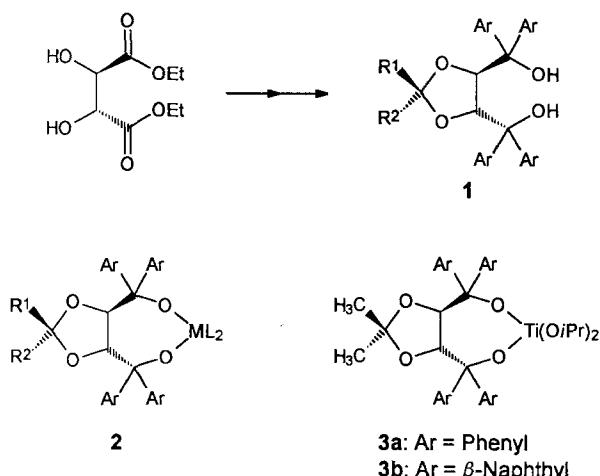


Die „magische“ Diarylhydroxymethylgruppe

Manfred Braun*

Wer die stürmische Entwicklung der asymmetrischen Synthese während der letzten Dekade verfolgt hat, dem fällt die zunehmende Bedeutung der Diarylhydroxymethylgruppe als Strukturfragment in kovalent gebundenen Auxiliaren, in Liganden und in Katalysatoren auf. Wenngleich auf den ersten Blick keine stereogene Einheit, spielt sie doch für das Gelingen der verschiedenartigsten stereoselektiven Umwandlungen eine entscheidene Rolle oder erweist sich zumindest als Selektivitätssteigernd. Nach der Entwicklung von zahlreichen Anwendungen bemüht man sich in neuerer Zeit um eine Klärung der Funktion der „magischen“ Diarylhydroxymethylgruppe.

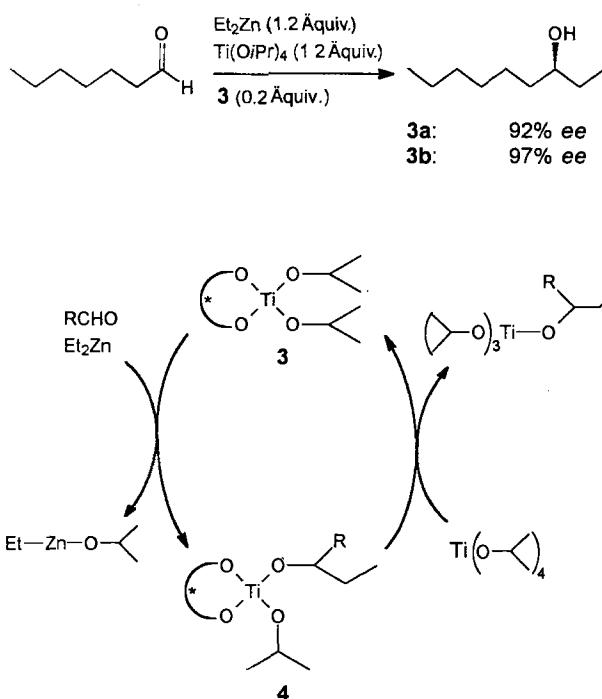
Durch Acetalisierung von (*R,R*)-Weinsäurediethylester und anschließende Umsetzung mit Aryl-Grignard-Reagentien wurden 1983 in der Arbeitsgruppe von Seebach die ersten $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanole erhalten; zur Stammsubstanz ($R^1, R^2 = \text{CH}_3$; Ar = Ph) dieser „TADDOLe“, 1, traten in der Folgezeit weitere Analoga hinzu, die sich in den Arylresten (Ar) und in der Acetalgruppe (R^1, R^2) unterscheiden^[1]. Parallel hierzu wurden zunehmend Anwendungen zur Gewinnung von enantiomerenreinen Zielverbindungen entwickelt: So ermöglichen Metallkomplexe 2 mit TADDOL-Li-



ganden, in stöchiometrischen oder katalytischen Mengen eingesetzt, enantioselektive Aldoladditionen, Cyanhydrin-Synthesen, inter- und intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen, [2 + 2]-Cycloadditionen, En-Reaktionen, Hydrophosphonylierungen, Iodlactonisierungen und Umesterungen^[2].

Aus der Vielzahl der TADDOL-katalysierten enantioselektiven Additionen von polaren Alkyl-, Aryl- und Allylmetallverbindungen an Aldehyde und Nitroolefine sei exemplarisch die Umsetzung von Diethylzink mit Heptanal vorgestellt. Die übli-

cherweise aus TADDOLen und Titanatetraisopropoxid hergestellten Komplexe 3 steuern die Diethylzink-Addition im Sinne einer ligandenbeschleunigten Katalyse. Eine Selektivitätssteigerung wird nicht nur durch die Verwendung des β -Naphthyl-derivats 3b anstelle des Titanats 3a erreicht, sondern überraschenderweise auch mit katalytischen Mengen an 3a oder 3b und dem achiralen Titanatetraisopropoxid im Überschuß gegenüber dem chiralen Katalysator (Schema 1). Offenbar besteht die Funk-



Schema 1. Umsetzung von Diethylzink mit Heptanal in Gegenwart von 3 sowie Mechanismus der TADDOL-katalysierten Diethylzink-Addition an Aldehyde.

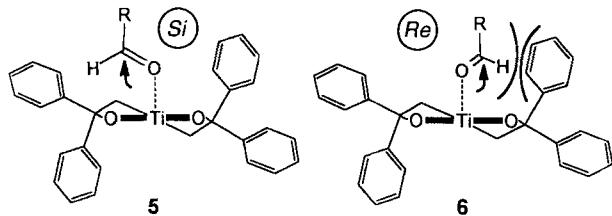
tion des Titanatetraisopropoxids darin, das im Verlauf der Diethylzink-Addition gebildete Alkoxid zu übernehmen und somit den aktiven Katalysator 3 zu regenerieren (Schema 1). Da Titanate wie 4 ebenfalls die Diethylzink-Addition katalysieren können – allerdings mit geringerer Enantioselektivität –, ist es wichtig, diese Konkurrenzreaktion durch den Ligandenaustausch von 4 nach 3 zu unterdrücken^[3 a].

In ausgedehnten Studien zur Titanat-katalysierten Diethylzink-Addition mit zahlreichen, zum Großteil durch Kristallstrukturanalyse charakterisierten TADDOL- und TADDOL-Analoga-Liganden wurde für den nucleophilen Angriff an Aldehyde eine einheitliche Topizität erhalten: Alle von (*R,R*)-Weinsäure abgeleiteten TADDOL-Titan-Komplexe führen bevorzugt zur Addition auf der *Si*-Seite des Aldehyds. Ausschlaggebend hierfür ist offensichtlich die pseudoaxiale Anordnung jeweils eines Arylrestes der beiden geminalen Diarylgruppen, die in Kristallstrukturanalysen sowohl von TADDOLen als auch

* Prof. Dr. M. Braun

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität
Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf
Telefax: Int. + 211/81-13085
E-mail: braunm@clio.rz.uni-duesseldorf.de

von deren Titan-Komplexen deutlich zum Ausdruck kommt. Einem von Seebach vorgeschlagenen Modell zufolge wird zunächst ein Isopropoxid-Ligand verdrängt und dann das Titanatom vom Carbonylsauerstoffatom des Aldehyds koordiniert, der dadurch aktiviert wird. In den in **5** und **6** wiedergegebenen

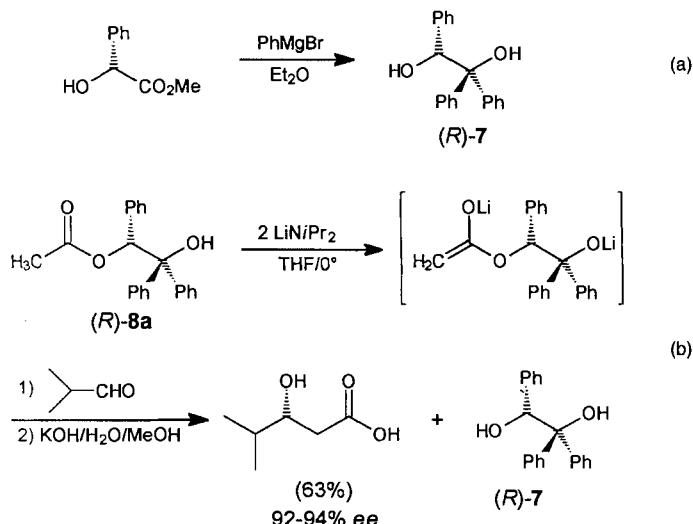


Übergangszustandsmodellen liegt das Metallatom im Vordergrund (der (*R,R*)-konfigurierte Dioxolanring ist aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen), und folglich sollte das Nucleophil von der dem Betrachter zugewandten Seite der Titanate **5** und **6** übertragen werden. Der Übergangszustand **5** (\rightarrow *Si*-Seitenangriff) wird dabei gegenüber der diastereomorphen Alternative **6** (\rightarrow *Re*-Seitenangriff) durch die Diarylmetoxideinheit begünstigt, was mit der sterischen Hinderung zwischen dem Aldehydwasserstoffatom und der pseudoaxialen Arylgruppe in **6** plausibel erklärt werden kann. In Einklang hiermit wird mit dem Titanat des Tetrabenzyl-TADDOLs (**1**, $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$; CH_2Ph statt Ar), in dem die Arylreste nicht mehr konformativ fixiert sind, nur noch eine marginale Enantioselektivität erhalten (8% ee bei Addition von Diethylzink an Benzaldehyd). Neben den pseudoaxialen sind zur ligandenbeschleunigten Katalyse durch die TADDOL-Titanate auch die pseudoäquatorialen Arylgruppen essentiell, da sie den raschen Austausch eines Isopropoxid-Liganden gegen den Aldehyd gewährleisten: Fehlen sie, so verläuft die Diethylzink-Addition nicht nur langsamer, sondern auch mit geringerer Stereoselektivität^[3 b].

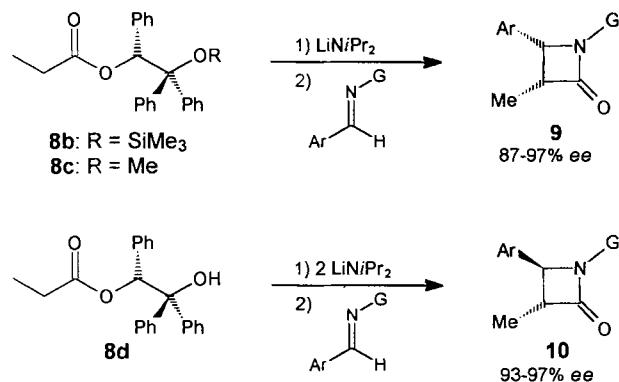
Mit unterschiedlichsten organischen Verbindungen wie Tetrachlormethan, Alkoholen, Carbonylverbindungen und Aminen bilden TADDOL-E Clathrate, die Racematspaltungen und enantioselektive Festkörperreaktionen ermöglichen^[4 a]. Als Templat kann die TADDOL-Einheit bei der anionischen Homopolymerisation von Methacrylaten eingesetzt werden. Das dabei nach Abspaltung des Templat erhaltene isotaktische Polymer ist chiral und darüber hinaus optisch aktiv, sofern sich die Endgruppen unterscheiden und der Polymerisationsgrad nicht zu hoch ist^[4 b].

(*R*)- und (*S*)-Triphenylglycol **7** sind durch Addition von Phenylmagnesiumbromid an das entsprechende Enantiomer des Mandelsäuremethylesters erhältlich [Gl. (a)]. Die kurz nach den TADDOLen und unabhängig von diesen entwickelten Monoacetate des Triphenylglycols, (*R*)- und (*S*)-HYTRA **8a** (HYTRA = 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethylacetat), eignen sich zur stereoselektiven Addition eines Acetatenolats an Aldehyde^[5]. Sie bieten eine praktikable Lösung des Problems der Acetat-Aldol-Reaktion, wie durch die Umsetzung mit Isobutyraldehyd belegt wird [Gl. (b)]^[6].

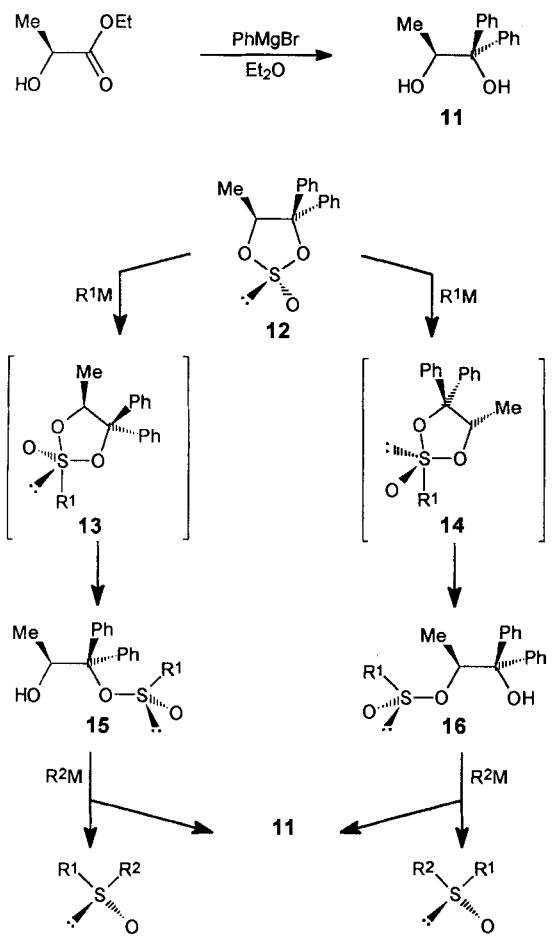
Zwar liegt (noch) keine Kristallstrukturanalyse des HYTRA-Enolats vor, doch ergaben Untersuchungen mit Derivaten und Analoga, daß auch hier die (deprotonierte) Hydroxydiphenylmethylgruppe entscheidend für die Stereoselektivität der Aldol-



reaktion ist. Mit dem von Triphenylglycol **7** abgeleiteten Propionat **8b** sind *anti*- und diastereofacial-selektive Aldoladditionen möglich^[7 a]. Vermutlich als Folge unterschiedlicher Enolatkonfiguration (*E*, *Z*) tritt bei der Ester-Imin-Kondensation eine überraschende Stereodivergenz auf: Während die Lithiumenolate der O-geschützten Ester **8b** und **8c** zu *cis*- β -Lactamen **9** führen, liefert die Kondensation des zweifach deprotonierten Propionats **8d** mit Iminen die *trans*-Diastereomere **10** mit hohen Enantiomerenüberschüssen^[7 b].



Die Diphenylmethyl-Struktureinheit trifft man auch in den cyclischen Sulfiten **12** an, die von Kagan und Rebière zur Synthese von enantiomerenreinen Sulfoxiden verwendet werden. Als chirales Auxiliar dient hier Milchsäure: Das aus (*S*)-Ethyl-lactat gewonnene Diphenylpropandiol **11** liefert mit Thionylchlorid diastereoselektiv (90:10) das cyclische Sulfit **12**, das nach Umkristallisation diastereomerenrein anfällt (Schema 2). Wenngleich der Heterocyclus **12** bei der anschließenden Substitution mit Lithiumalkyl-Verbindungen oder Grignard-Reagentien unter vollständiger Inversion am Schwefelatom reagiert, können prinzipiell zwei Regiosomere entstehen, je nachdem ob das sekundäre oder das tertiäre Alkoxid als Abgangsgruppe fungiert. Glücklicherweise läßt sich die Regiochemie der Ringöffnung weitgehend durch die Größe des Nucleophils steuern: Ist der Rest R¹ klein, so sollte (bei S_N2-artigem Verlauf ohne



R¹: Me, Et, n-C₈H₁₇, CH=CH₂

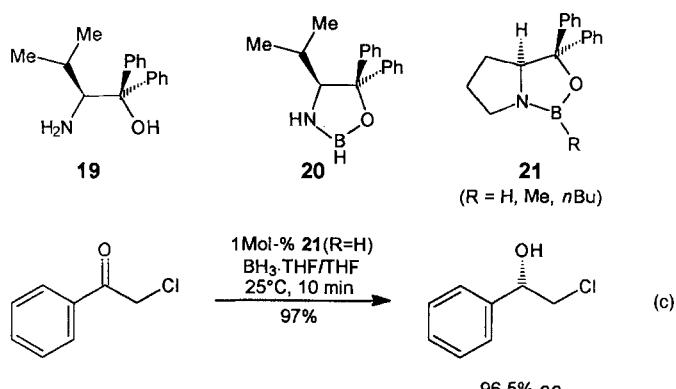
R¹: tBu, Mesityl

Schema 2. Synthese des chiralen Auxiliars **11** aus (*S*)-Ethyllactat sowie Umwandlung des cyclischen Sulfits **12** in enantiomerenreine Sulfoxide **17** und **18**.

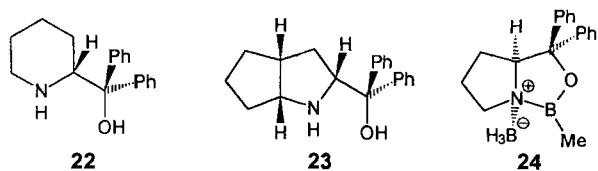
Pseudorotation) der trigonal-bipyramidalen Übergangszustand **13** durchlaufen werden, wobei sich die geminalen Phenylgruppen in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom in der äquatorialen Position befinden. Folglich ist hier das sekundäre Alkoxid die Abgangsgruppe, so daß bevorzugt das Sulfinitat **15** entsteht. Sperrige Nucleophile (mit großen Resten R¹) drängen die Diphenylmethoxygruppe in die axiale Position, um die gegenseitige Behinderung zu minimieren. Die sterisch anspruchsvollen Gruppen sind demnach in der trigonalen Bipyramide **14** *anti*-ständig angeordnet, das tertiäre Alkoxid wird zur Abgangsgruppe, und es entsteht überwiegend das Sulfoxid **16**. In beiden Fällen kann das im Überschuß gebildete Isomer, **15** bzw. **16**, durch Umkristallisation rein erhalten werden. Die nachfolgende, zweite Substitution liefert unter vollständiger Inversion am Schwefelatom die enantiomerenreinen Sulfoxide **17** und **18**. Diese Methode bietet den Vorteil, daß sie Sulfoxide mit vorhersagbarer absoluter Konfiguration zugänglich macht^[8].

Die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen ist ein schon lange intensiv bearbeitetes Thema der asymmetrischen Synthese, was seinen Niederschlag in zahlreichen Publikationen über chiral modifizierte Aluminium- und Borhydride gefunden hat^[9]. Itsuno und Mitarbeiter berichteten erstmals über die Verwendung des geminal diphenylsubstituierten Amino-

alkohols **19** zur enantioselektiven Steuerung der Boranatreduktion von Ketonen^[10]. Bei dieser – zunächst stöchiometrischen – Variante wird beispielsweise (*R*)-1-Phenylethanol durch Reduktion von Acetophenon mit 94 % ee erhalten. In der Arbeitsgruppe von Corey wurde ab 1987 nicht nur die Struktur von Itsunos Reagens **20** aufgeklärt, sondern auch eine katalytische Variante ausgearbeitet^[11]. Schließlich wurden die Derivate offenkettiger α -Aminosäuren durch das Oxazaborolidin **21** ersetzt, dessen (*S*)-Enantiomer leicht aus L-Prolin erhältlich ist. Ein im Hinblick auf den hohen Preis von D-Prolin wünschenswerter alternativer Zugang zum (*R*)-Reagens **21** konnte, ausgehend von Pyroglutaminsäure und über eine Racematspaltung, ebenfalls eröffnet werden^[11 b]. In typischen Ansätzen werden Ketone wie Chloracetophenon in Gegenwart von 1 bis 10 Mol-% der Oxazaborolidine **21** mit BH₃ · SMe₂, BH₃ · THF oder Catecholboran umgesetzt [Gl. (c)^[11 c]]. Die erzielten Enantiomerenüber-

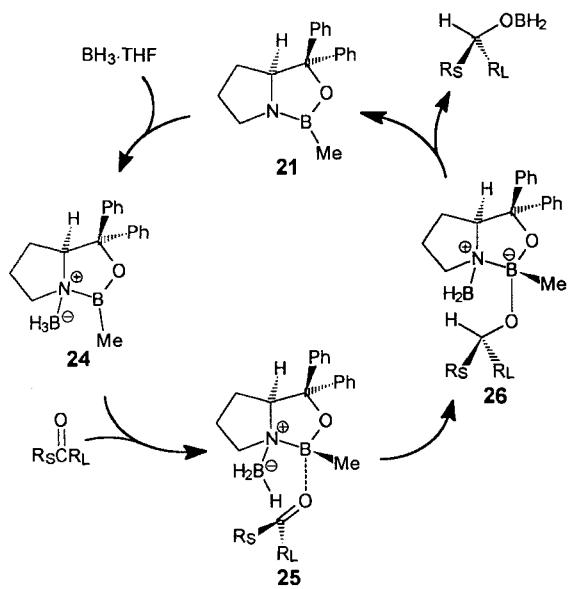


schüsse übersteigen in der Regel 90 % ee. Weitere analoge Liganden wie **22** und **23** wurden beschrieben; sie katalysieren zum Teil außer der Boranreduktion auch andere enantioselektive Reaktionen^[12]. Die meisten Anwendungen haben bisher allerdings die von Diphenylprolinol^[13] abgeleiteten Oxazaborolidine **21** gefunden, wobei das als farbloser Feststoff anfallende B-Methyl-Derivat (R = Me) bei Raumtemperatur stabil ist und an der Luft gehandhabt werden kann. Das Boran-Addukt **24** ist



in großem Maßstab durch Umsetzung des Oxazaborolidins **21** (R = Me) mit BH₃ · SMe₂ zugänglich^[14].

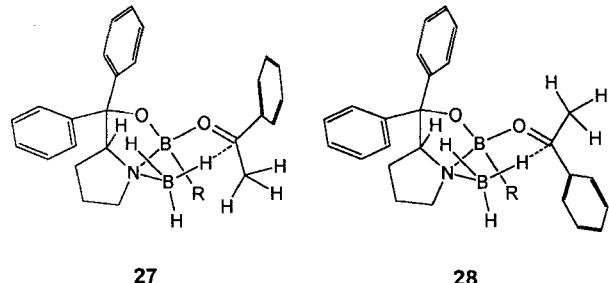
Zur Erklärung der katalytischen Aktivität der Oxazaborolidine erscheint der folgende Mechanismus plausibel (Schema 3): Aus den Reagentien **21** und Boran · THF bildet sich im Gleichgewicht zunächst das Addukt **24**. Das Lewis-saure Boratom dieses Heterocyclus wird durch das Carbonylsauerstoffatom des Ketons (R_s = kleiner, R_L = großer Substituent) koordiniert (**25**), und in einem sechsgliedrigen Übergangszustand wird auf die Carbonylgruppe unter bevorzugter Bildung des Dia-



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus der Reduktion von Ketonen mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ und dem Oxazaborolidin 21 in katalytischen Mengen.

stereomers 26 ein Hydrid-Ion übertragen. Schließlich wird das Alkoxid unter Rückbildung des Katalysators abgelöst^[11 a].

Durch MNDO-Rechnungen wurden die Energien der diastereomeren Sessel- und Boot-Übergangszustände der Reduktion von Acetophenon mit einigen Oxazaborolidin-BH₃-Komplexen ermittelt. In der für die Stammsubstanz 21 gezeigten energieärmsten Sesselkonformation 27 nimmt der Phenylring des Ketons die günstige *anti*-Position relativ zu R ein und ist somit parallel zum axialen Phenylrest der Diphenylmethoxidineinheit mit einem Ringabstand von mindestens 5.5 Å angeordnet. Im diastereomeren, um 3.5 kcal mol⁻¹ energiereicheren Übergangszustand 28 befindet sich der Methylrest des Aceto-



phenons um 1.5 Å näher an der axialen Phenylgruppe des Oxazaborolidins^[15]. Wieder scheint der pseudoaxial orientierte Arylrest der Diphenylmethoxideinheit ausschlaggebend für die Selektivität zu sein: Dem berechneten *ee*-Wert von 98 % entspricht ein experimentell erhaltener von 97 %. Wird die Hydroxydiphenylmethylgruppe im Liganden durch einen CH₂OH-Rest ersetzt, führt dies zu weitgehendem Selektivitätsverlust. So übt auch hier die Hydroxydiphenylmethylgruppe, obwohl sie kein permanentes stereogenes Zentrum aufweist, durch die Fixierung in einer chiralen Reaktivkonformation den entscheidenden Einfluß auf den Verlauf der asymmetrischen Reaktion aus^[16]. Der Übergang von Prolinol- zu Diphenylprolinol-Auxiliaren führt

auch bei Dialkylzink-Additionen an Aldehyde^[13 b], bei Reformatsky-Reaktionen^[17] und bei Pinakolkupplungen von 2-Formylbenzamiden^[18] zu einer Steigerung der Stereoselektivität^[19]. Selbst die meist sehr effiziente RAMP/SAMP-Hydrazen-Methode (RAMP, SAMP = (*R*)- bzw. (*S*)-*N*-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin) läßt sich in Einzelfällen durch Ersatz der Methoxymethyl- gegen die Diphenylmethoxymethyl-Seitenkette noch verbessern^[13 a].

Was die chiralen Oxazaborolidine anbetrifft, erweisen sie sich zunehmend als Reagentien der Wahl zur enantioselektiven Reduktion von prochiralen Carbonylverbindungen. Die für sie vorgeschlagene^[11 d], allerdings nicht unumstrittene^[20] Bezeichnung „Chemzyme“ trägt ihrer ungewöhnlichen Effizienz Rechnung.

Stichworte: Aldolreaktionen · Asymmetrische Synthesen · Sulfoxide · Reduktionen · Titanverbindungen

- [1] A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. LaVecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–244, zit. Lit.
- [2] Übersichtsartikel: R. Dahinden, A. K. Beck, D. Seebach in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2167–2170.
- [3] a) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171–2209; b) Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Boháć, C. Ganter, R. E. Gawley, F. N. M. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *ibid.* **1994**, *77*, 2071–2110.
- [4] a) F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *149*, 211–238; E. Weber, N. Dörpinghaus, C. Wimmer, Z. Stein, H. Krupitsky, I. Goldberg, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6825–6833; F. Toda, M. Miyamoto, S. Kikuchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 621–622; F. Toda, K. Tanaka, T. Okada, *ibid.* **1995**, 639–641; b) G. Wulff, S. Gladow, B. Kühneweg, S. Krieger, *Macromol. Symp.* **1996**, *101*, 355–362.
- [5] M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5031–5034; M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24–37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24–37.
- [6] M. Braun, S. Gräf, *Org. Synth.* **1993**, *72*, 38–47.
- [7] a) H. Sacha, D. Waldmüller, M. Braun, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1959–1968; b) M. Braun, H. Sacha, D. Galle, A. El-Alali, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4213–4216.
- [8] H. B. Kagan, F. Rebire, *Synlett* **1990**, 643–650.
- [9] V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605–617, zit. Lit.
- [10] S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044, zit. Lit.
- [11] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *ibid.* **1987**, *109*, 7925–7926; c) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863; d) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275–6278.
- [12] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, P. A. Sharma, V. Kaiwar, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2341–2344; S. Walbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1093–1096; *ibid.* **1993**, *4*, 637–640; R. Berenguer, J. Garcia, M. González, J. Vilarrasa, *ibid.* **1993**, *4*, 13–16; J. G. H. Willems, F. J. Dommerholt, J. B. Hammink, A. M. Vaarhorst, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 603–606.
- [13] a) D. Enders, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2437–2440; b) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111–7115.
- [14] D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2880–2888; siehe auch: P. Y. Chavant, M. Vaultier, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 37–46.
- [15] D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799–801; siehe auch: V. Nevalainen, R. Uggla, M. R. Sundberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1431–1440, zit. Lit.
- [16] Zu ähnlichen Effekten von geminalen Diarylgruppen in Liganden von Komplexen mit späten Übergangsmetallen siehe B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.
- [17] K. Soai, Y. Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781–784.
- [18] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, P. Giaroni, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 782–784.
- [19] Daß die Hydroxydiphenylmethylgruppe allerdings nicht immer selektivitäts erhöht wirkt, zeigt sich beispielsweise bei entsprechenden 1,3-Dipolaren Cycloadditionen: Y. H. Kim, S. H. Kim, D. H. Park, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6063–6066.
- [20] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367, zit. Lit.