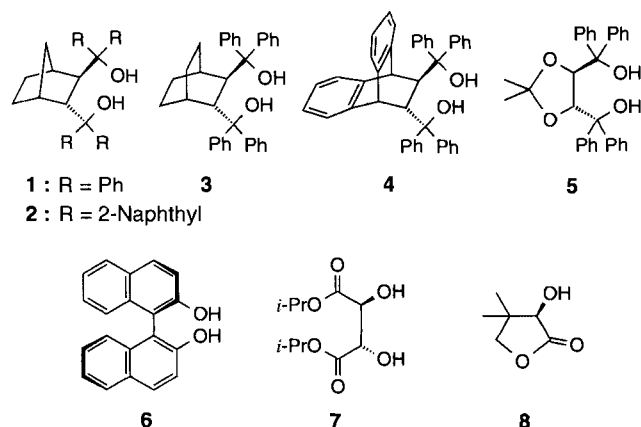


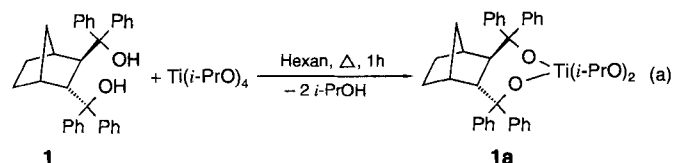
Chirale Titanalkoxide als Katalysatoren zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen mit Boranen**

Guido Giffels, Claus Dreisbach, Udo Kragl, Michael Weigerding, Herbert Waldmann und Christian Wandrey*

Die asymmetrische Katalyse hat in den letzten fünfzehn Jahren stark an Bedeutung gewonnen^[1]. Chirale Titanalkoxide haben sich dabei als sehr vielseitige Werkzeuge erwiesen und wurden unter anderem erfolgreich in der enantioselektiven Epoxydierung von Allylalkoholen^[2], in asymmetrischen Diels-Alder- und En-Reaktionen, Cyanhydrinsynthesen, Aldol-Reaktionen^[3] sowie bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde^[4] eingesetzt. Wir haben kürzlich die bicyclischen Diole **1** und **3** als neue Liganden in der letztgenannten Reaktion vorgestellt^[5]. Nun interessierte uns, inwieweit auch eine enantioselektive Titanat-katalysierte Übertragung eines Hydrids auf eine Ketocarboxylfunktion möglich ist.



Katalytische Reduktionen mit borhaltigen Lewis-Säuren sind gut untersucht^[6, 7], Titan(IV)-alkoxid-katalysierte Reduktionen hingegen unbekannt^[8]. Wir konnten nun zeigen, daß eine derartige Reduktion unter Einsatz von Boranen als Reduktionsmittel mit guten Enantiomerenüberschüssen möglich ist. Mehrere chirale Diole, **1–7** und (D)-Pantholacton **8**, wurden als Ti-Liganden eingesetzt. Die besten Ergebnisse wurden mit den TADDOL-analogen Liganden **1–4**, insbesondere mit **1** und **3**, und dem TADDOL **5** erzielt^[9]. Die entsprechenden Titanalkoxide **1a–8a** wurden in situ aus 1.15 Äquivalenten des Liganden und 1.0 Äquivalenten Titan-tetraisopropoxid in *n*-Hexan durch azeotrope Entfernung des Isopropylalkohols erzeugt [Gl. (a)]. Als



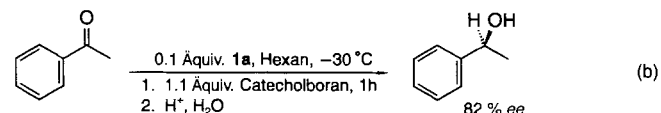
[*] Prof. C. Wandrey, Dipl.-Chem. G. Giffels, Dr. C. Dreisbach, Dr. U. Kragl
Institut für Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich GmbH
D-52425 Jülich
Telefax: Int. + 2461/61-3870
E-mail: u.kragl@kfa-juelich.de

Dipl.-Chem. M. Weigerding, Prof. H. Waldmann
Institut für Organische Chemie der Universität
D-76128 Karlsruhe

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Reduktionsmittel wurden die Addukte Boran-Tetrahydrofuran (1 M in THF) und Boran-Dimethylsulfid sowie 1,3,2-Benzodioxaborol („Catecholboran“) verwendet.

Zunächst untersuchten wir die Reduktion von Acetophenon zu 1-Phenylethanol [Gl. (b)]. Die Resultate sind in Tabelle 1



zusammengefaßt. Die besten Ergebnisse wurden mit **1** oder **3** als Ligand, Catecholboran als Reduktionsmittel und *n*-Hexan als Lösungsmittel erzielt. Hier waren bis hinunter zu Katalysatorkonzentrationen von 2.5 Mol-% die Enantioselektivitäten annähernd gleichbleibend hoch.

Tabelle 1. Enantioselektive Reduktion von Acetophenon mit Catecholboran in Gegenwart chiraler Titanalkoxid-Katalysatoren (10 Mol-%), soweit nicht anders angegeben.

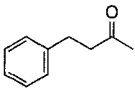
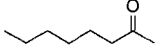


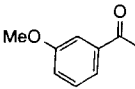
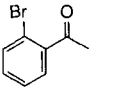
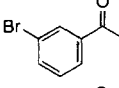
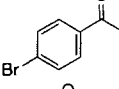

Katalysator	Lösungsmittel	(S)/(R)	Umsatz [%] (Reaktionszeit)
1a [a]	<i>n</i> -Hexan	59:41	100 (1 h)
1a [b]	<i>n</i> -Hexan	39:61	100 (1 h)
1a	<i>n</i> -Hexan	91: 9	100 (1 h)
1a [c]	<i>n</i> -Hexan	90:10	77 (1 h)
			> 95 (15 h)
1a [d]	<i>n</i> -Hexan	50:50	5 (15 h)
1a	THF	86:14	95 (1 h)
1a	<i>n</i> -Hexan/THF 9/1	55:45	90 (1 h)
1a	CCl ₄	84:16	85 (15 h)
2a	<i>n</i> -Hexan	85:15	85 (0.5 h)
3a	<i>n</i> -Hexan	92: 8	90 (1 h)
4a	<i>n</i> -Hexan	88:12	83 (1 h)
5a	<i>n</i> -Hexan	79:21	100 (1 h)
6a	Toluol	60:40	77 (15 h)
7a	<i>n</i> -Hexan	55:45	86 (15 h)
8a	<i>n</i> -Hexan	36:64	10 (15 h)

[a] BH₃-THF (1 M) als Reduktionsmittel. [b] BH₃-SMe₂ als Reduktionsmittel. [c] 2.5 Mol-%. [d] Kontrollversuch ohne Titan-tetraisopropoxid.

Ein Überschuß an Titan-tetraisopropoxid gegenüber dem Liganden verringert den erreichbaren Enantiomerenüberschuß. Der Grund dafür ist, daß das achirale Alkoxid die Reduktion ebenso katalysiert wie der Chelatkomplex. Wir gehen davon aus, daß als Reduktionsprodukt direkt der Borsäureester von Phenylethanol entsteht; daher wird Titan-tetraisopropoxid auch nicht im Überschuß benötigt, um das chirale Alkoxid im Katalysezyklus zu regenerieren, wie etwa bei der Addition von Diethylzink an Aldehyde^[10]. Ohne Katalysator findet kaum eine Reduktion statt; bei Verwendung von 0.1 Äquiv. **1a** (bezogen auf das Keton) und 1.1 Äquiv. Catecholboran hingegen wird eine Vielzahl von Ketonen innerhalb einer Stunde mit guter Enantioselektivität quantitativ reduziert, wie in Tabelle 2 angegeben ist.

Eine Reduktion des Titanats tritt mit Catecholboran nicht auf. Es gibt auch keinerlei Anzeichen dafür, daß die Reaktion über eine niedervalente Titanspezies verläuft. Bei der Zugabe von BH₃-THF zu einer Lösung von **1a** in *n*-Hexan beobachtet man erst nach über einer halben Stunde eine schwache Violett-färbung der sonst farblosen Reaktionslösung, die auf Titan(III) hindeutet. In Gegenwart eines Ketons bleibt sie jedoch aus. Im

Tabelle 2. Ergebnisse der Reduktion unterschiedlicher Ketone mit 0.1 Äquiv. **1a** als Katalysator und 1.1 Äquiv. Catecholboran jeweils nach 1 h Reaktionszeit.

Keton	(S)/(R)	Umsatz [%]
	65:35	100
	67:33	100
	79:21	100
	80:20	100
	85:15	100
	74:26	100
	88:12	95
	91: 9	95
	91: 9	100

Überschuß zugegebenes $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ hingegen führt zur Bildung eines Titaniederschlags.

Um auszuschließen, daß die asymmetrische Induktion auf einer Wechselwirkung von eventuell im Überschuß vorhandenem Liganden mit dem eingesetzten Boran beruht, wurden Kontrollexperimente mit Ligand, aber ohne Titanatetraisopropoxid durchgeführt. Die Reduktion verlief bei diesen Experimenten deutlich langsamer und ergab nur racemisches Produkt (siehe Tabelle 1).

Über den Mechanismus der Reaktion läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur spekulieren. Eine Betrachtung des Systems Titanat-Acetophenon-Catecholboran nach dem sterischen Modell von Seebach et al. für die Titanat-katalysierte Addition von Diethylzink an Benzaldehyd^[11] kann die beobachteten Produktkonfigurationen nicht erklären. Mit Catecholboran und $\text{BH}_3\text{-THF}$ beobachtet man einen *Re*-Angriff des Nucleophils auf die Carbonylgruppe wie beispielsweise bei der Reduktion von Ketonen mit $\text{AlH}_3\text{-TADDOLaten}$ ^[10] oder der Addition von primären Grignard-Reagentien an Ketone in Gegenwart von Mg-TADDOLat ^[12]. Setzt man dagegen $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ein, kehrt sich die Enantioselektivität überraschenderweise um (siehe Tabelle 1). Die Reaktion zeigt auch, ähnlich wie die Grignard-Addition^[12], eine starke Lösungsmittelabhängigkeit.

Mit der hier vorgestellten Reaktion wird erstmals die asymmetrische Reduktion einer Carbonylgruppe mit einfach verfügbaren achiralen Boranen beschrieben, bei der chirale Titanate als Katalysatoren dienen. Die Vielfalt der einsetzbaren Liganden läßt dabei noch Spielraum für eine weitere Optimierung der Enantiomerenüberschüsse.

Experimentelles

320 mg **1** (0.69 mmol) oder eine entsprechende Menge eines der anderen chiralen Liganden **2–8** wurden in 250 mL absolutem *n*-Hexan unter Schutzgas mit 175 µL Titanatetraisopropoxid (0.6 mmol) versetzt und 1–2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurden ca. 25 mL Lösungsmittel abdestilliert. Zu der Katalysatorlösung wurden bei -30°C nacheinander 700 µL Acetophenon (6 mmol) und 700 µL Catecholboran (6.6 mmol) gegeben. Nach einer Stunde (Umsatz > 95% laut GC) wurden 50 mL 1 M HCl zugegeben und mit Ethylacetat ausgeschüttelt (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M NaOH gewaschen (3×50 mL), über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan) ergab 560 mg (*S*)-1-Phenylethanol (78%) in einer Reinheit von > 99% und mit 82% ee laut GC an einer permethylierten β -Cyclodextrin-Phase [2α]_B⁵ = -38.5 ($c = 1$ in Toluol).

Eingegangen am 24. April,
ergänzte Fassung am 3. Juni 1995 [Z 7924]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Chirale Hilfsstoffe · Katalyse · Reduktionen

- [1] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, 1993.
- [2] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [3] K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1–11 (Übersichtsartikel).
- [4] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 100–101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99–101.
- [5] C. Dreisbach, U. Kragl, C. Wandrey, *Synthesis*, **1994**, 911–912; H. Waldmann, M. Weigerding, C. Dreisbach, C. Wandrey, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2111–2116.
- [6] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [7] C. Bolm, M. Felder, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6041–6044.
- [8] Die von Buchwald et al. vorgestellte Hydrosilylierung von Ketonen mit einem Titanocen-katalysator (M. B. Carter, B. Schiott, A. Gutiérrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667–11670) verläuft über eine niedervalente Titanspezies.
- [9] TADDOLe: Tetraaryldioxolandimethanole; siehe beispielsweise A. K. Beck, B. Bastani, D. A. Plattner, W. Petter, D. Seebach, H. Braunschweiger, P. Gysi, L. La Vecchia, *Chimia* **1991**, *45*, 238–244.
- [10] D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, W. Petter, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171–2209.
- [11] Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Bohác, C. Ganter, R. E. Gawley, F. M. N. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071–2110.
- [12] B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117–6128.

[$\text{Pb}_{18}\text{I}_{44}$]⁸⁻ – ein Iodoplumbat ungewöhnlicher Struktur**

Harald Krautscheid* und Frieder Vielsack

Mehrkernige Komplexe unterschiedlichster Zusammensetzung werden seit einigen Jahren in zunehmendem Maße synthetisiert und charakterisiert. Diese Verbindungen können als Zwischenstufen beim Übergang vom einkernigen Komplex zum binären Festkörper betrachtet werden und geben möglicherweise einen Einblick in molekulare Abläufe bei der Bildung von Niederschlägen der entsprechenden schwerlöslichen binären Phase aus der Lösung. So bilden die schwereren Elemente der 5. Hauptgruppe anionische Halogenokomplexe sowohl mit diskreten als auch mit polymeren Anionen mit einer erstaunlichen Vielfalt an Strukturen^[1].

Bei der Synthese von Iodobismutatkomplexen bestimmt neben Pb verwendetem Lösungsmittel und stöchiometrischem Ver-

[*] Dr. H. Krautscheid, F. Vielsack
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Engesserstraße, Geb.-Nr. 30.45, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/661921

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. Dr. D. Fenske für Unterstützung.