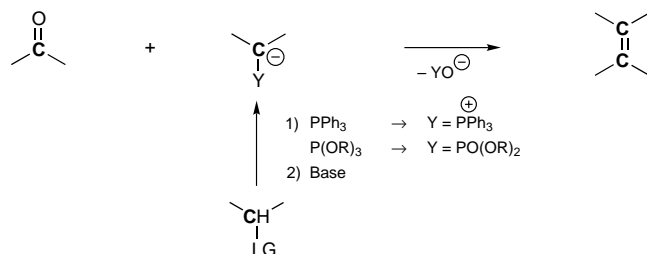


Dithioacetale als Einstieg in die Titan-Alkyliden-Chemie – eine neue effiziente Carbonylolefinierungsreaktion

Bernhard Breit*

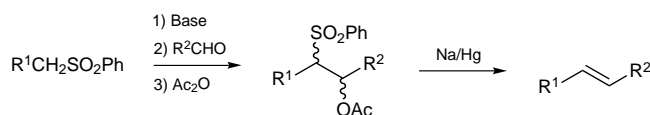
Zu den wertvollsten, gerüstaufbauenden Reaktionen der organischen Synthese zählen solche, die eine Verknüpfung zweier beliebig komplexer Molekülhälften im Zuge einer konvergenten Synthesestrategie ermöglichen. Besonders bewährt haben sich hier Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Doppelbindungen, wie etwa die Wittig-Reaktion sowie deren Variante nach Horner, Wadsworth und Emmons (im folgenden als Wittig-Typ-Reaktionen bezeichnet).^[1] Entscheidend für die Leistungsfähigkeit dieser Methoden ist die einfache präparative Zugänglichkeit der beiden Einzelkomponenten – einer Carbonylverbindung sowie des Wittig-Typ-Reagens, das beispielsweise durch die Umsetzung eines Alkylhalogenids mit Phosphanen oder Phosphiten und anschließende Deprotonierung zugänglich ist (Schema 1). Nur ein solch einfacher



Schema 1. Schematische Darstellung der Wittig- und der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. LG = Abgangsgruppe.

und zugleich genereller Zugang erlaubt es dem Synthetiker, zwei beliebig komplexe Einzelbausteine auf einer späten Stufe als Carbonyl- und Wittig-Reagens-Komponente zu funktionalisieren, um diese anschließend in einer inter- oder auch intramolekularen Olefinierungsreaktion zu koppeln.

Dennoch haben auch die Wittig-Typ-Reaktionen ihre Schwächen. Eine davon ist die *cis*-Selektivität beim Einsatz nichtstabilisierter Ylide unter salzfreien Reaktionsbedingungen. Erfreulicherweise werden die Wittig-Typ-Reaktionen an dieser Stelle durch die Julia-Lythgoe-Olefinierung (Schema 2) als einer generellen Methode zur Herstellung *trans*-



Schema 2. Stereoselektive Synthese von disubstituierten *trans*-Olefinen nach Julia und Lythgoe.

disubstituierter Olefine ergänzt.^[2, 3] Auch die zur Julia-Lythgoe-Olefinierung benötigten Einzelkomponenten – Carbonylkomponente und Sulfoneinheit – erfüllen das Kriterium der einfachen präparativen Zugänglichkeit und bieten damit die Möglichkeit der entsprechenden Funktionalisierung auf einer späten Synthesestufe.

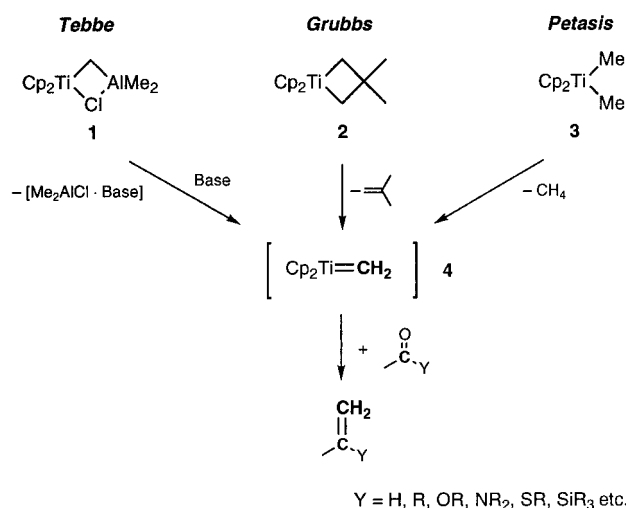
Ebenfalls von Nachteil bei den Wittig-Typ-Reaktionen ist die Einschränkung auf Aldehyde und Ketone als Carbonylkomponente, Carbonsäurederivate sind diesbezüglich in der Regel inert. Des weiteren ist sowohl den Wittig-Typ-Reaktionen als auch der Julia-Lythgoe-Olefinierung ein mehr oder weniger basisches Reaktionsmedium gemeinsam. Gerade aber bei Einsatz einer leicht enolisierbaren Carbonylverbindung kann dies zu unerwünschten Nebenreaktionen wie etwa zur Eliminierung oder zur Racemisierung benachbarter Stereozentren etc. führen. Auch die Olefinierung sterisch belasteter Carbonylsubstrate markiert eine der Grenzen der Wittig-Reaktion.

Seit langem werden daher erhebliche Anstrengungen unternommen, um mit verbesserten Olefinierungsreagentien diese Schwachstellen der Wittig-Typ-Reaktionen sowie der Julia-Lythgoe-Olefinierung zu umgehen. Ein entscheidender Fortschritt gelang hier Tebbe bereits 1978, der die Nützlichkeit des Titan-Aluminium-Komplexes **1** zur Carbonylmethylierung erkannte.^[4] Neben dem Tebbe-Reagens **1** stehen dem Synthetiker heutzutage das Titanacyclobutan **2** von Grubbs^[5] sowie das Petasis-Reagens **3**^[6] zur effizienten Methylierung von Carbonylverbindungen zur Verfügung (Schema 3). Diese Reagentien sind unter neutralen bis Lewis-aciden Bedingungen reaktiv, so daß damit auch leicht enolisierbare Carbonylverbindungen ohne Nebenreaktionen für die Methylierung zugänglich wurden. Ein weiterer Vorteil besteht in der glatten Methylierung von Carbonsäurederivaten unter Bildung von präparativ wertvollen Enolethern, Enaminen etc.^[7]

Als plausible Zwischenstufe dieser Olefinierungen formuliert man die Titan-Methylen-Spezies **4**. Diese entsteht aus **1**

[*] Dr. B. Breit

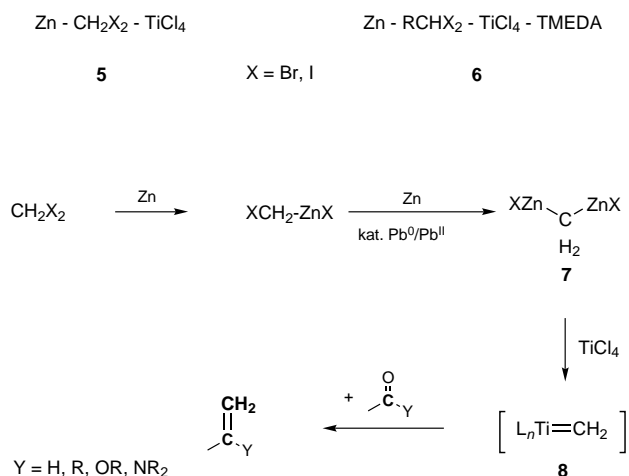
Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-35043 Marburg
 Telefax: Int. +6421/28-8917
 E-mail: breit@ps1515.chemie.uni-marburg.de



Schema 3. Carbonyl-Methylenierung mit der Titan-Methylen-Spezies **4**, die aus dem Tebbe-, Grubbs- oder Petasis-Reagens (**1–3**) hergestellt wurde.

durch Abspaltung von AlMe_2Cl mit einer Lewis-Base, aus **2** durch Fragmentierung unter Abspaltung von Isobuten sowie aus **3** durch α -Eliminierung und Methan-Freisetzung. Keiner dieser drei Zugangswege zu Titan-Carben-Komplexen vom Typ **4** erwies sich bisher als allgemeingültig, so daß sich der Nutzen dieser Reagentien für die Synthese im wesentlichen auf die Übertragung einer Methyleneinheit beschränkt.^[8] Aus Sicht der Synthese wünschenswert wäre jedoch ein allgemeiner und einfacher Zugang zu substituierten Titan-Alkyliden-Spezies und deren Nutzung in Carbonylolefinierungen.

Ein erster Fortschritt ergab sich hier aus den Arbeiten von Takai und Lombardo, die einen In-situ-Einstieg in die Titan-Alkyliden-Chemie ausgehend von den Reagenzkombinationen **5** und **6** entwickelten (Schema 4).^[9] Diese Reaktionen

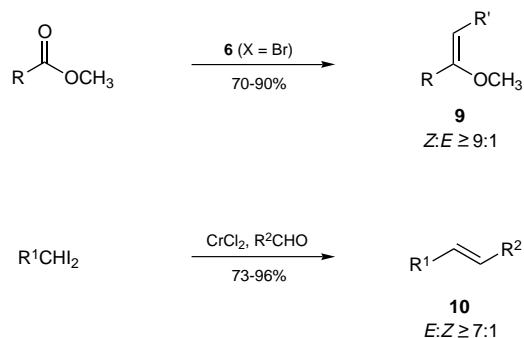


Schema 4. Takai-Lombardo-Reagentien. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin.

verlaufen über eine *gem*-Dizinkverbindung **7** (deren Bildung durch Spuren von Blei oder Blei(II)-Salzen katalysiert wird), die anschließend mit TiCl_4 zu einer bislang nicht näher charakterisierten Titan-Alkyliden-Spezies **8** – dem eigentli-

chen Olefinierungsreagens – transmetalliert wird.^[10] Diese in situ hergestellten Reagentien weisen ähnliche Chemoselektivitäten auf wie die strukturell definierten Methylenierungsreagentien **1–3**.

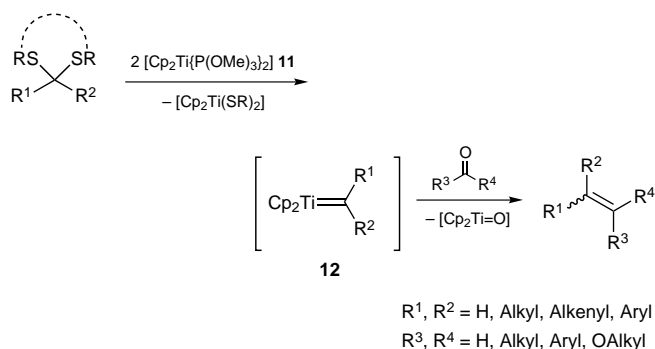
Der Vorteil der Takai-Lombardo-Reagentien besteht in der Möglichkeit, neben einer Methyleneinheit auch substituierte Alkylidenbausteine zu übertragen. So gelingt mit dem Olefinierungsreagens **6** eine generelle Alkylidenierung von Carbonsäureestern.^[11] Dabei werden (*Z*)-Enolether **9** mit hoher Stereoselektivität erhalten (Schema 5). Eine Variante



Schema 5. Allgemeine Alkylidenierung von Estern **9** sowie Synthese von disubstituierten (*E*)-Alkenen **10** ausgehend von Aldehyden mit Chrom(II)-Reagentien nach Takai und Utimoto.

dieser Reaktion wurde 1986 von Takai und Utimoto entwickelt, bei der substituierte geminale Dihalogenalkane Chromdichlorid-vermittelt an Aldehyde addiert werden unter stereoselektiver Bildung der entsprechenden *trans*-Olefine **10**.^[12] Entscheidender Nachteil dieser Methoden ist jedoch der recht schwierige Zugang zur entsprechenden, substituierten Dihalogogenmethanverbindung, was einer breiten Anwendung in der Synthese im Wege steht.

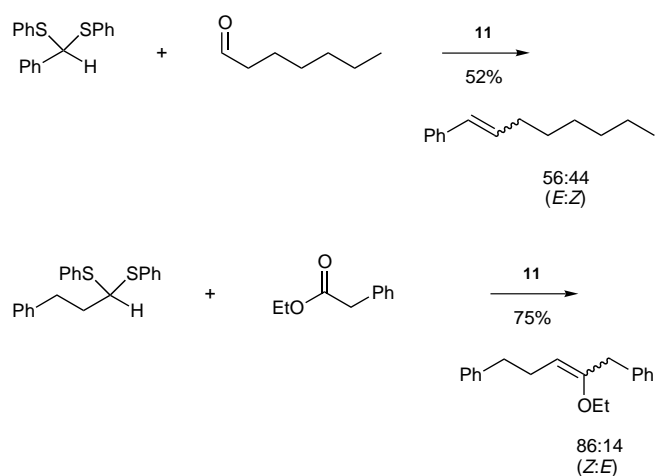
Die Lösung dieses Problems gelang jetzt Takeda et al., die kürzlich über die Desulfurierung von Dithioacetalen als einem generellen und einfachen Einstieg in die Titan-Alkyliden-Chemie berichteten.^[13] Dithioacetale, die leicht aus Carbonylverbindungen erhältlich sind, werden dabei mit der dafür eigens entwickelten Titanocenquelle $[\text{Cp}_2\text{Ti}\{\text{P}(\text{OEt})_3\}_2]$ **11** umgesetzt, wobei unter Desulfurierung vermutlich die entsprechenden Titan-Alkyliden-Spezies **12** gebildet werden (Schema 6). Die für die Synthese bedeutendste



Schema 6. Carbonylolefinierung mit aus Dithioacetalen hergestellten Titan-Alkyliden-Spezies **12** nach Takeda et al.

Folgereaktion dieser Spezies ist die Carbonyl-olefinierung, die glatt mit Aldehyden, Ketonen und Estern gelingt. Damit weisen die so erhaltenen Intermediate ein Chemoselektivitätsspektrum auf, das denen der Titan-Reagentien **1–3**, **5** und **6** analog ist. Bezüglich der Strukturen der einsetzbaren Dithioacetale konnten bislang keine Einschränkungen festgestellt werden, d. h. auch 1-substituierte Dithioacetale mit β -Wasserstoffatomen werden umgesetzt. Inwiefern funktionelle Gruppen toleriert werden, ist bisher allerdings noch unklar.

Ein offensichtlicher Schwachpunkt ist jedoch die bislang unzufriedenstellende Stereoselektivität bei der Olefinierung von Aldehyden. Doch läßt sich leicht vorstellen, daß durch Modifikation der Mikroumgebung am reaktiven Titanzentrum hier noch Verbesserungen erreichbar sein sollten. Bessere Selektivitäten werden bei der Olefinierung von Carbonsäureestern erzielt (Schema 7).

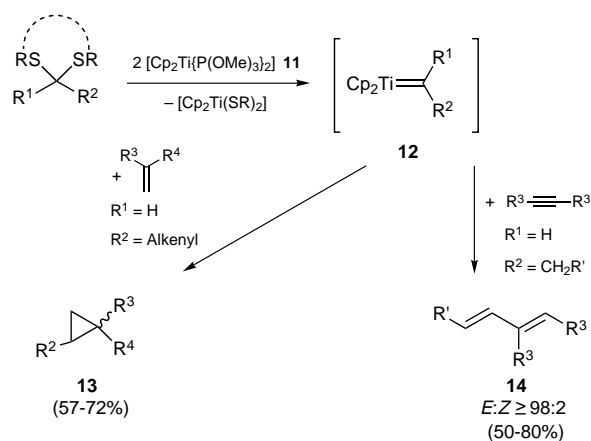


Schema 7. Stereoselektivität der Takeda-Olefinierung.

Die gute Zugänglichkeit von Dithioacetalen ermöglicht es prinzipiell wie bei Wittig-Typ-Reaktionen zwei beliebig komplexe Fragmente auf einer späten Stufe mit dem Titan-reagens **11** zum Olefin zu kuppeln. Damit ist diese Olefinierung potentiell gleichwertig zu den Wittig-Typ-Reaktionen. Sie weist zusätzlich alle zuvor bereits erwähnten Vorteile der im Lewis-aciden Medium ablaufenden Titan-vermittelten Methoden auf.

Interessanterweise ist die Folgechemie der aus Dithioacetalen erhaltenen Titan-Alkyliden-Spezies **12** keinesfalls auf die Carbonyl-olefinierung beschränkt. Stellt man die Carbenkomplexe in Gegenwart von Olefinen her, so werden diese glatt cyclopropaniert (Schema 8; \rightarrow **13**).^[14] Weiterhin liefert die Reaktion mit symmetrisch disubstituierten Acetylenen bei Verwendung von Dithioacetalen mit α -ständiger Methylen-einheit stereoselektiv die entsprechenden, trisubstituierten 1,3-Diene **14**.^[15]

Dithioacetale haben sich bereits in anderer Funktion als außerordentlich nützlich für die organische Synthese bewährt, z. B. als Carbonylschutzgruppe, die orthogonal zu *O,O*-Acetalen eingesetzt werden kann.^[16] Gleichzeitig gelingt mit ihrer Einführung eine Umpolung der Carbonylreaktivität (Dithian-Methode nach Seebach),^[17] d. h. über Deprotonie-



Schema 8. Reaktionen der aus Dithioacetalen hergestellten Titan-Alkyliden-Spezies **12** mit Olefinen und Acetylenen.

rungs-Alkylierungs-Sequenzen ließe sich beispielsweise jedes beliebig komplexe Dithioacetal herstellen. Dieser ohnehin bemerkenswerte Multifunktionscharakter der Dithioacetal-einheit wird jetzt durch die Arbeiten von Takeda et al. hinsichtlich der spezifischen Bildung von Titan-Alkyliden-Spezies erweitert. Die Auslotung der Folgechemie dieser Spezies steht zwar erst am Anfang, doch konnte bereits mit der intermolekularen Carbonyl-olefinierung ein erster Vorgeschmack auf die zu erwartenden Synthesemöglichkeiten gegeben werden. Diese Olefinierungsvariante hat vermutlich das Potential, neben den Wittig-Typ-Reaktionen und der Julia-Lythgoe-Olefinierung zu einer weiteren generell anwendbaren Olefinierungsreaktion unter Lewis-aciden Bedingungen zu werden.

Stichwörter: Alkylidenkomplexe • Olefinierungen • Synthesemethoden • Titan

- [1] a) A. Maercker, *Org. React.* **1965**, *14*, 270–490; b) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1–30; c) W. S. Wadsworth, Jr., *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253; d) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927. Zum Einsatz der Wittig-Reaktion in der Synthese komplexer Naturstoffe siehe e) H. J. Bestmann, O. Vostrowsky, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 85–163; f) K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.
- [2] S. E. Kelly in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 792 ff.
- [3] Die Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion ermöglicht zwar die Herstellung von *trans*-Olefinen aus nicht stabilisierten Yliden, dennoch hat sich für dieses Syntheseproblem heutzutage die Julia-Lythgoe-Olefinierung als Methode der Wahl durchgesetzt. a) M. Schlosser, K.-F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1–35; b) M. Schlosser, K.-F. Christmann, A. Piskala, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2814–2820.
- [4] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; b) S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270–3272; c) S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina, R. D. Pine, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212–1216.
- [5] a) T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876–6878; b) K. A. Brown-Wensley, S. L. Buchwald, L. Cannizzo, L. Clawson, S. Ho, D. Meinhardt, J. R. Stille, D. Straus, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733–1744.

- [6] N. A. Petasis, S.-P. Lu, E. I. Bzowej, D.-K. Fu, J. P. Staszewski, I. Akritopoulou-Zanze, M. A. Patane, Y.-H. Hu, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 667–670.
- [7] Übersicht: S. H. Pine, *Org. React.* **1993**, 43, 1–91.
- [8] Über die Olefinierung von Carbonylverbindungen unter Verwendung von Dibenzyl-, Bis[(trimethylsilyl)methyl]- und Dicyclopropyltitanocenonen wurde berichtet: a) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1327–1330; b) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Synlett* **1992**, 665–667; c) N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 943–946; d) N. A. Petasis, J. P. Staszewski, D.-K. Fu, *ibid.* **1995**, 36, 3619–3622.
- [9] a) K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417–2420; b) L. Lombardo, *ibid.* **1982**, 23, 4293–4296; c) *Org. Synth.* **1987**, 65, 81–87; J. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5579–5580; e) T. Okazoe, J. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *ibid.* **1985**, 26, 5581–5584; f) K. Takai, O. Fujimura, Y. Kataoka, K. Utimoto, *ibid.* **1989**, 30, 211–214.
- [10] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2668–2670.
- [11] a) T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410–4412; b) K. Takai, Y. Kataoka, T. Okazoe, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1065–1068.
- [12] a) T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 951–953; b) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *ibid.* **1986**, 108, 7408–7410; c) K. Takai, Y. Kataoka, T. Okazoe, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1443–1446.
- [13] Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127–1128.
- [14] Y. Horikawa, T. Nomura, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3678–3682.
- [15] T. Takeda, H. Shimokawa, Y. Miyachi, T. Fujiwara, *Chem. Commun.* **1997**, 1055–1056.
- [16] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**, S. 171–178.
- [17] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 690–700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 639–649; b) B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357–402; c) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239–258; d) P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7643–7677.

Die direkte Bestimmung von Diederwinkeln mit hochauflösender NMR-Spektroskopie

Marcel J. J. Blommers* und Wolfgang Jahnke

Seit der Entdeckung des Kern-Overhauser-Effektes (NOE)^[1] und der skalaren Kopplungskonstanten^[2] vor Jahrzehnten hängt die Berechnung der Strukturen von Biomolekülen aus NMR-Daten weitgehend von der Messung dieser beiden Parameter ab.^[3] Es war daher auch für viele Experten überraschend, daß nun ein weiterer Parameter zur Strukturbestimmung definiert werden konnte: Die Gruppe von Griesinger an der Universität Frankfurt berichtete kürzlich über eine neue NMR-Methode, mit der Winkel zwischen Bindungsvektoren direkt gemessen werden können.^[4] Der neue Parameter ist bei isotonenangereicherten Molekülen weithin anwendbar und sicherlich ein Meilenstein auf dem Weg zu neuen Experimenten zur Bestimmung der Strukturen von Biomolekülen durch NMR-Spektroskopie. Diese Experimente werden dazu beitragen, daß die Auflösung von aus NMR-Spektren abgeleiteten Strukturen entscheidend verbessert werden kann, und sie könnten neue Informationen über die Moleküldynamik liefern.

Der neue Parameter ist die kreuzkorrelierte dipolare Relaxation (CCDR), die in vereinfachter Form leicht erklärt werden kann. Alle Kohärenzen zwischen Kernspins, die die NMR-Signale verursachen, relaxieren mit charakteristischen Geschwindigkeiten und verschwinden schließlich. Die dipolare Relaxation eines Spins wird durch das fluktuierende magnetische Feld von benachbarten Spins verursacht. Kreuzkorrelierte dipolare Relaxation zeigt an, daß ein dipolar

koppelndes Spinpaar nicht isoliert ist, sondern das fluktuierende magnetische Feld anderer Spinpaare wahrnimmt, das seine Relaxationsgeschwindigkeit beeinflusst. Die dipolare Wechselwirkung zwischen diesen magnetischen Momenten hängt vom Winkel zwischen den Dipolvektoren ab [Gl. (1)], wobei k gemäß Gleichung (2) definiert ist.^[5] θ ist der Winkel

$$\text{CCDR}_{ijkl} = k(3\cos^2\theta - 1) \quad (1)$$

$$k = \frac{2}{5} \frac{\gamma_i \gamma_j}{r_{ij}^3} \frac{\gamma_k \gamma_l}{r_{kl}^3} \left[\frac{\hbar \mu_0}{4\pi} \right]^2 \tau_c \quad (2)$$

zwischen den Vektoren, die die Kerne i und j bzw. k und l verbinden (Abb. 1), r der Abstand der Kerne voneinander

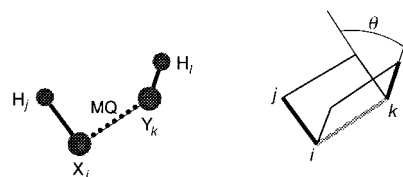


Abb. 1. Schematische Darstellung eines Paares von Bindungsvektoren. Die Relaxationsgeschwindigkeit der Multiquantenkohärenz (MQ) hängt vom Winkel θ zwischen den Bindungsvektoren ab.

und τ_c die Korrelationszeit der Rotation, die unabhängig gemessen werden kann. Alle anderen Faktoren sind Konstanten. Der Winkel θ zwischen den Bindungsvektoren ist also die einzige Unbekannte in Gleichung (1) und kann somit einfach und mit hoher Genauigkeit durch die Messung der Geschwindigkeit der dipolaren Kreuzrelaxation bestimmt werden. Es muß betont werden, daß θ direkt gemessen

[*] Dr. M. J. J. Blommers, Dr. W. Jahnke
Core Technologies, Novartis Pharma AG
Postfach, CH-4002 Basel (Schweiz)
Telefax: Int. + 61/697 3704
E-mail: marcel_jj.blommers@pharma.novartis.com