

REGIO- UND DIASTEREOSELEKTIVE REAKTIONEN  
VON ALLYL-TITAN-DERIVATEN

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der

EIDGENOESSISCH TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZUERICH

vorgelegt von

LEO WIDLER

Dipl. Chem. ETH

geboren am 6. Januar 1955

von Jonen (Kt. Aargau)

Angenommen auf Antrag von

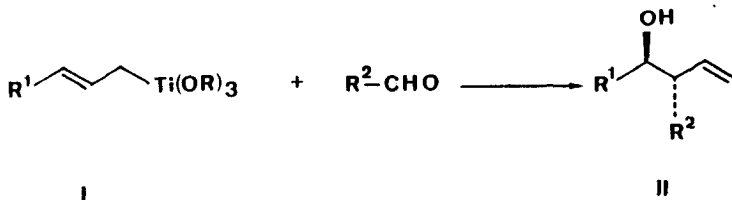
Prof. Dr. D. Seebach, Referent

Prof. Dr. P. Pino, Korreferent

#### IV. ZUSAMMENFASSUNG

Im Gegensatz zu den Umsetzungen von Alkenyl-Grignard-Verbindungen mit Aldehyden, die gewöhnlich ohne nennenswerte Diastereoselektivität verlaufen, stellen 2-Alkenyl-Titan-Derivate I hochselektive Reagenzien zur Synthese von Homoallylalkoholen II dar. Reaktionen mit aliphatischen Aldehyden ergeben Produkte, die zu >90 % diastereomerenrein sind. Bei substituierten Benzaldehyden ist die Art des Substituenten entscheidend: Acceptoren führen zur Erniedrigung der Selektivität bis auf 80 % ds, Donoren zur Erhöhung bis auf 98 % ds im Vergleich zum Benzaldehyd selbst.

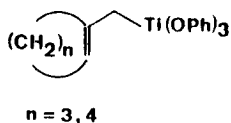
Das bevorzugt gebildete Diastereomere entsteht durch *1k*-Addition (unter Voraussetzung, dass nach CIP-Prioritätensequenz =C>R >H und O>R>H ist).



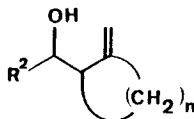
Umsetzung von Benzaldehyd und 2-Methylpropanal mit einer Reihe von Crotyl-Titan-Derivaten I ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ) mit unterschiedlichen Gruppen OR zeigte, dass von den untersuchten Verbindungen jene die selektivste ist, in welcher OR = OPh ist.

Ueberraschenderweise addieren sich Titan-Derivate vom Typ I (OR = OPh) auch an Ketone mit hoher Diastereoselektivität. Beispielsweise verläuft die Umsetzung von Crotyl-triphenoxy-titan mit Acetophenon mit 84-88 % ds, d.h. mit gleich hoher Selektivität wie jene mit Benzaldehyd.

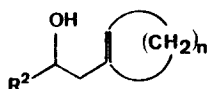
Bemerkenswert ist auch, dass die Selektivität zunimmt, wenn man von  $R^1 =$  Methyl zu Butyl und Isopropyl übergeht. Ist die Doppelbindung von 1 Teil eines Ringes wie in III, werden ebenfalls hohe Diastereoselektivitäten erzielt. Aldehyde reagieren allerdings nicht mehr vollständig regio-selektiv, d.h. es wurden neben den Alkoholen IV mit exocyclischer Doppelbindung auch ca. 10-20 % der regioisomeren Alkohole V isoliert.



III



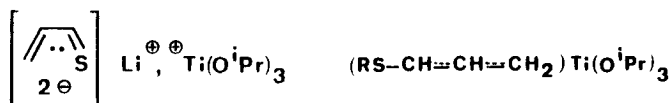
IV



V

Schwefel-substituierte Allyl-Titan-Derivate zeigen hohe Regioselektivität. Das dilithiierte Thioacrolein ergab mit einem Mol-Aequiv. Chlor-triisopropoxy-titan das Reagens VI, das sich vollständig (> 98 %)  $\gamma$ -selektiv an Aldehyde und Ketone addierte. Titan-Verbindungen des Typs VII sind dagegen in den meisten Fällen vollständig  $\alpha$ -selektiv.

Einige der  $\gamma$ -Addukte (Vinylsulfide) wurden mit  $HgCl_2$  in absolutem Methanol oder Aethanol zu  $\gamma$ -Hydroxy-Aldehyden hydrolysiert, die unter den Reaktionsbedingungen zu Acetalen cyclisierten.



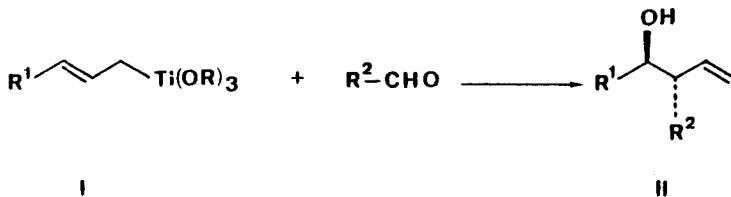
VI

VII

V. SUMMARY

In contrast to the reactions of alkenyl *Grignard* reagents, which generally do not show marked diastereoselectivity, 2-alkenyl-titanium derivatives I were found to be highly selective reagents for the synthesis of homoallylic alcohols II. Reactions with aliphatic aldehydes proceed with >90 % diastereoselectivity, whereas with substituted benzaldehydes the nature of the substituent is decisive: If substituted with donating groups, increased selectivities of up to 98 % were observed, while acceptor-substituents cause a drop to ca. 80 % ds, compared to the unsubstituted benzaldehyde.

The major diastereomer results from *lk*-addition (if CIP-priority sequence = C > R<sup>1</sup> > H and O > R > H).

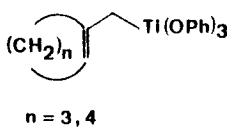


Several RO-groups in I (R=CH<sub>3</sub>) were examined with benzaldehyde and 2-methyl-propanal as substrates. Of those RO-groups tested, the phenoxy-group has proved most useful.

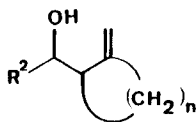
Surprisingly titanium derivatives of type I (OR = OPh) add also to ketones with high diastereoselectivity, provided that the differences in size between the two ketone-substituents are not too small. E.g. addition of crotyl-triphenoxy-titanium to acetophenone proceeds with diastereoselectivities ranging from 84-88 % ds, which means, that the diastereo-

selectivity is equally high as with benzaldehyde.

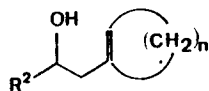
It is also worth noting, that the selectivity increases on going from R = methyl to R = butyl and R = isopropyl. High diastereoselectivities are also observed, if the double bond is part of a ring-system as in III. However, the regioselectivity of compounds III is less marked, i.e. apart from alcohols IV with an exocyclic double bond about 10-20 % of regioisomeric alcohols V were formed.



III



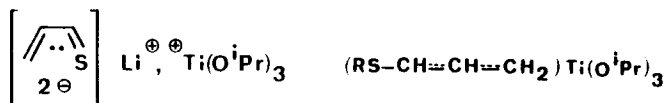
IV



V

Sulfur-substituted allyltitanium derivatives show high regioselectivity. The dilithiated thioacrolein reacts with one mol-equiv. of titanium chlorotriisopropoxide to give the reagent VI, which adds completely (>98 %)  $\gamma$ -selectively to aldehydes and ketones. In contrast, titanium compounds of type VII are in most cases fully  $\alpha$ -selective.

Some of the  $\gamma$ -adducts (vinyl sulfides) were hydrolysed with  $\text{HgCl}_2$  in anhydrous methanol or ethanol to  $\gamma$ -hydroxy-aldehydes, which cyclise to acetals under the reaction conditions.



VI

VII