

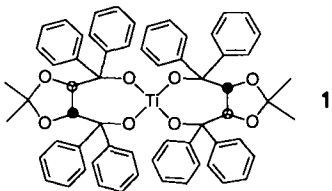
G. H. Robinson, M. F. Self, S. A. Sangokoya, W. T. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1520).

- [11] Alle bekannten Komplexe von  $\text{Li}^+$  mit neutralen Kronenethern sind monomer, wobei in den meisten Fällen das  $\text{Li}^+$ -Ion vom Anion getrennt ist; in einigen wenigen Fällen besteht allerdings auch eine Bindung zum Anion, z. B. bei ([12]Krone-4) $\text{LiSCN}$  (P. Groth, *Acta Chem. Scand.* 35 (1981) 463; siehe auch S. M. Doughty, J. F. Stoddart, H. M. Colquhoun, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Polyhedron* 4 (1985) 567; I. Goldberg in S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *Crown Ethers and Analogs*, Wiley Interscience, Chichester 1989, S. 207). Von größeren Alkalimetall-Ionen und sehr großen neutralen Kronenethern sind zweikernige (im Gegensatz zu dimeren) dikationische Komplexe bekannt, z. B. (Dibenzo[30]krone-10)  $(\text{NaNCS})_2$  (J. D. Owen, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1979, 183). Die unter den metallierten Kronenverbindungen ähnlichsten Analoga zu 3, für die Röntgenstrukturanalysen vorliegen, sind eine Benzolsulphonat-Kronenverbindung mit einer  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-\text{Li}^+$ -Einheit, in der das  $\text{Li}^+$ -Ion nur an zwei Sauerstoffatome der Kronenverbindung gebunden ist und eine lockere Assoziation durch intermolekulare  $\text{SO}_3^-\cdots\text{H}_2\text{O}$ -Wasserstoffbrücken erzielt wird (J. van Eerden, M. Skowronska-Ptasinka, P. D. J. Grootenhuys, S. Harkema, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 700), sowie ein  $\text{MgBr}$ -Benzokronenether mit einer  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{MgBr})^+$ -Einheit, der als Monomer vorliegt und in dem das  $\text{Mg}^{2+}$ -Ion an alle vier Kronenethersauerstoffatome gebunden ist (P. R. Markies, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4284).
- [12] M. S. J. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4899; W. Thiel, QCPE No. 438, Vol. 2 (1982) 63; M. S. J. Dewar, C. H. Reynolds, *J. Comput. Chem.* 2 (1985) 140. Dr. T. Clark (Universität Erlangen-Nürnberg) danken wir für sein MNDO-Programm, Dr. R. Amos (Cambridge) für seine Unterstützung bei den Rechnungen und Professor P. von R. Schleyer (Universität Erlangen-Nürnberg) für hilfreiche Diskussionen.
- [13] G. Shoham, W. N. Lipscomb, U. Olsher, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 208.
- [14] Versuche, einen dilithiierten Kronenether zu isolieren, haben bisher immer zur raschen Bildung von unlöslichem oligomerem Material geführt. Weitere Untersuchungen hierzu sind in Arbeit.
- [15] Kronenetherkomplexe, die zwei verschiedene Metallatome enthalten, sollten interessante Eigenschaften als „Superbasen“ haben (A. Mordini, E. Ben Rayana, C. Margot, M. Schlosser, *Tetrahedron* 46 (1990) 2401; C. Margot, M. Rizzolio, M. Schlosser, *ibid.* 46 (1990) 2411; C. Margot, H. Matsuda, M. Schlosser, *ibid.* 46 (1990) 2425, zit. Lit.).

## Katalytische und stöchiometrische enantioselective Additionen von Diethylzink an Aldehyde mit Hilfe eines neuartigen chiralen Spirotitanats\*\*

Von Beat Schmidt und Dieter Seebach\*

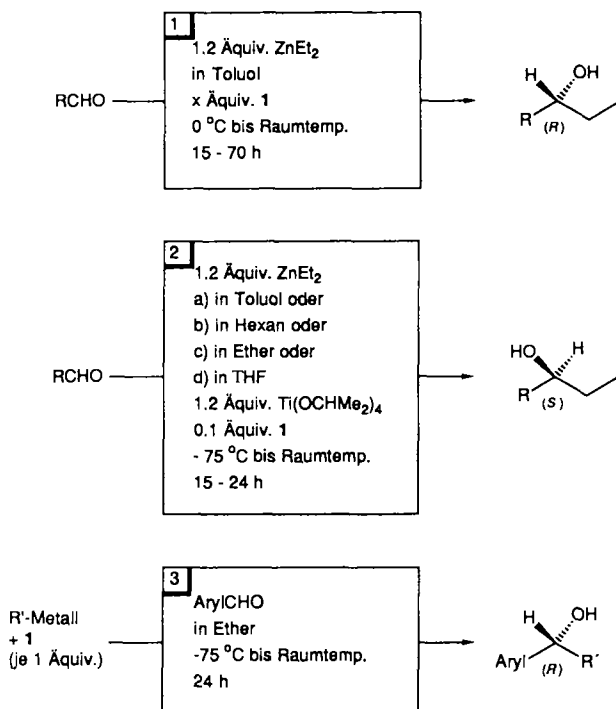
Die durch chirale Aminoalkohole katalysierte enantioselective Addition von Diethylzink an Aldehyde ist zu einer Art Sport in der Organischen Synthese geworden. Dabei werden viele ungewöhnliche Leistungen vollbracht<sup>[1-5]</sup>. Wir berichten hier über einen weiteren Rekord: Es gelingt, mit ein und demselben Hilfsstoff durch einfache Änderungen der Reaktionsführung das eine oder das andere Enantiomer mit einer Bevorzugung bis 99.5:0.5 herzustellen. Im Rahmen unserer Arbeiten über chirale Titanate<sup>[6-8]</sup> bei der nucleophilen Addition an Carbonylgruppen haben wir das Spirotitanat 1 aus dem entsprechenden aus (R,R)-Weinsäure syn-



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

\*\* Die hier beschriebenen Ergebnisse sind Teil der geplanten Dissertation von B. Schmidt.

thetisierten Diol<sup>[9-13]</sup> und Tetraethyltitanat durch azeotropes Abdestillieren von Ethanol mit Toluol und Eindampfen im Hochvakuum hergestellt. 1 ist eine farblose, kristalline, spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisierte Verbindung, die an Luft für viele Stunden haltbar ist und in Lösung monomer vorliegt. Wir testeten 1 unter anderem für die enantioselective Aktivierung von Aldehyden zur Addition von Diethylzink. Angaben über die Durchführung der Reaktion und über die bisherigen Ergebnisse sind in den Gleichungen 1 und 2 sowie in Tabelle 1 gemacht; alle Enantiomerenverhältnisse in den Produkten wurden über die Mosher-Derivate <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopisch bestimmt.



Bei der Zugabe von 0.05–2.0 Äquivalenten 1 zu einer 1.2:1-Mischung von Diethylzink<sup>[14]</sup> und Anisaldehyd in Toluol entsteht bevorzugt der (R)-Alkohol (bis 99:1). Hält man dagegen die Menge an 1 konstant bei 0.1 Äquivalenten und aktiviert bei tiefer Temperatur zusätzlich mit 1.2 Äquivalenten Tetraisopropyltitanat, so bildet sich der (S)-Alkohol im Überschuss (97:3). Unter diesen Bedingungen [Verhältnis  $\text{RCHO}/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/1$  von 1:1.2:0.1] testeten wir auch einige andere aromatische sowie gesättigte und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte aliphatische Aldehyde und stellten fest, daß stets der (S)-Alkohol überwiegt ( $\geq 9:1$ ); dabei kann – im Gegensatz zu bisherigen enantioselectiven Aktivierungen von Diethylzink<sup>[1-5]</sup> – der Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel durch Diethylether, ja sogar durch Tetrahydrofuran ersetzt werden. Schließlich prüften wir auch, ob das Titanat 1 für die enantioselective Addition von Methylolithium und Grignard-Verbindungen an Aldehyde über chirale at-Komplexe<sup>[10, 15]</sup> eingesetzt werden kann [siehe Gl. 3]. Dabei zeigte sich, daß dies in der Tat möglich ist und daß sich hierbei wiederum der stereochemische Verlauf umkehrt: der (R)-Alkohol entsteht mit Anisaldehyd mit einer Selektivität von 96:4.

Diese Befunde sind aus folgenden Gründen bemerkenswert: a) Es handelt sich um eine ausschließlich durch eine Lewis-Säure vermittelte Addition von Diethylzink an Aldehyde (kein Aminoalkohol oder Amid wird zugesetzt). b) Die

Tabelle 1. Ergebnisse der nach den Gleichungen 1–3 durchgeführten enantioselektiven Alkylübertragungen mit Hilfe des Spirotitanats 1.

Methode	Aldehyd	Formel	Produkt	
			Ausb. [%]	R/S
1	x = 0.05	Anisaldehyd	33	91:9
			15	91:9
			42	95:5
	x = 2.0		89	99:1
2	a	Hepinal	75	4:96
	a	3-Phenylpropanal	85	9:91
	b	Isobutyraldehyd	44	3:97
	a	Cyclohexancarbaldehyd	67	9:91
	a	Zimt-aldehyd	89	2:98
	a	Benzaldehyd	75	0.5:99.5
	c		62	1:99
	d		63	9:91
	a	Anisaldehyd	86	3:97
	a	p-Brombenzaldehyd	88	5:95
3	a	Thiophen-1-carbaldehyd	75	3:97
	MeLi	Benzaldehyd	65	95:5
	MeLi	Anisaldehyd	53	96:4
	MeMgI	Benzaldehyd	46	81:19
	MgBr	Benzaldehyd	50	80:20

durch das sperrige chirale Spirotitanat bewirkte Induktion wird von zehnfachem Überschuß achiralen Titanats umgekehrt, nicht aber „verdünnt“. c) Es können Donorlösungsmittel wie Ether ohne Verminderung der Enantioselektivität verwendet werden.

Die Ergebnisse sind für die enantioselektive Synthese<sup>[16]</sup> von großer praktischer Bedeutung, und wir hoffen, sehr schnell eine Erklärung für die beobachteten Effekte zu finden<sup>[17]</sup>.

### Experimentelles

Spirotitanat: Das nach den obigen Angaben aus reinsten Edukten hergestellte Spirotitanat 1 sollte für die hier beschriebenen Reaktionen nicht mehr als 10% freies Diol enthalten. Es ist in Ether schwer löslich und kann mit diesem gewaschen werden.

Katalytische Umsetzungen: Nach der Umsetzung (20 mL Lösungsmittel/10 mmol Aldehyd/1 mmol 1) wird jeweils mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (30–50 mL) versetzt, 30 min gerührt, über Celite filtriert, getrocknet (gesättigte NaCl-Lösung, dann Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Bei niedermolekularen Produkten hat sich zur Abtrennung von unumgesetztem Aldehyd, Toluol und Spuren leicht gelber Verunreinigungen eine Chromatographie über eine kurze Silicagelsäule (Hexan/Ether 3:1) bewährt, die zu einem Ge-

misch aus reinem Diol und gebildetem Alkohol führt. Aus diesem wird der Alkohol durch Erhitzen im Vakuum (Kugelfrohrapparat) ausgetrieben. Stöchiometrische Umsetzungen: Man verfährt wie oben bis zum Einengen der getrockneten Lösung, worauf das Diol durch Versetzen einer Etherlösung des Rückstandes mit Pentan ausgefällt wird (eventuell wiederholen). Die verbleibende Lösung wird eingengt, und der Rückstand zur Gewinnung des Alkohols entweder direkt oder nach der oben beschriebenen Chromatographie erhitzt. Rückgewinnung des Diols (Fp = 190–192 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -68.5$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>, Raumtemperatur)) [6c]: Durch Umkristallisation aus Ether/Pentan; eine Hydrolyse des Dioxolanringes beobachteten wir bei den hier beschriebenen Versuchen nicht.

Eingegangen am 3. September 1990 [Z 4164]

- [1] Zusammenstellung mit Literatur findet sich in R. C. Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, Weinheim 1989, S. 566–567.
- [2] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6071; zum Mechanismus: M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *ibid.* 111 (1989) 4028.
- [3] K. Soai, A. Oikawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7111.
- [4] M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1657.
- [5] E. J. Corey, P. W. Yuen, F. J. Hannon, D. A. Wierda, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 784.
- [6] a) B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 357; b) D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3673; c) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 954.
- [7] Übersichten: a) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31–45; b) D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, Salle + Sauerländer, Aarau/Wiley, New York 1983, S. 217–353; c) D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1807–1822; d) D. Seebach in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis an Interdisciplinary Challenge (IUPAC Symp. Org. Synth. 5th)*, Blackwell, Oxford 1985, S. 77–99.
- [8] Arbeiten anderer Autoren: a) M. T. Reetz: *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1985, Kapitel 5.5; M. T. Reetz, T. Kükenhöfner, P. Weinig, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5711; b) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 659 (fünfte Arbeit über „Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen“) und frühere Veröffentlichungen in dieser Reihe.
- [9] Erstmals hergestellt von A. K. Beck, ETH Zürich, November 1982, und A. Wonnacott (Diplomarbeit, ETH Zürich 1983); Vorschriften zur Herstellung des Diols: [6c, 7b]; frühere Anwendungen für nucleophile Additionen: [6c, 7].
- [10] Verwendung als Komponente chiraler Titan-at-Komplexe: [7c] und H. Takahashi, A. Kawabata, H. Niwa, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.* 36 (1988) 803.
- [11] Verwendung eines ähnlichen Diols für die Herstellung chiraler Ti-Lewis-Säuren zur Durchführung von enantioselektiven Diels-Alder-Reaktionen [6c, 11a], Cyanhydrin-Additionen [11b], En-Reaktionen [11c]. a) K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5340; b) K. Narasaka, T. Yamada, H. Minamikawa, *Chem. Lett.* 1987, 2073; c) K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 3949.
- [12] a) Anwendung des Diols für die Herstellung und Festphasen-Reaktionen von Einschluß-Verbindungen: F. Toda, K. Mori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1245 und zahlreiche weitere Arbeiten der Gruppe von Prof. Toda. b) Röntgenstrukturanalysen von Chlathraten des Diols: E. Weber, N. Dörpinghaus, I. Goldberg, *ibid.* 1988, 1566.
- [13] Seit unserer ersten Meldung [7, 9] über die Verwendung des Diols hat sich die Hydroxy(diphenyl)methyl-Gruppe als Teil chiraler Hilfsstoffe mehrfach bewährt [3, 5, 11, 12] und a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 611 und dort zitierte frühere Arbeiten in dieser Reihe; b) M. Braun, R. Devant, *ibid.* 25 (1984) 5031. Übersicht: M. Braun, *Angew. Chem.* 99 (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 24; ausführliche Beschreibung der Braun-Methode: R. Devant, U. Mahler, M. Braun, *Chem. Ber.* 121 (1988) 397.
- [14] Das Diol allein liefert in dieser Reaktion Ausbeuten  $\leq 10\%$  und Enantiomerenverhältnisse  $\leq 3:1$  (L. Behrendt, D. Seebach, unveröffentlichte Versuche).
- [15] J.-T. Wang, X. Fan, X. Feng, Y.-M. Qian, *Synthesis* 1989, 291.
- [16] Andere, mehr oder weniger naheliegende Anwendungen und Modifikationen von 1 werden zur Zeit intensiv in unserem Laboratorium untersucht.
- [17] Zu mechanistischen Studien war bisher keine Zeit; wir wissen nur, daß beim Mischen von 1 mit Ti(OCHMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> in CHCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Austausch der RO-Liganden erfolgt und sich vermutlich der Monocyclus mit zwei (Me<sub>2</sub>CHO)-Gruppen am Titan bildet! In anderen Fällen von enantioselektiv katalysierten Et<sub>2</sub>Zn-Additionen wurden detaillierte mechanistische Vorschläge gemacht [2, 4, 5].