

101. Diastereoselektive Synthese von β -Methyl-homoallylalkoholen durch *lk*-Addition¹⁾ von (2-Butenyl)triphenoxytitan an Aldehyde²⁾

von Leo Widler³⁾ und Dieter Seebach

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

(31. III. 82)

Diastereoselective Synthesis of β -Methyl-homoallylic Alcohols by *lk*-Addition¹⁾ of (2-Butenyl)triphenoxytitanium to Aldehydes

Summary

(2-Butenyl)triphenoxytitanium, prepared *in situ* from (2-butenyl)magnesium halogenide and chlorotriphenoxytitanium in tetrahydrofuran solution, adds to aldehydes with *like* (*Re*, *Re/Si*, *Si* $\equiv$ *Re**, *Re**) relative topicity in diastereoselectivities of 80–99%.

Die diastereoselektive C,C-Verknüpfung offenkettiger Reaktanten gehört zur Zeit zu den am intensivsten bearbeiteten Gebieten der synthetischen organischen Chemie⁴⁾. Vor allem bei der Herstellung von β -Hydroxycarbonylverbindungen (Aldolen), einem Strukturtyp, der in vielen Naturstoffen vorkommt, wurden beachtliche Erfolge erzielt⁵⁾. Dadurch, dass eine (C=C)-Doppelbindung synthetisch einer Carbonylgruppe äquivalent ist, zählen hierzu auch die Additionen von (2-Butenyl)-metallderivaten (**1**) an Aldehyde zu den Homoallylalkoholen **2**. Als Metalle M wurden bisher Bor [B(Alkyl)₂ **4**] oder B(OR)₂ **5**], B(R)₃[⊖] **6**], Titan [Ti(III)(Cp)₂ **7a**], Ti(IV)(Cp)₂X **7b**], Chrom(III) **8**], Zirkonium [Zr(IV)(Cp)₂Cl] **9**] und Zinn (SnR₃) **10**] eingesetzt. Während (2-Butenyl)magnesiumhalogenid unselektiv reagiert, addieren sich die genannten Metallderivate teilweise unter starker Bevorzugung der *ul* oder der *lk* relativen Topizität¹⁾ zu den Diastereomeren **2a** **5**] **10b**] bzw. **2b** **4–9**] **10a**], manche abhängig **5**] **10a**], andere unabhängig **7b**] **8**] **9**] **10b**] von der Konfiguration der verwendeten 2-Butenylverbindung. Für eine Anwendung in grösserem Maßstab sind diese Reagentien zu schwer herzustellen, zu teuer oder

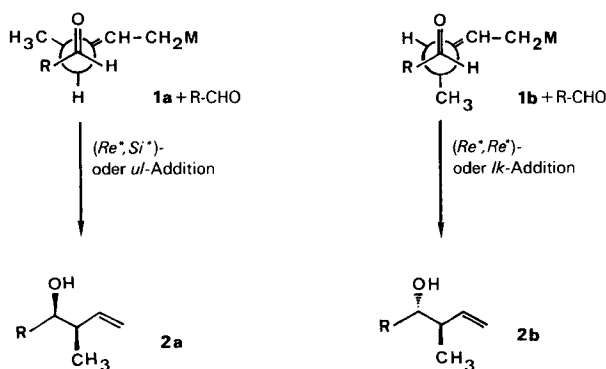
¹⁾ Die hier verwendeten Abkürzungen zur Spezifizierung der *relativen Topizität* (*Re**, *Re** = *lk* (= like), *Re**, *Si** = *ul* (= unlike)) von asymmetrischen Synthesen und der *relativen Konfiguration* (*R**, *R** = *l*; *R**, *S** = *u*) diastereomerer Produkte sind in einem Übersichtsartikel [1] soeben vorgeschlagen worden.

²⁾ Erstmals berichtet in einem Vortrag von D. S. vor dem Ortsverband Frankfurt-Hoechst der Gesellschaft Deutscher Chemiker (4.2.1982).

³⁾ Teil der geplanten Dissertation von L. W., ETH Zürich.

⁴⁾ Für eine Übersicht s. [2].

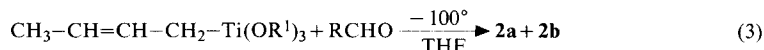
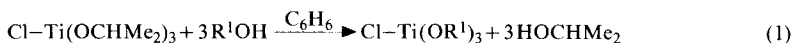
⁵⁾ Für Übersichten [3].



zu toxisch. Wir haben jetzt die harmlosen, billigen und einfach zugänglichen Alkenyltrialkoxy- bzw. -triphenoxytitanen $[\text{M} = \text{Ti}(\text{OR})_3]$ für die Reaktion $1 \rightarrow 2$ getestet. Titanorganische Reagentien dieses Typs haben sich auch bei anderen Umsetzungen als hochselektiv erwiesen [11–13].

Zunächst wurde der Einfluss der RO-Substituenten am Titan auf die Diastereoselektivität der Addition an 2-Methylpropanal und an Benzaldehyd untersucht (s. *Schema*). Hierzu versetzten wir Lösungen des nach [11b] hergestellten Chlortriisopropoxytitanen in Benzol mit der gewünschten Menge eines Alkohols oder Phenols und destillierten das nach *Gleichung 1* gebildete 2-Propanol azeotrop ab. Darauf wurde der (2-Butenyl)trialkoxytitan nach *Gleichung 2* erzeugt und nach *Gleichung 3* mit den Aldehyden umgesetzt. Es bildete sich jeweils das Diastereomere vom Typ **2b** (*u*-Konfiguration bei $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, *l*-Konfiguration bei $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) bevorzugt, eine Zuordnung, die wir durch Vergleich mit Literaturdaten von [5] vornehmen. Wie man aus *Tabelle 1* ersieht, ist die Reaktion mit Phenoxygruppen aus Titan am selektivsten⁶⁾. Daher setzten wir eine Reihe verschiedener Aldehyde mit (2-Butenyl)triphenoxytitanen bei -100° um⁷⁾. In der aliphatischen Serie entstanden die Produkte **3–7** alle zu $> 90\%$ diastereomerenrein; bei den substituierten Benzaldehyden ($\rightarrow$ **8–13**) beeinflusst die Art des substituenten die Diastereoselektivität entscheidend: Acceptoren führen zur Erniedrigung bis auf 80%, Donoren zur Erhöhung bis auf 98% im Vergleich zum Benzaldehyd selbst.

Schema

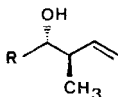


⁶⁾ Konstitutionsisomere Produkte mit disubstituierter Doppelbindung entdeckten wir nicht, die Reaktion ist also vollständig regioselektiv.

⁷⁾ Zugabe des Elektrophils bei höherer Temperatur ist ebenfalls möglich: **8** entsteht mit gleicher Diastereoselektivität, wenn der Benzaldehyd bei -50° zugegeben wird.

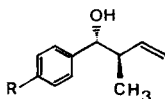
Tabelle 1. Diastereoselektivität (%) der Bildung von **2b**, also Bevorzugung der 1k relativen Topizität (s. Gl. 3 im Schema)

(R'O) ₃	(i-C ₃ H ₇ O) ₃	(C ₄ H ₉ O) ₃	(C ₆ H ₅ O) ₃		(i-C ₃ H ₇ O) ₂ 
R = CH(CH ₃) ₂	88	78	96	92	90
R = C ₆ H ₅	79	66	85	75	74



- 3** R = CH(CH₃)₂
4 R = CH(C₂H₅)₂
5 R = C(CH₃)₃

- 6** R = CH₂CH₂C₆H₅
7 R = CH(C₆H₅)₂



- 8** R = H
9 R = CH₃
10 R = F

- 11** R = OCH₃
12 R = NO₂
13 R = CN

Tabelle 2. Daten der nach Gleichung 3 (Schema) aus Aldehyden und (2-Butenyl)triphenoxytitan erhaltenen Produkte **3–13** (der Reihe nach: Ausbeute (%), nach der Chromatographie), Diastereomerenreinheit (ds in %, durch Kapillar-GC.), ¹H-NMR.-Verschiebungen (in CHCl₃, δ [ppm]) und -Multiplizitäten (J[Hz]), CHO-H-Atome sowie Elementaranalyse.

(u)-2,4-Dimethyl-5-hexen-3-ol (3) (aus 2-Methylpropanal): 60%; ds 96%. – NMR.: 3,1 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7).	
(u)-5-Äthyl-3-methyl-1-hepten-4-ol (4) (aus 2-Äthylbutanal): 62%; ds 99%. – NMR.: 3,3 (<i>d</i> × <i>d</i> , <i>J</i> = 3 und 7).	
(l)-2,2,4-Trimethyl-5-hexen-3-ol (5) (aus Pivalaldehyd): 56%; ds. – NMR.: 3,1 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6).	
C ₉ H ₁₈ O (142,24) Ber. C 76,00 H 12,76% Gef. C 75,85 H 12,77%	
(u)-4-Methyl-1-phenyl-5-hexen-3-ol (6) (aus 3-Phenylpropanal): 70%; ds 95%. – NMR.: 3,4 (<i>m</i>).	
C ₁₃ H ₁₈ O (190,29) Ber. C 82,06 H 9,53% Gef. C 81,98 H 9,48%	
(l)-3-Methyl-1,1-diphenyl-4-penten-2-ol (7) (aus Diphenylacetaldehyd): 77%; ds 93%. – NMR.: 4,2 (<i>m</i>).	
C ₁₈ H ₂₀ O (252,36) Ber. C 85,67 H 7,99% Gef. C 85,78 H 8,08%	
(l)-2-Methyl-1-phenyl-3-buten-1-ol (8) (aus Benzaldehyd): 94%; ds 85%. – NMR.: 4,25 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7).	
(l)-2-Methyl-1-(4-tolyl)-3-buten-1-ol (9) (aus 4-Methylbenzaldehyd): 92%; ds 90%. – NMR.: 4,2 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7).	
C ₁₂ H ₁₅ O (176,25) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,61 H 9,09%	
(l)-2-Methyl-1-(4-fluorophenyl)-3-buten-1-ol (10) (aus 4-Fluorbenzaldehyd): 94%; ds 93%. – NMR.: 4,3 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7).	
C ₁₁ H ₁₃ FO (180,22) Ber. C 73,31 H 7,27% Gef. C 73,27 H 7,24%	
(l)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-buten-1-ol (11) (aus 4-Methoxybenzaldehyd): 65%; ds 98%. – NMR.: 4,3 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8).	
C ₁₂ H ₁₆ O ₂ (192,26) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,87 H 8,41%	
(l)-1-(4-Cyanophenyl)-2-methyl-3-buten-1-ol (12) (aus 4-Cyanbenzaldehyd): 81%; ds 80%. – NMR.: 4,45 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7).	
C ₁₂ H ₁₃ NO (187,24) Ber. C 76,98 H 7,00 N 7,48% Gef. C 77,01 H 7,10 N 7,54%	
(l)-2-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-3-buten-1-ol (13) (aus 4-Nitrobenzaldehyd): 70%; ds 81%. – NMR.: 4,5 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7).	
C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ (207,23) Ber. C 63,76 H 6,32% Gef. C 63,61 H 6,44%	

Wir nehmen an, dass das bevorzugt gebildete Diastereomere in Analogie zu den Derivaten **3** und **8** in allen Fällen das im Formelbild gezeigte⁸⁾ des allgemeinen Typs **2b** ist. Die in der *Tabelle 2* angegebenen Verhältnisse der Diastereomeren wurden durch Kapillar-Gas-Chromatographie (20 m *Pluronic L 64*) bestimmt, wobei das Hauptprodukt jeweils die kürzere Retentionszeit hatte. Obwohl noch keine spektroskopischen Daten vorliegen, vermuten wir, dass der (*E*)-(2-Butenyl)-triphenoxytitan die reagierende Spezies ist (siehe oben **1b** und [2]).

Die *ul*-Addition von 2-Butenylzinnverbindungen⁹⁾ (**1a** ↔ **2a**, $M = \text{SnR}_3$) [**10b**] und die hier beschriebene *lk*-Addition des (2-Butenyl)triphenoxytitan an Aldehyde (**1a** → **2b**) sind unseres Erachtens zur Zeit die Methoden der Wahl zur Synthese diastereomerer Homoallylalkohole vom Typ **2a** und **2b**.

Vorläufige Versuche zeigen, dass der (2-Cyclohexenyl)triphenoxytitan sich nicht diastereoselektiv an Benzaldehyd oder 2-Äthylbutanal addiert und das chirale Gruppen OR* am Titan [11] zu optisch aktiven Produkten führen.

Experimenteller Teil

1. *Herstellung von Chlortriphenoxytitan*. Zur Lösung von 71,9 g (276 mmol) Chlortriisopropoxytitan [**11b**] in 500 ml Toluol wurden 77,9 g (828 mmol) Phenol gegeben. Die Lösung färbte sich tiefrot. Das freigesetzte 2-Propanol wurde durch azeotropes Abdestillieren über eine *Vigreux*-Kolonne mit dem Toluol grösstenteils entfernt. Der Rückstand wurde in einem *Aldrich*-Kugelrohrföfen bei 10^{-3} Torr und 250° destilliert. Das Destillat erstarrt beim Abkühlen auf RT. zu einem roten Feststoff. Die erhaltenen 95,8 g (96%) Chlortriphenoxytitan wurden unter Argon in 1 l abs. THF zu einer 0,265M Lösung aufgenommen.

2. *Herstellung von (2-Butenyl)magnesiumhalogenid* [14]. Zu 2,12 g (87,2 Atom-Äquiv.) Magnesiumspänen in 20 ml THF wurden 7,5 ml (87,0 mmol) 1,2-Dibromäthan in 30 ml THF getropft. Nach der Zugabe wurde mit 50 ml THF verdünnt und *ca.* 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurden 6,4 g (164 mmol) frisch geschnittenes Kalium zugegeben und langsam bis zum Erreichen des Siedepunktes aufgeheizt, wobei die Reduktion des Magnesiumbromids unter starkem Schäumen beginnt. Es entstand feines graues Magnesium. Nach 2–3 Std. Erhitzen unter Rückfluss und Abkühlen auf RT. wurden 4,2 ml (43,1 mmol) 2-Butenylchlorid langsam und unter heftigem Rühren zugetropft. Nach Absetzen des überschüssigen Magnesiums über Nacht wurde die überstehende Lösung unter Verwendung des Indikators *N*-Phenyl-1-naphthylamin [15] titriert.

3. *Allgemeine Vorschrift zur Addition von (2-Butenyl)triphenoxytitan an Aldehyde zu den Produkten 3–13*. Unter Argon wurden 18 ml 0,265M Chlortriphenoxytitan auf –80° abgekühlt. Die bei RT. tiefrote Lösung hellte sich dabei stark auf. Tropfenweise wurden 10 ml (4,50 mmol) *ca.* 0,45M 2-Butenylmagnesiumhalogenid (s. *Kap.* 2) zugegeben. Schon bei den ersten Tropfen schlug die Farbe auf schwarz-rot um. Nach langsamem Aufwärmen auf *ca.* –30° innerhalb 1–2 Std. wurde auf –100° abgekühlt und 0,8 Mol-Äquiv. des Aldehyds (falls fest, als CH_2Cl_2 -Lösung) zugespritzt. Über Nacht liess man auf RT. aufwärmen. Die Reaktionslösung wurde mit ges. KF-Lösung, die mit verd. Salzsäure auf pH 6–7 eingestellt worden war, hydrolysiert und mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung wurde das Phenol mit 2N NaOH herausgewaschen (es kann durch Ansäuern der alkalischen Lösung zurückgewonnen werden). Mit ges. NaCl-Lösung wurde wieder neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Alle Produkte sind farblose, viskose Öle, das Nitrophenylderivat ist leicht gelb. Alle Diastereomerenverhältnisse wurden durch Kapillarsäulen-Gas-Chromatographie der Rohprodukte bestimmt. Zur Bestimmung der Ausbeuten und zur Herstellung analysenreiner Proben wurde über Kieselgel 'flash'-chromatographiert. Für Angaben über die einzelnen Produkte siehe die *Tabelle*.

⁸⁾ Nur ein Enantiomeres ist jeweils in den Formelbildern für die racemischen Produkte angegeben.

⁹⁾ Vor allem Trimethylzinnverbindungen sind sehr toxisch und müssen mit der nötigen Sorgfalt gehandhabt werden [10c].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. Seebach & V. Prelog*, *Angew. Chem.* 94 (1982), im Druck.
- [2] *D. Seebach & J. Goliński*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1413 (1981).
- [3] *C. H. Heathcock*, *Science* 214, 395 (1981); *D. Evans, J. Takacs, L. Mc Gee, M. Ennis, D. Mathre & J. Bartroli*, *Pure Appl. Chem.* 53, 1109 (1981).
- [4] *M. Yamaguchi & T. Mukaiyama*, *Chem. Lett.* 1980, 993.
- [5] *R. Hoffmann & H. Zeiss*, *J. Org. Chem.* 46, 1308 (1981); *R. Hoffmann & H. Zeiss*, *Angew. Chem.* 91, 329 (1979); *ibid.* *Int. Ed.* 18, 306 (1979).
- [6] *Y. Yamamoto, H. Yatagai & K. Maruyama*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 1072.
- [7] a) *F. Sato, S. Iijima & M. Sato*, *Tetrahedron Lett.* 22, 243 (1981); b) *F. Sato, K. Iida, S. Iijima, H. Moriya & M. Sato*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1981, 1140.
- [8] *C. Buse & C. H. Heathcock*, *Tetrahedron Lett.* 19, 1685 (1978); *T. Hiyama, K. Kimura & H. Nozaki*, *Tetrahedron Lett.* 22, 1037 (1981); *T. Hiyama*, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 39, 81 (1981).
- [9] *Y. Yamamoto & K. Maruyama*, *Tetrahedron Lett.* 22, 2895 (1981).
- [10] a) *C. Servens & M. Pereyre*, *J. Organomet. Chem.* 35, C20 (1972); b) *Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta & K. Maruyama*, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7107 (1980); c) *W. Aldridge, A. Brown, J. Brierley, R. Verschoyle & B. Street*, *The Lancet* 1981 (II), 692. DFG, Maximale Arbeitskonzentration, Harald Boldt Verlag, Boppard 1981; *D. Seebach, I. Willert, A. Beck & B. Gröbel*, *Helv. Chim. Acta* 61, 2510 (1978).
- [11] a) *B. Weidmann & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 63, 2451 (1980); b) *B. Weidmann, L. Widler, A. Olivero, Ch. Maycock & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 64, 357 (1981); c) *B. Weidmann, Ch. Maycock & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1552 (1981); d) *A. Olivero, B. Weidmann & D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 64, 2485 (1981).
- [12] *M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann & R. Peter*, *Angew. Chem.* 92, 1044 (1980); *ibid.* *Int. Ed.* 19, 1011 (1980); *M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth & R. Peter*, *Angew. Chem.* 94, 133 (1982) und dort zitierte Lit., *ibid.* *Int. Ed.* 21, 135 (1982).
- [13] *C. Blandy & D. Gervais*, *Inorg. Chim. Acta* 52, 79 (1981).
- [14] *R. D. Rieke & S. E. Bales*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1775 (1974).
- [15] *D. E. Bergbreiter & E. J. Pendergross*, *J. Org. Chem.* 46, 219 (1981).