

# Planar-chirale Ferrocene: Synthesemethoden und Anwendungen

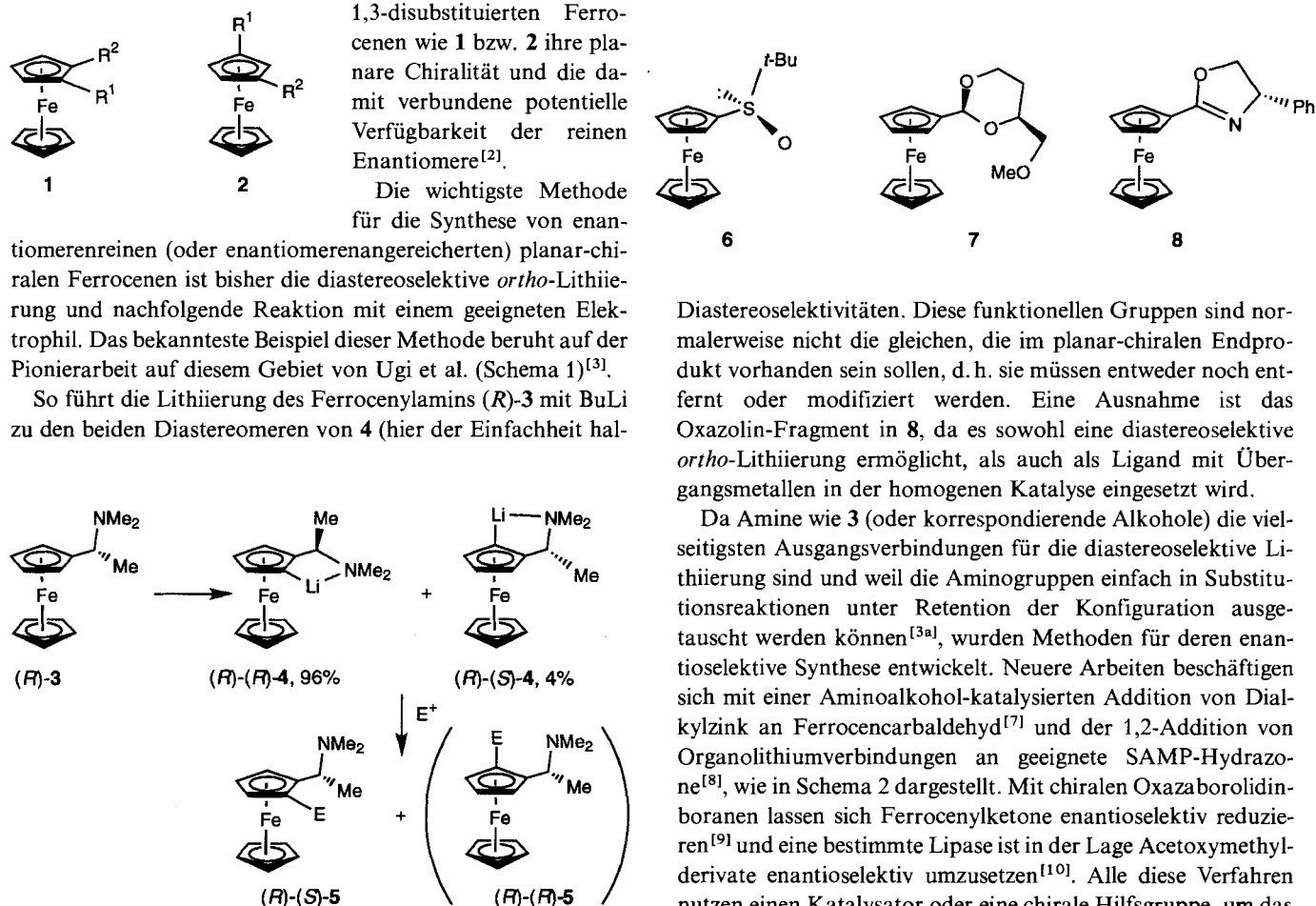
Antonio Togni\*

Seit seiner Entdeckung spielt Ferrocen wegen seiner Stabilität und der Fülle von Derivatisierungsmöglichkeiten eine wichtige Rolle auf vielen Gebieten der Synthese- und der Materialchemie. So wurde Ferrocen auch in komplexere Verbindungen eingebaut, die beispielsweise nichtlineare optische, flüssigkristalline oder ferromagnetische Eigenschaften aufweisen<sup>[1]</sup>. Vom stereochemischen Gesichtspunkt her ist eine der interessantesten Eigenschaften von 1,2- und 1,3-disubstituierten Ferrocenen wie **1** bzw. **2** ihre planare Chiralität und die damit verbundene potentielle Verfügbarkeit der reinen Enantiomere<sup>[2]</sup>.

Die wichtigste Methode für die Synthese von enantiomerenreinen (oder enantiomerenangereicherten) planar-chiralen Ferrocenen ist bisher die diastereoselektive *ortho*-Lithiierung und nachfolgende Reaktion mit einem geeigneten Elektrophil. Das bekannteste Beispiel dieser Methode beruht auf der Pionierarbeit auf diesem Gebiet von Ugi et al. (Schema 1)<sup>[3]</sup>.

So führt die Lithiierung des Ferrocenylamins (*R*)-**3** mit BuLi zu den beiden Diastereomeren von **4** (hier der Einfachheit hal-

ber als monomere, nicht solvatisierte Spezies dargestellt) in einem Verhältnis von 96 zu 4. Nach der Reaktion mit dem Elektrophil kann das diastereomere Nebenprodukt normalerweise durch Kristallisation und/oder Chromatographie abgetrennt werden. Diese Strategie, die Verwendung einer stereoselektiv *ortho*-dirigierenden Gruppe, wurde in den letzten Jahren von mehreren Arbeitsgruppen weiterentwickelt. So führen auch das Sulfoxid **6**<sup>[4]</sup>, das Acetal **7**<sup>[5]</sup> und das Oxazolin **8**<sup>[6]</sup> zu hohen

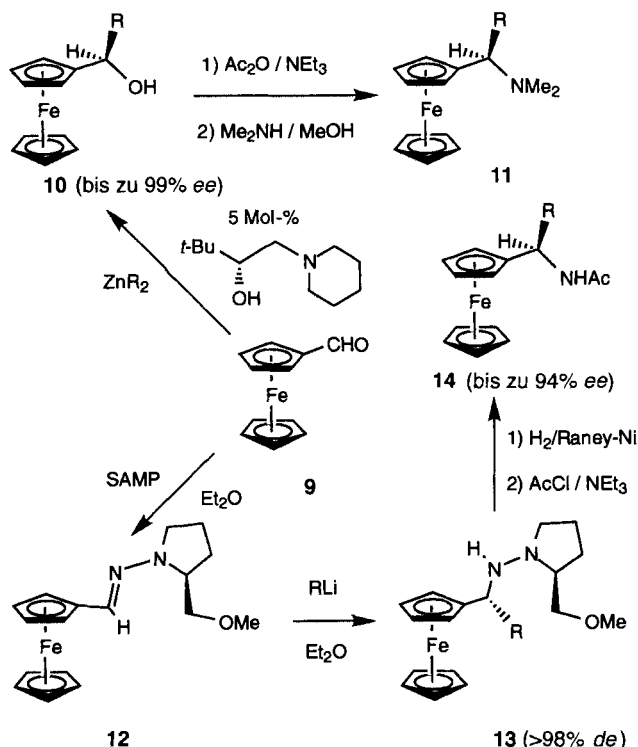


Schema 1. Diastereoselektive *ortho*-Lithiierung von (*R*)-**3**.

[\*] Prof. Dr. A. Togni  
Laboratorium für Anorganische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum  
Universitätsstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/6321090  
E-mail: togni@inorg.chem.ethz.ch

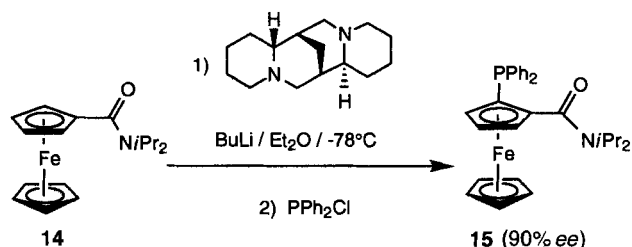
Diastereoselektivitäten. Diese funktionellen Gruppen sind normalerweise nicht die gleichen, die im planar-chiralen Endprodukt vorhanden sein sollen, d. h. sie müssen entweder noch entfernt oder modifiziert werden. Eine Ausnahme ist das Oxazolin-Fragment in **8**, da es sowohl eine diastereoselektive *ortho*-Lithiierung ermöglicht, als auch als Ligand mit Übergangsmetallen in der homogenen Katalyse eingesetzt wird.

Da Amine wie **3** (oder korrespondierende Alkohole) die vielseitigsten Ausgangsverbindungen für die diastereoselektive Lithiierung sind und weil die Aminogruppen einfach in Substitutionsreaktionen unter Retention der Konfiguration ausgetauscht werden können<sup>[3a]</sup>, wurden Methoden für deren enantioselektive Synthese entwickelt. Neuere Arbeiten beschäftigen sich mit einer Aminoalkohol-katalysierten Addition von Dialkylzink an Ferrocencarbaldehyd<sup>[7]</sup> und der 1,2-Addition von Organolithiumverbindungen an geeignete SAMP-Hydrazone<sup>[8]</sup>, wie in Schema 2 dargestellt. Mit chiralen Oxazaborolidinboranen lassen sich Ferrocenylketone enantioselektiv reduzieren<sup>[9]</sup> und eine bestimmte Lipase ist in der Lage Acetoxymethyl-derivate enantioselektiv umzusetzen<sup>[10]</sup>. Alle diese Verfahren nutzen einen Katalysator oder eine chirale Hilfsgruppe, um das Heteroatom-substituierte stereogene Zentrum in  $\alpha$ -Stellung zu erzeugen. Unter diesen Methoden sind die von Ferrocenylketonen ausgehenden Reaktionen die einfacheren und benötigen nicht die umständliche Entfernung des chiralen Auxiliars oder aufwendige Aufarbeitungs- und Trennungsschritte. Daher ist abzusehen, daß diese Synthesen in naher Zukunft eine wichtige Stellung einnehmen werden.



Schema 2. Neue Synthesen von chiralen Ferrocenylaminen. SAMP = (S)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin.

Ein völlig anderer Ansatz zur Synthese von planar-chiralen Ferrocenen wurde kürzlich von Snieckus et al. beschrieben<sup>[11]</sup>. Es konnte gezeigt werden, daß die enantioselektive *ortho*-Li-thiierung von Ferrocenylamiden des Typs **14** mit dem chiralen Alkaloid (–)-Sparteine als induzierendem Reagens effizient durchgeführt werden kann (siehe Beispiel in Schema 3). Die

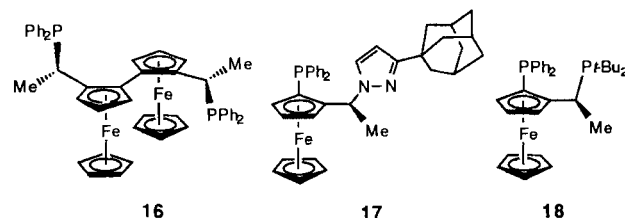


Schema 3. Spartein-vermittelte enantioselektive Synthese von **15**.

Neuheit dieser Methode, einer wichtigen Entwicklung in diesem Gebiet, beruht auf der Tatsache, daß es zum ersten Mal möglich ist, planar-chirale Ferrocene in hoher Stereoselektivität herzustellen, ohne vorher eine dirigierende Gruppe einzuführen. Die Anwendung des Systems BuLi/Sparteine in der Ferrocenchemie ist eine willkommene Erweiterung des Konzepts der enantioselektiven Deprotonierung, welches in den letzten Jahren unter anderem von Hoppe et al. entwickelt wurde<sup>[12]</sup>. Trotz der guten Resultate – das Phosphan **15** kann mit einem *ee*-Wert von 90 % in einer Ausbeute von 82 % synthetisiert werden, und bei Verwendung anderer Elektrophile, wie TMSCl oder Benzophenon lassen sich *ee*-Werte von bis zu 98 % oder 99 % erzielen – muß abgewartet werden, ob diese Methode auch erfolgreich für an-

dere, nicht Amidgruppen-haltige Ferrocene angewandt werden kann. Besteht des weiteren eine Chance, den Nachteil der Verfügbarkeit von nur einem der beiden Enantiomere des Sparteins zu überwinden?<sup>[13]</sup>

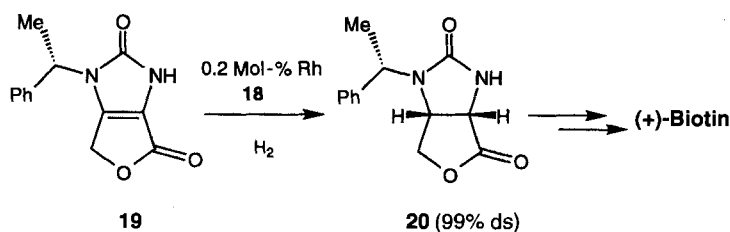
Die wahrscheinlich wichtigsten planar-chiralen Ferrocene, die über die oben angeführten Methoden zugänglich sind, sind Chelat-Liganden für Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Reaktionen<sup>[11]</sup>. Fortschritte in diesem Gebiet wurden unter anderem von Liganden des Typs **16**<sup>[14]</sup>, **17**<sup>[15]</sup> und **18**<sup>[16]</sup> erzielt.



Das  $C_2$ -symmetrische Diferrocen **16** wurde von Ito et al. als ein *trans*-verbrückender Chelatligand beschrieben. Die Kombination der  $C_2$ -Symmetrie und der *trans*-Koordinationsgeometrie ist konzeptionell neu in diesem Gebiet und verspricht interessante Entwicklungen für die Zukunft. Mit TRAP-Liganden werden hohe Enantioselektivitäten in der Rh-katalysierten Michael-Reaktion von 2-Cyanopropionaten, in der Hydrosilylierung von einfachen Ketonen und der Hydrierung von  $\beta,\beta$ -disubstituierten *N*-Acetylaminoacrylsäurederivaten erreicht.

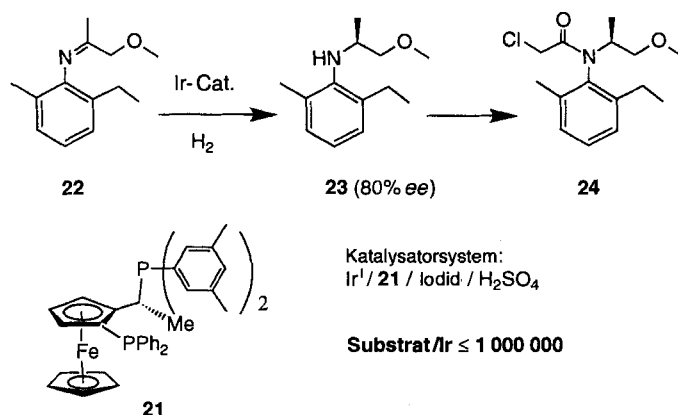
Der P,N-Ligand **17** gehört zu chiralen Auxiliaren, deren sterische und elektronische Eigenschaften einfach zu modifizieren sind. Die ist ein Aspekt der voraussichtlich eine wichtige Rolle in der weiteren Entwicklung der asymmetrischen Katalyse spielen wird. Mit Liganden dieses Typs werden die höchsten bisher berichteten Enantioselektivitäten in der Rh-katalysierten Hydroborierung von Styrol mit Catecholboran (bis zu 98.5 % *ee*) und der Pd-katalysierten Substitution von allylischen Acetaten und Carbonaten mit Benzylamin (bis zu > 99 % *ee*) erreicht. Der Vorteil dieser Liganden liegt in der Vielfalt der Modifizierungsmöglichkeiten bei der Herstellung, die auf der einfachen Idee eines Baukastensystems beruht. Dieser Baukasten besteht aus 1) dem Träger der chiralen Information (das Amin **3**), 2) einem Satz von Chlorphosphanen (für die Herstellung der planar-chiralen Phosphan-Amin Zwischenstufen) und 3) einer Serie von substituierten Pyrazolen, die als Nucleophile eingesetzt werden. Diese drei Fragmente werden in nur zwei Synthesestufen zum neuen Liganden zusammengefügt, der auf beispiellose Weise einer spezifischen Reaktion angepaßt werden kann.

Die gleichen Überlegungen können für Diphosphane wie **18**<sup>[16]</sup> angestellt werden. Die Verbindung enthält eine sterisch anspruchsvolle *t*Bu<sub>2</sub>P-Gruppe und ist bisher der einzige Ligand, der eine sehr hohe diastereoseitendifferenzierende Wirkung bei der Hydrierung von **19** aufweist. Diese ist eine Zwischenstufe in einer neuen Synthese von (+)-Biotin<sup>[17]</sup> (Schema 4). Das achirale Ausgangsmaterial mit einer Benzylschutzgruppe anstelle der stereogenen Phenethyl-Gruppe führt zu einem Produkt mit einem *ee*-Wert von 90 %. Diese bemerkenswerte Reaktion, die auf der Hydrierung einer vierfach substituierten C=C-Bindung beruht, wird gegenwärtig von der LONZA AG in einem Produktionsprozess durchgeführt.



Schema 4. Asymmetrische Hydrierung von **19** zu **20**, das zur Herstellung von (+)-Biotin verwendet wird.

Eine zweite und vermutlich wichtigere technische Anwendung von Liganden dieses Typs wurde kürzlich von CIBA bekanntgegeben. Verbindung **21** ist der chirale Teil eines außergewöhnlich aktiven Iridium-Katalysators, der in der enantioselektiven Hydrierung des Imins **22**, einem Zwischenprodukt bei der Herstellung des Herbizids (*S*)-Metolachlor® **24**<sup>[18]</sup>, eingesetzt wird (Schema 5).



Schema 5. Asymmetrische Iminhydrierung bei der Produktion des Herbizids (*S*)-Metolachlor **24**.

Die relativ geringe Selektivität bei dieser katalytischen Reaktion (80 % *ee*) ist für ein agrochemisches Produkt akzeptabel. In diesem spezifischen Fall ist die Aktivität und die Produktivität des Katalysators von größerer Bedeutung. Neben einem entscheidenden cokatalytischen Effekt der zugegebenen Säure (der genaue Einfluss der Säure sowie des zugegebenen Iodids ist noch unklar), spielt der Einsatz des Ferrocenylliganden **21** eine der Schlüsselrollen in diesem industriellen Prozeß. Aufgrund einer Kombination von mehreren Faktoren, übertrifft dieser Ligand

alle kommerziell erhältlichen chiralen chelatisierenden Diphosphane in ihrer Wirkung.

Unseres Wissens nach sind diese die ersten industriellen Prozesse, in denen ein chiraler Ferrocenylligand verwendet und damit das Potential dieser Verbindungsklasse demonstriert wird. Jede Erweiterung der Synthesevielfalt für planar-chirale Ferrocene wird somit nicht nur von fundamentalem Interesse sein, sondern wird auch vom Anwender in der Feinchemikalien-Industrie begrüßt werden, der den Einsatzbereich der homogenen Katalyse als wesentliche Synthesemethode erweitern möchte.

**Stichworte:** Asymmetrische Synthese · Ferrocene · Ferrocenylliganden · Metallierungen

- [1] Für Übersichtsartikel siehe: *Ferrocenes. Homogeneous Catalysis. Organic Synthesis. Materials Science* (Hrsg.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, Weinheim, 1995.
- [2] Für eine Diskussion der Ferrocenchemie aus Sicht der Stereochemie siehe: K. Schlögl, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 39.
- [3] a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. W. Gokel, P. Hoffmann, I. K. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389; b) G. W. Gokel, I. K. Ugi, *J. Chem. Educ.* **1972**, 49, 294.
- [4] F. Ribièrè, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.
- [5] O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5835.
- [6] Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics* **1995**, 14, 5486, zit. Lit.
- [7] a) Y. Matsumoto, A. Ohno, S. Lu, T. Hayashi, N. Oguni, M. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1763; b) L. Schwink, S. Vettel, P. Knochel, *Organometallics* **1995**, 14, 5000.
- [8] D. Enders, R. Lochtman, G. Raabe, *Synlett* **1996**, 126; siehe auch: C. Ganter, T. Wagner, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1157.
- [9] a) A. Ohno, M. Yamane, T. Hayashi, N. Oguni, M. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2495; b) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 25.
- [10] Siehe z. B.: G. Nicolosi, R. Morrone, A. Patti, M. Piattelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 753.
- [11] M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 685.
- [12] D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guarnieri, S. Kolczewski, T. Hense, I. Hoppe, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479, zit. Lit.
- [13] Chirale Amine, bei denen beide Enantiomere zugänglich sind, wurden analog eingesetzt, ergaben jedoch deutlich niedrigere *ee*-Werte. Siehe: a) D. Price, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6135; b) Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1172.
- [14] M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, 14, 4549, zit. Lit.
- [15] A. Togni, U. Burckhardt, V. Gramlich, P. S. Pregosin, R. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1031.
- [16] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.
- [17] J. McGarrity, F. Spindler, R. Fuchs, M. Eyer (LONZA AG), EP-A 624 587 A2, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, P81369q].
- [18] Einen Bericht über die erfolgreiche Entwicklung dieses Prozesses gibt: F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser, *Chem. Ind.* **1996**, 63, im Druck.