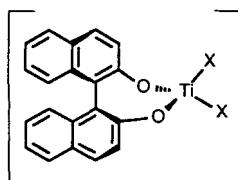


Titan-Fluor-Verbindungen – neuartige Katalysatoren für die Addition von Nucleophilen an Aldehyde

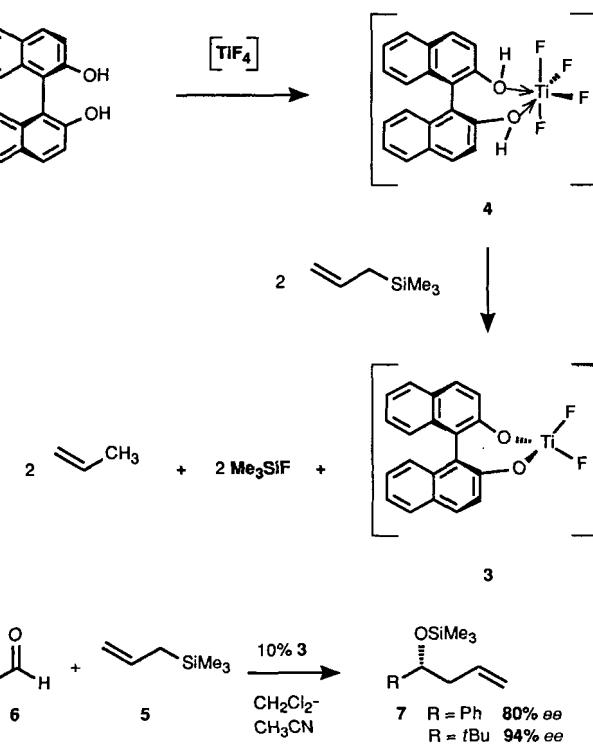
Rudolf O. Duthaler* und Andreas Hafner

Umsetzungen mit chiralen Katalysatoren führen auf sehr effiziente Weise zu optisch aktiven Produkten. Das Augenmerk lag bisher auf der Enantioselektivität und weniger auf der ebenso wichtigen Effizienz des Katalysecyclus. Verglichen mit katalytischen Hydrierungen sind katalytische Oxidationen und C-C-Bindungsknüpfungen ein junges, aber auch viel komplexeres Gebiet. Die katalysierbaren Additionen von Dialkylzinkverbindungen,^[1] Allylstannanen,^[2] Allylsilanen^[3] und Silylenolethern^[4] an Aldehyde kranken deshalb viel weniger an der asymmetrischen Induktion als an mangelnder Effizienz des Katalysecyclus und an der geringen Substrattoleranz. Im Gegensatz zu Allylmetallverbindungen und Metallenolaten, die mit Aldehyden spontan reagieren, brauchen Silylenolether, Allylsilane und Allylstannane Lewis-Säuren zur Aktivierung. Die enantioselektive Mukaiyama-Reaktion lässt sich schon seit geheimer Zeit mit chiralen Lewis-Säuren katalysieren,^[4] und für die Addition von Allylstannanen wurden in jüngster Zeit mit den Binaphtholtitan-Komplexen 1^[2c–2e] und 2^[2b] effiziente enantioselektive Katalysatoren gefunden.



- 1 X = iPrO Ti-O-Ti-verbrücktes Oligomer
 2 X = Cl
 3 X = F Ti-F-Ti-verbrücktes Oligomer?

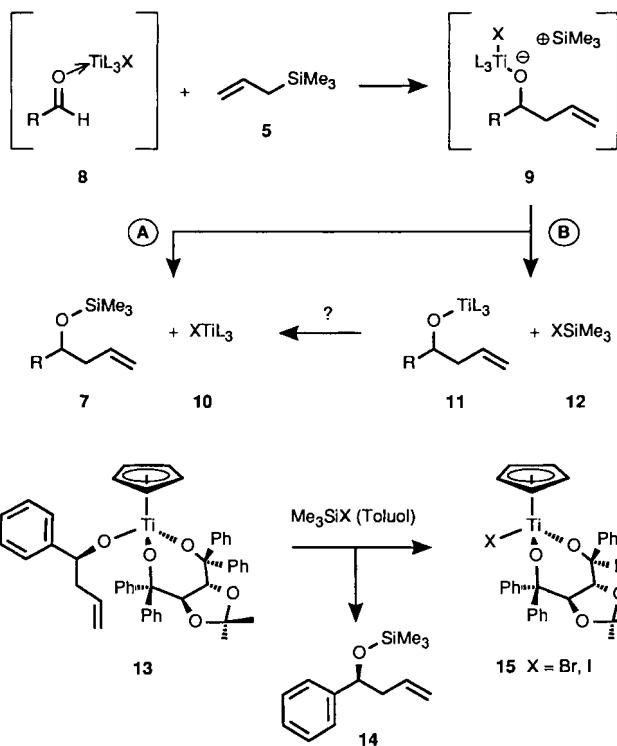
Allylsilan auch hier Umsatz (46%) und Enantioselektivität (55% ee) geringer. Gauthier und Carreira^[5] gelang nun mit dem analogen Titanfluorid 3 ein Durchbruch. Der Katalysator 3 wird in situ aus TiF_4 über das Binaphthol-Addukt 4 und formale HF-Eliminierung durch Allylsilan 5 hergestellt. Mit 10% 3 verläuft die Addition von 5 an Aldehyde 6 unter Bildung von 7 mit 61 bis 94% ee und mit ausgezeichneten Ausbeuten (69–93%), wobei die besten Resultate bei Aldehyden mit tertiären Alkylresten beobachtet wurden (Schema 1).



Schema 1.

Die Voraussetzungen für eine enantioselektive Katalyse mit chiralen Metallkomplexen wurden von Hollis und Bosnich^[4a] (vgl. auch Lit.^[4b, c]) für die Mukaiyama-Reaktion eingehend diskutiert; sie sind in Schema 2 für die Umsetzung mit Allylsilan und einem Titankatalysator illustriert: 1) Die Lewis-Säure soll mit dem Aldehyd einen Komplex **8** bilden und nicht mit Allylsilan **5** zu einer Allyltitanverbindung reagieren. 2) Die Ti-O-Bin-

* Dr. R. O. Duthaler
 Zentrale Forschungslabore, Ciba-Geigy AG
 Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)
 Telefax: Int. +61/6978975
 Dr. A. Hafner
 Materialforschung, Ciba-Geigy AG
 CH-1701 Marly (Schweiz)

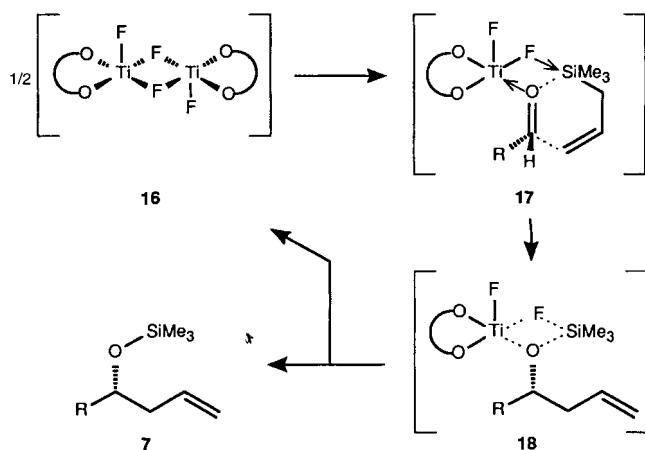


Schema 2.

dung der Zwischenstufe 9 soll schwach sein, so daß gemäß A direkt silyliertes Produkt 7 entsteht und der Katalysator 10 regeneriert wird. Im Fall B entstehen ein titaniertes Produkt 11 und Me_3SiX 12. Mit $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$ ist 12 ein sehr guter Katalysator der Sakurai-Reaktion, die dann racemisches Produkt liefert. Diese unselektive Katalyse ist meist schneller als die Reaktion von 11 und 12 zum gewünschten Produkt 7 und dem chiralen Katalysator 10. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, daß eine Verbindung vom Typ 11, das primäre Produkt 13 der Allyltitanierung von Benzaldehyd, mit Me_3SiBr oder Me_3SiI zum Silylenolether 14 und dem Titanhalogenid 15 reagiert. Mit einer Allyl-Grignard-Verbindung reagiert 15 wieder zum Allyltitan-Reagens zurück, das dann im gleichen Reaktionsgefäß mit einer zweiten Charge Benzaldehyd umgesetzt werden kann.^[6]

Wie von Gauthier und Carreira^[5] diskutiert, ist die Sonderstellung der Ti-F-Bindung entscheidend für die Katalysatoreigenschaften von 3. Diese ist wegen der extremen Elektronegativität von Fluor sehr polar und zeichnet sich durch eine hohe Bindungsenergie aus. Zudem neigt der Fluorid-Ligand viel stärker als Chlorid- und Oxo-Substituenten zur Brückenbildung zwischen Metallzentren. Dies wurde in letzter Zeit mit einer großen Zahl von Kristallstrukturanalysen durch Roesky, Noltemeyer und Mitarbeiter belegt.^[7] Wie bei der Katalyse der Allylstannan-Addition mit dem Alkoxid 1^[2c-2e] ist auch bei der Katalyse mit 3^[5] die Induktion höher als die optische Reinheit des Binaphthol-Liganden, was durch Aggregatbildung erklärt wird (vgl. auch Lit.^[2d]). Eine Kristallstrukturanalyse von 1 zeigte, daß hier die Aggregate durch Ti-O-Ti-Brücken verknüpft sind.^[8] In Kenntnis der zahlreichen Strukturanalysen von Titanfluoriden^[7] wäre es erstaunlich, wenn beim Fluorid 3 die Oligomerisierung nicht über Ti-F-Ti-Brücken erfolgte.

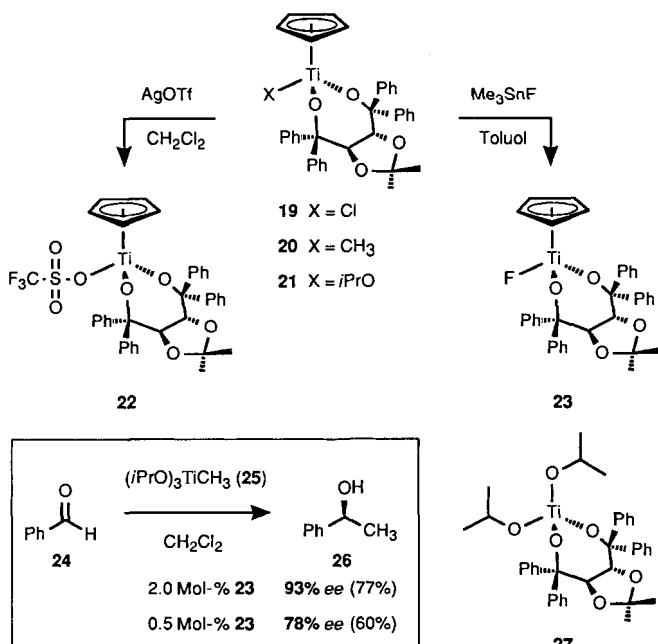
Demnach könnte man sich vorstellen, daß ausgehend von dem Dimeren 16 im Übergangszustand der Sakurai-Reaktion ein ternärer Komplex 17 gebildet wird, in dem das elektrophile Titanzentrum den Aldehyd und ein nucleophiles Fluorid das Allylsilan aktivieren würden. Es ist bekannt, daß negativ geladene Allylsiliciumverbindungen mit einem pentakoordinierten Silizium ohne Lewis-Säure-Katalysator mit Aldehyden reagieren.^[9] Aus dem Primäraddukt 18 könnte dann unter Abspaltung des Katalysators 16 silyliertes Produkt 7 entstehen.



Schema 3.

Wir hatten schon früher spekuliert, daß unsere chiralen Cyclopentadienyltitan-Komplexe durch eine Titan-Fluor-Bindung katalytische Eigenschaften annehmen könnten. Während das Chlorotitan-TADDOLat 19 – ein hervorragendes Templat für stöchiometrische Additionen auch an chirale Aldehyde unter Reagenskontrolle^[10] – problemlos in die robuste Methyltitant-Verbindung 20, das Alkoxid 21 und das Triflat 22 umgewandelt werden konnte, war die Synthese des Fluorids 23 schwierig.^[11] Als Rettung erwies sich schließlich eine von Roesky und Mitarbeitern entwickelte Methode,^[7a, b] nach der das Chlorid 19 mit Me_3SnF in Toluol zum Fluorid 23 und flüchtigem Me_3SnCl umgesetzt werden konnte^[11] (Schema 4). Eine Röntgenstrukturanalyse zeigte, daß 23 im Kristall monomer vorliegt und mit Ausnahme der kürzeren Ti-F-Bindung (182.5(5) pm) quasi deckungsgleich mit dem Chlorid 19 ist (Ti-Cl: 228.4(3) pm).^[12] Interessant ist nun ein Vergleich der Katalysatoreigenschaften von 22 und 23. In Gegenwart des Triflates 22 wird Allylsilan 5 glatt an Benzaldehyd addiert; das Produkt ist allerdings racemisch, d. h. als Katalysator fungiert Trimethylsilyl triflat, welches gemäß B (Schema 2) gebildet wird (vgl. Lit.^[4a]). Im Gegensatz dazu katalysiert das Fluorid 23 die Addition von 5 an Benzaldehyd nicht. Andererseits katalysieren alle Cyclopentadienyltitan-TADDOLate die Methylierung von Benzaldehyd 24 mit salzfreiem $(i\text{PrO})_3\text{TiCH}_3$, 25 zu Phenylethanol 26.^[11] Hier zeigt sich der Titan-Fluor-Effekt wieder sehr deutlich: bei -78°C entstehen mit nur 0.5% 23 in 17 h 60% Produkt 26 von 78% ee; mit 2% 23 ist die Induktion 93% ee.

Die Katalysatoreigenschaften von 23 sind damit weit besser als die von 19–22, denn in Gegenwart von 10% dieser Verbindungen entsteht 26 nur mit 40–60% ee.^[11] Die Reaktion von 25



Schema 4.

mit Aldehyden lässt sich auch vom Titanat **27** katalysieren, wobei aber 20% oder sogar stöchiometrische Mengen zum Einsatz kamen.^[13] Eigene Versuche zeigten, daß mit 0.5 % **27** unter ähnlichen Bedingungen wie bei den Experimenten mit **23** nur 6% Benzaldehyd **24** umgesetzt wurden.^[11] Leider erfüllte sich unsere Hoffnung auf größere Substrattoleranz von Katalysator **23** nicht, und mit komplexeren Reaktanten wie Glycerinaldehydacetondiisopropoxid fand kein Umsatz statt.

Wie die Beispiele von Schema 1 und 4 zeigen, können Fluorotitan-Verbindungen eine neue Dimension in metallkatalysierte Reaktionen bringen. Die faszinierende strukturelle Vielfalt dieser Verbindungsklasse und weitere Anwendungsmöglichkeiten bei der Olefinpolymerisation sind durch die Pionierarbeiten von Roesky, Noltmeyer und Mitarbeiter belegt.^[7] Ähnliche Eigenschaften haben die analogen Zirconium- und Hafnium-Verbindungen^[7b, i]. Ein Binaphtholzirconiumdiisopropoxid wurde bereits erfolgreich bei der enantioselektiven Allylstannylierung von Aldehyden verwendet.^[2f]

Stichworte: Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthesen • C-C-Verknüpfung • Fluor • Titan

- [1] K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856.
- [2] a) J. A. Marshall, Y. Tang, *Synlett* **1992**, 653–654; b) A. L. Costa, M. G. Piazza, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001–7002; c) G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *ibid.* **1993**, *115*, 8467–8468; d) J. W. Faller, D. W. I. Sams, X. Liu, *ibid.* **1996**, *118*, 1217–1218; e) R. Brückner, S. Weigand, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1077–1084; f) P. Bedeschi, S. Casolari, A. L. Costa, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7897–7900.
- [3] a) A. Ketter, R. Herrmann, *Z. Naturforsch. B* **1990**, *45*, 1684–1688; b) K. Ishihara, M. Moura, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490–11495; c) S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783–1792.
- [4] a) Die wichtigsten chiralen Katalysatoren der Mukaiyama-Reaktion finden sich in: T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570–4581; b) E. M. Carreira, R. A. Singer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4323–4326; c) S. E. Denmark, C.-T. Chen, *ibid.* **1994**, *35*, 4327–4330.
- [5] D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521–2523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2363–2365.
- [6] A. Hafner, unveröffentlichte Resultate.
- [7] a) A. Herzog, F.-Q. Liu, H. W. Roesky, A. Demsar, K. Keller, M. Noltmeyer, F. Pauer, *Organometallics* **1994**, *13*, 1251–1256; b) E. F. Murphy, P. Yu, S. Dietrich, H. W. Roesky, E. Parisini, M. Noltmeyer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1983–1987; c) H. W. Roesky, M. Satoodeh, M. Noltmeyer, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 869–870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 864–866; d) F.-Q. Liu, H. Gornitzka, D. Stalke, H. W. Roesky, *ibid.* **1993**, *105*, 447–448 bzw. **1993**, *32*, 442–444; e) H. W. Roesky, I. Leichtweis, M. Noltmeyer, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5102–5104; f) F.-Q. Liu, A. Kuhn, R. Herbst-Irmer, D. Stalke, H. W. Roesky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 577–578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 555–556; g) F.-Q. Liu, D. Stalke, H. W. Roesky, *ibid.* **1995**, *107*, 2004–2006 bzw. **1995**, *34*, 1872–1874; h) A. Küntzel, H. W. Roesky, M. Noltmeyer, H.-G. Schmidt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2145–2146; i) S. A. A. Shah, H. Dorn, A. Voigt, H. W. Roesky, E. Parisini, H.-G. Schmidt, M. Noltmeyer, *Organometallics* **1996**, *15*, 3176–3181.
- [8] a) C. A. Martin, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, 1988; b) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807–832 (Chart 11).
- [9] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, T. Kiyoji, Y. Ito, S. Kohra, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5667–5670; b) M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 257–260; c) M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, M. Hada, M. Izawa, J. Ushio, *Chem. Lett.* **1991**, 387–390.
- [10] R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, P. Rothe-Streit, G. Rihs, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1897–1910.
- [11] R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, M. Tinkl, unveröffentlichte Resultate; teilweise vorgestellt unter anderem am 7th IUPAC Symp. Organo-Metallic Chem. directed towards Org. Synth., 19–23. September, 1993, Kobe (Japan).
- [12] G. Rihs, unveröffentlichte Resultate.
- [13] a) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, P. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171–2209 (Scheme 3); b) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484; c) 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, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071–2110 (Scheme 7a).