Kapillar-GC (Chirasil-L-Val[®]) des *N*-Isopropyl-*O*-(isopropylcarbamoyl)-substituierten Amids der Säure **5** [8]. [b] Die Konfiguration wurde anhand eines Vergleichs mit publizierten Drehwerten (**5b**, c [5a]; **5a**, e, g, l [9]; **5i** [10]) oder anhand von Analogiebetrachtungen (Drehsinn, Elutionsreihenfolge bei der Gaschromatographie [8b]) zugeordnet (**5d**, f, h, j, k, m). [c] Gleichzeitige Zugabe von *tert*-Butylacetat und **2** zu Li-Dicyclohexylamid. [d] $\geq 99\%$ ee nach Kristallisation aus Cyclohexan. [e] Wegen Löslichkeitsproblemen wurde die Aldol-Reaktion bei -40°C durchgeführt. [f] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des (*R*)-(+)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäureesters [11] von **4c**, **i**, **j**, **l**, **m**. [g] Das Racemat kristallisiert als Konglomerat der Enantiomere (Fp, IR vgl. [12]). [h] In CH₃OH. [i] Instabile Verbindung.

Das chiral modifizierte Titanreagens **3** ist ein neues Acetat-Enolat, welches sich unter ausgeprägter enantiofacialer Differenzierung an die *re*-Seite vieler Aldehyde addiert. Die optische Reinheit der dabei gebildeten β -Hydroxysäuren **5** ist ebenso hoch wie bei den besten bekannten Methoden^[3, 4]. Man kann jedoch bei höheren Temperaturen arbeiten, und es entfallen die aufwendige Synthese eines chiralen Hilfsstoffes, Reaktionsschritte zur Einführung und Abspaltung des Hilfsstoffes sowie die Synthese spezieller Derivate (vgl. ¹⁴e). Ferner können auf einfache Weise via **6** der nicht-toxische Titan-komplex und in den meisten Fällen durch Kristallisation auch der billige, käufliche Hilfsstoff **7** zurückgewonnen werden. Da L-Glucose relativ teuer ist, sind Bestrebungen im Gange, die Enantiomere von **4** und **5** durch Verwendung anderer Liganden zugänglich zu machen.

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 14.5 g (80 mmol) Dicyclohexylamin in 150 mL wasserfreiem Ether werden bei -25°C 43.7 mL (70 mmol) 1.6 M Butyllithium in Hexan gegeben. Nach 30 min bei -25°C wird auf -74°C gekühlt und innerhalb 35 min eine Lösung von 6.96 g (60 mmol) *tert*-Butylacetat in 40 mL wasserfreiem Ether zugetropft. Man rührt 30 min bei -74°C und gibt anschließend innerhalb 40 min mit einer Kanüle 842 mL (80 mmol) einer auf -74°C gekühlten 0.095 M Lösung von **2** in Toluol zu. Nach 1 h bei -74°C wird in 25 min auf -30°C erwärmt, 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf -74°C gekühlt. Dann tropft man den Aldehyd (60 mmol) in 30 mL wasserfreiem Ether innerhalb 40 min zu und rührt 2 h bei -74°C . Man hydrolysiert mit 130 mL 5 M H₂O in THF, rührt 1 h bei Raumtemperatur (RT) und trennt die Titanverbindungen durch Filtration (Celite[®]) ab. Nach Zugabe von 100 mL gesättigter NaCl-Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert. Zur Hydrolyse von **7** wird der Eindampfrückstand der getrockneten (MgSO₄) organischen Phasen während 1.5 h mit 1 L 0.1 N HCl bei RT verrührt. Die β -Hydroxyester **4** werden durch Extraktion mit Ether isoliert und durch Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

Eingegangen am 21. Dezember 1988 [Z 3096]

- I. M. Dordor, P. Warner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 956; e) I. Ojima, H. Boong Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5617; f) G. Helmchen, U. Leikauf, I. Tauber-Knöpfel, *Angew. Chem.* 97 (1985) 874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 874; g) W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1699; h) J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2535.
- [4] a) M. Guetté, J. Capillon, J.-P. Guetté, *Tetrahedron* 29 (1973) 3659; b) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1983, 297; c) S. Masamune, T. Sato, B.-M. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8279; d) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitman, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4721; e) I. Paterson, *Chem. Ind. (London)* 1988, 390.
- [5] a) M. Nakahata, M. Imaida, H. Ozaki, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 2186; b) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5856; c) D. F. Taber, P. B. Deker, M. D. Gaul, *ibid.* 109 (1987) 7488.
- [6] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* 101 (1989) 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) Nr. 4.
- [7] M. Riediker, R. W. Lang, R. Duthaler, P. Herold, K. Oertle, G. Bold, *Eur. Pat.-Anm.* 0254685 (27. Jan. 1988), Ciba-Geigy AG.
- [8] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363; b) W. A. König, I. Benecke, N. Lucht, E. Schmidt, J. Schulze, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 279 (1983) 555.
- [9] R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2191.
- [10] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 484.
- [11] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 512.
- [12] A. Collet, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 3857.

Enantioselektive Synthese von D-threo- β -Hydroxy- α -aminosäuren mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen**

Von Guido Bold*, Rudolf O. Duthaler und Martin Riediker

Stimuliert durch die Isolierung von strukturell interessanten, ungewöhnlichen α -Aminosäuren mit bemerkenswerten biologischen Eigenschaften^[1] wurden bei der enantioselekti-

- [1] a) C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B, Academic Press, Orlando 1984, Kap. 2; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1; c) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1.
- [2] a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2127; C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* 36 (1980) 227.
- [3] a) M. Braun, *Angew. Chem.* 99 (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 24; b) M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5031; c) L. S. Liebeskind, M. E. Welker, *ibid.* 25 (1984) 4341; d) S. G. Davies,

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

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

[**] Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [7b]