

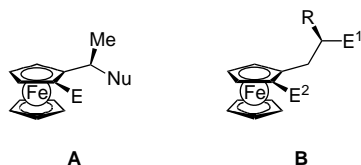
diese Abfolge der Einzelschritte nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

- [10] A. Jakobs, L. Christiaens, M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 1–4.
 [11] M. Harmata, C. L. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1825–1828.
 [12] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-116293 (**7a**), -116515 (**9**), -116295 (**11b**) und -116296 (**11c**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Asymmetrische Synthese neuer planar- und zentral-chiraler Ferrocenylliganden**

Dieter Enders,* René Peters, René Lochtman und Gerhard Raabe

Die Verwendung planar-chiraler Ferrocenylliganden in der asymmetrischen Katalyse ist in jüngster Zeit in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, wobei im wesentlichen P,P- und P,N-Chelatsysteme verwendet werden.^[1] Da sich planar-chirale Ferrocene mit Chiralitätszentrum in α -Position vom Kumada-Hayashi-Typ **A** bereits in der asymmetrischen Katalyse in Forschung und Industrie besonders bewährt haben,^[1,2] berichten wir nun über eine effiziente asymmetrische Synthese planar-chiraler Ferrocenylliganden vom Typ **B** mit dem



stereogenen Zentrum in der β -Position der Seitenkette. Das Gebiet dieser planar-chiralen Ferrocene ist weitgehend unerforscht, was darauf zurückzuführen ist, daß diese Verbindungen bisher nicht stereoselektiv zugänglich waren. So beschrieben Kumada et al. 1981 die bislang einzige Synthese des zu Diphenylphosphanylferrocenylethylamin (PPFA) homologen Liganden **B** ($E^1 = NMe_2$, $E^2 = PPh_2$), die eine Racematspaltung und eine Diastereomerentrennung erfordert.^[3]

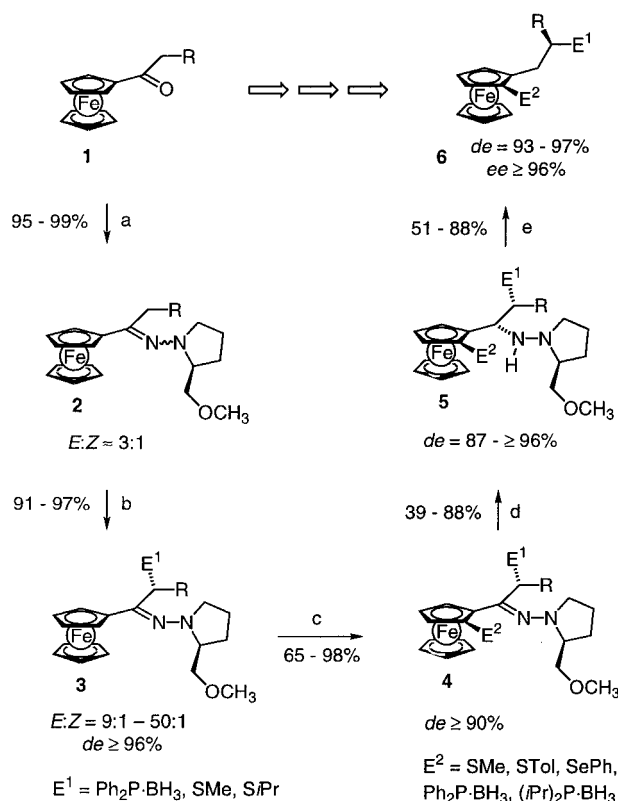
[*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. R. Peters, Dr. R. Lochtman, Priv.-Doz. Dr. G. Raabe
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
 Professor-Pirlet-Str. 1, D-52074 Aachen
 Fax: (+49) 241-8888-127
 E-mail: Enders@RWTH-aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Preis), vom Fonds der Chemischen Industrie sowie vom Forschungsverbund Katalyse Nordrhein-Westfalen gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Hoechst AG, Bayer AG und Wacker Chemie für Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.

Unsere SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode (SAMP und RAMP = (*S*)- bzw. (*R*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin) erschien uns zur asymmetrischen Synthese planar-chiraler Liganden geeignet, die das Stereozentrum in β -Position zum Ferrocengrundgerüst enthalten, da nicht nur die hochdiastereoselektive Alkylierung in α -Stellung zur Hydrazonfunktion möglich ist,^[4] sondern auch die Einführung zahlreicher Heteroatomfunktionalitäten mit ähnlich hohen asymmetrischen Induktionen gelingt. Im Kontext der Ligandensynthese ist hier vor allem die Verwendung von Phosphor-,^[5] Schwefel-^[6] und Stickstoff-Elektrophilen^[7] aufzuführen. Da wir zudem kürzlich zeigten, daß sich Benzoylferrocen-SAMP-Hydrazon hochdiastereoselektiv in *ortho*-Position funktionalisieren läßt,^[8] lag eine Verknüpfung der Synthesestrategien nahe. Als Ausgangsverbindungen dienen die durch Friedel-Crafts-Acylierung leicht zugänglichen Ferrocenylketone **1** mit zur Carbonylfunktion α -ständigen aciden Protonen.^[9] Die wegen der elektronenschiebenden Eigenschaften des Ferrocengerüsts nur wenig elektrophilen Ketone werden durch Aktivierung mit $AlMe_3$ quantitativ in die *E/Z*-SAMP-Hydrazongemische **2** (*E:Z* \approx 3:1) überführt (Schema 1).^[8,10]

Die regioselektive Metallierung in der Seitenkette gelingt mit Lithiumdiisopropylamid (LDA). Nach Abfangen des gebildeten Azaenolats mit Elektrophilen erhielten wir zunächst Hydrazongemische **3** (*E:Z* = 3:1 bis 1:3), in denen



Schema 1. Diastereo- und enantioselektive Synthese der planar-chiralen Ferrocenylliganden **6** mit einem Chiralitätszentrum in β -Stellung zum Ferrocengerüst. a) SAMP/ $AlMe_3$ (2.0 Äquiv.), Toluol, Rückfluß; b) 1) LDA (1.2 Äquiv.), $LiClO_4$ (3.0 Äquiv.), Et_2O , RT; 2) E^1X (1.3 Äquiv.), $-100^\circ C$; c) 1) $tBuLi$ (x Äquiv.), $LiClO_4$ (y Äquiv.), THF, $-70^\circ C$; 2) E^2X ; d) Catecholboran, Et_2O/CH_2Cl_2 , $-20^\circ C \rightarrow RT$; e) $NaBH_4$, TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$ oder 1) $HBFe_4 \cdot OEt_2$ (2.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; 2) $HBFe_3Li$ (5 Äquiv.), $-RT$ = Raumtemperatur; Tol = Toluol = $CH_3C_6H_5$; X = Cl, Br, SR.

unerwarteterweise das neue Stereozentrum im *E*- und *Z*-Isomer jeweils die entgegengesetzte Konfiguration aufweist. Wir mußten nach Reaktionsbedingungen suchen, die möglichst nur ein geometrisches Isomer des Hydrazons lieferten. Folglich untersuchten wir den Einfluß von Base, Solvens, Cosolvens, Additiven, Reaktionsdauer, Reaktionstemperatur, Übergangsmetallsalzen zur Transmetallierung der Lithiumazaenolate sowie von SAMP abgeleiteter Auxiliare auf das *E/Z*-Verhältnis. Schließlich fanden wir, daß mit dem Zusatz von LiClO₄ die Metallierung in Diethylether bei Raumtemperatur zu den erwünschten hohen *E/Z*-Verhältnissen führt. Ohne LiClO₄ liegt das Azaenolat in Diethylether als gelb-orangefarbener Niederschlag vor, mit LiClO₄ erhalten wir orange-braune homogene Lösungen. Es ist bekannt, daß LiClO₄ zu einer Desaggregation von Organolithiumverbindungen führt, was die unterschiedlichen Lösungseigenschaften und Selektivitäten erklärt.^[11] Durch Abfangen der metallierten Spezies bei –100 °C mit dem Elektrophil können die gewünschten α -funktionalisierten Hydrazone **3** in guten Ausbeuten und mit *E/Z*-Verhältnissen im Bereich von 9:1 bis 50:1 erhalten werden, wobei die *E*-Isomere jeweils diastereomerenrein vorliegen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Diastereoselektive Synthese der Ferrocenylketon-SAMP-Hydrazone **3**.

3	R	E ¹	<i>E/Z</i>	Ausb. [%]	<i>de</i> [%] ^[a]	$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl ₃)
a	Me	Ph ₂ P·BH ₃	20:1	91	≥ 96	– 89.6
b	Et	Ph ₂ P·BH ₃	44:1	97	≥ 96	– 79.2
c	Me	SMe	12:1	95	≥ 96	+ 270.9
d	Et	SMe	28:1	93	≥ 96	+ 257.8
e	Me	SiPr	50:1	92	≥ 96	+ 245.7
f	Et	SiPr	9:1	97	≥ 96	+ 327.8

[a] Die Diastereomerenüberschüsse der *E*-Isomere wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Bei unseren Untersuchungen wählten wir Alkyl-, Phosphor- und Schwefel-Elektrophile, wobei die Alkylierungsexperimente dazu dienten, die Reaktionsbedingungen hinsichtlich der *E/Z*-Selektivität zu optimieren. Die BH₃-geschützten Phosphorderivate neigen in etherischer und benzolischer Lösung bei Raumtemperatur zur *E/Z*-Isomerisierung. Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, muß nach beendeter

Reaktion möglichst schnell und bei tiefen Temperaturen (0 °C) aufgearbeitet werden. Eine säulenchromatographische Reinigung sollte wegen der Isomerisierungstendenz vermieden werden; statt dessen erfolgt eine Filtration über Kieselgel und dann eine Kristallisation aus *n*-Hexan bei –26 °C. Im Vergleich zu den BH₃-geschützten Phosphanen isomerisieren die ungeschützten Phosphane wesentlich rascher. Da sie sich zudem als sehr oxidationsempfindlich erwiesen, die geschützten Verbindungen dagegen sehr robust sind, zogen wir die Verwendung der Schutzgruppe vor. Die Schwefelderivate weisen dagegen keine Isomerisierungsneigung auf.

Die regio- und diastereoselektive Metallierung von **3** am Cp-Ring (Cp = Cyclopentadienyl) in *ortho*-Position zur dirigierenden Hydrazonereinheit in Gegenwart der Anionenstabilisierenden RS-^[12] und R₂P·BH₃-Substituenten^[13] gelang durch Variation der Metallierungsbedingungen (Tabelle 2). Wiederum erwies sich der Einsatz von Lithiumperchlorat, diesmal in Kombination mit *t*BuLi/THF bei –70 °C als sehr vorteilhaft, und es fand keine Metallierung der Seitenkette statt. In diesem Reaktionsschritt kommt es zu einer weiteren Anreicherung der *E*-Isomere, da die *E*-konfigurierten Hydrazone **3** bereitwilliger in *ortho*-Position metalliert werden als die *Z*-konfigurierten. Zur Erzielung hoher Ausbeuten bei den R₂P·BH₃-substituierten Hydrazonen **3** benötigt man die Base im Überschuß (2.5–3 Äquiv.), was jedoch der Regio- und Diastereoselektivität keinen Abbruch tut. Eine zweifache Metallierung wurde in keinem Fall beobachtet. Bemerkenswert ist, daß die planar-chiralen Produkte bei Raumtemperatur nahezu keine *E/Z*-Isomerisierungstendenz aufweisen. Die *ortho*-Metallierung der Alkylsulfanyl-substituierten Hydrazone **3** erfolgt schon mit einem Äquivalent *t*BuLi. Nachdem die optimierten Reaktionsbedingungen gefunden worden waren, verwendeten wir verschiedene Phosphor-, Schwefel- und Selen-Elektrophile zur Ligandensynthese. Die neue Methode ermöglicht somit die sukzessive, hochdiastereoselektive Einführung zweier verschiedener Elektrophile. Leider ist es uns bisher noch nicht gelungen, zwei Diphenylphosphanyleinheiten mit passabler Ausbeute einzuführen, was vermutlich sterische Gründe hat.

Die planar-chiralen *E*-konfigurierten SAMP-Hydrazone **4** wurden dann durch Reduktion mit dem Lewis-sauren Catecholboran in Diethylether/Dichlormethan (1:1 bis 2:1) in

Tabelle 2. Diastereoselektive Synthese der Hydrazone **4**, der Hydrazine **5** sowie der Ferrocenyl-Donorliganden **6**.

4–6	R	E ¹	E ²	4			5			6			
				Ausb. [%]	<i>de</i> ^[a] [%]	[α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	Ausb. [%]	<i>de</i> ^[a] [%]	[α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	Ausb. [%]	<i>de</i> ^[a] [%]	<i>ee</i> [%]	[α] _D ²⁵ (CHCl ₃)
a	Me	Ph ₂ P·BH ₃	SMe	94	≥ 90	− 287.9	58	≥ 96	− 112.7	70	94	≥ 99 ^[b]	+ 15.6
b	Et	Ph ₂ P·BH ₃	SMe	65	≥ 90	− 310.1	40	≥ 96	− 94.6	51	97	≥ 99 ^[b]	− 22.4
c	Me	SMe	Ph ₂ P·BH ₃	86	96	+ 10.8	39	≥ 96	− 174.4	62	95	≥ 96 ^[c]	− 149.4
d	Et	SMe	Ph ₂ P·BH ₃	77	≥ 96	− 35.2	82	≥ 96	− 154.2	72	97	≥ 96 ^[c]	− 192.4
e	Et	SMe	(<i>i</i> Pr) ₂ P·BH ₃	93	≥ 90	+ 52.6	55	≥ 96	+ 21.5	88	95	≥ 96 ^[c]	+ 100.0
f	Et	SMe	SMe	98	≥ 90	− 432.3	75	87	− 211.4	77	94	≥ 99 ^[d]	− 181.3
g	Me	SiPr	Ph ₂ P·BH ₃	73	≥ 96	− 25.7	43	≥ 96	− 153.2	68	94	≥ 96 ^[c]	− 86.9
h	Et	SiPr	STol	89	≥ 90	− 219.7	88	≥ 96	− 86.7	84	97	≥ 99 ^[b]	− 5.9
i	Et	SiPr	SePh	98	≥ 96	− 440.0	68	≥ 96	− 81.7	70	≥ 96	≥ 99 ^[b]	− 8.0

[a] Die Diastereomerenüberschüsse wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [b] Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch analytische HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiracel OD-H) mit Cyclohexan als Eluens. [c] Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch ¹H-NMR-Shift-Experimente mit (–)-Pirkle-Alkohol. [d] Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte gaschromatographisch an chiraler Phase (Chirasil dex 25 m).

die Hydrazine **5** überführt (Tabelle 2). Mit hydridischen Reduktionsmitteln wie LiAlH_4 , HBEt_3Li , NaBH_4 etc. erfolgt keine Reaktion. Die Z-Hydrazone **4** werden nicht reduziert. Verbindungen, die eine BH_3 -geschützte Phosphanylgruppe in der Seitenkette tragen, müssen zur Erzielung akzeptabler Ausbeuten vor der Reduktion mit N,N,N',N' -Tetramethylethyldiamin (TMEDA) geschützt werden. Da die Reduktion mit Catecholboran hochdiastereoselektiv verläuft, werden mit dem beschriebenen Verfahren zwei benachbarte Stereozentren in α - und β -Position nebst der planaren Chiralität stereokontrolliert aufgebaut. Eine Röntgenstrukturanalyse von **5g** belegt die in Schema 1 dargestellte absolute Konfiguration (Abbildung 1).^[14] Da von einem einheitlichen Reaktionsmechanismus ausgegangen werden kann, sollten alle beschriebenen Verbindungen **5** dieselbe Konfiguration aufweisen.

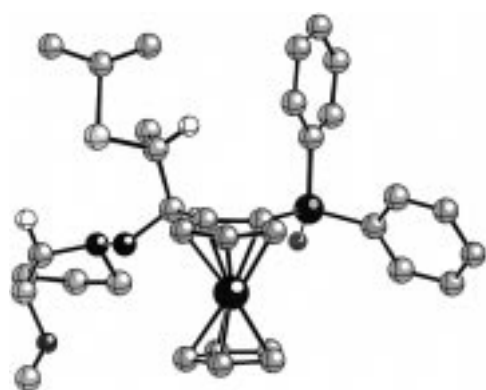


Abbildung 1. Struktur von **5g** im Kristall.^[17]

Zur Entfernung der Auxiliargruppierung werden die Hydrazine **5** mit HBF_4 oder Trifluoressigsäure protoniert. Während die Methode der Wahl für die P,S-Liganden **6** in der Protonierung mit HBF_4 und Abfangen des Carbokations mit Super-Hydride (HBEt_3Li) liegt, werden die S,S- und die S,Se-Liganden durch Verwendung der Kombination TFA/ NaBH_4 ^[15] erhalten. Die Kationen der zuletzt genannten Verbindungen erwiesen sich als erstaunlich instabil, so daß die Anwesenheit des hydridischen Reagens schon unter den sauren Reaktionsbedingungen erforderlich ist. Dagegen sind die Kationen der P,S-Verbindungen derart stabil, daß sie nur mit dem äußerst nucleophilen HBEt_3Li reagierten. Die Titelverbindungen **6** entstehen nahezu enantiomerenrein ($ee \geq 96\%$) und mit hohen Diastereomerenüberschüssen ($de = 94-97\%$, Tabelle 2).

Die beschriebene asymmetrische Synthese eröffnet einen effizienten und sehr variablen Zugang zu neuartigen Ferrocenyl-Donorliganden für die asymmetrische Katalyse. Erste Experimente zeigen, daß durch reduktive N-N-Spaltung der Hydrazine **5** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ^[16] die entsprechenden primären Amine zugänglich sind. Der retentive Austausch der Hydrazinofunktion durch andere Nucleophile zum Aufbau dreizähliger oder rigiderer Liganden wird derzeit untersucht.

Stichwörter: Asymmetrische Synthese • Chelatliganden • Chirale Auxiliare • Ferrocenyliganden • Hydrazone

- [1] a) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377–2407; b) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis. Organic Synthesis. Materials Science*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] A. Togni, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1581–1583; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475–1477, zit. Lit.
- [3] a) T. Hayashi, M. Konishi, T. Hioki, M. Kumada, A. Ratajczak, H. Niedbaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 3615–3616; b) A. Ratajczak, H. Zmuda, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* **1974**, 22, 261–266; c) A. Ratajczak, H. Zmuda, *Rocz. Chem.* **1975**, 49, 215–219.
- [4] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 275–339.
- [5] D. Enders, T. Berg, G. Raabe, J. Runsink, *Liebigs Ann.* **1997**, 345–363.
- [6] D. Enders, T. Schäfer, W. Mies, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10239–10252.
- [7] D. Enders, R. Joseph, C. Poiesz, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10069–10078.
- [8] D. Enders, R. Peters, R. Lochtman, J. Runsink, *Synlett* **1997**, 1462–1464.
- [9] R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3458–3459.
- [10] B. Bildstein, P. Denifl, *Synthesis* **1994**, 158–160.
- [11] D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), VCH, Weinheim, **1995**, S. 1–178.
- [12] E. J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4097–4099.
- [13] a) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1197–1248; b) M. Ohff, J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis* **1998**, 1391–1415; c) H. Schmidbauer, E. Weiß, B. Zimmer-Gasser, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 126–127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 126–127.
- [14] Röntgenstrukturanalyse von **5g**: $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{OBPSFe}$, $M_r = 628.45$; geeignete Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus *n*-Hexan gewonnen; monoklin, Raumgruppe $P2_1$ (Nr. 4), $a = 9.410(1)$, $b = 17.313(8)$, $c = 11.183(3)$ Å, $\beta = 109.99(1)^\circ$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.219 \text{ g cm}^{-3}$. CAD4-Diffraktometer (Enraf-Nonius), $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator, $\lambda = 0.71069$ Å). Die Strukturlösung erfolgte mit Direkten Methoden (SHELXS86).^[17] Ein Teil der Wasserstoffatome konnte lokalisiert werden, die Positionen der restlichen wurden berechnet; die Wasserstoffpositionen wurden nicht verfeinert. 6291 beobachtete Reflexe ($I > 2\sigma(I)$) in der abschließenden Volle-Matrix-kleinste-Quadrate-Verfeinerung von 369 Parametern, $R = 0.051$, $R_w = 0.039$ ($w = \sigma^{-2}$), minimale/maximale Restelektronendichte $-0.64/+0.59 \text{ e Å}^{-3}$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-116942“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 395–404.
- [16] D. Enders, R. Lochtman, M. Meiers, S. Müller, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 1182–1184.
- [17] G. M. Sheldrick in *Crystallographic Computing 3* (Hrsg.: G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard), Oxford University Press, **1985**, S. 175–189.

Eingegangen am 22. März 1999 [Z13192]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2421–2423