

Enantioselektive Addition von Arylgruppen an aromatische Aldehyde mit Aryltitan-Binaphthol-Derivaten

Dieter Seebach*, Albert K. Beck, Silvio Roggo¹⁾ und Anne Wonnacott²⁾

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH-Zentrum,
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

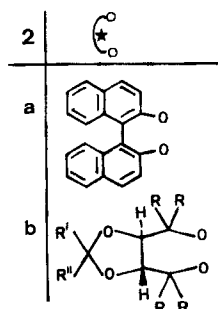
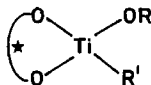
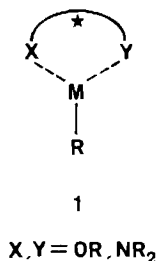
Eingegangen am 26. Oktober 1984

Die aus chiralem, nicht racemischem Binaphthol, Chlorotriisopropoxytitan und Arylmagnesiumbromiden in Tetrahydrofuran (THF) *in situ* erzeugten Organotitanreagentien übertragen die Arylgruppe mit hoher Enantioselektivität auf aromatische Aldehyde [Gleichungen (1)–(3)]. So sind praktisch enantiomerenreine Benzhydrole zugänglich (3–13, Tab. 1). Die Reaktion verläuft in den Fällen, in welchen die absolute Konfiguration der Benzhydrole bekannt ist, mit relativer Topizität *lk*.

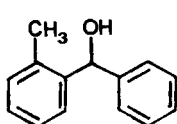
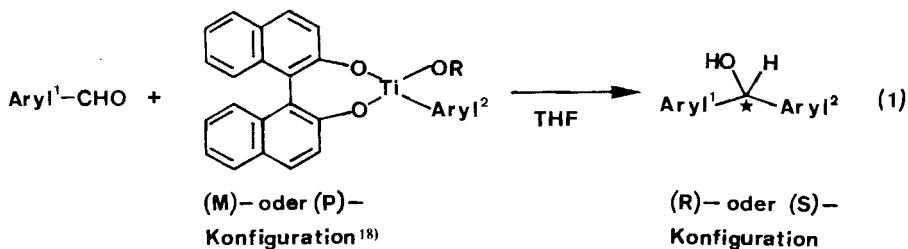
Enantioselective Addition of Aryl Groups to Aromatic Aldehydes Using Chiral Aryltitanium Binaphthol Derivatives

Chiral, non-racemic organotitanium reagents are generated *in situ* from binaphthol, chlorotriisopropoxytitanium and aryl Grignard reagents in tetrahydrofuran (THF). These reagents transfer aryl groups to aromatic aldehydes with high enantioselectivity [eq. (1)–(3)]. By this method, enantiomerically pure benzhydrols are available (3–13, Table 1). In the cases, in which the absolute configuration of the products is known, the reaction occurs with relative topicity *lk*.

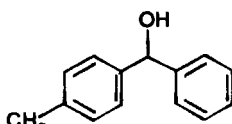
In den letzten Jahren wurde vielfach nach Methoden zur stereoselektiven Addition von metallorganischen Verbindungen an achirale Aldehyde gesucht. Die Enantioselektivitäten der Reaktionen mit Li-³⁾, Mg-^{4,5)}, Zn-⁶⁾, Cu-^{6,7)} und Cd-organischen Verbindungen⁸⁾ in Gegenwart von chiralen, nicht racemischen Liganden



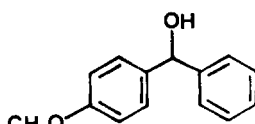
oder Lösungsmitteln lagen aber — mit wenigen Ausnahmen⁵⁾ — unter 25%. In neueren Arbeiten wurde mit Lithium- oder Grignard-Reagenzien und Prolin-⁹⁾, Binaphthol-¹⁰⁾ und Weinsäurederivaten¹¹⁾ als chiralen Hilfsstoffen eine Steigerung der Enantioselektivität auf teilweise über 90% erreicht. Aufgrund der schwachen und/oder dynamisch labilen Bindungen zwischen Metallatom und Hilfsstoff in den



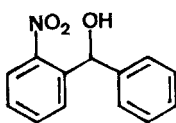
3



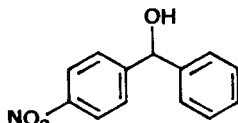
4



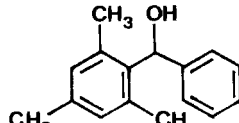
5



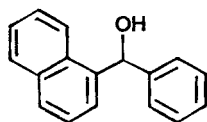
6



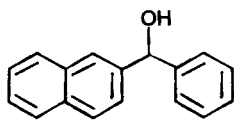
7



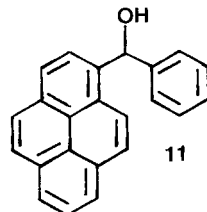
8



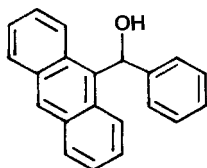
9



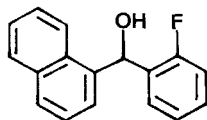
10



11



12



13

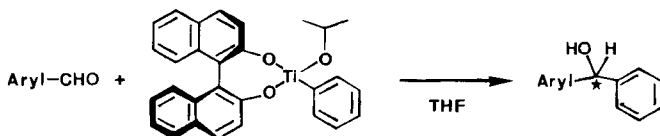
hierbei auftretenden Komplexen vom Typ **1** erstaunt es nicht, daß die erwünschte hohe Selektivität nur in wenigen Fällen erreicht wurde.

Mit Hilfe von chiralen Titankomplexen **2**, in denen der Ligand koordinativ gebunden ist, können zum Teil höhere asymmetrische Induktionen erzielt werden¹²⁾. Es eignen sich am besten zweizählige Liganden, deren induzierendes Chiralitätselement während der Reaktion am Metall fixiert bleiben kann. Mit derartigen Reagenzien konnten vor allem erfolgreich die Methyl- und die Phenylgruppe asymmetrisch übertragen werden¹²⁾, was mit den oben genannten Hilfsstoffen und Li-Verbindungen nicht möglich war^{3,9-11)}. In vorläufigen Veröffentlichungen haben wir über einzelne Beispiele berichtet^{12a,12d)}, in der vorliegenden Arbeit wird jetzt — mit vollem experimentellem Beleg — gezeigt, daß der Komplex **2a** zur Übertragung von Arylgruppen auf aromatische Aldehyde besonders geeignet ist. Diarylcarbinole können auf diesem Weg (Gl. (1)) mit höherer Enantioselektivität hergestellt werden, als mit jeder anderen bisher beschriebenen Methode¹³⁾.

Die in Tab. 1 zusammengestellten Beispiele (Verbindungen **3–12**) zeigen, daß die Selektivität — außer bei *o*-Substitution im eingesetzten Aldehyd — nur wenig von der Art der Arylgruppe abhängt.

Wie wir im Falle der Addition an 2- und 4-Pyridincarbaldehyd und an Ferrocencarbaldehyd fanden ($\leq 12\%$ ee), kann die Anwesenheit von Heteroatomen im aromatischen System zu einem Verlust der Selektivität führen.

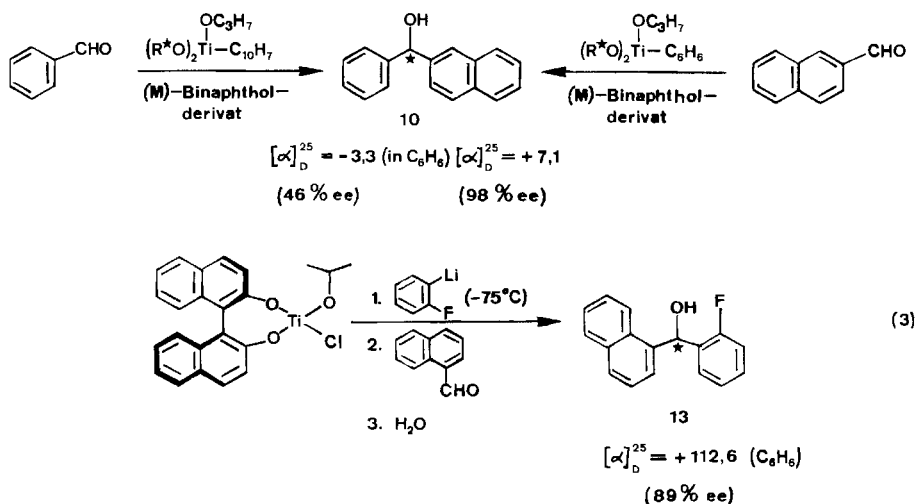
Tab. 1. Umsetzung aromatischer Aldehyde mit dem (*M*)-Isopropoxyphenyltitan-Binaphthol-Derivat bei verschiedenen Temperaturen



| Diaryl- metha- nol | Zugabe- tempe- ratur °C | Chem. Ausb. % | Enantiomeren- überschuß % ee (Methode) | roh | Spezifische Drehung [α] _D ²⁵ (Lösungsmittel) rein | Ref. |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------|--|--------|--|------|
| 3 | -2 | 89 | 85 (NMR) | +0.38 | +0.67 (C ₆ H ₆) | |
| 4 | -2 | 78 | 86 (opt. Vgl.) | +8.9 | +10.3 (C ₆ H ₆) | 19) |
| 5 | -69 | 84 | 82 (opt. Vgl.) | +15.3 | +18.8 (C ₆ H ₆) | 19) |
| 6 | -69 | 84 | 39 (opt. Vgl.) | +30.9 | +79.8 (C ₆ H ₆) | 20) |
| 7 | -70 | 88 | 76 (opt. Vgl.) | -57.2 | -74.9 (CHCl ₃) | 20) |
| 8 | -76 | 65 | 57 (HPLC) | +88.7 | +148.8 (CHCl ₃) | 21) |
| 9 | -15 | | 63 (HPLC) | | +59.5 (C ₆ H ₆) | |
| | -75 | 82 | >98 (HPLC) | +54.9 | +59.5 (C ₆ H ₆) | |
| 10 | -17 | | 57 (HPLC) | | +7.4 (C ₆ H ₆) | |
| | -65 | 85 | >98 (HPLC) | +7.1 | +7.4 (C ₆ H ₆) | |
| 11 | 0 | 91 | 95 (HPLC) | +230.0 | +264.0 (C ₆ H ₆) | |
| 12 | -22 | | 56 (HPLC) | | | |
| | -69 | 90 | 69 (HPLC) | +209.2 | (C ₆ H ₆) | |

Die besten Ergebnisse werden mit höheren aromatischen und mit substituierten Benzaldehyden erreicht. Durch Kristallisation der Rohprodukte können die Enantiomerenüberschüsse der Diarylmethanole **3–5**, **7** und **9–11** leicht weiter gesteigert werden, so daß praktisch enantiomerenreine Proben zugänglich werden. Die Temperatur, bei der der Aldehyd zugegeben wird, beeinflusst die Selektivität deutlich. Die eigentliche Reaktionstemperatur kennen wir allerdings nicht, weil wir nach dem Mischen der Komponenten aufwärmen lassen und dann erst aufarbeiten.

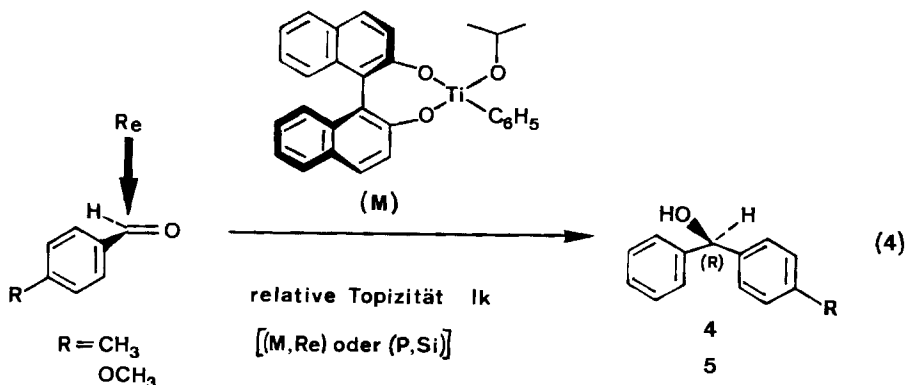
Auch substituierte Phenylgruppen können übertragen werden, siehe Gl. (2) und (3), wobei es vorteilhaft zu sein scheint, den größeren aromatischen Rest als Teil des Aldehyds einzusetzen. Wie bei Verwendung von Organotitanverbindungen allgemein üblich^{12b,c)}, können bei dieser Arylierungsmethode auch Substituenten in den Substraten vorliegen (siehe z. B. die Produkte **6**, **7** und **13**), die mit Alkali- und Erdalkalimetallderivaten nicht „verträglich“ wären.



Wie wir am Beispiel der Addition einer Arylgruppe an 9-Anthracencarbaldehyd fanden, siehe Tab. 2, bringt die Variation der achiralen OR-Gruppe, des Lösungsmittels und des eingesetzten Phenylderivates (Li oder MgBr) keine nennenswerte Verbesserung der asymmetrischen Induktion im Vergleich zu den aus Tab. 1 ersichtlichen Standardbedingungen.

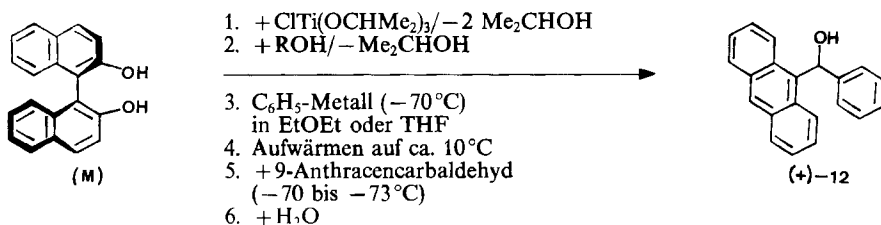
Die angegebenen % ee-Werte sind – wo immer möglich – durch HPLC-Analyse an „Pirkle-Säulen“²²⁾ oder durch NMR-Spektroskopie in Gegenwart von chiralem Verschiebungsreagenz bestimmt worden^{23,32)}. In einigen Fällen mußten wir uns mit der Methode des optischen Vergleichs begnügen, entweder mit Literaturdaten oder mit Proben von konstantem Drehwert und scharfem Schmelzpunkt, die wir durch mehrfaches Umkristallisieren erhielten (siehe exp. Teil). Die absoluten Konfigurationen sind nur von den Carbinolen **4** und **5** bekannt. In beiden Fällen erfolgt die Addition mit relativer Topozität lk^{25} , siehe Gl. (4).

Wir nehmen an, daß zumindest alle Phenyl-Additionen der Tab. 1 mit der gleichen relativen Topozität verlaufen²⁶⁾. Damit sollten die mit dem *M*-Binaphthol-



Derivat im Überschuß gebildeten Enantiomeren 3–12 *R*-Konfiguration besitzen. Hiermit vereinbar sind (a) der positive Drehsinn der meisten Produkte (Ausnahme ist das 4-Nitrophenylderivat 7), (b) Zuordnungen der absoluten Konfiguration einiger Diarylmethanole nach der *Prelog-Regel*²⁷⁾ durch Červinka et al.^{4b)}, (c) die Tatsache, daß in den Fällen, in welchen eine HPLC-Trennung gelang (Verbindungen 3, 8–12), stets das Enantiomere höherer Retentionszeit bevorzugt gebildet wird.

Tab. 2. Einfluß der OR-Gruppe am Titan, des Lösungsmittels und des eingesetzten Phenylmetallderivates auf die bei der Addition von 9-Anthracencarbaldehyd erhaltenen Enantiomerenüberschüsse (HPLC-Analyse mit einer „chiralen *Pirkle-Säule*“, siehe exp. Teil)



| RO– | Lösungs- mittel | Metall in C ₆ H ₅ M | Enantiomeren- überschuß |
|---|--------------------|--|----------------------------|
| (CH ₃) ₂ CHO– | THF | Li | 25 |
| | THF | MgBr | 69 |
| | EtOEt | Li | 49 |
| | EtOEt | MgBr | 52 |
| (CH ₃) ₃ CO– | THF | MgBr | 65 |
| C ₆ H ₅ O– | THF | MgBr | 70–73 |
| 4-NO ₂ C ₆ H ₄ O– | THF | MgBr | 40 |
| 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ O– | THF | MgBr | 63 |
| 2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ O– | THF | MgBr | 39 |
| 2,6-(<i>t</i> -C ₄ H ₉) ₂ C ₆ H ₃ O– | THF | MgBr | 61 |
| 1-Naphthyl-O– | THF | MgBr | 33 |

Im Gegensatz zu anderen Autoren, die es gewagt haben, die von ihnen beobachtete relative Topizität bei Umsetzungen von Binaphtholderivaten zu deuten²⁸⁾, möchten wir eine Diskussion des Mechanismus unserer Reaktion verschieben, bis detaillierte Informationen über das „verantwortliche“ Reagenz vorliegen.

Für die Durchführung von Elementaranalysen und Aufnahmen von Spektren danken wir den Damen und Herren *D. Manser, B. Brandenburg, L. Golgowski* und *F. Bangerter* sowie *G. Winteler* für einige experimentelle Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Fa. Büchi, unkorrigiert. — **Flash-Chromatographie**²⁹⁾: Kieselgel 60 der Fa. Merck (Korngröße 0.040 bis 0.063 mm). — **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)**: „Pirkle covalent Phenylglycin auf Spherisorb 55 NH-Säule“²²⁾ mit Kontron Uvikon LCD 725 Detektor. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mit HPLC erfolgte immer durch Vergleich mit racemischen Proben. — **Spezifische Drehungen**: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — **IR-Spektren**: Perkin-Elmer-Infrarotspektrometer 297 (s = stark, m = mittel, w = schwach), in CHCl₃. — **¹H-NMR-Spektren**: Varian EM-390, shift-Versuche auf Bruker WM-300, Lösungsmittel CDCl₃, TMS interner Standard. — **Massenspektren**: Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6 M.

Alle Reaktionen wurden mit sorgfältig getrockneten Apparaturen unter Argon durchgeführt. Tetrahydrofuran (THF) und Ether wurden unmittelbar vor Gebrauch unter Argon von Kalium-Benzophenon destilliert. Das eingesetzte *M*-Binaphthol ([1,1'-Binaphthalin]-2,2'-diol) hatte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{25} = +34.3$ ($c = 0.95$, THF) [Lit.³⁰⁾ $[\alpha]_D^{20} = +34.3$ ($c = 1.0$, THF)]. Die Chlortrialkoxytitan-Verbindungen wurden aus Titanetetrachlorid und einem Tetraalkoxytitanat hergestellt^{12c,31)} und in einem Meßkolben als Stammlösung in Pentan aufbewahrt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Arylierung von aromatischen Aldehyden: Zu ca. 3 mmol *M*-Binaphthol wurden unter Argon 40 ml Toluol gegeben, wovon wieder 10 ml über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert wurden. Nach Zugabe der äquimolaren Menge Chlorotriisopropoxytitan (1.1 M in Pentan) destillierte man zuerst Pentan und dann azeotrop Isopropylalkohol/Toluol und schließlich, bis auf einen kleinen Rest, Toluol ab. Der purpurne Rückstand wurde in 60 ml THF gelöst, die Lösung bei 0°C mit der äquimolaren Menge Phenyl-Grignard-Verbindung versetzt, 30 min gerührt, dann mit Methanol/Trockeneis (–60 bis –80°C), Kochsalz/Eisbad (–10 bis 20°C) oder mit Eis (0°C) gekühlt. Nun wurden 0.75 Äquiv. des Aldehyds in THF oder pur (wenn flüssig) zugegeben. Über Nacht ließ man die Lösung auf Raumtemp. aufwärmen und extrahierte mit 60 ml einer 20proz. Kaliumfluoridlösung und zweimal mit 100 ml Ether. Die Etherphasen wurden zur Rückgewinnung des Binaphthols^{12c)} dreimal mit je 50 ml 1 N NaOH ausgeschüttelt, dann mit konzentrierter NaCl-Lösung neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das orangefarbene Öl ließ sich über eine 3-cm-„Flash-Säule“ (Pentan/Ether ca. 2:1) reinigen, wobei die Produkte zunächst als Öle anfielen, die häufig nur sehr langsam kristallisierten. Für die Isolierung und Anreicherung siehe die folgenden Einzelvorschriften.

(2-Methylphenyl)phenylmethanol (**3**): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.76 g (6.3 mmol) 2-Methylbenzaldehyd bei –2°C 1.1 g (89%) **3** erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +0.38$ ($c = 1.0$, Benzol), Enantiomerenüberschuß 85% (mit Eu(tfc)₃ als Verschiebungs-Reagenz bestimmt³²⁾). Eine Umkristallisation aus Pentan/Ether ergab enantiomerenreines **3**, $[\alpha]_D^{25} = +0.67$ ($c = 1.27$, Benzol), mit Schmp. 89–90°C, Schmp. des Racemats 89–90°C (Lit.³³⁾

90–91°C). – IR: 3600 (s), 3450 (m), 3010 (s), 2950 (s), 1910 (w), 1820 (w), 1610 cm⁻¹ (m). – ¹H-NMR: δ = 2.15 (d; J = 4.5 Hz, 1H, OH), 2.22 (s; 3H, CH₃), 5.96 (d; J = 4.5 Hz, 1H, CHOH), 7.0–7.6 (m; 9H, arom.). – MS: m/e = 198 (M⁺, 46%), 183 (21), 180 (44), 165 (16), 119 (100), 105 (80), 91 (59), 77 (61).

C₁₄H₁₄O (198.3) Ber. C 84.81 H 7.12 Gef. C 84.72 H 7.02

(4-Methylphenyl)phenylmethanol (4): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.54 g (4.5 mmol) 4-Methylbenzaldehyd bei –2°C 0.69 g (78%) 4 erhalten. $[\alpha]_D^{25}$ = +8.9 (c = 1.32, Benzol); optische Ausb. 86%. Zwei Umkristallisationen aus Hexan/Ether ergaben enantiomerenreines 4, $[\alpha]_D^{25}$ = +10.3 (c = 1.30, Benzol) [Lit.¹⁹⁾ $[\alpha]_D^{22}$ = +10.3 (c = 5, Benzol)]. Schmp. 64–65°C (Lit.¹⁹⁾ 68.5°C), Schmp. des Racemats 53–54°C (Lit.³⁴⁾ 52.8–54.8°C). – IR: 3600 (s), 3450 (m), 3050 (w), 3000 (w), 1950 (w), 1900 (w), 1600 cm⁻¹ (m). – ¹H-NMR: δ = 2.28 (s; 4H, CH₃, OH), 5.71 (s; 1H, CH), 7.06–7.45 (m; 9H, arom.). – MS: m/e = 198 (M⁺, 66%), 183 (38), 165 (16), 119 (87), 105 (100), 92 (63), 77 (57).

(4-Methoxyphenyl)phenylmethanol (5): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.18 g (1.3 mmol) Anisaldehyd bei –69°C 0.24 g (84%) 5 erhalten. $[\alpha]_D^{25}$ = +15.3 (c = 1.26, Benzol); optische Ausb. 84%. Zwei Umkristallisationen aus Pentan/Ether ergaben enantiomerenreines 5, $[\alpha]_D^{25}$ = +18.7 (c = 1.25, Benzol) [Lit.¹⁹⁾ $[\alpha]_D^{25}$ = +18.8 (c = 5, Benzol)]. Schmp. 77–78°C (Lit.¹⁹⁾ 78°C), Schmp. des Racemats 67–68°C (Lit.³⁵⁾ 67–68.9°C). – IR: 3600 (s), 3450 (m), 3070 (m), 2950 (s), 1610 (s), 1500 (s), 1460 (s), 1260 (s), 1040 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR: δ = 2.12 (s; 1H, OH), 4.75 (s; 3H, OCH₃), 5.77 (s; 1H, CHO), 6.83 (d; J = 9 Hz, 2H, arom.), 7.10–7.60 (m, 7H, arom.). – MS: m/e = 214 (M⁺, 45%), 197 (14), 183 (8), 137 (45), 135 (49), 109 (100), 105 (59), 94 (15), 77 (58).

(2-Nitrophenyl)phenylmethanol (6): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.33 g (2.2 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd bei –69°C und anschließender Destillation (136–140°C/0.1 Torr) 0.41 g (84%) 6 als Öl erhalten. $[\alpha]_D^{25}$ = +30.9 (c = 0.94, Benzol), optische Ausb. 39% [Lit.²⁰⁾ $[\alpha]_D^{25}$ = –79.8 (c = 2.09, Benzol)]. Schmp. des Racemats 64–65°C (Lit.²⁰⁾ 63–64°C). – IR: 3600 (s), 3450 (m), 3050 (s), 2880 (s), 1600 (s), 1520 (s), 1350 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR: δ = 3.3 (s; 1H, OH), 6.48 (s; 1H, CH), 6.7–8.2 (m; 8H, arom.). – MS: m/e = 211 (11%), 194 (33), 167 (100), 166 (29), 152 (39), 105 (32), 79 (24), 78 (15), 77 (91).

(4-Nitrophenyl)phenylmethanol (7): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.35 g (2.3 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd bei –70°C 0.47 g (88%) 7 erhalten. $[\alpha]_D^{25}$ = –57 (c = 1.05, Benzol), optische Ausb. 76%. Drei Umkristallisationen aus Pentan/Ether ergaben – schon nach der ersten Kristallisation scharf und konstant schmelzendes – 7 von $[\alpha]_D^{25}$ = –68.1 (c = 0.87, Benzol³⁶⁾) [Lit.²⁰⁾ $[\alpha]_D^{19}$ = +74.9 (c = 1.0, CHCl₃)]. Schmp. 62–63°C (Lit.²⁰⁾ 80–81°C)³⁷⁾, Schmp. des Racemats 77–78°C (Lit.²⁰⁾ 67–78°C). – IR: 3600 (s), 3450 (m), 3050 (m), 2880 (w), 1600 (s), 1520 (s), 1350 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR: δ = 2.45 (d; J = 3 Hz, 1H, OH), 5.90 (d; J = 3 Hz, 1H, CH), 7.35 (s; 5H, Ph), 7.55 (d; J = 9 Hz, 2H, arom., m zu NO₂), 8.17 (d; J = 9 Hz, 2H, arom., o zu NO₂). – MS: m/e = 229 (M⁺, 35%), 182 (6), 165 (14), 152 (11), 150 (25), 105 (100), 79 (70), 77 (57).

C₁₃H₁₁NO₃ (229.2) Ber. C 68.11 H 4.84 N 6.11 Gef. C 68.21 H 4.84 N 6.00

Phenyl(2,4,6-trimethylphenyl)methanol (8): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.35 g (2.3 mmol) 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd bei –76°C 0.34 g (65%) 8 erhalten. $[\alpha]_D^{25}$ = +71.3 (c = 1.44, Benzol). Enantiomerenüberschuß 57% (HPLC, 2% 2-Propanol in Hexan) [Lit.²¹⁾ $[\alpha]_D^{20}$ = +148.8 (c = 2.57, CHCl₃)]. – IR: 3610 (s), 3450 (s), 3050 (s), 2950 (s), 1950 (w), 1890 (w), 1820 (w), 1610 (s), 1450 (s), 1010 (s), 850 cm⁻¹ (s). – ¹H-NMR: δ = 2.25 (s; 1H, OH), 2.22 (s; 6H, CH₃), 2.28 (s; 3H, CH₃), 6.31 (s; 1H, CHOH), 6.87 (s; 2H, Mesityl-H), 7.15–7.4 (m; 5H, Ph). – MS: m/e = 226 (M⁺, 47%), 211 (12), 208 (45), 193 (100), 147 (51), 121 (56), 105 (87), 91 (25).

1-Naphthylphenylmethanol (9): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.36 g (2.3 mmol) 1-Naphthalincarbaldehyd bei -75°C 0.45 g (82%) **9** erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54.9$ ($c = 0.88$, Benzol). Enantiomerenüberschuß $>98\%$ (HPLC, 2% 2-Propanol in Hexan). Eine Umkristallisation aus Pentan/Ether ergab enantiomerenreines **9**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +59.5$ ($c = 0.82$, Benzol), Schmp. $74.5-75^{\circ}\text{C}$, Schmp. des Racemats $86.5-87.5^{\circ}\text{C}$. — IR: 3610 (m), 3450 (w), 3070 (w), 2970 (w), 1600 cm^{-1} (w). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.32$ (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, OH), 6.52 (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, CHO), 7.2–8.2 (m; 12H, arom.). — MS: $m/e = 234$ (M^+ , 63%), 215 (19), 157 (12), 155 (19), 129 (100), 128 (75), 105 (99), 77 (34), 51 (10).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$ (234.3) Ber. C 87.15 H 6.02 Gef. C 86.93 H 5.99

2-Naphthylphenylmethanol (10): a) *Aus Naphthalincarbaldehyd nach AAV:* Durch Zugabe von 0.18 g (1.1 mmol) 2-Naphthalincarbaldehyd bei -65°C wurden 0.23 g (85%) **10** erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.1$ ($c = 0.76$, Benzol). Enantiomerenüberschuß $>98\%$ (HPLC, 4% 2-Propanol in Hexan). Eine Umkristallisation aus Pentan/Ether ergab enantiomerenreines **10**. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.4$ ($c = 0.77$, Benzol), Schmp. $82-83^{\circ}\text{C}$, Schmp. des Racemats $86-88^{\circ}\text{C}$ (Lit.³⁸⁾ $86-88^{\circ}\text{C}$). — IR: 3600 (s), 3450 (m), 3030 (m), 2880 (m), 1600 cm^{-1} (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.30$ (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, OH), 6.0 (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2–8.05 (m; 12H, arom.). — MS: $m/e = 234$ (M^+ , 71%), 215 (15), 155 (29), 129 (92), 127 (34), 105 (100), 77 (33).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$ (234.3) Ber. C 87.15 H 6.02 Gef. C 86.84 H 5.99

b) *Aus Benzaldehyd nach Lit.³⁹⁾:* Zu 0.72 g (3.5 mmol) 2-Bromnaphthalin in 60 ml THF wurden bei -78°C 7 mmol $t\text{BuLi}$ (1.48 M in Hexan) gegeben. Dann wurde 1 h gerührt. Das ([1,1'-Binaphthalin]-2,2'-diolato)chloroisopropoxytitan [„(M)-Chloroisopropoxytitanbinaphthol“] wurde nach AAV hergestellt, in 20 ml THF aufgenommen und bei -78°C in die Naphthyllithium-Lösung übergeführt. Nach Erwärmen auf -10°C und erneutem Abkühlen auf -78°C wurden 0.24 g (2.3 mmol) Benzaldehyd zugegeben. Über Nacht wurde auf Raumtemp. erwärmt. Die Aufarbeitung nach AAV ergab 0.50 g (93%) **10**. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.3$ ($c = 0.81$, Benzol). Enantiomerenüberschuß 46% (HPLC, 4% 2-Propanol in Hexan).

Phenyl-1-pyrenylmethanol (11): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.95 g (4.1 mmol) 1-Pyrenicarbaldehyd bei 0°C 1.15 g (91%) **11** erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +208$ ($c = 1.48$, Benzol). Enantiomerenüberschuß 95% (HPLC, 20% 2-Propanol in Hexan). Zwei Umkristallisationen aus Pentan/Ether ergaben enantiomerenreines **11**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +264$ ($c = 1.35$, Benzol). Schmp. $116-117^{\circ}\text{C}$, Schmp. des Racemats $124-126^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁴⁰⁾ 126°C). — IR: 3600 (m), 3450 (w), 3050 (m), 1600 (m), 1550 (m), 1490 cm^{-1} (m). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.56$ (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, OH), 6.78 (d; $J = 3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.15–7.60 (m; 6H, arom.), 7.8–8.5 (m; 8H, arom.). — MS: $m/e = 308$ (M^+ , 67%), 291 (11), 231 (13), 203 (100), 105 (21), 77 (14).

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}$ (308.4) Ber. C 89.58 H 5.23 Gef. C 88.98 H 5.28

9-Anthrylphenylmethanol (12): Nach AAV wurden durch Zugabe von 0.22 g (1.1 mmol) 9-Anthracencarbaldehyd bei -69°C 0.268 g (90%) **12** als Öl erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +209$ ($c = 0.91$, Benzol). Enantiomerenüberschuß 69% (HPLC, 10% 2-Propanol in Hexan). Schmp. des Racemats $113-115^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁴¹⁾ $112-114^{\circ}\text{C}$). — IR: 3600 (s), 3450 (m), 3050 (s), 1600 (w), 1500 (w), 1450 (m), 1020 (m), 890 cm^{-1} (s). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.7$ (s; 1H, OH), 3.4 (s; 1H, CH), 7.25 (m; 10H, arom.), 8.0 (m; 2H, arom.), 8.4 (m; 2H, arom.). — MS: $m/e = 284$ (M^+ , 45%), 265 (10), 206 (7), 179 (100), 105 (30), 77 (14).

(2-Fluorphenyl)-1-naphthylmethanol (13): Zu 0.61 g (3.5 mmol) 1-Brom-2-fluorbenzol in 30 ml THF wurden bei -110°C (Methanol/ N_2 fl.) 2.2 ml (3.5 mmol) BuLi-Lösung getropft. Es wurde 20 min gerührt⁴²⁾. Das (M)-Chloroisopropoxytitanbinaphthol-Derivat wurde nach AAV hergestellt, in 20 ml THF gelöst und die Lösung bei -100°C zur 2-Fluorphenyllithium-Lösung getropft⁴¹⁾. Nach Aufwärmen auf -84°C wurden 0.36 g (2.3 mmol) 1-Naph-

thalincarbalddehyd zugegeben, und über Nacht wurde auf Raumtemp. erwärmt. Die Aufarbeitung nach AAV ergab 0.44 g (75%) **13**. $[\alpha]_D^{25} = +112.6$ ($c = 2.25$, Benzol), Enantio-merenüberschuß 89% (^{19}F -NMR-Spektrum des Mosher-Derivates²⁴⁾). — IR: 3600 (m), 3450 (w), 3020 (s), 2950 (s), 1700 (s), 1670 (s), 1590 cm^{-1} (s). — ^1H -NMR: $\delta = 2.5$ (s; 1 H, OH), 6.85 (s; 1 H, CH), 6.9–8.2 (m; 11 H, arom.). — MS: $m/e = 252$ (48%), 233 (12), 157 (10), 129 (100), 128 (55), 123 (41), 77 (8).

Variation der Alkoxygruppe in Alkoxy([1,1'-binaphthalin]-2,2'-diolato)phenyltitan [„(M)-Phenylalkoxytitanbinaphthol“]: In 40 ml Toluol wurden 1.1 mmol (M)-Binaphthol und 1.1 mmol des entsprechenden Alkohols vorgelegt und 10 ml des Lösungsmittels abdestilliert. Nach Zugabe der äquimolaren Menge Chlorotriisopropoxytitan destillierte man zuerst Pentan, dann azeotrop 2-Propanol/Toluol und schließlich Toluol ab. Bei Raumtemp. wurde der Rückstand mit 40 ml THF und bei 0°C mit 1.1 mmol Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium versetzt und 30 min gerührt. Nach Abkühlen der Lösung gab man 0.7 mmol 9-Anthracencarbalddehyd, in 5 ml THF gelöst, langsam zu (siehe Temp. in Tab. 2). Über Nacht wurde die Lösung auf Raumtemp. erwärmt, und eine hydrolysierte Probe wurde mit HPLC untersucht (10% 2-Propanol in Hexan).

Herstellung der Racemate 3–12: Zu 3.0 mmol Aldehyd wurden in 20 ml Ether bei 0°C 3 mmol Phenyl-Grignard-Verbindung gegeben, und 2 h wurde gerührt. Nach Extraktion mit Ether/Wasser wurden die racemischen Diarylmethanole mit mindestens 80% Ausbeute isoliert.

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von S. Roggo.

²⁾ Diplomarbeit von A. Wonnacott, Austauschstudentin, Imperial College London/ETH Zürich, 1983.

³⁾ ^{3a)} Siehe die in den klassischen Lehrbüchern der Stereochemie zitierten Arbeiten: J. D. Morrison und H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs 1971. — ^{3b)} D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani und V. Ehrig, *Angew. Chem.* **81**, 1002 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 982 (1969). — ^{3c)} D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, B. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei und M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **60**, 301 (1977).

⁴⁾ ^{4a)} A. I. Meyers und M. E. Ford, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1341. — ^{4b)} O. Červinka, V. Suchan und B. Masar, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 1693 (1965).

⁵⁾ T. D. Inch, G. J. Lewis, G. L. Sainsbury und D. J. Sellers, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3657.

⁶⁾ W. Langer und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1710 (1979).

⁷⁾ J. S. Zweig, J. L. Luche, E. Barreiro und P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2355.

⁸⁾ H.-J. Bruer und R. Haller, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5227.

⁹⁾ T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu und K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1455 (1979); T. Mukaiyama und N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1984**, 753.

¹⁰⁾ J.-P. Mazaleyrat und D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 4585 (1981).

¹¹⁾ ^{11a)} D. Seebach, G. Crass, E.-M. Wilka, D. Hilvert und E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2695 (1979). — ^{11b)} St. Blarer, Dissertation, Nr. 7188, ETH-Zürich 1982.

¹²⁾ ^{12a)} A. G. Olivero, B. Weidmann und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2485 (1981). — ^{12b)} B. Weidmann und D. Seebach, *Angew. Chem.* **95**, 12 (1983); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22**, 31 (1983). — ^{12c)} D. Seebach, B. Weidmann und L. Widler, *Modern Synthetic Methods* 1983, Vol. 3, S. 217, R. Scheffold, Editor, Salle + Sauerländer, Aarau, und J. Wiley & Sons, New York 1983. — ^{12d)} D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler und A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **55**, 1807 (1983).

¹³⁾ Asymmetrische Reduktionen von Diarylketonen mit Metall-Hydrid-Komplexen¹⁴⁾ oder durch Hydridübertragung von Grignard-Verbindungen¹⁵⁾ oder von Lithiumamiden¹⁶⁾ oder durch enzymatische Reduktionen¹⁷⁾ erfolgen selten mit hoher Induktion.

^{14a)} R. Noyori, I. Tomino und Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 3129 (1979). — ^{14b)} A. Hirao, H. Mochizuki, S. Nakahama und N. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **44**, 1720 (1979). — ^{14c)} O. Červinka, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **30**, 1684 (1965).

- ¹⁵) J. Capillon und J. P. Guetté, *Tetrahedron* **35**, 1807 (1979).
- ¹⁶) G. Wittig und U. Thiele, *Liebigs Ann. Chem.* **726**, 1 (1969).
- ¹⁷) M. Seki, N. Baba, J. Oda und Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **48**, 1370 (1983).
- ¹⁸) Siehe die revidierte CIP-Nomenklatur: V. Prelog und G. Helmchen, *Angew. Chem.* **94**, 614 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 567 (1982).
- ¹⁹) J. Capillon und J. P. Guetté, *Tetrahedron* **35**, 1801 (1979).
- ²⁰) R. T. Puckowski und W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3555.
- ²¹) A. G. Davies, J. Kenyon, B. J. Lyons und T. A. Rohan, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3474.
- ²²) W. H. Pirkle, D. W. House und J. M. Finn, *J. Chromatogr.* **192**, 143 (1980).
- ²³) Wegen der großen Säureempfindlichkeit der Diarylmethanole erwies sich die Mosher-Methode [über den MTPA-Ester²⁴] zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses als problematisch. Bei den einfachen Diarylmethanolen **3** und **7** war zudem keine Aufspaltung von Signalen in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Mosher-Ester festzustellen.
- ²⁴) J. A. Dale und H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
- ²⁵) D. Seebach und V. Prelog, *Angew. Chem.* **94**, 696 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 654 (1982).
- ²⁶) Die relative Topizität der Reaktion ist das Resultat kinetischer Steuerung und nicht einer Gleichgewichtseinstellung; der beobachtete Enantiomerenüberschuß von **12** ändert sich innerhalb der Meßgenauigkeit nicht, wenn man die Reaktionslösung vor der Aufarbeitung tagelang bei Raumtemperatur rührt oder gar unter Rückfluß erhitzt.
- ²⁷) V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **36**, 308 (1953).
- ²⁸) R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **53**, 2315 (1981).
- ²⁹) W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- ³⁰) E. P. Kyba, G. W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, L. Kaplan, G. D. Y. Sogah und D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **42**, 4173 (1977).
- ³¹) I. M. Thomas, *Can. J. Chem.* **39**, 1386 (1961).
- ³²) H. L. Goering, J. N. Eikenberry und G. S. Koerner, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5913 (1971).
- ³³) S. S. Hall, F. J. McEnroe, J. M. Gruber und R. J. Spangler, *Synth. Commun.* **5**, 441 (1975).
- ³⁴) W. N. White und C. A. Stout, *J. Org. Chem.* **27**, 2915 (1962).
- ³⁵) J. Mindl und M. Večeřa, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **36**, 3621 (1971).
- ³⁶) $[\alpha]_D^{25} = -68.2$ ($c = 0.91$, CHCl₃) für **7**.
- ³⁷) Offensichtlich ist die von uns in diesem Fall isolierte Probe höchsten Drehwerts nicht enantiomerenrein. Zur Problematik der Enantiomerenanreicherung durch Kristallisation siehe die Diskussion in E. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, S. 51–57 und 126–130, Verlag Chemie, Weinheim 1966. J. Jacques, A. Collet und S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, J. Wiley & Sons, New York 1981.
- ³⁸) M. I. Mostova, D. V. Joffe und S. G. Kuznekov, *Zh. Org. Khim.* **7**, 2403 (1971) [*Chem. Abstr.* **74**, 100142u (1971)].
- ³⁹) D. Seebach und H. Neumann, *Chem. Ber.* **107**, 847 (1974).
- ⁴⁰) H. Reimlinger, J. P. Golstein, J. Jadot und P. Jung, *Chem. Ber.* **97**, 349 (1964).
- ⁴¹) H. D. Becker und K. Andersson, *J. Org. Chem.* **47**, 354 (1982).
- ⁴²) H. Gilman und R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2217 (1956).

[331/84]