

Tabelle 1. β -Hydroxyester **4** und β -Hydroxysäuren **5** durch enantioselektive Aldol-Reaktion des Titanenolates **3** (vgl. Schema 1).

	R	Ester 4 Ausb. [%]	ee [%] [a]	$[\alpha]_D$ [°]	(c) in CHCl ₃	Säure 5 Ausb. [%]	Fp [°C]	$[\alpha]_D$ [b] [°]	(c) in CHCl ₃
a	<i>n</i> -Propyl	51	94	+ 23.0	(1)	97	fl.	+ 28.3	(1)
b	<i>n</i> -Heptyl	87 [c]	95	+ 18.7	(1)	99	47–48	+ 19.5 [d]	(1)
c	<i>n</i> -Undecyl	70 [e]	94 [f]	+ 14.5	(1.1)	99	67.5–68.5	+ 14.0 [d]	(1)
d	Isobutyl	81	94	+ 14.8	(1)	99	82–83; \pm : 62 [g]	+ 14.2 [d]	(1.2)
e	Isopropyl	66	95	+ 35.0	(1.1)	81	fl.	+ 41.7	(1)
f	Cyclohexyl	70 [c]	92	+ 26.8	(1.1)	97	71.5–72.5	+ 31.8 [d]	(1.1)
g	<i>tert</i> -Butyl	80 [c]	91	+ 42.2	(1.2)	95	88–89	+ 53.2 [d]	(1)
h	(<i>E</i>)-1-Pentenyl	81	91	+ 14.5	(1)	94	fl.	+ 16.0	(0.9)
i	α -Styryl	64	96 [f]	+ 10.2	(1.2)	99	116.5–117; \pm : 102 [g]	+ 16.2 [d]	(1)
j	2-Methyl-1-propenyl	58 [c]	92 [f]	+ 25.5	(1.2)	74 [i]	53–54	+ 28.2	(0.1)
k	Isopropenyl	81	96	+ 27.9	(1)	92	fl.	+ 38	(1)
l	Phenyl	69	95 [f]	+ 42.8	(2)	99	115–116; \pm : 88 [g]	+ 60.5 [d]	(1)
m	2-Furyl	62	90 [f]	+ 22.2	(1.5)	[i]			

[a] Bestimmt durch Kapillar-GC (Chirasil-L-Val[®]) des *N*-Isopropyl-*O*-(isopropylcarbamoyl)-substituierten Amids der Säure **5** [8]. [b] Die Konfiguration wurde anhand eines Vergleichs mit publizierten Drehwerten (**5b**, c [5a]; **5a**, e, g, l [9]; **5i** [10]) oder anhand von Analogiebetrachtungen (Drehsinn, Elutionsreihenfolge bei der Gaschromatographie [8b]) zugeordnet (**5d**, f, h, j, k, m). [c] Gleichzeitige Zugabe von *tert*-Butylacetat und **2** zu Li-Dicyclohexylamid. [d] $\geq 99\%$ ee nach Kristallisation aus Cyclohexan. [e] Wegen Löslichkeitsproblemen wurde die Aldol-Reaktion bei -40°C durchgeführt. [f] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des (*R*)-(+)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäureesters [11] von **4c**, i, j, l, m. [g] Das Racemat kristallisiert als Konglomerat der Enantiomere (Fp, IR vgl. [12]). [h] In CH₃OH. [i] Instabile Verbindung.

Das chiral modifizierte Titanreagens **3** ist ein neues Acetat-Enolat, welches sich unter ausgeprägter enantiofacialer Differenzierung an die *re*-Seite vieler Aldehyde addiert. Die optische Reinheit der dabei gebildeten β -Hydroxysäuren **5** ist ebenso hoch wie bei den besten bekannten Methoden^[3, 4]. Man kann jedoch bei höheren Temperaturen arbeiten, und es entfallen die aufwendige Synthese eines chiralen Hilfsstoffes, Reaktionsschritte zur Einführung und Abspaltung des Hilfsstoffes sowie die Synthese spezieller Derivate (vgl. ¹⁴e). Ferner können auf einfache Weise via **6** der nicht-toxische Titan-komplex und in den meisten Fällen durch Kristallisation auch der billige, käufliche Hilfsstoff **7** zurückgewonnen werden. Da L-Glucose relativ teuer ist, sind Bestrebungen im Gange, die Enantiomere von **4** und **5** durch Verwendung anderer Liganden zugänglich zu machen.

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 14.5 g (80 mmol) Dicyclohexylamin in 150 mL wasserfreiem Ether werden bei -25°C 43.7 mL (70 mmol) 1.6 M Butyllithium in Hexan gegeben. Nach 30 min bei -25°C wird auf -74°C gekühlt und innerhalb 35 min eine Lösung von 6.96 g (60 mmol) *tert*-Butylacetat in 40 mL wasserfreiem Ether zugetropft. Man rührt 30 min bei -74°C und gibt anschließend innerhalb 40 min mit einer Kanüle 842 mL (80 mmol) einer auf -74°C gekühlten 0.095 M Lösung von **2** in Toluol zu. Nach 1 h bei -74°C wird in 25 min auf -30°C erwärmt, 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf -74°C gekühlt. Dann tropft man den Aldehyd (60 mmol) in 30 mL wasserfreiem Ether innerhalb 40 min zu und rührt 2 h bei -74°C . Man hydrolysiert mit 130 mL 5 M H₂O in THF, rührt 1 h bei Raumtemperatur (RT) und trennt die Titanverbindungen durch Filtration (Celite[®]) ab. Nach Zugabe von 100 mL gesättigter NaCl-Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert. Zur Hydrolyse von **7** wird der Eindampfrückstand der getrockneten (MgSO₄) organischen Phasen während 1.5 h mit 1 L 0.1 N HCl bei RT verrührt. Die β -Hydroxyester **4** werden durch Extraktion mit Ether isoliert und durch Säulenchromatographie (Kieselgel) gereinigt.

Eingegangen am 21. Dezember 1988 [Z 3096]

- I. M. Dordor, P. Warner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 956; e) I. Ojima, H. Boong Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5617; f) G. Helmchen, U. Leikauf, I. Tauber-Knöpfel, *Angew. Chem.* 97 (1985) 874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 874; g) W. Oppolzer, J. Marco-Contelles, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1699; h) J. D. Elliott, J. Steele, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2535.
- [4] a) M. Guetté, J. Capillon, J.-P. Guetté, *Tetrahedron* 29 (1973) 3659; b) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1983, 297; c) S. Masamune, T. Sato, B.-M. Kim, T. A. Wollmann, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8279; d) M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitman, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4721; e) I. Paterson, *Chem. Ind. (London)* 1988, 390.
- [5] a) M. Nakahata, M. Imaida, H. Ozaki, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 2186; b) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5856; c) D. F. Taber, P. B. Deker, M. D. Gaul, *ibid.* 109 (1987) 7488.
- [6] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* 101 (1989) 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) Nr. 4.
- [7] M. Riediker, R. W. Lang, R. Duthaler, P. Herold, K. Oertle, G. Bold, *Eur. Pat.-Anm.* 0254685 (27. Jan. 1988), Ciba-Geigy AG.
- [8] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363; b) W. A. König, I. Benecke, N. Lucht, E. Schmidt, J. Schulze, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 279 (1983) 555.
- [9] R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2191.
- [10] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 484.
- [11] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 512.
- [12] A. Collet, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 3857.

Enantioselektive Synthese von D-threo- β -Hydroxy- α -aminosäuren mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen**

Von Guido Bold*, Rudolf O. Duthaler und Martin Riediker

Stimuliert durch die Isolierung von strukturell interessanten, ungewöhnlichen α -Aminosäuren mit bemerkenswerten biologischen Eigenschaften^[1] wurden bei der enantioselekti-

- [1] a) C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Part B, Academic Press, Orlando 1984, Kap. 2; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1; c) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1.
- [2] a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2127; C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron* 36 (1980) 227.
- [3] a) M. Braun, *Angew. Chem.* 99 (1987) 24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 24; b) M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5031; c) L. S. Liebeskind, M. E. Welker, *ibid.* 25 (1984) 4341; d) S. G. Davies,

[*] Dr. G. Bold, Dr. R. O. Duthaler, Dr. M. Riediker [†]
Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)

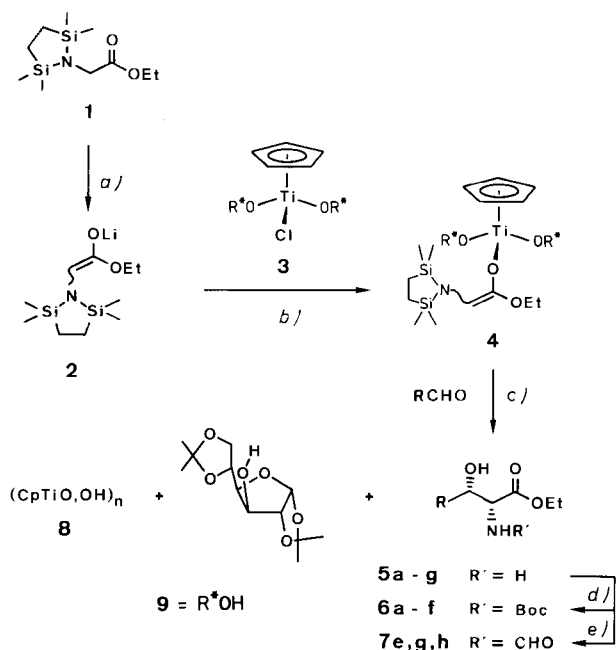
[†] Derzeitige Adresse:
Research Laboratories, Plastics Division, Ciba-Geigy Corporation
Ardsley, NY 10502 (USA)

[**] Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: [7b]

ven Synthese solcher Verbindungen in der letzten Zeit große Fortschritte erzielt^[2]. Als besonders erfolgreich erwiesen sich diastereoselektive Reaktionen an chiralen Glycin-Derivaten, wobei neben der Alkylierung von Enolaten^[3] der Aldol-Reaktion besondere Bedeutung zukommt, da diese zu der wichtigen Klasse der β -Hydroxy- α -amino-säuren führt^[4]. Bei diesen Methoden sind Abspaltung und Abtrennung der chiralen Hilfsstoffe allerdings meist aufwendig und verringern zum Teil die Anwendungsbreite. In dieser Hinsicht ist der Einsatz chiraler Metallkomplexe vorteilhafter; vor allem bei katalytischen Prozessen wie der Gold(I)-katalysierten Addition von Isocyanessigester an Aldehyde, welche mit hoher Stereoselektivität β -Hydroxy- α -amino-säuren liefert^[5].

Es lag deshalb auf der Hand, unsere neuartigen Titan-Kohlenhydrat-Komplexe^[6], die sich bei der enantioselektiven Allylierung^[7a] und Acetat-Aldol-Reaktion^[7b] bewährten, auch in Reaktionen substituierter Enolate einzusetzen. Das Lithiumenolat **2** von 2-(2,2,5,5-Tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopent-1-yl)essigsäure-ethylester **1**^[8] läßt sich mit Chloro(cyclopentadienyl)bis(1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranos-3-*O*-yl)titanat **3**^[7] in einer langsamen Reaktion transmetallisieren. Die anschließende Aldol-Reaktion des Titanenolates **4** gibt *D*-threo- β -Hydroxy- α -amino-säureester **5** mit erstaunlich hoher Stereoselektivität (Schema 1, Tabelle 1). Wie zuvor bei der Allylierung^[7a] und Acetat-Aldol-Reaktion^[7b] erfolgt die Addition bevorzugt an die *re*-Seite der Aldehyde. Im Vergleich zu den unselektiven Reaktionen der Lithiumenolate von *N*-bis-silylierten Glycinestern^[16] ist auch die hohe *syn*-Selektivität dieser Reaktion bemerkenswert. Die Aminosäure-ester **5** können isoliert werden, doch ist es empfehlenswert, sie z. B. als *tert*-Butylcarbamate **6** oder als Formamide **7** zu schützen.

Das bei der Hydrolyse anfallende Titanat **8** kann durch Filtration abgetrennt und in CpTiCl_3 , das Ausgangsmaterial für das Reagens **3**, umgewandelt werden^[7]. Durch Extraktion mit Lösungsmitteln läßt sich auch der chirale Hilfsstoff **9** von den polaren wasserlöslichen Produkten **5** abtrennen.



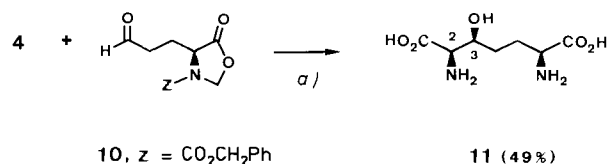
Schema 1. a) Li-Diisopropylamid oder Li-Cyclohexylisopropylamid/THF, -78°C ; b) THF/ Et_2O , 17 h, -78°C ; c) inverse Zugabe, -78°C bis Raumtemperatur (RT), Hydrolyse; d) $\text{Boc}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3/\text{Dioxan}/\text{H}_2\text{O}$, 2.5 h RT; e) HCO_2Et , 5.5 h Rückfluß.

Tabelle 1. *D*-threo- β -Hydroxy- α -amino-säure-Derivate **5**–**7** durch Aldol-Reaktion mit dem Titanenolat **4** (vgl. Schema 1).

R	R'	Prod.	Ausb. [%]	de [%] [a]	ee [%] [a]	$[\alpha]_D$ [°]	(c) in EtOH	Konfig.
Methyl	Boc	6a	53	≥ 98	97	+18.8	(1.4)	[b]
<i>n</i> -Propyl	Boc	6b	66	≥ 98	98	+4.2	(1.0)	[c]
<i>tert</i> -Butyl	Boc	6c	43 [d]	≥ 96	96	+9.8	(0.7)	[e]
Vinyl	Boc	6d	48	≥ 97	97	-25.2	(1.5)	[f]
Isopropenyl	Boc	6e	57	99	98	-12.8	(0.7)	[e]
	CHO	7e	61	99	98 [g]	-14.9	(1.1)	[e]
	H	5e	45	99	98	+2.2	(1.0)	[e]
Phenyl	Boc	6f	60	≥ 96	97	+8.5	(1.1)	[h]
Methoxy-carbonyl	CHO	7g	70	87 [i]	78 [i]	-50.6	(0.8)	[e]
<i>tert</i> -Butoxy-carbonyl [k]	CHO	7h	66	≥ 96 [j]	87 [j]	-20.4	(1.05)	[e]

[a] Bestimmung durch Kapillar-GC (Chirasil-L-Val* [9], 90 – 180°C , 2 K min^{-1}), nach Derivatisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid. Als Referenz diente das Stereoisomerenmischung der unselektiven Reaktion des Li-Enolates **2**. [b] Vergleich mit *D*-Threonin (siehe [a]). [c] Hydrolyse zur freien Aminosäure: $[\alpha]_D = -19.4^\circ$ ($c = 1$, 5 N HCl) [10, 11] ($^1\text{H-NMR}$). [d] 24 h RT für die Aldol-Reaktion. [e] Zuordnung anhand von Analogiebetrachtungen der relativen GC-Retentionszeit [9b] (siehe [a]). [f] Umwandlung in 2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-pentensäure-methylester oder *N*-(2,2-Dimethyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester, Vergleich der Dreh- und $^1\text{H-NMR}$ -Werte mit Literaturdaten [12]. [g] Derivatisierung mit $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$, sonst wie [a]. [h] Hydrolyse zu Phenylserin: $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($c = 0.8$, 6 N HCl) [13, 4b] ($^1\text{H-NMR}$). [i] Gemäß $^1\text{H-NMR}$. [j] Derivatisierung mit *N*-Trimethylsilyl-acetimid-säure-trimethylsilylester, sonst wie [a]. [k] Aldehyd hergestellt durch Ozonolyse ($\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , Me_2S , 0°C –RT, 19 h) von Fumarsäure-di-*tert*-butylester [14] ($K_p = 50^\circ\text{C}/28\text{ mbar}$). Ozonolyse in $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:1 [15] gibt ein anderes Produkt, vermutlich ein (Halb)Acetal.

Der Titankomplex **4** ist somit ein neuartiges, chiral modifiziertes Glycinenolat, welches mit einer Vielfalt von Aldehyden hoch stereoselektiv zu *D*-threo- β -Hydroxy- α -amino-säuren reagiert. Eine etwas geringere Selektivität wurde bisher lediglich mit Glyoxylsäure-methylester (\rightarrow **7g**) beobachtet^[17]. Ein besseres Resultat kann jedoch mit Glyoxylsäure-*tert*-butylester (\rightarrow **7h**) erzielt werden. Vorteile im Vergleich zu anderen Verfahren^[4, 5] sind der leicht zugängliche, käufliche chirale Hilfsstoff, die Rückgewinnbarkeit der Reagentien, die Variationsmöglichkeit der *N*-Schutzgruppe im Produkt sowie die einfache Freisetzung der Aminosäure durch bloße Esterhydrolyse.



Schema 2. a) 1. -78°C bis RT, 2. Aufarbeitung, 3. 5 N HCl , 2 h 100°C .

Die in Schema 2 dargestellte Reaktion von **4** mit dem modifizierten Glutaminsäure-Halbaldehyd **10**^[18] zeigt, daß auch empfindlichere Substrate eingesetzt werden können. Das Produkt, 2,6-Diamino-3-hydroxyheptandisäure **11**, ist ein Bestandteil mikrobieller Zellwände^[19]. Gemäß ^{13}C -NMR-Spektrum ist **11** stereochemisch einheitlich; die (2*R*,3*S*)-Konfiguration wurde in Analogie zu den anderen Beispielen zugeordnet und ist somit nicht streng bewiesen.

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 2.26 mL (13.5 mmol) Cyclohexylisopropylamin in 60 mL wasserfreiem THF werden bei -20°C 7.6 mL (12.2 mmol) 1.6 M Butyllithium in Hexan gegeben (Argon). Nach 20 min wird auf -78°C gekühlt und eine

Lösung von 3.0 g (12.24 mmol) 2,2,5,5-Tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopent-1-yl-essigester **1** [8] in 60 mL THF zugetropft. Nach 1 h gibt man 142 mL (13.5 mmol) einer 0.095 M Lösung von **3** in Ether [7] zu und rührt 17 h bei -78°C . Anschließend wird das Reaktionsgemisch durch eine Stahlkanüle mit Argon-Überdruck in eine auf -78°C gekühlte Lösung des Aldehydes (13.5 mmol) in 15 mL THF transferiert. Nach 17 h bei -78°C läßt man langsam auf Raumtemperatur aufwärmen (ca. 3 h), rührt ca. 2 h (gegebenenfalls länger, vgl. die Reaktion mit Pivalaldehyd (\rightarrow **6c**)) und hydrolysiert mit 1.5 mL Wasser. Nach ca. 2 h wird **8** durch Filtration abgetrennt. Für die Isolierung des Produktes stehen mehrere Varianten zur Wahl:

a) Nach Zugabe von 10proz. NaCl-Lösung kann das Bis(silyl)derivat des Produktes zusammen mit **9** mit Ether extrahiert werden. Ein Teil von **9** läßt sich durch Kristallisation aus Cyclohexan (150 mL) abtrennen. Zur *N*-Desilylierung wird der Rückstand der Mutterlauge 2 h in einer Mischung von 4.5 mL AcOH, 24 mL H_2O und 120 mL THF gerührt. Nach schonendem Eindampfen im Hochvakuum wird der Rückstand entweder direkt chromatographiert (Kieselgel, CH_2Cl_2 :EtOH 9:1, + 1% 25proz. NH_3) (\rightarrow **5**) oder zuerst derivatisiert: 5.3 g (24.5 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, 6.7 g NaHCO_3 in 80 mL Dioxan: H_2O 1:1, 2 h RT (\rightarrow **6**) oder Ameisensäure-ethylester, 5.5 h Erhitzen unter Rückfluß (\rightarrow **7**).

b) Nach der Abtrennung von **8** versetzt man das Filtrat mit 24 mL H_2O und 4.5 mL AcOH und rührt 2 h bei RT. Nach Eindampfen auf ein Drittel des Volumens wird **9** mit dreimal je 150 mL Ether extrahiert. Man wäscht dreimal mit je 100 mL 0.05 N HCl, stellt die Wasserphase auf pH 4 und dampft schonend im Hochvakuum ein. Im weiteren wird nun wie unter a) verfahren.

Eingegangen am 21. Dezember 1988 [Z 3097]

Struktur von Chloro(cyclopentadienyl)bis-(1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranos-3-*O*-yl)titanat, einem neuartigen Titan-Kohlenhydrat-Komplex **

Von Martin Riediker, Andreas Hafner*, Umberto Piantini, Greta Rihs und Antonio Togni*

In den vorhergehenden Arbeiten [1] haben wir gezeigt, daß dem Komplex **1** als Vorläufer für enantioselektive Allyl- und Esterenolat-Additionen an Aldehyde eine besondere Bedeutung zukommt. Dieser neuartige Ti^{IV} -Komplex mit einzählig gebundenen „Zucker-Liganden“ ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Verbindungen [2] und kann als gelbliches, stark hydrolyseempfindliches Pulver isoliert werden [3]. Um den Mechanismus der Chiralitätsübertragung zu erhehlen, wurde die Struktur im Festkörper [4, 5] (Röntgenstrukturanalyse) und in Lösung (NMR-Spektroskopie) bestimmt.

$[\text{TiCp}(\text{OR}^*)_2\text{Cl}]$ **1**

$\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$; $\text{OR}^* = 1,2:5,6\text{-Di-}O\text{-isopropyliden-}\alpha\text{-D-glucufuranos-3-}O\text{-yl}$

Abbildung 1 zeigt die Kristallstruktur von **1**; in Tabelle 1 sind die aussagekräftigsten Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel aufgeführt.

Der Komplex **1** liegt monomer vor. Die Koordinationsgeometrie am Titan läßt sich am besten mit der „dreibeinigen Klavierstuhl“-Anordnung beschreiben. Zusätzliche Ti-O-Wechselwirkungen können ausgeschlossen werden, da der kürzeste nichtbindende Ti-O-Abstand (Ti1-O38) 414 pm beträgt. Die Ti-O-Bindungslängen von 180.9(8) und 178.6(8) pm sind ungefähr 5 pm kürzer als in **2** (185.5(2) pm) [7] bzw. 10 pm kürzer als in **3** (190.3(2) pm) [8], aber ca. 5 pm länger als in **4** (175.0(2) pm) [7]. Die Ti-O-C-Bindungswinkel

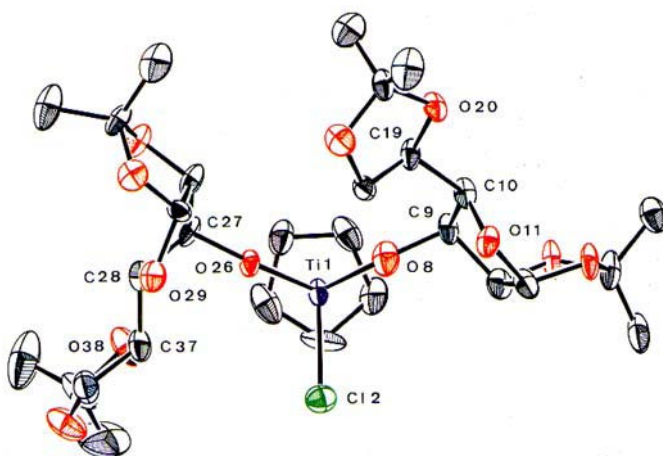


Abb. 1. ORTEP-Darstellung von **1**. Projektion entlang der $\text{Cp}_{\text{Zentrum}}\text{-Ti}$ -Achse (Vibrationsellipsoide mit 20% Wahrscheinlichkeit).

- [1] a) G. C. Barrett (Hrsg.): *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London 1985; b) *Amino Acids, Pept. Proteins* (Specialist Periodical Reports) Vol. 1–19 (1969–1987); c) I. Wagner, H. Musso, *Angew. Chem.* 95 (1983) 827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 816; d) E. A. Bell, *Endeavour* 4 (1980) 102; e) G. Nass, K. Poralla, H. Zähler, *Naturwissenschaften* 58 (1971) 603.
- [2] a) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 999; b) K. A. Kochetkov, V. M. Belikov, *Russ. Chem. Rev.* 56 (1987) 1045; c) α -Amino Acid Synthesis, Tetrahedron Symposia in Print No. 33, *Tetrahedron* 44 (1988) 5253–5605.
- [3] a) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* 109 (1983) 65; b) D. Seebach, D. D. Miller, S. Müller, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 949; c) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 1547.
- [4] a) U. Schöllkopf, J. Bardenhagen, *Liebigs Ann. Chem.* 1987, 393; b) D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 237; c) D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *ibid.* 71 (1988) 1303; d) Y. N. Belokon', A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchkov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsyryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4252; e) T. Owa, M. Otsuka, M. Ohno, *Chem. Lett.* 1988, 83; f) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6757; g) *ibid.* 109 (1987) 7151; h) H. Kuzuhara, N. Watanabe, M. Ando, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 95.
- [5] a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6405; b) *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6215.
- [6] M. Riediker, R. W. Lang, R. Duthaler, P. Herold, K. Oertle, G. Bold, *Eur. Pat.-Ann.* 0254685 (27. Jan. 1988), Ciba-Geigy AG.
- [7] a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* 101 (1989) 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) Nr. 4; b) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *ibid.* 101 (1989) 490 bzw. 28 (1989) Nr. 4.
- [8] S. Djuric, J. Venit, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1787.
- [9] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363; b) E. Bayer, *Z. Naturforsch. B38* (1983) 1281.
- [10] T. T. Otani, M. R. Briley, *J. Pharm. Sci.* 65 (1976) 534.
- [11] Y. Ariyoshi, N. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 3435.
- [12] Y. Ohfuné, H. Nishio, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4133.
- [13] K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 2111.
- [14] J. Blake, J. R. Trotter, G. J. Juhasz, W. Bonthron, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 4061.
- [15] A. Vasella, R. Voefray, J. Pless, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1241.
- [16] K. Rühlmann, G. Kuhrt, *Angew. Chem.* 80 (1968) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 809.
- [17] Nach der Methode von Hayashi et al. [5] wird mit Glyoxylsäure-methylester als Substrat ein praktisch racemisches Diastereomergemisch gebildet; A. Togni, Ciba-Geigy AG Basel, unveröffentlichte Resultate.
- [18] B. H. Lee, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 927.
- [19] a) H. R. Perkins, *Biochem. J.* 115 (1969) 797; b) I. Kawamoto, T. Oka, T. Nara, *J. Bacteriol.* 146 (1981) 527.

[*] Dr. A. Hafner, Dr. A. Togni, Dr. M. Riediker [†], Dipl.-Chem. G. Rihs
Zentrale Forschungslaboratorien und Physik, Ciba-Geigy AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)

Dr. U. Piantini
Organisch-chemisches Institut der Universität
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich (Schweiz)

[†] Derzeitige Adresse:
Research Laboratories, Plastics Division, Ciba-Geigy Corporation
Ardsley, NY 10502 (USA)

[**] Enantioselektive Synthesen mit Titan-Kohlenhydrat-Komplexen, 4. Mitteilung. – 3. Mitteilung: [1 c].