

Zur Chemie acetylenischer Titan-Verbindungen

Norbert Krause¹⁾ und Dieter Seebach*

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

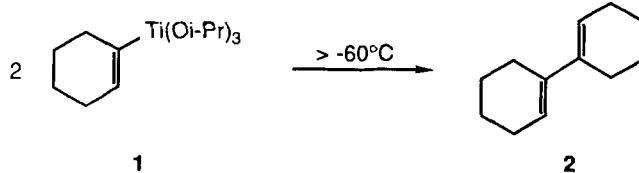
Eingegangen am 4. Mai 1987

Lösungen acetylenischer Titan-Reagenzien vom Typ $R-C\equiv C-Ti(OiPr)_3$ (**5**) wurden hergestellt und mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt. Wie mit anderen Trialkoxy-organotitan-Verbindungen ergibt die Addition an Aldehyde bereits bei tiefen Temperaturen, während für Ketone längere Reaktionszeiten bei 0°C erforderlich sind, so daß vollständig zwischen beiden funktionellen Gruppen differenziert werden kann. Im Gegensatz zu den Alkyltitan-Verbindungen sind die Alkinyl-Derivate basischer als die zugehörigen lithiumorganischen Verbindungen. Die Diastereoselektivität der Addition an chirale Aldehyde wird durch den Einsatz der getesteten Alkinyltitan-Derivate nicht verbessert. Mit Styroloxid **25** reagiert das Phenylacetylid vom Typ **5** am höher substituierten Kohlenstoffatom selektiv zu 59% unter Retention.

On the Chemistry of Acetylenic Titanium Compounds

Solutions of acetylenic titanium compounds of the type $R-C\equiv C-Ti(OiPr)_3$ (**5**) were prepared in the usual way, and their reactions with various electrophiles were studied. The addition to aldehydes takes place at low temperature; however, for ketones, long reaction times at 0°C are necessary. Therefore a complete differentiation between these two functional groups can be achieved. In contrast to alkyl titanium compounds, the alkinyl derivatives are more basic than the corresponding lithium compounds. The use of reagents **5** instead of lithium acetylides does not result in a striking improvement of the diastereoselectivity of addition to chiral aldehydes. The phenyl-substituted reagent (**5**, $R = C_6H_5$) reacts with styrene oxide **25** at the higher substituted carbon atom selectively with 59% retention.

Organotitan-Verbindungen²⁾ wurden vor sieben Jahren in die organische Synthese eingeführt. Sie sind leicht zugänglich und, verglichen mit den analogen Organolithium- und Grignard-Reagenzien, im allgemeinen stabil; mit ihrer Hilfe eröffnet sich die Möglichkeit, klassische Reaktionen der Carbanionen-Chemie mit hoher Selektivität^{3–5)} durchzuführen. Weniger häufig, aber nicht minder wichtig sind neue Reaktionstypen, die durch die Verwendung von Organotitan-Verbindungen gefunden werden. Als Beispiele seien hier nur die Carbonyl-Olefinierung mit Tebbe's Reagenz⁶⁾ sowie die aminierende Alkylierung und Pinakolisierung von Aldehyden und Ketonen⁷⁾ genannt. Am häufigsten verwendet werden Reagenzien des Typs $RTiX_3$ mit $R = \text{Alkyl}$, Aryl und Allyl sowie $X = \text{Cl}$, OR' und NR_2' ; durch Variation der Liganden X lässt sich eine „Feineinstellung“ der Reaktivität des Reagenz erreichen²⁾. Abgesehen von dem Fall $R = \text{Aryl}$ ist jedoch nur wenig über Organotitan-Verbindungen mit einer Bindung des Titans an ein sp^2 - oder sp -hybridisiertes Kohlenstoffatom bekannt. So wurde berichtet, daß das vinylische Titanat **1** bei Erwärmen über –60°C oxidativ zu **2** dimerisiert⁸⁾:



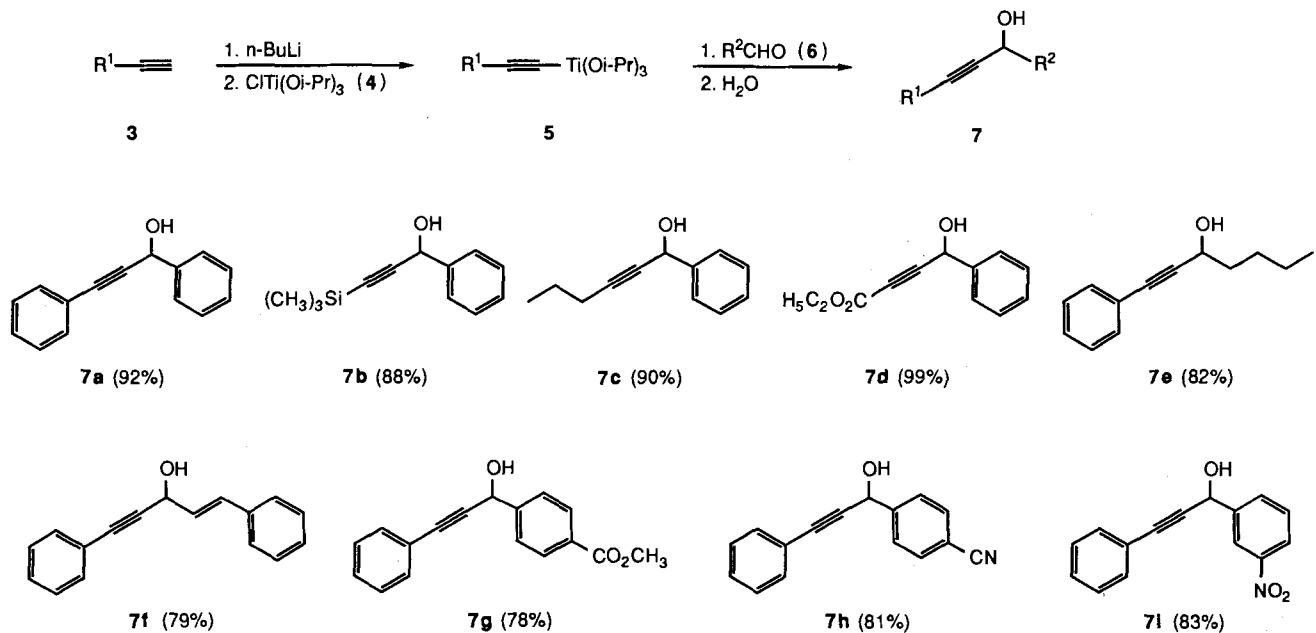
Diesem Befund stehen einige Arbeiten über die erfolgreiche Herstellung bzw. Umsetzung vinylierischer⁹⁾ und allenischer^{2b,10)} Organotitan-Verbindungen gegenüber. Über acetylenische Organotitan-Derivate ist sehr wenig bekannt; sie

sollen instabil sein^{11a)}, und es existiert unseres Wissens nur eine einzige Arbeit, in der über die mit mäßiger Ausbeute verlaufende Addition einer Alkinyltitan-Verbindung an einen Aldehyd berichtet wird^{11b)}. Nachdem einleitende Experimente^{5b,12)} gezeigt hatten, daß sich acetylenische Titan-Derivate mit chiralen OR*-Liganden ohne Probleme mit Aldehyden umsetzen ließen, haben wir uns eingehender mit der Chemie dieser Reagenzien beschäftigt. Eine vor allem für die Naturstoffsynthese interessante Fragestellung war dabei, ob mit acetylenischen Titan-Verbindungen ähnlich hohe Selektivitäten wie mit den Alkyl- und Aryl-Analogen erreicht werden; des weiteren stellt sich die Frage, ob diese Reagenzien Reaktionen eingehen, die mit Lithium- oder Magnesiumacetyliden nicht oder nur schwer durchführbar sind. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse unserer Untersuchungen auf diesem Gebiet.

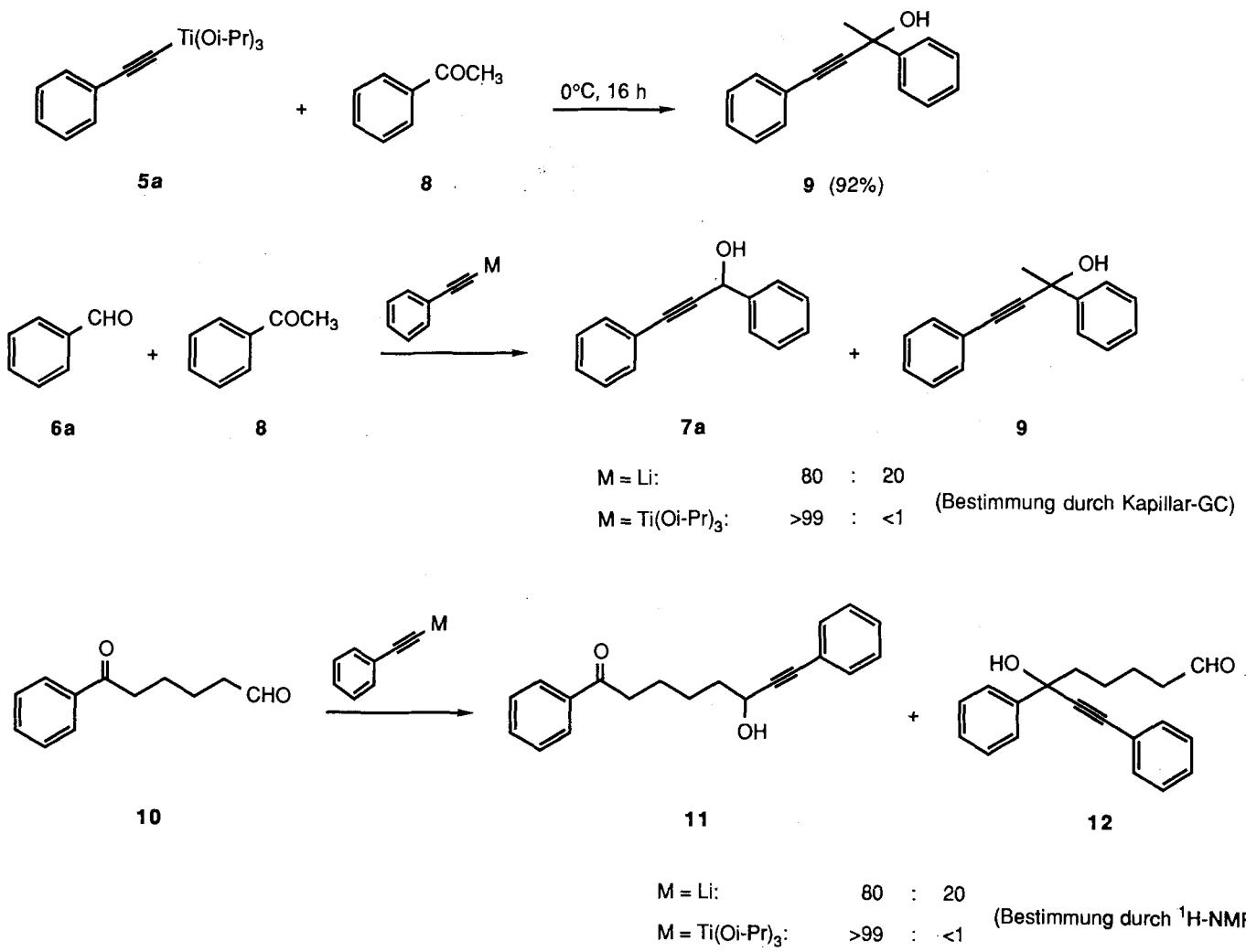
Acetylenische Titan-Verbindungen **5** sind auf dem für die analogen Alkyl- und Aryl-Derivate üblichen Wege zugänglich: aus lithiierten Acetylenen (**3**) und Chlortriisopropoxytitan (**4**).

Es handelt sich dabei um zitronengelbe, in Lösung bis –20°C stabile Verbindungen; oberhalb dieser Temperatur erfolgt unter Dunkelfärbung Polymerisation. Wie die gesättigten Organotitan-Reagenzien sind die Derivate **5** gegenüber Aldehyden (**6**) hochreaktiv (siehe die Produkte in Schema 1); bei –50°C in THF/Hexan ist die Umsetzung in einer Stunde vollständig (Ausnahme: für die Addition des Propiolester-Derivates **5d** [$R = CO_2C_2H_5$] an Benzaldehyd sind zwei Stunden bei –20°C erforderlich). Um einen vollständigen Umsatz zu erreichen, arbeitet man im Falle nicht-enolisierbarer Aldehyde mit 20% Überschuß an **5**; im Falle enolisierbarer Aldehyde macht sich eine gegenüber den zugehörigen Lithiumacetyliden erhöhte Basizität der Titan-

Schema 1: Aus Titanacetylenen 5 und Aldehyden 6 zugängliche Propargylalkohole 7



Schema 2: Aldehyd- vs. Keton-Addition von Alkinyltitan-Verbindungen



acetylide **5** in einem unvollständigen Umsatz und damit einer geringeren Ausbeute bemerkbar (s. unten). Funktionelle Gruppen wie die Ester-, Cyano- und Nitrogruppe (**7g–i**) werden nicht angegriffen; dies bedeutet allerdings keinen Vorteil gegenüber Lithiumacetylienen, da auch letztere diese Gruppen unangetastet lassen (im Gegensatz zu Alkyl-lithium- und -Grignard-Reagenzien^{2,13)}.

Auch gegenüber Ketonen verhalten sich acetylenische Titan-Verbindungen wie die analogen Alkyl- und Aryl-Derivate (siehe Schema 2); die Addition erfolgt erst bei Erwärmen auf 0°C (siehe **8→9**). Offenbar wird das Titanacetylid durch Koordination mit dem Keton soweit stabilisiert, daß keine Polymerisation erfolgt, ein erstaunliches Verhalten, da das im Reaktionsgemisch in großen Mengen enthaltene Tetrahydrofuran normalerweise ein besserer Donor als ein Keton ist und damit stärker stabilisierend wirken sollte.

Somit eröffnet sich die Möglichkeit, auch hier mit Hilfe der Titan-Derivate vollständig zwischen Aldehyden und Ketonen zu differenzieren, und zwar sowohl „intermolekular“, z. B. zwischen Benzaldehyd (**6a**) und Acetophenon (**8**), als auch „intramolekular“, z. B. im Ketoaldehyd **10**¹⁴⁾ (→ **11, 12**).

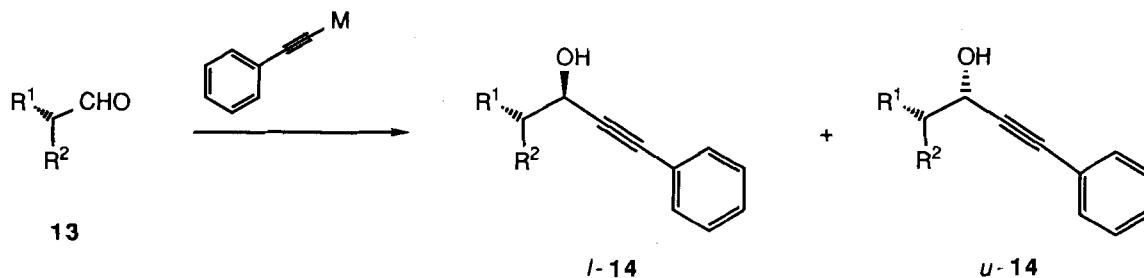
Die diastereoselektive Addition von Acetylienen an Aldehyde mit einem (siehe **13**) oder mehreren Chiralitätszentren spielt eine bedeutende Rolle in der Naturstoffsynthese^{11b,15)}; allerdings ist die Diastereoselektivität oftmals unbefriedigend, vor allem bei α -Alkoxyaldehyden¹⁵⁾. Eine vergleichende Untersuchung von Lithium- und Titanacetylienen (s. Schema 3) zeigt, daß (außer bei **13d→14d**) die Triisopropoxytitan-Verbindungen keinen Vorteil bringen; die *l*:*u*-Verhältnisse¹⁶⁾ ändern sich kaum.

Wiederum scheinen die Titanacetylide basischer zu sein: die Umsätze und Ausbeuten sind geringer als bei den Lithiumacetylienen, besonders im Falle von **13d**; dies war bereits von Mukaiyama und seinen Mitarbeitern^{11b)} bei einem ähnlichen Glycerinaldehyd-Derivat beobachtet worden. Wegen der enttäuschenden Selektivitäten wurde auf eine Isolierung und Konfigurationszuordnung der Diastereomeren verzichtet.

Die Ergebnisse von Umsetzungen der acetylenischen Titan-Verbindung **5a** mit verschiedenen Elektrophilen sind in Schema 4 zusammengestellt.

Mit Benzoylchlorid (**15**) ergibt **5a** wie die analogen Alkyl-titanate²⁾ unter Übertragung einer Isopropoxygruppe den

Schema 3: Diastereoselektivität der Addition von Lithium- und Titanacetylienen an chirale Aldehyde

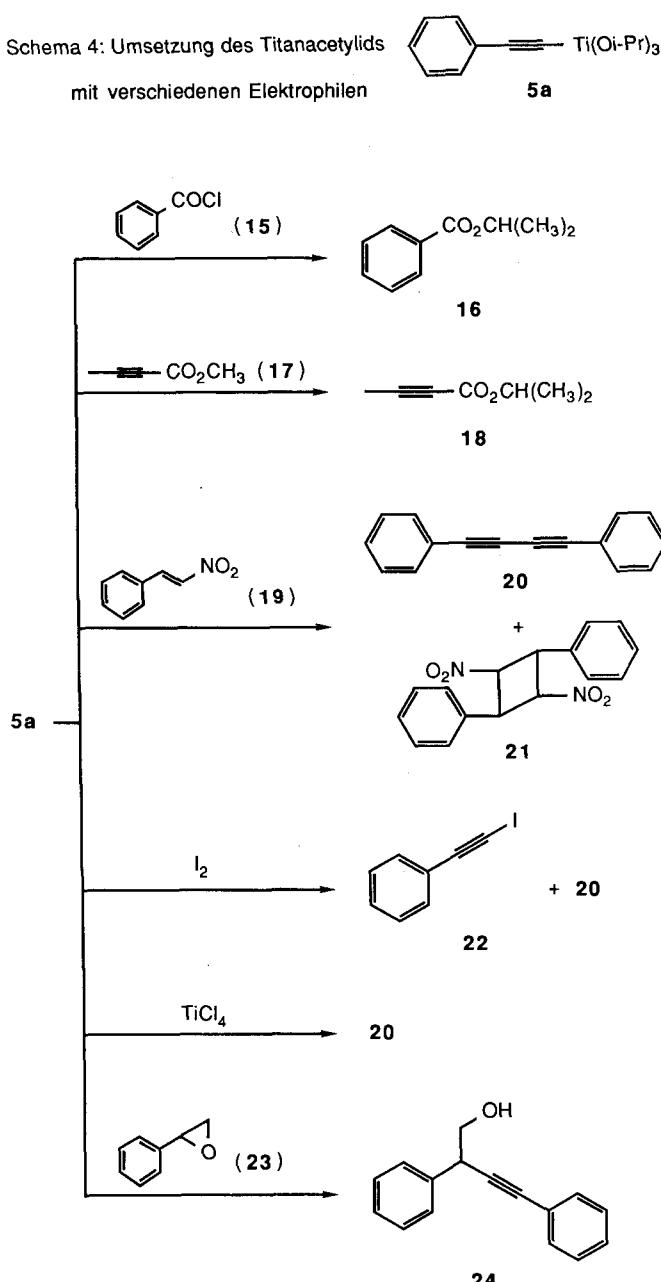


R ¹	R ²	M	Diastereomerenverhältnis (<i>l</i> : <i>u</i> oder <i>u</i> : <i>l</i>)	Ausbeute
Ph	CH ₃ (13a)	Li	84 : 16 a)	70%
		Ti(Oi-Pr) ₃	73 : 27 a)	66%
C ₂ H ₅	CH ₃ (13b)	Li	45 : 55 b)c)	85%
		Ti(Oi-Pr) ₃	53 : 47 b)	77%
OCH ₂ Ph	CH ₃ (13c)	Li	59 : 41 b)d)	68%
		Ti(Oi-Pr) ₃	64 : 36 b)	53%
 (13d)		Li	42 : 58 a)	70%
		Ti(Oi-Pr) ₃	76 : 24 a)	33%

a) Bestimmung Kapillar-gaschromatographisch. – b) Bestimmung ¹H-NMR-spektroskopisch. –

c) Lit.^{15b)}: 56:44, 85% Ausbeute. – d) Lit.^{15f)}: 55:45.

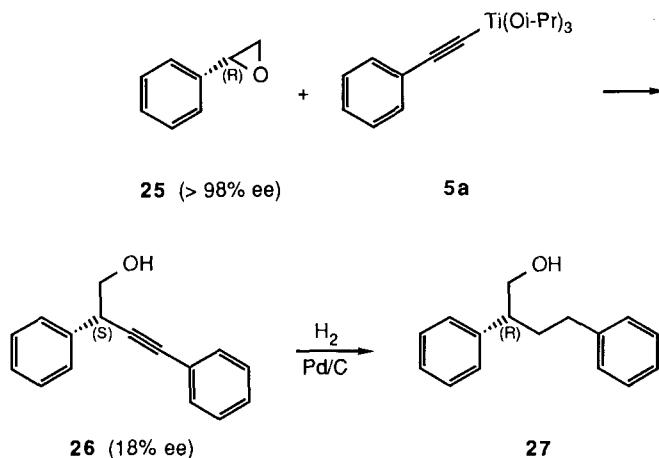
Schema 4: Umsetzung des Titanacetyliids mit verschiedenen Elektrophilen



Ester **16**; auch mit Tetrolsäure-methylester (**17**) erfolgt keine 1,2- oder 1,4-Addition, sondern lediglich Umesterung zum Isopropylester **18**. Die geringe Neigung von **5a** zu Michael-Additionen wird auch bei der Umsetzung mit Nitrostyrol (**19**) deutlich; im Gegensatz zum Magnesiumacetylid, das das Michael-Addukt 4-Nitro-1,3-diphenyl-1-buten ergibt¹⁷⁾, werden bei der Reaktion von **5a** mit **19** nur die Dimerisierungsprodukte **20** und **21** gebildet. Diese Reaktion läuft höchstwahrscheinlich über einen Einelektronentransfer ab. Mit Iod als Oxidationsmittel erfolgt zunächst Bildung des Iodacetylids **22**; die Kupplung mit **5a** zum Diphenylbutadiin (**20**) erfolgt erst bei Raumtemperatur unter gleichzeitiger Zersetzung des Titanacetyliids **5a**, so daß diese Methode keine brauchbare Alternative zur Glaser- oder Eglinton-Kupplung¹⁸⁾ darstellt. Dasselbe gilt für die Reaktion von **5a** mit Titan-tetrachlorid, bei der **20** in nur 9% Ausbeute erhalten wurde.

Ein bemerkenswertes Resultat ergibt die Umsetzung von **5a** mit Styroloxid (**23**): nach drei Tagen bei Raumtemperatur wurde das Addukt 2,4-Diphenyl-3-buten-1-ol (**24**) in 70% Ausbeute isoliert; das Epoxid wurde also durch **5a** ausschließlich am höher substituierten Kohlenstoffatom geöffnet. Unsymmetrische Epoxide reagieren mit Lithium- und Magnesiumacetyliden ausschließlich am weniger substituierten Kohlenstoffatom¹⁹⁾; lediglich bei der BF₃-katalysierten Öffnung von Styroloxid durch Lithiumacetylide wurde ein Gemisch der beiden Regioisomeren erhalten²⁰⁾. Die selektive Öffnung von Styroloxid am höher substituierten Kohlenstoffatom wurde bereits mit Allyltitan-Reagenzien beobachtet^{21,22)}; dabei handelt es sich aber nicht wie bei **24** um eine vollständige Umkehr der Regioselektivität, da Allyllithium- und Grignard-Reagenzien praktisch völlig unselektiv beide Regioisomeren liefern. Wie bei der Reaktion von **5a** mit Acetophenon (**8**) scheint das Epoxid das Titanacetylid durch Koordination zu stabilisieren, so daß letzteres trotz der relativ hohen Reaktionstemperatur kaum polymerisiert.

Weitere Untersuchungen dieser Reaktion zeigten, daß sie offenbar auf reaktive Epoxide beschränkt ist; aus **5a** und Propylenoxid wurden lediglich Spuren eines 3:1-Gemisches aus 2-Methyl-4-phenyl-3-buten-1-ol und 5-Phenyl-4-penten-2-ol erhalten, d. h. auch in diesem Fall überwiegt der Angriff von **5a** auf das höher substituierte Kohlenstoffatom. Die Reaktion von *R*(-)-Styroloxid (**25**) mit **5a** ergab *S*(+)-2,4-Diphenyl-3-buten-1-ol (**26**) mit 18% ee, das durch Hydrierung mit *R*(-)-2,4-Diphenyl-1-butanol (**27**)²²⁾ korreliert wurde.



Die Öffnung von **25** durch **5a** erfolgt also zu 59% unter Retention der Konfiguration. Weitere Untersuchungen sollen die Möglichkeiten und Grenzen dieser Reaktion klären.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Postdoktoranden-Stipendiums an N. K.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Tottoli-Schmelzpunktsbestimmungsapparatur der Fa. Büchi. — Kugelrohrdestillation: Kugelrohrofen GKR-50 der Fa. Büchi. — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 der Fa. Merck (Korngröße 0.040–0.063 mm). — Kapillar-GC: Fractovap 4160 der Fa. Carlo Erba mit einer 18-m-OV-1701-

Säule. — Spezifische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-Infrarotspektrometer 297 und 983 (Abkürzungen: s = stark, m = mittel, w = schwach). — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM-390 (90 MHz) und Bruker WM-300 (300 MHz) in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard. — Massenspektren: Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6 M.

Alle Reaktionen wurden in sorgfältig getrockneten Apparaturen unter Argon durchgeführt. THF wurde vor Gebrauch unter Argon in Gegenwart von Kalium/Benzophenon destilliert. Chlortriisopropoxytitan (**4**) wurde aus Titanetrachlorid und Tetraisopropoxytitan hergestellt^{2a)} und in einem Meßkolben als Stammlösung in Hexan aufbewahrt.

Von den hergestellten Verbindungen sind **7a**, **7b**²³⁾, **7c**^{5b,12)}, **7d**²⁴⁾, **7e**²⁵⁾, **7f**, **7i**²⁶⁾, **9**, **14b**^{15b)}, **16**, **18**, **20**, **21**²⁷⁾, **22**, **24**²⁰⁾ und **27**²²⁾ bekannt und wurden durch Vergleich mit Literaturdaten identifiziert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Ethinylierung von Aldehyden: Zu 10 mmol des terminalen Acetylen **3** in 10 ml THF wurden bei 0°C 10 mmol *n*-Butyllithium (6.7 ml, 1.5 M in Hexan) getropft. Es wurde auf -50°C gekühlt und 10 mmol **4** (6.8 ml, 1.47 M in Hexan) zugetropft. Nach weiteren 15 min bei -50°C wurde eine Lösung von 8 mmol des Aldehyds **6** in 5 ml THF zugetropft und 1 h gerührt. Es wurde mit 10 ml 1 N Salzsäure hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Kochsalz-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Kugelrohrdestillation, Säulenchromatographie oder Umkristallisation aus Diethylether/Petrolether.

1,3-Diphenyl-2-propin-1-ol (**7a**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 0.85 g Benzaldehyd (**6a**) nach AAV. Reinigung durch Kugelrohrdestillation (195°C/0.02 Torr); Ausb. 1.54 g (92%) farbloses Öl.

1-Phenyl-3-trimethylsilyl-2-propin-1-ol (**7b**): Aus 0.98 g Trimethylsilylacetylen (**3b**) und 0.85 g Benzaldehyd (**6a**) nach AAV. Reinigung durch Kugelrohrdestillation (110°C/0.02 Torr); Ausb. 1.44 g (88%) farbloses Öl.

1-Phenyl-2-hexin-1-ol (**7c**): Aus 0.68 g 1-Pentin (**3c**) und 0.85 g Benzaldehyd (**6a**) nach AAV. Reinigung durch Kugelrohrdestillation (110°C/0.02 Torr); Ausb. 1.25 g (90%) farbloses Öl.

4-Hydroxy-4-phenyl-2-butinsäure-ethylester (**7d**): Aus 1.47 g (15 mmol) Propiolsäure-ethylester (**3d**) und 1.06 g (10 mmol) Benzaldehyd (**6a**) nach AAV (Lithierung von **3d**²⁴⁾ und Zugabe von **4** bei -78°C, Reaktion 2 h bei -20°C). Reinigung durch Kugelrohrdestillation (180°C/0.06 Torr); Ausb. 1.62 g (99%) hellgelbes Öl.

1-Phenyl-1-heptin-3-ol (**7e**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 0.69 g Pentanal (**6e**) nach AAV. Reinigung durch Kugelrohrdestillation (125°C/0.005 Torr); Ausb. 1.23 g (82%) farbloses Öl.

(E)-**1,5-Diphenyl-1-penten-4-in-3-ol** (**7f**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 1.06 g *trans*-Zimtaldehyd (**6f**) nach AAV. Reinigung durch Umkristallisation; Ausb. 1.48 g (79%) farblose Kristalle.

1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-phenyl-2-propin-1-ol (**7g**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 1.31 g 4-Formylbenzoësäure-methylester (**6g**) nach AAV. Reinigung durch Umkristallisation; Ausb. 1.66 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 61°C. — IR (KBr): ν = 3600-3200 cm⁻¹ (s), 3035 (w), 3000 (w), 2950 (m), 2225 (m), 1760 (s), 1610 (s), 1490 (s). — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 3.81 (s, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.68 (s, 1H, CHOH), 7.1-7.4 (m, 5H, Phenyl), 7.60 (pseudo-d, J = 9 Hz, 2H, aromat. H *meta* zu CO₂CH₃),

7.93 (pseudo-d, J = 9 Hz, 2H, aromat. H *ortho* zu CO₂CH₃). — MS: *m/z* (%) = 266 (M⁺, 58), 251 (20), 235 (10), 207 (100), 189 (10), 178 (25), 163 (6), 137 (11), 129 (23), 103 (11), 77 (17).

C₁₇H₁₄O₃ (266.3) Ber. C 76.68 H 5.30 Gef. C 76.95 H 5.45

1-(4-Cyanphenyl)-3-phenyl-2-propin-1-ol (**7h**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 1.05 g 4-Cyanbenzaldehyd (**6h**) nach AAV. Reinigung durch Umkristallisation; Ausb. 1.52 g (81%) farblose Kristalle, Schmp. 86°C. — IR (KBr): ν = 3600-3200 cm⁻¹ (s), 3060 (w), 2860 (w), 2240 (s), 1605 (s), 1490 (s). — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 3.62 (s, 1H, OH), 5.69 (s, 1H, CHOH), 7.1-7.4 (m, 5H, Phenyl), 7.4-7.7 (m, 4H, Phenyl). — MS: *m/z* (%) = 233 (M⁺, 100), 216 (15), 204 (38), 190 (13), 177 (6), 155 (7), 129 (19), 102 (23), 78 (22), 63 (7), 51 (13).

C₁₆H₁₁NO (233.3) Ber. C 82.38 H 4.75 N 6.00
Gef. C 82.05 H 4.85 N 5.86

1-(3-Nitrophenyl)-3-phenyl-2-propin-1-ol (**7i**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 1.21 g 3-Nitrobenzaldehyd (**6i**) nach AAV. Reinigung durch Säulenchromatographie (Diethylether/Hexan = 2:1); Ausb. 1.68 g (83%) gelbes, hochviskoses Öl.

2,4-Diphenyl-3-butin-2-ol (**9**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 0.96 g Acetophenon (**8**) nach AAV (Reaktion 16 h bei 0°C). Reinigung durch Säulenchromatographie (Diethylether/Hexan = 1:1); Ausb. 1.64 g (92%) gelbes Öl.

6-Hydroxy-1,8-diphenyl-7-octin-1-on (**11**): Aus 0.51 g (5 mmol) Phenylacetylen (**3a**) und 0.95 g (5 mmol) 6-Oxo-6-phenylhexanal (**10**)²⁸⁾ nach AAV. Reinigung durch Umkristallisation; Ausb. 0.76 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 44-45°C. — IR (KBr): ν = 3600-3200 cm⁻¹ (s), 3060 (w), 2860 (m), 2200 (w), 1680 (s), 1600 (s), 1580 (m), 1490 (s). — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.6-2.0 (m, 6H, 3 × CH₂), 2.9-3.2 (m, 3H, CH₂, OH), 4.60 (t, J = 6 Hz, 1H, CHOH), 7.3-7.6 (m, 8H, Phenyl), 7.8-8.0 (m, 2H, Phenyl). — MS: *m/z* (%) = 246 (M⁺ - 46, 1), 187 (1), 174 (8), 162 (2), 154 (2), 146 (19), 131 (20), 120 (29), 105 (100), 91 (5), 77 (50), 51 (12).

C₂₀H₂₀O₂ (292.4) Ber. C 82.16 H 6.89 Gef. C 81.66 H 6.91

1,4-Diphenyl-1-pentin-3-ol (**14a**): Aus 1.02 g Phenylacetylen (**3a**) und 1.07 g 2-Phenylpropanal (**13a**) nach AAV. Reinigung des Rohproduktes durch Kugelrohrdestillation (190°C/0.005 Torr); Ausb. 1.25 g (66%) farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Kapillar-GC zu 73:27 bestimmt. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.47/1.49 (2 × d, 2 × J = 7.1 Hz, 3H [73:27], CH₃), 1.84 (s, 1H, OH), 3.10-3.18 (m, 1H, CHCH₃), 4.64-4.71 (m, 1H, CHOH), 7.24-7.42 (m, 10H, Phenyl). Bei der analogen Umsetzung ohne Zugabe von Chlortriisopropoxytitan (**4**) wurden 1.33 g (70%) **14a** mit einem Diastereomerenverhältnis von 84:16 erhalten.

4-Methyl-1-phenyl-1-hexin-3-ol (**14b**): Aus 1.02 g (10 mmol) Phenylacetylen (**3a**) und 0.86 g (10 mmol) 2-Methylbutanal (**13b**) nach AAV. Reinigung des Rohproduktes durch Kugelrohrdestillation (120°C/0.005 Torr); Ausb. 1.45 g (77%) farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis ergab sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum zu 47:53. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96/0.97 (2 × t, 2 × J = 7.4 Hz, 3H [53:47], CH₃CH₂), 1.06/1.07 (2 × d, J = 6.7/6.8 Hz, 3H [47:53], CH₃CH), 1.24-1.34 (m, 1H, CH₃CH), 1.61-1.79 (m, 3H, CH₃CH₂, OH), 4.48/4.51 (2 × d, J = 4.8/5.4 Hz, 1H [47:53], CHOH), 7.27-7.32 (m, 3H, Phenyl), 7.40-7.44 (m, 2H, Phenyl).

Bei der analogen Umsetzung ohne Zugabe von Chlortriisopropoxytitan (**4**) wurden 1.60 g (85%) **14b** mit einem Diastereomerenverhältnis von 55:45 erhalten (Lit.^{15b)} 56:44, 85%).

4-Benzoyloxy-1-phenyl-1-pentin-3-ol (**14c**): Aus 0.61 g (6 mmol) Phenylacetylen (**3a**) und 0.82 g (5 mmol) 2-Benzoyloxypropanal (**13c**)²⁹⁾ nach AAV. Reinigung des Rohproduktes durch Kugelrohr-

destillation ($200^{\circ}\text{C}/0.005$ Torr); Ausb. 0.71 g (53%) farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis betrug laut dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 64:36. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.35/1.36$ (2 × d, $J = 6.2/6.3$ Hz, 3H [36:64], CH_3), 2.75 (s, 1H, OH), 3.71–3.81 (m, 1H, CH_3CH), 4.45–4.75 (m, 3H, CH_2Ph , CHOH), 7.26–7.45 (m, 1H, Phenyl).

Bei der analogen Umsetzung ohne Zugabe von Chlortrisopropoxytitan (**4**) wurden 0.91 g (68%) **14c** mit einem Diastereomerenverhältnis von 59:41 erhalten (Lit.¹⁵⁰ 55:45).

1,2-O-Cyclohexyldien-5-phenyl-4-pentin-1,2,3-triol (**14d**): Aus 0.51 g (5 mmol) Phenylacetylen (**3a**) und 0.85 g (5 mmol) 2,3-O-Cyclohexyldien-D-glycerinaldehyd (**13d**)³⁰ nach AAV (Hydrolyse mit 10 ml 20proz. Kaliumfluorid-Lösung). Reinigung des Rohproduktes durch Kugelrohrdestillation ($210^{\circ}\text{C}/0.005$ Torr); Ausb. 0.45 g (33%) farbloses, hochviskoses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Kapillar-GC zu 76:24 bestimmt. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.40–1.48$ (m, 2H, Cyclohexyl), 1.57–1.75 (m, 8H, Cyclohexyl), 2.16 (s, 1H, OH), 3.95–4.14 (m, 2H, CH_2), 4.24–4.37 (m, 1H, CH_2CH), 4.53/4.72 (2 × d, $J = 7.2/3.9$ Hz, 1H [24:76], CHOH), 7.28–7.33 (m, 3H, Phenyl), 7.40–7.45 (m, 2H, Phenyl).

Bei der analogen Umsetzung ohne Zugabe von Chlortrisopropoxytitan (**4**) wurden 0.96 g (70%) **14d** mit einem Diastereomerenverhältnis von 58:42 erhalten.

Reaktion von 5a mit Benzoylchlorid (**15**): Zu der nach AAV aus 1.02 g (10 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung von **5a** wurden bei -50°C 1.41 g (10 mmol) Benzoylchlorid (**15**) in 5 ml THF getropft. Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Methanol wurde 1 h gerührt und mit 10 ml 1 N Salzsäure hydrolysiert; die Aufarbeitung erfolgte nach AAV. Das Rohprodukt bestand nach GC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse aus Benzoësäure-isopropylester (**16**) und Benzoësäure-methylester im Verhältnis 2:1.

Reaktion von 5a mit Tetrolsäure-methylester (**17**): Zu der nach AAV aus 0.51 g (5 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung von **5a** wurden bei -50°C 0.49 g (5 mmol) Tetrolsäure-methylester (**17**) in 5 ml THF getropft. Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 ml 1 N Salzsäure wurde nach AAV aufgearbeitet. Das Rohprodukt enthielt nach GC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse neben Phenylacetylen (**3a**) Tetrolsäure-isopropylester (**18**) und Tetrolsäure-methylester (**17**) im Verhältnis 1:5.

Reaktion von 5a mit trans- β -Nitrostyrol (**19**): Zu der nach AAV aus 0.51 g (5 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung von **5a** wurden bei -50°C 0.75 g (5 mmol) *trans*- β -Nitrostyrol (**19**) in 5 ml THF getropft. Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach Hydrolyse mit 10 ml 20proz. Kaliumfluorid-Lösung wurde nach AAV aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rohproduktes (Diethylether/Hexan = 1:1) ergab neben 275 mg *trans*- β -Nitrostyrol (**19**) 86 mg (17%) Diphenylbutadiin (**20**) und 112 mg (15%) *r*-1,1-t-3-Dinitro-c-2,t-4-diphenylcyclobutan (**21**).

Reaktion von 5a mit Iod: Zu der nach AAV aus 1.02 g (10 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung von **5a** wurden bei -50°C 1.27 g (5 mmol) Iod in 5 ml THF getropft (sofortige Entfärbung der Iod-Lösung). Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Es wurde mit 10 ml 1 N Salzsäure hydrolysiert und nach AAV aufgearbeitet. Das Rohprodukt enthielt nach GC- und $^1\text{H-NMR}$ -Analyse neben polymeren Produkten 30% Phenylacetylen (**3a**), 45% 1-Iod-2-phenylacetylen (**22**) und 25% Diphenylbutadiin (**20**).

Reaktion von 5a mit Titanetetrachlorid: Zu der nach AAV aus 1.02 g (10 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung von **5a** wurden bei -50°C 1.1 ml (10 mmol) Titanetetrachlorid getropft. Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 2 d gerührt. Es wurde mit 10 ml Wasser hydrolysiert und nach AAV aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Diethylether/Hexan = 1:1) gereinigt, wobei 95 mg (9%) Diphenylbutadiin (**20**) erhalten wurden.

2,4-Diphenyl-3-butin-1-ol (**24**): Zu der nach AAV aus 1.02 g (10 mmol) Phenylacetylen (**3a**) hergestellten Lösung des Titanats **5a** wurden bei -50°C 1.20 g (10 mmol) Styroloxid (**23**) in 10 ml THF getropft. Die Mischung wurde in 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und 3 d gerührt. Es wurde mit 10 ml 1 N Salzsäure hydrolysiert und nach AAV aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation ($175^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr) gereinigt; Ausb. 1.55 g (70%) farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 1.96$ (s, 1H, OH), 3.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 4.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 7.28–7.48 (m, 10H, Phenyl).

(S)-(+)-2,4-Diphenyl-3-butin-1-ol (**26**): Aus (R)-(–)-Styroloxid (**25**) nach der Vorschrift zur Darstellung von **24**. $[\alpha]_D = +3.3$ ($c = 1.2$, CHCl_3); Enantiomerenüberschuß 18% (Korrelation mit **27**).

(R)-(–)-2,4-Diphenyl-1-butanol (**27**): Eine Lösung von 0.89 g (4 mmol) **26** in 10 ml Diethylether wurde mit 25 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und bis zur Sättigung hydriert (6 h). Abfiltrieren des Katalysators, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Kugelrohrdestillation ($170^{\circ}\text{C}/0.005$ Torr) ergab 0.83 g (92%) **27** als farbloses Öl. $[\alpha]_D = -3.2$ ($c = 10$, CHCl_3); reines R-Enantiomer: $[\alpha]_D = -17.5$ ($c = 10$, CHCl_3)^{22a}, d. h. das Produkt hat einen Enantiomerenüberschuß von 18%.

CAS-Registry-Nummern

3a: 536-74-3 / **3b:** 1066-52-4 / **3c:** 627-19-0 / **3d:** 623-47-2 / **4:** 20717-86-6 / **6a:** 100-52-7 / **6e:** 110-62-3 / **6f:** 14371-10-9 / **6g:** 1571-08-0 / **6h:** 105-07-7 / **6i:** 99-61-6 / **7a:** 1817-49-8 / **7b:** 89530-34-7 / **7c:** 108946-34-5 / **7d:** 72036-37-4 / **7e:** 72206-40-7 / **7f:** 63124-66-3 / **7g:** 108946-35-6 / **7h:** 108946-36-7 / **7i:** 88596-60-5 / **8:** 98-86-2 / **9:** 5876-69-7 / **10:** 87258-30-8 / **11:** 108946-37-8 / **13a:** 93-53-8 / **13b:** 96-17-3 / **13c:** 53346-05-7 / **13d:** 78008-36-3 / **14a** (Isomer 1): 51233-73-9 / **14a** (Isomer 2): 51233-65-9 / **14b** (Isomer 1): 103721-04-6 / **14b** (Isomer 2): 103721-05-7 / **14c** (Isomer 1): 108946-38-9 / **14c** (Isomer 2): 108946-39-0 / **14d** (Isomer 1): 108946-40-3 / **14d** (Isomer 2): 108946-41-4 / **15:** 98-88-4 / **16:** 939-48-0 / **17:** 23326-27-4 / **18:** 108946-42-5 / **19:** 5153-67-3 / **20:** 886-66-8 / **21:** 3698-78-0 / **22:** 932-88-7 / **23:** 96-09-3 / **24:** 86100-15-4 / **25:** 20780-53-4 / **26:** 108946-43-6 / **27:** 17297-04-0 / TiCl_4 : 7550-45-0 / Benzoësäure-methylester: 93-58-3

¹⁾ Postdoktorand an der ETH Zürich, 1986–1987.

²⁾ Neueste Übersichten:^{2a)} D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler in *Modern Synthetic Methods* (Hrsg. R. Scheffold), Bd. 3, S. 217, Salle + Sauerländer, Frankfurt, Aarau 1983. – ^{2b)} M. T. Reetz, *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, Heidelberg 1986.

³⁾ Unterscheidung funktioneller Gruppen: ^{3a)} B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2451. – ^{3b)} M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* **92** (1980) 1044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 1011. – ^{3c)} M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem. Ber.* **118** (1985) 1421.

⁴⁾ ^{4a)} Diastereoselektive Kupplung trigonaler Zentren: L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 1085; D. Seebach, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 1972. – ^{4b)} Übersicht und neuere mechanistische Untersuchungen über TiX_4 -vermittelte diastereoselektive Carbonylladditionen: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **96** (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 556; G. E. Keck, S. Castellino, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5478.

- 5) Enantioselektive Additionen an Aldehyde: ^{5a)} D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3673. — ^{5b)} D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 954.
- 6) ^{6a)} F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3611. — ^{6b)} S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina, R. D. Pine, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 1212. — ^{6c)} L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2386.
- 7) ^{7a)} M. Schiess, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 2598. — ^{7b)} R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 1496. — ^{7c)} C. Betschart, bisher unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich 1986.
- 8) ^{8a)} G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 1379. — ^{8b)} B. Weidmann, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1552.
- 9) ^{9a)} D. J. Cardin, R. J. Norton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 513. — ^{9b)} M. Kusakabe, F. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 989.
- 10) ^{10a)} M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2225. — ^{10b)} K. Furuta, M. Ishiguro, R. Haruta, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57** (1984) 2768. — ^{10c)} H. Hirao, K. Furuta, N. Ikeda, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57** (1984) 2777. — ^{10d)} Y. Yamamoto, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 886.
- 11) ^{11a)} M. T. Reetz, Zit. ^{2b)}, S. 99 und 208. — ^{11b)} F. Tabusa, T. Yamada, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1984**, 405.
- 12) S. Roggo, *Neue Alkoxytitankomplexe und ihre Anwendungen in der stereoselektiven Synthese*, Dissertation, ETH Nr. 8237, Zürich 1987.
- 13) R. Imwinkelried, D. Seebach, Vorschrift zur Addition von Methyltriisopropoxytitan an 3-Nitrobenzaldehyd; zur Überprüfung und Veröffentlichung in *Org. Synth.* eingereicht.
- 14) Diese Selektivität lässt sich auch mit Hilfe acetylenischer Chrom-Reagenzien erreichen, wobei die Umsetzung allerdings wesentlich drastischere Bedingungen erfordert: K. Takai, F. Kuroda, S. Nakatsuka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5585.
- 15) ^{15a)} D. Horton, J. B. Hughes, J. K. Thomson, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 728. — ^{15b)} Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 102. — ^{15c)} M. Hirama, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Itô, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 393. — ^{15d)} S. Takatsuto, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 591. — ^{15e)} A. H. Fray, R. L. Kaye, E. F. Kleinmann, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 4828. — ^{15f)} Vor kurzem wurde über syn-selective Additionen acetylenischer Zink-Derivate an α -Alkoxyaldehyde berichtet: K. T. Mead, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1019.
- 16) Zur like/unlike-Nomenklatur siehe: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **94** (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 654.
- 17) T. D. Mechkov, I. G. Sulimov, N. V. Usik, V. V. Perekalin, I. Mladenov, *Zh. Org. Khim.* **14** (1978) 733 [*Chem. Abstr.* **89** (1978) 42618a]; Englische Übersetzung: *J. Org. Chem. USSR* **14** (1978) 676.
- 18) ^{18a)} P. Cadiot, W. Chodkiewicz in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg. H. G. Viehe), S. 597, Marcel Dekker, New York 1969. — ^{18b)} U. Niedballa in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/2a, S. 925, Thieme, Stuttgart 1977.
- 19) ^{19a)} V. Jäger in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/2a, S. 520, Thieme, Stuttgart 1977. — ^{19b)} V. R. Denisov, S. N. Lysenko, Z. A. Shevchenko, I. A. Favorskaya, *Zh. Org. Khim.* **14** (1978) 1177 [*Chem. Abstr.* **89** (1978) 107954d]; Englische Übersetzung: *J. Org. Chem. USSR* **14** (1978) 1095.
- 20) M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 391.
- 21) B. Wenderoth, *Selektive Reaktionen von Allyltitan-Agenzien in der Organischen Synthese*, Dissertation, Marburg 1983.
- 22) ^{22a)} H. Schaltegger, K. Moser, W. Hunkeler, T. Wenger, *Chimia* **21** (1967) 91. — ^{22b)} C. Fouquey, J. Jaques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 618.
- 23) ^{23a)} T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chem. Lett.* **1979**, 447. — ^{23b)} G. Giacomelli, L. Lardicci, F. Palla, A. M. Caporusso, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 1725.
- 24) M. M. Midland, A. Tramontano, J. R. Cable, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 28.
- 25) M. R. Golse, M. A. Liermain, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **101** (1962) 3 [*Chem. Abstr.* **58** (1963) 4451d].
- 26) G. L'Abbé, M. Maly, M. Bollyn, G. Germain, G. Scheerer, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **92** (1983) 881.
- 27) D. B. Miller, P. W. Flannagan, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3912.
- 28) R. Antonioli, M. D'Auria, A. De Mico, G. Piancatelli, A. Scettini, *Synthesis* **1983**, 890.
- 29) ^{29a)} K. Mislow, R. E. O'Brien, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 1940. — ^{29b)} C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2290.
- 30) T. Sugiyama, H. Sugawara, M. Watanabe, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **48** (1984) 1841.

[142/87]