

Paraformaldehyd als möglicher Chiralitätsamplifikator**

Von Christian R. Noe*, Max Knollmüller und Peter Ettmayer

Mit der Raumsonde „Giotto“ wurde unlängst im Schweif des Halleyschen Kometen ein kurzketziges Polyoxymethylen, möglicherweise niedergeschlagen auf Silicate oder Graphit, als erstes Polymer im Weltall entdeckt^[1]. Es ist bekannt^[2], daß Polyoxymethylen eine helicale Konformation hat. Daher sollte es linksdrehende und rechtsdrehende Enantiomere solcher Schrauben geben.

Seit längerem befassen wir uns mit der Rolle stereoelektronischer Effekte vom Typ des anomeren Effekts bei der chiralen Erkennung und insbesondere bei der Amplifikation (Fortschreibung) der Chiralität in der chemischen Evolution^[3]. Da die Helicität von Polyoxymethylen auf solche stereoelektronische Effekte zurückzuführen ist^[4], schienen uns Versuche zur asymmetrischen Induktion unter Anwendung derartiger Strukturen interessant. Die Grundvoraussetzung für eine Rolle von Paraformaldehyd bei einem Chiralitätstransfer, etwa von Silicaten auf organische Moleküle, wäre eine eindeutig vorhersagbare Richtung der asymmetrischen Induktion, unabhängig von der Anzahl der Oxymethylengruppen.

Zur Herstellung von chiralen Oligooxymethylen-Modellverbindungen verwendeten wir das terpenoide Kohlenhydratmodell **1a**, an welches wir unter saurer Katalyse bei -20°C Formaldehyd und anschließend Hydroxyacetonitril addierten. Aus dem so erhaltenen Nitrilgemisch ließen sich die Komponenten **2a-d**^[5] leicht durch Flash-Chromatographie isolieren und charakterisieren und mit Phenylmagnesiumbromid zu den Arylketonen **3a-d**^[6] umsetzen.

Als Modellreaktion zur asymmetrischen Induktion wurde die nucleophile Methylierung der prochiralen Carbonylgruppe in **3** ausgewählt. Neben Methylmagnesiumio-

did wurden auch Methyllithium und in zwei Fällen Methylmagnesiumiodid mit Zinkchlorid verwendet, um die Rolle von Chelateffekten auf das Verhältnis der Diastereomerenpaare (**4a-d/5a-d**) relativieren zu können. Die Addition war am Keton **3a** mit mäßiger Selektivität gelungen, wobei das Verhältnis der Diastereomere (**4a/5a**) ohne weiteres $^1\text{H-NMR}$ -analytisch (siehe Tabelle 1 und 2) und die absolute Konfiguration der Endprodukte durch Charakterisierung des abgespaltenen tertiären Alkohols^[7] bestimmt werden konnte.

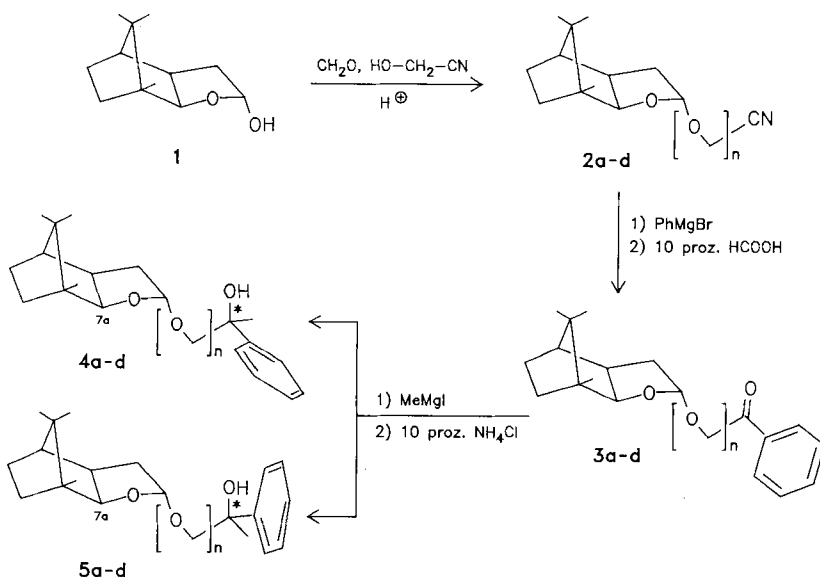
Da in diesem Fall die Induktion von einem acetalischen Zentrum bewirkt wird und daher grundsätzlich stereoelektronische Effekte^[8] eine Rolle spielen sollten, konnte erwartet werden, daß bei einer Einführung von Oxymethylengruppen die Richtung der Induktion beibehalten wird.

Die durch nucleophile Methylierung der Ketone **3b-d** erhaltenen Alkohole (**4b-d/5b-d**) zeigten alle analog dem

Tabelle 1. Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -Daten zur Unterscheidung der Diastereomerenpaare (**4a-d/5a-d**). δ -Werte bezogen auf TMS, J in [Hz], CDCl_3 , 20°C .

| Diastereomer | AB, $J = 10$; 2 H, O-CH ₂ -C*, δ_A/δ_B | t; 1 H, O-CH-O | d, $J = 6$; 1 H, 7aH | s; 3 H CH ₃ -C* |
|--------------|--|----------------|-----------------------|----------------------------|
| 4a | 3.82/3.72 [a] | 5.08 | 3.62 | 1.44 |
| 5a | 3.71/3.61 [a] | 5.08 | 3.62 | 1.52 |
| 4b | 3.75/3.69 [a] | 5.24 | 3.93 | 1.52 |
| 5b | 3.83/3.65 [a] | 5.15 | 3.93 | 1.50 |
| 4c | 3.78/3.71 [b] | 5.33 | 3.89 | 1.52 |
| 5c | 3.85/3.67 [b] | 5.33 | 3.89 | 1.52 |
| 4d | 3.79/3.68 [b] | 5.32 | 3.89 | 1.50 |
| 5d | 3.81/3.67 [b] | 5.32 | 3.89 | 1.50 |

[a] NMR-Spektren: Jeol FX90Q, 90 MHz. [b] NMR-Spektren: Bruker Spectrospin, 250 MHz.



2-5: **a**, $n = 1$; **b**, $n = 2$; **c**, $n = 3$; **d**, $n = 4$

[*] Univ.-Doz. Dr. C. R. Noe, Prof. Dr. M. Knollmüller, Dipl.-Ing. P. Ettmayer, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Getreidemarkt 9, A-1060 Wien (Österreich)

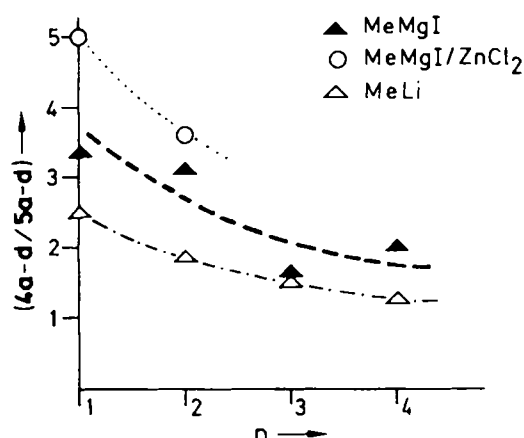
[**] Herrn Dr. G. Schulz vom Sandoz-Forschungsinstitut (Wien) danken wir für die 250MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und der Loba-Feinchemie (Fischamend) für die Feinchemikalien.

Diastereomerenpaar (**4a/5a**) deutliche Unterschiede der AB-Signallagen der O-CH₂-C*-Gruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Die absolute Konfiguration von (**4b-d/5b-d**) konnte durch Umwandlung (Abspaltung von Formaldehyd unter saurer Katalyse und Reacetalisierung) in (**4a/5a**) aufgeklärt werden.

Tabelle 2. Experimentelle Daten zur nucleophilen Methylierung.

| Keton | Nucleophil | T [°C] | Diastereo- mere | Selekti- vität | Ausb. [%] | Konfig. 4 und 8 |
|-------|-------------------------|-----------|--------------------|-------------------|--------------|--------------------|
| 3a | MeMgI | -40 | 4a:5a | 3.3:1 | 95 | S |
| 3a | MeMgI/ZnCl ₂ | -40 | 4a:5a | 5.0:1 | 81 | S |
| 3a | MeLi | -40 | 4a:5a | 2.5:1 | 96 | S |
| 3b | MeLi | -60 | 4b:5b | 1.8:1 | 92 | S |
| 3b | MeMgI | -40 | 4b:5b | 3.1:1 | 81 | S |
| 3b | MeMgI/ZnCl | -40 | 4b:5b | 3.6:1 | 61 | S |
| 3c | MeLi | -80 | 4c:5c | 1.5:1 | 80 | S |
| 3c | MeMgI | -80 | 4c:5c | 1.5:1 | 80 | S |
| 3d | MeLi | -80 | 4d:5d | 1.2:1 | 90 | S |
| 3d | MeMgI | -40 | 4d:5d | 2.0:1 | 95 | S |
| 7c | MeMgI | -40 | 8c:9c | 1.1:1 | 95 | S |
| 7d | MeMgI | -40 | 8d:9d | 1.03:1 | 95 | — |

Die Experimente ergaben, daß die diastereofaciale Selektivität der Organometalladdition zwar mit zunehmender Kettenlänge abnahm, aber immer die gleiche Richtung hatte (Abb. 1). Die Abschirmung der Si-Seite der prochira-

Abb. 1. Selektivität (Diastereomerenverhältnis (4a-d/5a-d)) in Abhängigkeit von der Anzahl n der O-CH₂-Glieder.

len Carbonylgruppe ist somit unabhängig von der Anzahl der O-CH₂-Einheiten. Dies deckt sich mit der in Abbildung 2 erläuterten Annahme einer unter gleichmäßiger Beteiligung aller einsamen Elektronenpaare stabilisierten Schraubenkonformation und einer antiperiplanaren Ausrichtung der endständigen C-CO-Bindung zu jenem freien Elektronenpaar des benachbarten acetalischen Sauerstoffs, welches noch nicht in die anomere Wechselwirkung eingebunden ist.

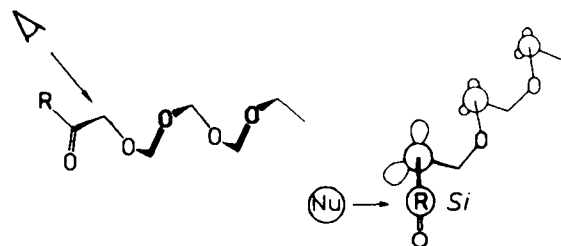


Abb. 2. Zur Abschirmung der Si-Seite der Carbonylgruppe in 3 durch die Linksschraube. R = Phenyl.

Die dargestellte synperiplanare Einstellung des Sauerstoffs der Carbonylgruppe zum acetalischen Sauerstoff entspricht der Anordnung in einer ähnlichen Verbindung^[9]

(Röntgenstrukturanalyse) und ist auch jene Konformation, welche bei Reaktionen von α -Alkoxy-carbonylverbindungen in *Cram's* cyclischem Modell^[10] bestimmend ist (vgl. Abb. 3).

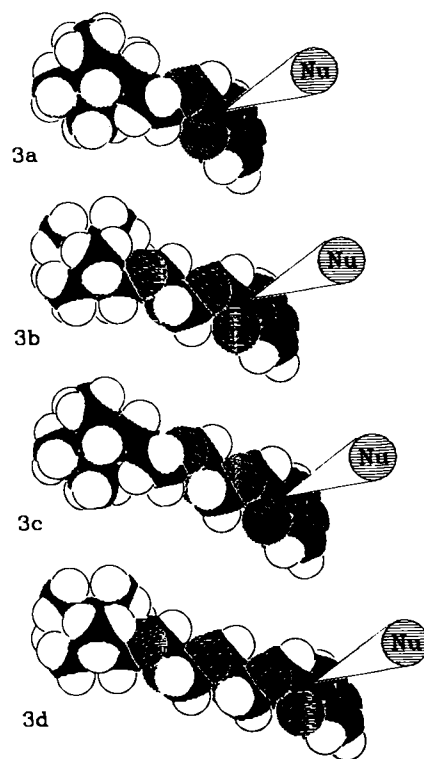
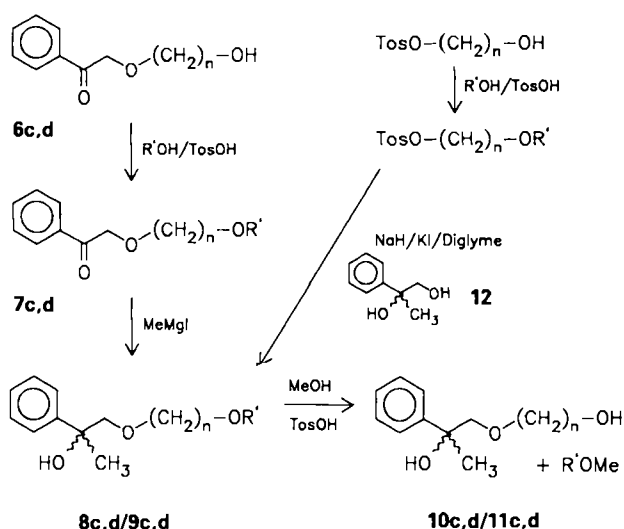


Abb. 3. Nucleophiler Angriff an die Schrauben in 3. Die Sauerstoffatome sind schraffiert.

Um zufällige Einflüsse auszuschließen und sicherzustellen, daß die auftretenden Induktionen wirklich auf die Oligoxymethylengruppen zurückzuführen sind, wurden formal die nicht terminalen Sauerstoffatome der Oxymethylenkette in den Verbindungen 3c und 3d gegen CH₂-Gruppen ausgetauscht. Die entsprechenden Verbindungen 7c bzw. 7d wurden aus 6c bzw. 6d^[11] synthetisiert und analog der Arbeitsvorschrift mit Methylmagnesiumiodid umgesetzt.

R'OH \equiv 1

6-11: c, n = 3; d, n = 5

Während das Diastereomerenpaar (**4d/5d**) im ^1H -NMR-Spektrum noch deutlich zu unterscheiden war (siehe Tabelle 1), war im Fall (**8d/9d**) eine kernresonanzspektroskopische Zuordnung nicht mehr möglich. Die erzielte Selektivität betrug weniger als 1.5% *ee*, wie der Vergleich der Drehwerte des freigesetzten Alkohols (**10d/11d**) und der aus angereichertem 2-Phenylpropandiol **12** (*S*:*R* = 3.3:1 \cong 54% *ee*) hergestellten Referenzverbindung (**10d/11d**)^[12] ergab. Auch das durch 250MHz- ^1H -NMR^[13] ermittelte Verhältnis von (**8c/9c**) lag mit $\leq 1.1:1$ (\cong 5.0% *de*) deutlich niedriger als das der entsprechenden Oxymethylen-Diastereomere (**4c/5c**)^[14].

Mit den vorliegenden Experimenten konnte gezeigt werden, daß über eine Oxymethylenstruktur eine asymmetrische Induktion mit vorhersagbarer Richtung (wenn auch mit schwach abnehmender Selektivität bei Kettenverlängerung) möglich ist. Betrachtet man die Reaktion unter dem formalen Aspekt einer 1,n-asymmetrischen Induktion, so ergibt sich für (**4d/5d**) mit dem Verhältnis 2:1 (\cong 33% *de*) der bisher höchste uns bekannte Wert für eine 1,10-asymmetrische Induktion. Unter dem Blickpunkt eines natürlichen Verwandtschaftssystems chiraler Verbindungen^[3], basierend auf stereoelektronischen Effekten, entspricht die Richtung der durch eine Linksschraube bewirkten Reaktion grundsätzlich jener, welche durch eine Acetalgruppe der B-Familie (Konfiguration wie α -L-Glucose oder β -D-Glucose) induziert wird. Konsequenterweise ergibt sich somit eine Korrelierbarkeit von α -D-Glucose (acetalisches Zentrum vom A-Typ) mit einer rechtsgängigen Oxymethylenschraube.

Das tatsächliche Auftreten von Oxymethylenstrukturen in Gegenwart von Silicaten unter potentiell präbiotischen Bedingungen, gemeinsam mit der vorhersagbaren Spezifität der enantiomerenreinen Schraube, lassen es als möglich erscheinen, daß optisch aktiver Paraformaldehyd eine Rolle bei der Amplifikation der Chiralität im Laufe der chemischen Evolution gespielt hat.

Arbeitsvorschriften

Die Verbindungen **2** bis **5**, jeweils **b**, **c**, **d**, wurden ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch sowie elementaranalytisch charakterisiert. Daten hierzu sowie in diesem Beitrag nicht erwähnte experimentelle Details siehe: P. Ettmayer, *Diplomarbeit*, Technische Universität Wien 1987. Die Verbindungen **6** bis **11**, jeweils **c** und **d**, wurden ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Umsetzung mit Methylmagnesiumiodid: 5.4 mL (3.82 mmol) einer 0.705 M MeMgI-Lösung wurden mit 5 mL Ether verdünnt, gekühlt und mit 0.636 mmol Keton **3** in 10 mL wasserfreiem Ether versetzt. Nach 20 min wurde mit 10 mL Petroether verdünnt und mit 20 mL 10% NH_4Cl -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde einmal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Umsetzung mit Methylmagnesiumiodid und Zinkchlorid: 0.636 mmol Keton **3** wurden in 10 mL wasserfreiem Ether gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 150 mg (1.1 mmol) ZnCl_2 in 10 mL wasserfreiem Ether versetzt. Nach 15 min wurde die trübe Lösung auf einmal zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von 5.4 mL (3.82 mmol) einer 0.705 M MeMgI-Lösung und 5 mL wasserfreiem Ether gegeben. Nach 20 min wurde die heterogene Reaktionslösung mit 30 mL Petroether verdünnt und mit 20 mL 10% NH_4Cl -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Umsetzung mit Methylolithium: Es wurde in Ether analog zur Reaktion mit Methylmagnesiumiodid gearbeitet.

Eingegangen am 9. Mai,
veränderte Fassung am 18. Juli 1988 [Z 2751]

[1] W. F. Huebner, *Science (Washington, D.C.)* 237 (1987) 626, 628.

[2] A. Novak, E. Whalley, *Trans. Faraday Soc.* 55 (1959) 1484; R. M. Minyaev, Yu. A. Zhdanov, I. I. Zakharov, V. I. Minkin, *Vysokomol. Soedin. Ser. B* 16 (1974) 190.

[3] C. R. Noe, M. Knollmüller, G. Göstl, B. Oberhauser, H. Völlenkle, *Angew. Chem.* 99 (1987) 467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 442; E. Wagner, *Dissertation*, Technische Universität Wien 1987.

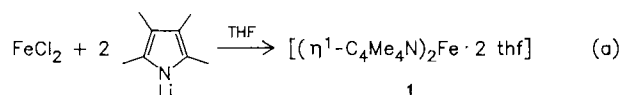
- [4] a) A. J. Kirby: *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects on Oxygen*, Springer, Berlin 1983; b) P. Deslongchamps: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry (Org. Chem. Ser. Vol. 1)*, Pergamon, Oxford 1983, zit. Lit.
- [5] Es wurden 35.8% **2a**, 19.0% **2b**, 6.9% **2c**, 4.3% **2d** und 11.5% **1a** erhalten. Weitere experimentelle Daten sowie ^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Spektren von **2a** siehe [3].
- [6] **3a** konnte mit 70%, **3b** mit 72%, **3c** mit 66% und **3d** mit 66% Ausbeute erhalten werden. Sämtliche Produkte sind bei Raumtemperatur laut 90MHz- ^1H -NMR- und 22.5MHz- ^{13}C -NMR-Spektren einheitliche Verbindungen.
- [7] a) Die absolute Konfiguration von (**4a/5a**) konnte über den Drehwert des literaturbekannten Alkohols [7b] bestimmt werden, der aus (**4a/5a**) durch Methanolyse (Abspaltung der Schutzgruppe **1** unter saurer Katalyse in Methanol) gewonnen wurde; b) siehe E. L. Eliel, J. P. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 23.
- [8] Wir nehmen an, daß eines der freien Elektronenpaare am Acetalsauerstoff mit dem σ^* -Orbital der C-O-Bindung im Ring *exo*-anomer stabilisiert und das Arylketon so angeordnet ist, daß eine weitere anomere Stabilisierung durch n- σ^* -Wechselwirkung des zweiten Elektronenpaares am Acetalsauerstoff mit dem σ^* -Orbital der C-CO-Aryl-Bindung möglich ist. Einen Hinweis auf diese Konformation erhielten wir durch Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **2a**.
- [9] [2R-[2a(R*),3a α ,4a,7a,7a α]]-2-[(Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzo-furan-2-yl)oxy]-1-phenylbutan-1-on.
- [10] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556.
- [11] Die Verbindungen **6c** und **6d** wurden analog Literaturvorschriften synthetisiert: D. J. Pasto, K. Garves, M. P. Serve, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 774.
- [12] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.5$ ($c = 3.5$, Ether), bezogen auf 100% *ee*.
- [13] Ausgewählte ^1H -NMR-Daten zur Unterscheidung des Diastereomerenpaares **8c/9c**: **8c**, $\delta = 3.979$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 7aH), **9c**, $\delta = 3.968$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 7aH) (NMR-Spektren: Bruker Spectrospin, 250 MHz, CDCl_3 , 20°C , bezogen auf TMS).
- [14] Der Drehwert war mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.4$ ($c = 2.6$, Ether), bezogen auf 100% *ee*, zu niedrig für einen aussagekräftigen Vergleich.

Gibt es ein 1,1'-Diazaferrocen?*

Von Norbert Kuhn*, Eva-Maria Horn, Roland Boese und Norbert Augart

Während der formale Austausch von CH-Gruppen gegen Phosphoratome in Ferrocen^[1] kürzlich mit der Synthese von „ FeP_{10} “^[1e] einen Höhepunkt erreichte, gelten Diazaferrocene und ihre stickstoffreicheren Analoga seit 20 Jahren als instabil^[2]. Die kürzlich demonstrierte Stabilisierung stickstoffhaltiger Metallocene durch Permethylierung des heterocyclischen Rings^[3] veranlaßte uns, die Synthese von $[(\eta^5\text{-C}_4\text{Me}_4\text{N})_2\text{Fe}]$ zu versuchen.

In dem durch Umsetzung von FeCl_2 mit $\text{C}_4\text{Me}_4\text{NLi}$ in Tetrahydrofuran zugänglichen Komplex **1** [Gl. (a)] liegen in Lösung, wie aus den δ -Werten der Ring-C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum ($\delta = 119.81, 113.05$) ersichtlich ist, N-koordinierte Pyrrolylliganden vor. **1** ist in festem Zustand unter Argon sowie bei -40°C in THF und Toluol stabil.



[*] Prof. Dr. N. Kuhn, Dipl.-Chem. E.-M. Horn
Fachbereich 6 der Universität-Gesamthochschule
Lotharstraße 1, D-4100 Duisburg 1
Dr. R. Boese, Dipl.-Chem. N. Augart
Institut für Anorganische Chemie der
Universität-Gesamthochschule
Universitätsstraße 5-7, D-4300 Essen 1

[**] Heterocyclen als Liganden, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Prof. Dr. P. Sartori für Unterstützung. – 2. Mitteilung: [9].