

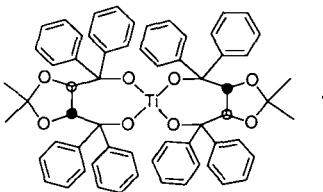
- [17] Ester-¹⁸O bewirkt eine Hochfeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals von C-2 um ca. 0.04 ppm. Die quantitative Auswertung erfolgt durch Integration der ¹⁶O-¹³C- und ¹⁸O-¹³C-Signale (**4**: $\pm 2\%$; **5**: $\pm 10\%$ wegen der geringen Menge). Zur Methode vgl. [4].
- [18] Mit zunehmender Reaktionsdauer strebt das Verhältnis der Diastereomere und die ¹⁸O-Markierung einer Gleichverteilung zu (vgl. Nr. 1 und 2 sowie 4 und 5 der Tabelle 1); außerdem nimmt 5 durch Umlagerung zum Sulfon 7 und durch Solvolysen (Bildung von 2-Norbornylformiat oder -trifluoracetat) ab. Theoretisch sind Präferenzen der Ionenpaar-Rekombination bei kleinen Umsätzen am deutlichsten, praktisch sind dann aber die Meßfehler groß. Mit Umsätzen von 15–30% suchten wir einen Kompromiß zwischen diesen konträren Anforderungen.
- [19] ¹⁸O-exo-2-Norbornanol wurde durch Hydroxymercurierung von Norbornen in H₂¹⁸O/THF hergestellt und zu **5Aa**, **5Ba** umgesetzt [13] (53.6% ¹⁸O).
- [20] Herstellung von [2-²H]-exo-2-Norbornanol: N. H. Werstiuk, D. Dhanoa, G. Timmins, *Can. J. Chem.* 61 (1983) 2403. ²H-NMR (CHCl₃, 61.4 MHz): [²H]-**5A**: $\delta = 4.28, 2.26$; [²H]-**5B**: $\delta = 4.28, 2.48$.
- [21] Auch die Solvolysen eines 1:1-Gemisches von **5A** und **5B** gibt keinen Hinweis auf diastereoselektive Rekombination. Man beobachtet während der Abnahme von **5** keine signifikante Änderung im Verhältnis **5A**:**5B**.
- [22] Neuere Zusammenfassungen: a) D. Lenoir, Y. Apeloig, D. Arad, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 312; b) G. A. Olah, G. K. S. Prakash, R. E. Williams, L. D. Field, K. Wade: *Hypercarbon Chemistry*, Wiley, New York 1987, S. 157; c) P. Vogel: *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 1985, S. 281.
- [23] Übersicht: a) H. C. Brown: *The Nonclassical Ion Problem* (mit Kommentaren von P. von R. Schleyer), Plenum, New York 1977, S. 225; b) [23a], S. 219.
- [24] a) Diazonium-Zerfall: W. Kirmse, R. Siegfried, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 950; b) HX-Addition: W. Kirmse, S. Brandt, *Chem. Ber.* 117 (1983) 2524.
- [25] a) E. J. Corey, J. Casanova, Jr., P. A. Vatakencherry, R. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 169; b) S. G. Smith, J. P. Petrovich, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2882; c) L. A. Spurlock, T. E. Parks, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1279.

Titanat-katalysierte enantioselektive Addition von *in situ* aus Grignard-Reagentien in Ether erzeugten Alkylzinkverbindungen an Aldehyde **

Von Dieter Seebach*, Linda Behrendt und Dorothee Felix

Professor Vlado Prelog zum 85. Geburtstag gewidmet

Obwohl Zinkverbindungen schon vor dem Grignard-Reagens hergestellt wurden^[1], spielen sie heute in der organischen Synthese eine untergeordnete Rolle. Die katalytisch-enantioselektive Addition von R₂Zn-Verbindungen^[2] an Aldehyde wurde deshalb fast ausschließlich mit käuflichen Lösungen von Diethylzink in Hexan oder Toluol durchgeführt^[3]. Als wir vor kurzem feststellten^[4], daß die durch das Spirotitanat **1** (Schema 1) katalysierte Reaktion von Diethylzink mit Benzaldehyd in Ether mit gleicher Enantioselektivität (99:1) abläuft wie in Toluol, stellte sich die Frage, ob man nicht die unter den üblichen Bedingungen erzeugten



Schema 1. Aus (R,R)-Weinsäure synthetisiertes Spirotitanat **1**.

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. L. Behrendt, Dr. D. Felix
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Firmenich SA (Genf) und der Sandoz AG (Basel) gefördert. Die hier beschriebenen Ergebnisse sind Teil der geplanten Dissertation von L. B.

Grignard-Reagentien^[5a] [Gl. (a)] direkt zur Herstellung von MgX₂-freien Dialkylzinklösungen verwenden könnte^[5b].

Wir benutzten das Schlenk-Gleichgewicht [Gl. (b)], das nach Ausfällen von MgX₂ mit 1,4-Dioxan reine Magnesiumalkyle liefert^[6], und versetzten Grignard-Lösungen zunächst mit wasserfreiem ZnCl₂ [Gl. (c)], dann mit Dioxan und entfernten den dabei ausgefallenen MgX₂·C₄H₈O₂-Komplex [Gl. (d)]^[2]. Die resultierende Lösung^[7] wurde für die Tetraisopropyltitannat-vermittelte, durch Zugabe von 1 enantioselektiv katalysierte Addition an Aldehyde verwendet. Das Eintopfverfahren ist in Gleichung (e) zusammengefaßt, Angaben über die Umsetzungen, die zu den Alkoholen **2**–**14**

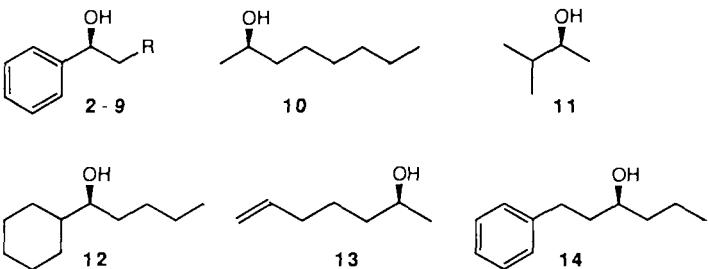
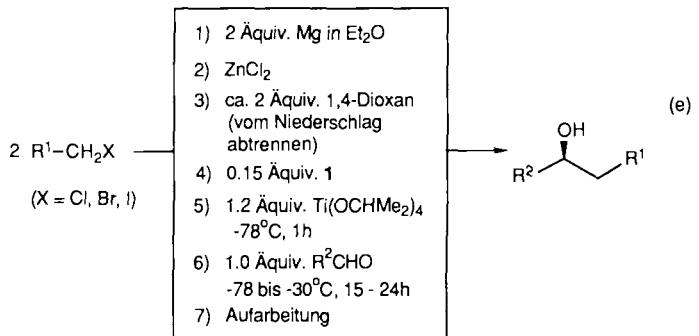
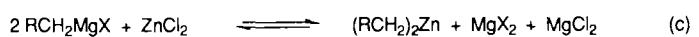


Tabelle 1. Umsetzungen einiger primärer Grignard-Verbindungen mit Aldehyden unter den in Gleichung (e) und in der allgemeinen Arbeitsvorschrift angegebenen Bedingungen [8a]. Bestimmung des S/R-Verhältnisses durch Gaschromatographie [8–11].

Grignard-Verb.	Aldehyd	Produkt	Ausb. [%]	S/R
CH ₃ MgI	C ₆ H ₅ CHO	2	55	97:3
C ₂ H ₅ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	3	40	99:1
C ₃ H ₇ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	4	52	99:1
C ₄ H ₉ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	5	82	98:2
C ₄ H ₉ MgCl	C ₆ H ₅ CHO	5	70	99:1
C ₈ H ₁₇ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	6	31[a]	98:2
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	7	30[b]	97.5:2.5
(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	8	82	98.5:1.5[e]
CH ₂ =CH(CH ₂) ₂ MgBr	C ₆ H ₅ CHO	9	83	95.5:[e]
C ₆ H ₁₃ MgI	CH ₃ CHO	10	>98	15.85[f]
CH ₃ MgBr	(CH ₃) ₂ CHCHO	11	40[c]	>95:5
C ₄ H ₉ MgBr	cyclo-C ₆ H ₁₁ CHO	12	35[d]	95:5
CH ₃ MgI	CH ₂ =CH(CH ₂) ₃ CHO	13	69	97.5:2.5
C ₃ H ₇ MgBr	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ CHO	14	60	>95:5[e, f]

[a] Es wurde zu wenig Zinkreagens eingesetzt. [b] Umsetzung sehr langsam, Reaktionszeit 60 h. [c] Isolierung durch niedrigen K_p von **11** erschwert. [d] Reaktion wurde zu früh abgebrochen. [e] Die Zuordnung des Hauptenantiomers erfolgte unter der Annahme, daß die Alkylgruppe wie in den anderen Beispielen an die Si-Seite des Aldehyds übertragen wird. [f] GC-Trennung gelang nicht; S/R-Verhältnis aus [x]_b.

mit einem Enantiomerenüberschuß > 90% ee führen, finden sich in Tabelle 1. Anfänglich gehegte Befürchtungen, daß sich die im Reaktionsgemisch gebildeten höheren Alkylzink- und/oder Alkyltitanderivate durch β -Hydridabstraktion zersetzen könnten^[12], waren unbegründet. Jedoch nur Zinkverbindungen mit primären Alkylgruppen reagieren mit hoher Enantioselektivität^[13], und die Umsetzung spricht empfindlich auf sterische Hinderung an^[14].

Bei der Bestimmung der sehr hohen Enantiomerenüberschüsse von bisher zum Teil nicht in optisch aktiver Form beschriebenen sek-Alkoholen stießen wir an die Grenze von Routine-NMR-Verfahren^[15], weshalb wir zur GC-Analyse mit chiralen Phasen übergingen (siehe Tabelle 1^[16]).

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind ein weiterer Schritt in Richtung auf die Entwicklung enantioselektiv-katalytischer Varianten der klassischen Reaktionen der organischen Synthese^[3, 17].

Typische Arbeitsvorschrift

8: 20 mL einer 1.0 M Zinkchlorid-Lösung in Et₂O (Aldrich) (0.02 mol) wurden in einem Zweihalskolben vorgelegt, die Lösung mit 10 mL Et₂O verdünnt und 0.04 mol Isopentylmagnesiumbromid (in Ether, ca. 2.2 M) zugesetzt. Die entstehende Suspension wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 12 mL 1,4-Dioxan versetzt und weitere 45 min gerührt. Es wurde unter Schutzgas (Argon-Umkhuffritte) filtriert und die erhaltene klare Zinkreagenslösung direkt in eine vorbereitete Lösung von 1.38 g Spiroverbindung 1 (1.4 mmol) und 3.57 mL Ti(OCHMe₂)₄ (12 mmol) in 20 mL Et₂O bei -78°C eingespritzt. Nach 1 h Rühren bei -78°C wurde 1.0 mL PhCHO (10 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung auf -30°C gebracht. Nach erfolgter Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde bei ~30°C mit gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert (20 mL), mit Et₂O versetzt (50 mL), über Celite filtriert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeignet. Das resultierende Öl wurde in Pentan aufgenommen und der aus 1 stammende Diol-Ligand auskristallisiert. Die überstehende Lösung wurde erneut eingeeignet, und **8** durch Destillation im Kugelrohrfen isoliert. (Bei anderen Umsetzungen wurde das Produkt zusätzlich über eine kurze Silicagelsäule chromatographiert.)

Eingegangen am 8. März 1991 [Z 4482]

CAS-Registry-Nummern:

1. 131213-82-6; **2**, 1445-91-6; **3**, 613-87-6; **4**, 22135-49-5; **5**, 33652-83-4; **6**, 131320-85-9; **7**, 66283-21-4; **8**, 89537-67-7; **9**, 134679-60-0; **10**, 61925-50-6; **11**, 1517-66-4; **12**, 93548-33-5; **13**, 88980-13-6; **14**, 134627-14-8; CH₃MgI, 917-64-6; C₂H₅MgBr, 925-90-6; C₃H₇MgBr, 927-77-5; C₄H₉MgBr, 693-03-8; C₆H₅MgCl, 693-04-9; C₈H₁₁MgBr, 17049-49-9; (CH₃)₂CHCH₂MgBr, 926-62-5; (CH₃)₂CH(CH₂)₂MgBr, 4548-78-1; CH₂=CH(CH₂)₂MgBr, 7103-09-5; C₆H₅Mgl, 89583-95-9; CH₃MgBr, 75-16-1; C₆H₅CHO, 100-52-7; (CH₃)₂CHCHO, 78-84-2; cyclo-C₆H₁₁CHO, 2043-61-0; CH₂=CH-(CH₂)₃CHO, 764-59-0; C₆H₅(CH₂)₂CHO, 104-53-0; ZnCl₂, 7646-85-7; Ti(OCHMe₂)₄, 546-68-9.

- [1] E. Frankland, *Ann. Chem. Pharm.* 71 (1849) 171–213; P. Barbier, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 128 (1899) 110; V. Grignard, *ibid.* 130 (1900) 1322.
- [2] K. Nützel, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th Ed., Band XIII/2a, 570–634; siehe besonders S. 598/99.
- [3] Von fast 100 im neuesten Übersichtsartikel angegebenen Beispielen sind etwa 85 mit Diethylzink und fast alle in Toluol oder Hexan durchgeführt: R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* 30 (1991) 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 49–69.
- [4] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 30 (1991) 100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 99.
- [5] a) Wie wir am Beispiel von Bu₂Mg + C₆H₅CHO gezeigt haben, lassen sich Magnesiumalkyle mit 1/Ti(OCHMe₂)₄ nicht enantioselektiv an Aldehyde addieren (Et₂O/Dioxan 10/1, -100 bis -78°C, 53% 5, 5% ee). b) So ließe sich die Handhabung der nicht ungefährlichen Alkylzinkverbindungen vermeiden. Das Prinzip der Ummetallierung von Mg- zu Zn-Derivaten und umgekehrt ist lange bekannt, siehe [1,2].
- [6] W. Schlenk, W. Schlenk, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 62 (1929) 920; in [2], S. 197.
- [7] Auch die Ummetallierung von Li-Verbindungen ist möglich: Eine aus BuLi und ZnCl₂ (2/1 in Toluol) gewonnene Bu₂Zn-Lösung ergab nach den Schritten 4)–7) von Gleichung (e) 5 in einem S/R-Verhältnis von 99.5:0.5.
- [8] a) Die Versuche wurden jeweils nur einmal durchgeführt, sind also nicht optimiert. Im Gegensatz zu den meisten anderen bisher verwendeten Katalysatoren für enantioselektive Carbonyladditionen sind im vorliegenden Fall beide Enantiomere des Katalysators *gleich leicht* zugänglich! Der angegebene Chiralitätsinn (R, S) des jeweils im Überschluß gebildeten Enantiomers folgt aus dem Vergleich des gemessenen [α]_D-Drehsinns mit

Literaturangaben [S für 2–9 und 11–14, R für 10][8b]. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Enantiomerenverhältnisse gaschromatographisch bestimmt: Alkohole **2**, **3**, **5**, **6**–**8**, **11**–**13** an Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin in OV 1701 Vi [9, 11], 52 m × 0.27 mm (I. D.); **4**, **9** (TFA-Derivat) an Octakis(3-O-butanoyl-2,6-di-O-n-pentyl)- γ -cyclodextrin in OV 1701 Vi (1:2) [10, 11], 50 m × 0.27 mm (I. D.). b) J. J. C. Gros, S. Bourcier in H. B. Kagan (Hrsg.): *Stereochemistry – Fundamentals and Methods*, Vol. 4, („Absolute Configurations of 6000 Selected Compounds with one Asymmetric Carbon Atom“) Thieme, Stuttgart 1977; S. H. Wilen in E. L. Eliel (Hrsg.): *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, USA 1972; Beilsteins *Handbuch der Organischen Chemie, Bände 1, 4, 1, 4. Ergänzungswerk*, Springer, Heidelberg; K. Mori, R. Bernotas *Tetrahedron: Asymmetry* 1 (1990) 87. Die Drehwerte bekannter Verbindungen wurden jeweils in dem nach Literaturangaben verwendeten Lösungsmittel gemessen (CHCl₃, CCl₄, C₆H₆, C₂H₅OH, Et₂O, n-C₆H₁₆ oder in Substanz) und stimmten in etwa mit den Literaturwerten überein.

- [9] V. Schurig, H.-P. Nowotny, *J. Chromatogr.* 441 (1988) 155–163; H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, D. Wistuba, V. Schurig, *J. High Resolut. Chromatogr.* 12 (1989) 383.
- [10] W. A. König, R. Krebber, P. Mischnick, *J. High Resolut. Chromatogr.* 12 (1989) 732.
- [11] K. Grob: *Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography*, Hüthig, Heidelberg 1986.
- [12] 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; H. G. Raubenheimer, D. Seebach *Chimia* 40 (1986) 12. Die in [4] erwähnten at-Komplexe von 1 waren nur mit Methyl und Allyl stabil; mit Butyl traten Grünfärbungen auf [Hinweis auf Ti^{III}-Derivate].
- [13] (Me₂CH)₂Zn aus Me₂CHMgBr ergab nach 55 h 88% des Adduktes an PhCHO, S/R = 71/29. Mit PhCH₂Cl und PhCHO wurden nach Gleichung (e) 27% rac-PhCH(OH)CH₂C₆H₅ erhalten.
- [14] Siehe die langsame Bildung von 7 (Tabelle 1). Mit Me₃CCH₂Br und PhCHO erhielten wir nach Gleichung (e) bei Raumtemperatur in 72 h kein Produkt. Me₃CCHO und Bu₂Zn ergaben nach 4 d in 10% Ausbeute Me₃CCH(OH)Bu von 65% ee.
- [15] NMR-Verschiebungsreagentien erzeugen oft eine zur Bestimmung extremer Verhältnisse ungünstige Signalverbreiterung. Die Derivatisierung, z.B. nach Mosher, kann zur Veränderung des Isomerieverhältnisses führen (kinetische Racematspaltung) und hängt von der Enantiomerenreinheit des gelieferten Reagens ab – z. B.: W. A. König, K.-S. Nippe, P. Mischnik, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 6867.
- [16] Das zur Herstellung von 1 benutzte Diol hat eine große Tendenz zur Bildung von Einschlüßverbindungen [K. Mori, F. Toda *Tetrahedron: Asymmetry* 1 (1990) 281; F. Toda, R. Toyotaka, H. Fukuda, *ibid.* 1 (1990) 303]; wir stellten jeweils sicher, daß das bei der Aufarbeitung abgetrennte Diol keinen Alkohol eingeschlossen hat, was das Enantiomerenverhältnis hätte verfälschen können.
- [17] D. Seebach, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1320.

Syndiotaktisches Poly(1-oxo-2-phenyltrimethylen): zum Mechanismus der Palladium-katalysierten Polymerisation

Von Marco Barsacchi, Giambattista Consiglio*, Lorenzo Medici, Giorgio Petrucci und Ulrich W. Suter

Auf Palladium basierende katalytische Systeme, modifiziert mit Liganden, die Phosphor oder Stickstoff enthalten, sowie mit schwach oder nicht koordinierenden Anionen, zeigen verschiedene Chemoselektivität in der Carbonylierung von Olefinen, je nach Liganden und Anionen. Das katalytische System, das in situ aus Pd(CH₃COO)₂, 1,10-Phenanthroline (phen) und p-CH₃C₆H₄SO₃H bei Abwesenheit von Wasserstoff und in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie 1,4-Benzochinon entsteht, katalysiert in Methanol mit Styrol als Substrat die chemo- und regioselektive Bildung eines interessanten polymeren Materials, Poly(1-oxo-2-phenyltri-

[*] Prof. Dr. G. Consiglio, L. Medici
Eidgenössische Technische Hochschule
Technisch-Chemisches Laboratorium
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Dr. M. Barsacchi, Dr. G. Petrucci, Prof. Dr. U. W. Suter
Eidgenössische Technische Hochschule, Institut für Polymere
Zürich (Schweiz)