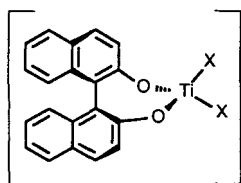


Titan-Fluor-Verbindungen – neuartige Katalysatoren für die Addition von Nucleophilen an Aldehyde

Rudolf O. Duthaler* und Andreas Hafner

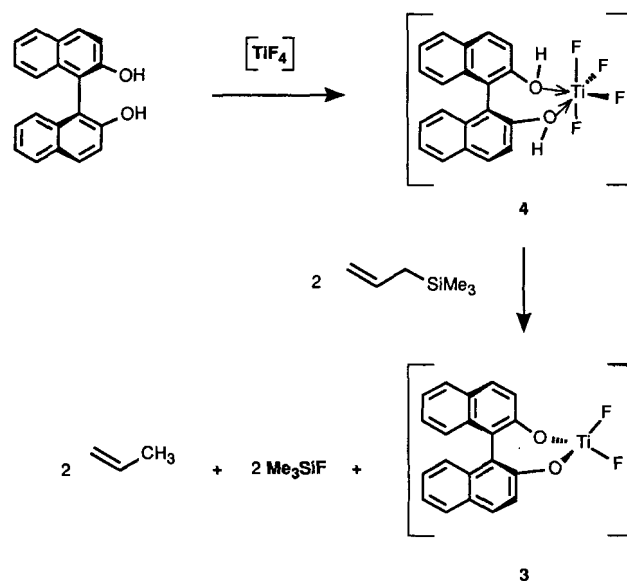
Umsetzungen mit chiralen Katalysatoren führen auf sehr effiziente Weise zu optisch aktiven Produkten. Das Augenmerk lag bisher auf der Enantioselectivität und weniger auf der ebenso wichtigen Effizienz des Katalysezyklus. Verglichen mit katalytischen Hydrierungen sind katalytische Oxidationen und C-C-Bindungsknüpfungen ein junges, aber auch viel komplexeres Gebiet. Die katalysierbaren Additionen von Dialkylzinkverbindungen,^[1] Allylstannanen,^[2] Allylsilanen^[3] und Silylenolthern^[4] an Aldehyde kranken deshalb viel weniger an der asymmetrischen Induktion als an mangelnder Effizienz des Katalysezyklus 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 enantioselective Mukaiyama-Reaktion läßt sich schon seit geraumer 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 enantioselective Katalysatoren gefunden.



- 1 X = *i*PrO Ti-O-Ti-verbrücktes Oligomer
- 2 X = Cl
- 3 X = F Ti-F-Ti-verbrücktes Oligomer?

Erstrebenswert wären chirale Katalysatoren für die Addition der besser zugänglichen Allylsilane, doch die Bemühungen bei der Sakurai-Reaktion waren bisher weniger erfolgreich. Ketter und Herrmann^[3a] haben schon früh das Dichlorid 1 als Katalysator für die Addition von Allylsilan an Aldehyde eingesetzt, dabei aber nur mäßige Induktion (24% *ee*) erzielt. Bessere Resultate (80% *ee*) beschrieben Mikami, Nakai und Mitarbeiter^[3c] für die ebenfalls durch 1 katalysierte Addition von Crotylsilan. Yamamoto und Mitarbeiter^[3b] setzten für die Sakurai-Reaktion chirale Acyloxyboran-Katalysatoren ein. Während für 2,3-disubstituierte Allylsilane bis 96% *ee* erzielt wurden, war bei

Allylsilan auch hier Umsatz (46%) und Enantioselectivität (55% *ee*) geringer. Gauthier und Carreira^[5] gelang nun mit dem analogen Titanfluorid 3 ein Durchbruch. Der Katalysator 3 wird in situ aus TiF₄ 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).



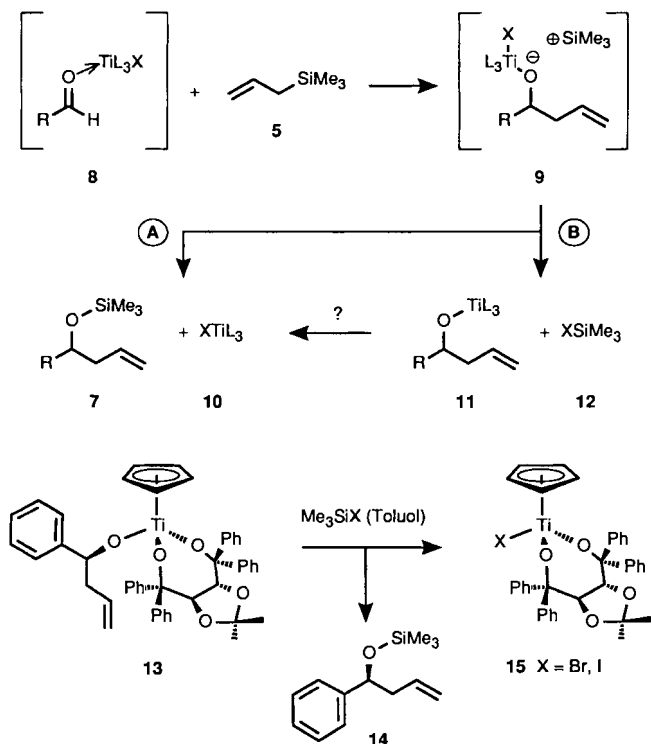
Schema 1.

Die Voraussetzungen für eine enantioselective 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 Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. +61/6978975

Dr. A. Hafner
Materialforschung, Ciba-Geigy AG
CH-1701 Marly (Schweiz)

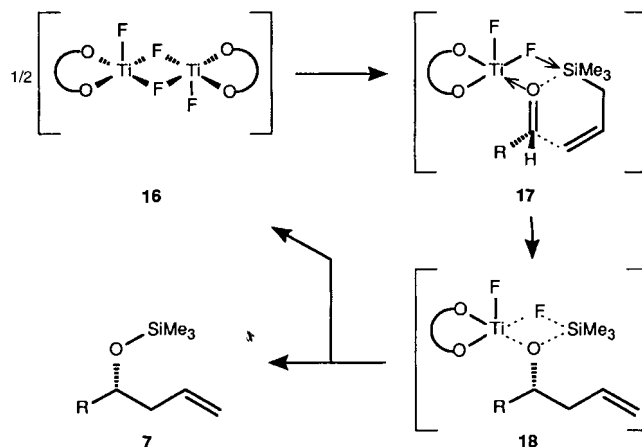


Schema 2.

derung 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 titanisiertes 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 Si-Zentrum ohne Lewis-Säure-Katalysator mit Aldehyden reagieren.^[9] Aus dem Primäraddukt **18** könnte dann unter Abspaltung des Katalysators **16** silyliertes Produkt **7** entstehen.

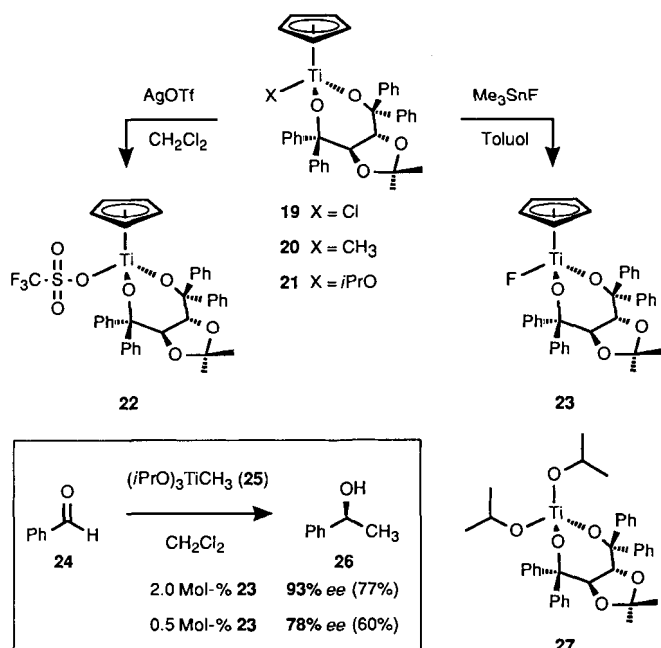


Schema 3.

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 Reagenzkontrolle^[10] – problemlos in die robuste Methyltitan-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 Trimethylsilyltriflat, 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**

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



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 Glycerinaldehyd-acetonid fand kein Umsatz statt.

Wie die Beispiele von Schema 1 und 4 zeigen, können Fluor-titan-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, Noltemeyer und Mitarbeiter belegt.^[7] Ähnliche Eigenschaften haben die analogen Zirkonium- und Hafnium-Verbindungen^[7b,i]. Ein Binaphtholzirconiumpyridindisopropoxid wurde bereits erfolgreich bei der enantioselektiven Allylstannylierung von Aldehyden verwendet.^[2f]

- [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. Mouri, 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. Noltemeyer, F. Pauer, *Organometallics* **1994**, 13, 1251–1256; b) E. F. Murphy, P. Yu, S. Dietrich, H. W. Roesky, E. Parisini, M. Noltemeyer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1983–1987; c) H. W. Roesky, M. Satoodeh, M. Noltemeyer, *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. Noltemeyer, *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. Künzel, H. W. Roesky, M. Noltemeyer, 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. Noltemeyer, *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. Kiyoi, 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. Bohác, 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).