



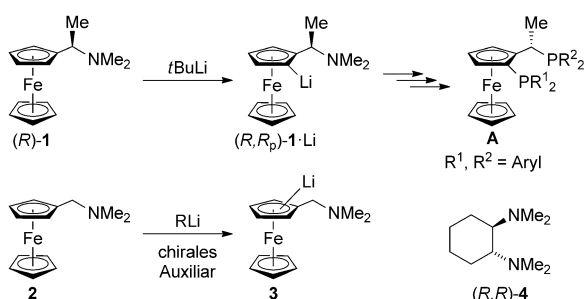
# Katalytische, stereoselektive *ortho*-Lithiierung eines Ferrocenderivats\*\*

Patricia Steffen, Christian Unkelbach, Mathias Christmann, Wolf Hiller und Carsten Strohmann\*

Professor Werner Uhl zum 60. Geburtstag gewidmet

Planar-chirale Derivate des Ferrocens sind wichtige Liganden für eine Reihe von Katalysatoren, die in der asymmetrischen Synthese Anwendung finden.<sup>[1]</sup> Die Stereoinformation wird im Allgemeinen durch eine diastereo-differenzierende Lithiierung in *ortho*-Position zu einer chiralen dirigierenden Gruppe eingeführt.<sup>[2]</sup> In der Vergangenheit wurde bereits eine Vielzahl Heteroatom-basierter chiraler dirigierender Gruppen hierfür untersucht.<sup>[3]</sup> Im Unterschied dazu benötigen achirale substituierte Ferrocene, die keine definierte Stereoinformation tragen, die Gegenwart eines externen chiralen Auxiliars während des Lithiierungsschrittes, um ihre stereoselektive Desymmetrisierung zu erreichen.<sup>[4]</sup>

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-ferrocenylethylamin (**1**), oder „Ugi-Amin“, ist sicherlich das bekannteste Beispiel für ein Ferrocenderivat, das eine chirale dirigierende Gruppe enthält, da seine *ortho*-Lithiierung mit hoher Diastereoselektivität verläuft.<sup>[5]</sup> Infolgedessen hat es sich seit Entdeckung seiner Lithiierung zu einem wichtigen Startpunkt für Syntheserouten zu effizienten chiralen Liganden auf Basis von Ferrocen entwickelt (Schema 1).<sup>[6]</sup>



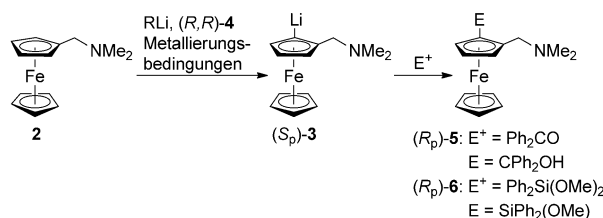
**Schema 1.** Oben: *ortho*-Lithiierung des chiralen „Ugi-Amins“ (*R*)-**1** als wichtiger Zugang zu chiralen 1,2-funktionalisierten Ferrocenylphosphankatalysatoren.<sup>[5,6]</sup> Unten: Alternative Route, die vom achiralen Analogon **2** ausgeht und dafür die Gegenwart eines chiralen Additivs wie (*R,R*)-TMCDa (**4**) benötigt.<sup>[7]</sup>

*N,N*-Dimethylferrocenylmethylamin (**2**) ist ein kostengünstiges, achirales Analogon des „Ugi-Amins“. Seine stereoselektive Desymmetrisierung muss somit durch chirale Hilfsreagentien vermittelt werden. Hierin liegt ein grundsätzliches Problem, das bis jetzt den Einsatz von **2** als prochiraler Baustein begrenzt hat: Literaturbekannte Verfahren zur asymmetrischen Lithiierung von **2** sind durch geringe Umsätze und/oder Stereoselektivitäten beeinträchtigt,<sup>[7]</sup> und selbst die racemische *ortho*-Metallierung von **2** gelingt nur unter Verwendung einer Dimetallsuperbase in hohen Ausbeuten.<sup>[8]</sup>

Allerdings haben vergangene Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe Uemura gezeigt, dass der Diaminligand (*R,R*)-Tetramethyl-1,2-cyclohexandiamin (TMCDa, **4**)<sup>[9]</sup> Potenzial als chirales Auxiliar in der Asymmetrisierung von **2** aufweist.<sup>[7]</sup> Da TMCDa ein leicht zugängliches chirales Hilfsmittel ist, waren wir an seinem Einsatz in der asymmetrischen Lithiierung des achiralen Ferrocenderivats **2** interessiert. Hierbei war unser Ziel zunächst, eine effiziente Strategie zur Eintopf-Asymmetrisierung von **2** zu entwickeln, die hohe Stereoselektivität mit hohen Ausbeuten verbindet.

Eingangs untersuchten wir die Kombination von TMCDa mit verschiedenen kommerziell erhältlichen Alkylolithiumreagentien in der stereoselektiven *ortho*-Lithiierung von **2**. Benzophenon wurde hierbei als Elektrophil verwendet, das das entsprechende Abfangprodukt, Carbinol **5**, in racemischer Form bereits literaturbekannt war.<sup>[10]</sup> Zusätzliche Experimente wurden mit Dimethoxy(diphenyl)silan als alternativem Elektrophil durchgeführt (Schema 2).

Bei der Erprobung kommerziell erhältlicher Lithiumalkylverbindungen in Kombination mit einem doppelten Überschuss an TMCDa in Kohlenwasserstoff/Et<sub>2</sub>O-Mischungen (Tabelle 1, Nr. 1–4) stellte sich heraus, dass *n*BuLi/**4** in einer gewissen Stereoselektivität resultierte (e.r. 84:16), allerdings nur einen geringen Umsatz erbrachte. Als die reaktivste Mischung erwies sich *t*BuLi/**4**, allerdings verlief die



**Schema 2.** TMCDa-vermittelte *ortho*-Lithiierungs-/Abfang-Sequenz ausgehend von **2** unter Verwendung unterschiedlicher Metallierungsbedingungen und Elektrophile (siehe Tabelle 1).

[\*] M. Sc. P. Steffen, Dr. C. Unkelbach, Prof. Dr. M. Christmann, Dr. W. Hiller, Prof. Dr. C. Strohmann  
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
Technische Universität Dortmund  
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)  
E-Mail: mail@carsten-strohmann.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der European Research Area für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303650> zu finden.

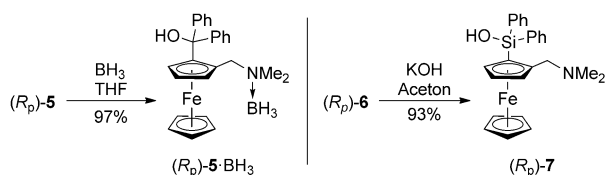
**Tabelle 1:** Einige untersuchte Reaktionsbedingungen für die asymmetrische, TMCD-ermittelte Lithiierung von **2** und anschließende Umsetzung mit Benzophenon unter Bildung von Carbinol ( $R_p$ )-**5**.

| Nr. | RLi           | Äquiv.<br><b>4</b> | Solvens                      | t<br>[h] | T<br>[°C] | Ausb. <sup>[a]</sup><br>[%] | e.r. <sup>[b]</sup> |
|-----|---------------|--------------------|------------------------------|----------|-----------|-----------------------------|---------------------|
| 1   | <i>n</i> BuLi | 2                  | Hexan/Et <sub>2</sub> O      | 6        | −30       | 28                          | 84:16               |
| 2   | <i>t</i> BuLi | 2                  | Pentan/Et <sub>2</sub> O     | 3        | −30       | 77                          | 53:47               |
| 3   | <i>s</i> BuLi | 2                  | Cyclohexan/Et <sub>2</sub> O | 6        | −60       | 56                          | 87:13               |
| 4   | <i>i</i> PrLi | 2                  | Pentan/Et <sub>2</sub> O     | 6        | −60       | 90 <sup>[c]</sup>           | 95:5                |
| 5   | <i>i</i> PrLi | 2                  | Pentan/THF                   | 6        | −60       | 90 <sup>[c]</sup>           | 50:50               |
| 6   | <i>i</i> PrLi | 2                  | Pentan/Toluol                | 6        | −30       | — <sup>[d]</sup>            | —                   |

[a] Isoliertes Produkt. [b] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase. [c] Die Ausbeute im Rohprodukt lag bei > 95 % (bestimmt durch NMR-Spektroskopie). [d] Ausgangsverbindung reisoliert.

*ortho*-Lithiierung nahezu unter Ausbleiben von Stereoselektivität (e.r. 53:47). *s*BuLi/**4** erbrachte eine etwas verbesserte Stereoselektivität und einen höheren Umsatz bei tieferen Temperaturen als *n*BuLi.<sup>[4b]</sup> Durch den Wechsel von Butyllithiumreagentien zu *i*PrLi verbesserten sich sowohl der Umsatz als auch die Stereoselektivität bedeutend. Bei der Kombination *i*PrLi/**4** wurde nach einer Lithiierungsdauer von 6 h bei −60 °C Carbinol **5** mit einem Stereoisomerenverhältnis von 95:5 in 90 % Ausbeute erhalten. Wurde THF anstelle von Et<sub>2</sub>O verwendet, wurde zwar auch *ortho*-Lithiierung beobachtet, allerdings ohne Stereodifferenzierung. Dies kann auf die stark koordinierenden Eigenschaften von THF zurückgeführt werden, die die Koordination des chiralen Auxiliars unterdrücken.<sup>[11]</sup> Toluol erwies sich ebenfalls als ungeeignet, da in Gegenwart von TMCD- anstelle der *ortho*-Lithiierung von **2** die benzyllische Lithiierung von Toluol ablief (Tabelle 1, Nr. 5 und 6).

Die  $R_p$ -Konfiguration der 1,2-substituierten Abgangprodukte wurde durch die Reaktion von Aminocarbinol ( $R_p$ )-**5** mit BH<sub>3</sub> und anschließende Einkristallröntgenstrukturanalyse des entsprechenden Aminoboranadduktes ( $R_p$ )-**5**·BH<sub>3</sub> festgestellt (Schema 3). Der Wechsel von Benzophenon zu



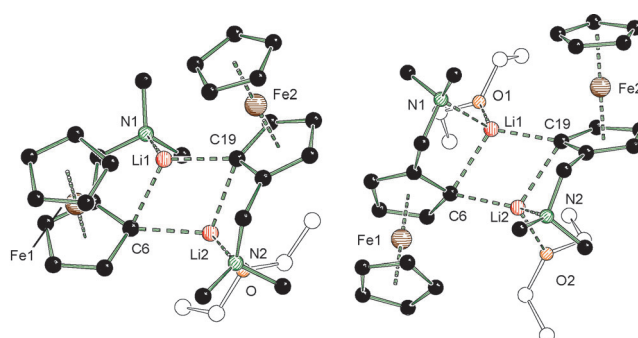
**Schema 3.** Derivatisierung der 1,2-disubstituierten Ferrocene ( $R_p$ )-**5** und ( $R_p$ )-**6** und darauffolgende Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Einkristallröntgenstrukturanalyse.

Dimethoxydiphenylsilan als Elektrophil resultierte in der Bildung des silylierten Ferrocens ( $R_p$ )-**6** in exzellenten Ausbeuten (92 %) und mit identischer Stereoselektivität. Die absolute Konfiguration von ( $R_p$ )-**6** wurde durch Hydrolyse unter Bildung des neuartigen Silanols ( $R_p$ )-**7** und dessen vollständige Charakterisierung aufgeklärt.<sup>[12]</sup>

Das lithiierte Intermediat der stereoselektiven *ortho*-Metallierung konnte kristallisiert werden. Die dreitägige Aufbewahrung des Reaktionsgemischs bei −78 °C erbrachte die lithiierte Verbindung in Form von hellroten Plättchen. Zu

unserer Überraschung war das derart erhaltene Aggregat nicht das durch TMCD- koordinierte Lithioferrocen ( $S_p$ )-**3**, sondern ein Ether-koordiniertes dimeres Aggregat.

Das homochirale Lithioferrocen kristallisiert als dimeres Etherat [( $S_p$ )-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O aus Pentan/Et<sub>2</sub>O im monoklinen Kristallsystem, Raumgruppe  $P2_1$ .<sup>[22]</sup> Die asymmetrische Einheit enthält ein vollständiges Molekül des Aggregats. [( $S_p$ )-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O weist eine abgeschrägte *cisoid*e Anordnung der beiden homochiralen Lithioferrocen-Untereinheiten auf (Winkel zwischen den Ebenen der beiden substituierten Cyclopentadienyl(Cp)-Ringe: 22.4°). Beide Aminomethylseitenarme weisen Lithiumkoordination auf, was bei *ortho*-dirigierenden, koordinierenden Gruppen zu erwarten ist.<sup>[13]</sup> Nur ein Lithiumzentrum ist wegen des Kontakts zum Sauerstoffatom eines Et<sub>2</sub>O-Donors vierfach koordiniert. Das andere Lithiumzentrum hat nur eine Koordinationszahl von drei, da die beiden benachbarten Ferroceneinheiten die vierte mögliche Koordinationsstelle abschirmen (Abbildung 1).<sup>[14]</sup>



**Abbildung 1.** Links: Monoetherat des homochiralen Dimers [( $S_p$ )-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O. Rechts: Dietherat des racemischen analogen (*rac*-**3**·Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> (Heteroatome und lithiierte Kohlenstoffzentren sind nummeriert, Wasserstoffatome weggelassen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: [( $S_p$ )-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O: C6–Li2 2.089(3), C6–Li1 2.289(3), C19–Li2 2.174(3), C19–Li1 2.225(3), Li1–N1 2.132(4), Li2–N2 2.0373; Li2–C6–Li1 66.4(1), C19–Li1–C2 108.5(1), C6–Li2–C19 118.4(2). (*rac*-**3**·Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>: C6–Li2 2.130(5), C6–Li1 2.272(5), C19–Li1 2.145(5), C19–Li2 2.366(5), Li1–N1 2.302(5), Li2–N2 2.236(5); Li2–C6–Li1 70.17(17), C15–Li1–C6 112.1(2).

Zu Vergleichszwecken wurde ebenfalls das racemische lithiierte Intermediat kristallisiert. Hierfür wurde **2** mit *t*BuLi in Et<sub>2</sub>O bei −30 °C umgesetzt. Nach dreitägiger Aufbewahrung des Reaktionsgemischs bei −78 °C fiel die lithiierte Spezies **5** in Form von roten, kristallinen Blöcken an, die als das Dietherat des dimeren Lithioferrocens **3** (*rac*-**3**·Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> identifiziert werden konnten. Das racemische Dimer (*rac*-**3**·Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> kristallisiert aus Pentan/Et<sub>2</sub>O im monoklinen Kristallsystem, Raumgruppe  $C2/c$ .<sup>[22]</sup> Die asymmetrische Einheit enthält ein vollständiges Molekül der dimeren Spezies und ein halbes kokristallisiertes Et<sub>2</sub>O-Solvensmolekül. Das zentrale Strukturmotiv des pseudo- $C_2$ -symmetrischen Dimers ist ein viergliedriger C–Li–Ring, der von den beiden Lithiumzentren und den zwei carbanionischen Zentren der substituierten Cp-Einheiten gebildet wird. Mit einem Winkel von 123.8° zwischen den Ebenen der beiden substituierten Cp-Ringe der Ferrocenyleinheiten nehmen die beiden Hälften des Dimers eine wesentlich stärker gekippte, *trans*-artige

Anordnung in Bezug auf den zentralen Vierring ein als im Fall von  $[(S_p)\text{-}3]_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$ . Hierdurch sind die beiden Ferrocenyleinheiten in der Lage, dem sterischen Anspruch ihres jeweiligen Gegenstücks auszuweichen und so ein zweites koordinierendes  $\text{Et}_2\text{O}$ -Molekül zu ermöglichen, was in einer Koordinationszahl von vier für beide Lithiumzentren resultiert (Abbildung 1).<sup>[15]</sup>

Da die Gegenwart eines Ligand-basierten oder intramolekular vorliegenden Zentrums definierter Chiralität eine wichtige Voraussetzung ist, um eine bestimmte Konfiguration in stereomerenangereicherten Organolithiumverbindungen zu induzieren,<sup>[11]</sup> waren wir überrascht, dass das lithiierte Intermediat  $[(S_p)\text{-}3]_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$  keinerlei Koordination der Lithiumzentren durch das chirale Additiv aufweist, das bei seiner Synthese verwendet wurde. Trotz seiner Rolle während des asymmetrischen *ortho*-Lithiierungsschritts ist TMCDa offensichtlich nicht relevant für die Aggregation des lithiierten Intermediates.

Dies veranlasste uns zur Untersuchung der Stereoselektivität der *ortho*-Metallierung von **2** unter Verwendung katalytischer Mengen TMCDa. Während der Nutzen katalytischer Mengen chiraler Lithiumamide bei stereoselektiven Deprotonierungen erhebliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat,<sup>[16]</sup> sind ähnliche Beispiele für brauchbare Deprotonierungen, die Organolithiumreagentien in Kombination mit substöchiometrischen Mengen chiraler Liganden nutzen, vergleichsweise rar.<sup>[17]</sup> Nach unserem besten Wissen gibt es nur ein literaturbekanntes Beispiel für stereoselektive katalytische Deprotonierungen unter Verwendung von Alkyllithiumbasen. O'Brien und Mitarbeiter entwickelten eine (–)-Sparteïn/Bispidin-basierte asymmetrische katalytische Lithiierung von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-substituierten Pyrrolidinen oder Phosphanylboranen, allerdings in Gegenwart stöchiometrischer Mengen eines achiralen Bispidin-Auxiliars, das Sparteïn aus dem lithiierten Substrat verdrängt.<sup>[18]</sup>

In der Folge untersuchten wir die katalytische stereoselektive *ortho*-Lithiierung von **2** (Tabelle 2). Es zeigte sich, dass 0.2 Äquivalente TMCDa und 1.3 Äquivalente *i*PrLi bei  $-78^\circ\text{C}$  in einer Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Mischung binnen 96 h zu einem nahezu quantitativen Umsatz und einem e.r.-Wert von 81:19 im durch Umsetzung mit Benzophenon erhaltenen Abfang-

produkt führten. Bei Verwendung von nur 0.05 Äquivalenten TMCDa verschlechterte sich die Stereoselektivität etwas (e.r. 71:29), während der Umsatz nahezu quantitativ blieb (Tabelle 2, Nr. 1 bzw. 3). Dies lässt darauf schließen, dass *i*PrLi in  $\text{Et}_2\text{O}$  bei tiefen Temperaturen dazu fähig ist, **2** auch in Abwesenheit eines koordinierenden Additivs zu metallieren.

Diese nicht stereoselektive Nebenreaktion konkurriert offensichtlich mit der stereoselektiven Metallierung, die durch die substöchiometrischen Mengen des chiralen Additivs vermittelt wird. Es ist hervorzuheben, dass die Reaktion nicht quantitativ ablief, wenn zur Reaktionsmischung zwar katalytische Mengen TMCDa, jedoch kein  $\text{Et}_2\text{O}$  hinzugefügt wurden. Stattdessen wurde nur ein Umsatz bis zum Stoffmengenanteil des zugesetzten Additivs festgestellt (Tabelle 2, Nr. 4).  $\text{Et}_2\text{O}$  ist offenkundig essenziell für die Ermöglichung der katalytischen Aktivität von TMCDa. Dementsprechend konnte die Stereoselektivität der Reaktion verbessert werden, indem der Anteil von  $\text{Et}_2\text{O}$  in der Reaktionsmischung verringert wurde: Bei einer Lithiierung in einer 12:1-Mischung von Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  mit 0.2 Äquivalenten TMCDa wurden ein e.r.-Wert von 85:15 und nahezu vollständiger Umsatz bei kurzer Reaktionszeit beobachtet (Tabelle 2, Nr. 6). Der Austausch von  $\text{Et}_2\text{O}$  gegen *tert*-Butylmethylether (MTBE) resultierte unter gleichen Bedingungen in einer Verringerung der Stereoselektivität (e.r. 67:33; Tabelle 2, Nr. 8).

Wurde die Reaktionsmischung längere Zeit bei  $-78^\circ\text{C}$  aufbewahrt, setzte die Kristallisation des stereomerenangereicherten Aggregats ein. Dies konnte bewiesen werden, indem die Kristalle von der Mutterlauge abgetrennt wurden. Die Umsetzung der Kristalle mit Benzophenon resultierte in der hochgradig stereoselektiven Bildung des Produkts (*R*<sub>p</sub>)-**6** (e.r. > 99:1) in einer Ausbeute von 68 % an isoliertem Produkt (Tabelle 2, Nr. 7).<sup>[19]</sup> Die Kombination von *s*BuLi und katalytischen Mengen TMCDa wirkte sich in einer Verringerung des Umsatzes und einer niedrigeren Stereoselektivität aus, die mit jener der oben diskutierten, stöchiometrischen Reaktionsführung vergleichbar war (Tabelle 2, Nr. 9, 10).

Quantenchemische Rechnungen wurden durchgeführt, um die beobachtete Selektivität und katalytische Aktivität von TMCDa während des *ortho*-Lithiierungszyklus aufzuklären. Für die Abstraktion der beiden prochiralen *ortho*-Wasserstoffatome wurden die entsprechenden stereodifferenzierenden Übergangszustände ausgehend vom Präolithiierungskomplex [**2**·TMCDa·*i*PrLi] berechnet.<sup>[20]</sup> Tatsächlich ist die Deprotonierung, die in der lithiierten Spezies zur *S*<sub>p</sub>-Konfiguration führt, um ca. 7 kJ mol<sup>−1</sup> gegenüber dem anderen möglichen Übergangszustand bevorzugt. Diese Energiedifferenz ist zufriedenstellend in Einklang mit den Enantiomerenverhältnissen, die in den Abfangprodukten nach Lithiierungsreaktionen mit stöchiometrischen Mengen TMCDa ermittelt wurden (e.r. 86:14).

Im möglichen Präolithiierungskomplex [**2**·TMCDa·RLi] scheint *i*PrLi die ideale Kombination aus sterischem Anspruch und Reaktivität aufzuweisen, um eine hochgradig stereoselektive *ortho*-Lithiierung zu erreichen. Dagegen sind wohl die

**Tabelle 2:** Asymmetrische, durch TMCDa katalysierte Lithiierung von **2** und darauffolgende Umsetzung mit Benzophenon unter Bildung des Carbinols (*R*<sub>p</sub>)-**5**.

| Nr. | RLi           | Äquiv.<br><b>4</b> | Solvens                                 | <i>t</i><br>[h] | <i>T</i><br>[°C]     | Ausb. <sup>[a]</sup><br>[%] | e.r. <sup>[b]</sup> |
|-----|---------------|--------------------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| 1   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1)     | 96              | $-78$                | 86 <sup>[c]</sup>           | 81:19               |
| 2   | <i>i</i> PrLi | 0.1                | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1)     | 96              | $-78$                | 82 <sup>[c]</sup>           | 78:22               |
| 3   | <i>i</i> PrLi | 0.05               | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1)     | 96              | $-78$                | 83 <sup>[c]</sup>           | 71:29               |
| 4   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan                                  | 96              | $-78$                | 17 <sup>[d]</sup>           | 82:18               |
| 5   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (12:1)    | 96              | $-78$                | 93 <sup>[c]</sup>           | 86:14               |
| 6   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (12:1)    | 2               | $-78$ <sup>[e]</sup> | 94 <sup>[c]</sup>           | 85:15               |
| 7   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1)     | 192             | $-78$                | 68 <sup>[f]</sup>           | > 99:1              |
| 8   | <i>i</i> PrLi | 0.2                | Pentan/MTBE (1:1)                       | 2               | $-78$ <sup>[e]</sup> | 87 <sup>[c]</sup>           | 67:33               |
| 9   | <i>s</i> BuLi | 0.2                | Cyclohexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1) | 96              | $-78$                | 41                          | 80:20               |
| 10  | <i>s</i> BuLi | 0.2                | Cyclohexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ (1:1) | 2               | $-78$ <sup>[e]</sup> | 87                          | 67:33               |

[a]–[c] Siehe Tabelle 1. [d] Die Ausbeute im Rohprodukt lag bei ca. 20%. [e] Zwischenzeitliches Aufwärmen auf RT. [f] Erhalten durch Abtrennung der Kristalle von der Mutterlauge.

primäre Alkylolithiumverbindung *n*BuLi zu klein und *t*BuLi zu sperrig, um die hohen Selektivitäten zu induzieren, die bei Verwendung von *i*PrLi beobachtet werden.<sup>[20]</sup>

Damit TMCDA katalytisch aktiv werden kann, muss es aus der enantiomerenangereicherten *ortho*-lithiierten Spezies (*S<sub>p</sub>*)-**3**·TMCDA freigesetzt werden, um für die Bildung weiterer Präolithierungs Komplexe aus nicht umgesetzter Ausgangsverbindung und *i*PrLi verfügbar zu sein. Von diesem Komplex [**2**·TMCDA·*i*PrLi] ausgehend kann im Anschluss ein weiterer stereoselektiver Lithierungsschritt stattfinden. Aus der Molekülstruktur des lithiierten Intermediats lässt sich ein möglicher Mechanismus für die Freisetzung von TMCDA ableiten: Offensichtlich ist bei der Aggregation des Lithioferrocens **3** zu einem stabileren Dimer ein zweizähniger Ligand wie TMCDA wegen des erhöhten sterischen Anspruchs gegenüber dem einzähnigen Etherdonor ungeeignet, um im Dimer die Lithiumzentren zu koordinieren. Im Unterschied dazu wird die Dimerisierung energetisch sehr günstig, sobald die Bildung eines Etherats oder Dietherats in Betracht gezogen wird. Dies resultiert dann in der Freisetzung des chiralen Katalysators TMCDA aus dem lithiierten Intermediat und seiner weiteren Aktivität im Katalysezyklus (Schema 4).

Die solvensvermittelte Tendenz des lithiierten Substrats zur Dimerisierung ist somit die Triebkraft hinter der Freisetzung des chiralen Katalysators und ist daher ein weiteres Beispiel für die Wichtigkeit der Struktur-Reaktivitäts-Beziehung in der Organolithiumchemie.

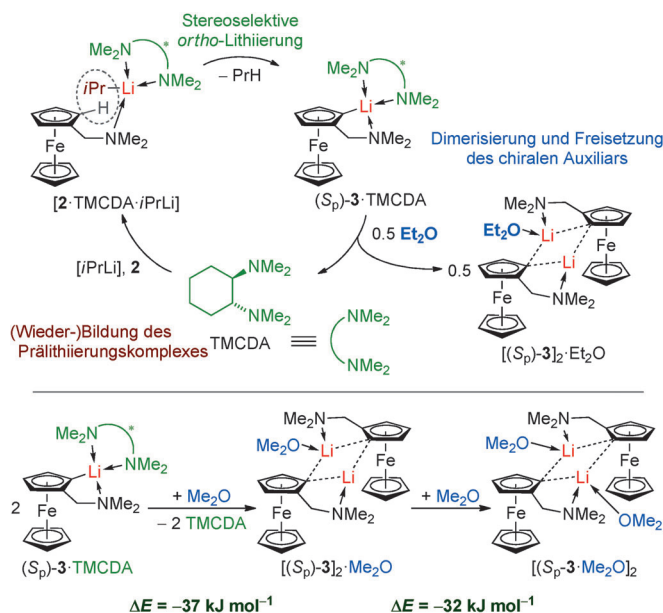
Wir stellen hier eine Prozedur zur effizienten und hochgradig stereoselektiven Desymmetrisierung von *N,N*-Dimethylferrocenylmethylamin (**2**) durch *ortho*-Lithiierung vor, die eine Alternative zur etablierten Lithiierung des chiralen

Derivats „Ugi-Amin“ bietet. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen des chiralen Auxiliars möglich ist, was diese Reaktion als ein neues und vielversprechendes Beispiel für eine katalytische und stereoselektive Deprotonierungsreaktion im Bereich der Organolithiumchemie ausweist. Das Ferrocenderivat **2** kann effizient durch sekundäre Alkylolithiumverbindungen in Gegenwart katalytischer Mengen des chiralen Auxiliars (*R,R*)-TMCDA metalliert werden. Die Reaktion läuft mit Stereoselektivitäten zwischen 85:15 (0.2 Äquivalente TMCDA) und 71:29 (0.05 Äquivalente TMCDA) bei homogener Reaktionsführung ab, kann allerdings durch Abtrennung der enantiomerenangereicherten lithiierten Spezies durch Kristallisation auf bis zu > 99:1 gesteigert werden. Der Katalysezyklus wird durch die Freisetzung des chiralen Auxiliars von der lithiierten Spezies durch deren Dimerisierung vervollständigt.

Eingegangen am 29. April 2013

Online veröffentlicht am 23. Juli 2013

**Stichwörter:** Carbanionen · Lithiierung · Metallocene · Stereoselektive Katalyse · Strukturaufklärung



**Schema 4.** Oben: Postulierter Katalysezyklus der stereoselektiven *ortho*-Lithiierung unter Dimerisierung des lithiierten Substrats (*S<sub>p</sub>*)-**3** zum Etherat [(*S<sub>p</sub>*)-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O unter Freisetzung des chiralen Auxiliars TMCDA. Unten: berechnete Energien für Ligandenaustausch-/Dimerisierungsprozesse ausgehend von (*S<sub>p</sub>*)-**3** unter Freisetzung von TMCDA [M052X/6-31 + G(d)-DFT-Niveau].<sup>[20, 21]</sup>

- a) L.-X. Dai, X.-L. Hou, W.-P. Deng, S. L. You, Y. G. Zhou, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1401–1405; b) *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; c) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493; d) T. Ireland, J. J. Almendra Perea, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1560–1562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457–1459.
- T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138–1151.
- a) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2579–2581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421–2423; b) L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912–8919; c) N. J. Ueberbacher, H. Griengl, H. Weber, *Chem. Commun.* **2008**, 3287–3289; d) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835–5836; e) G. Grach, J.-F. Lohier, J. Sopkova-de Oliveira Santos, V. Reboul, P. Metzner, *Chem. Commun.* **2007**, 4875–4877; f) T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002–6003; g) D. Vinci, N. Mateus, X. Wu, F. Hancock, A. Steiner, J. Xiao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215–218.
- a) R. Laufer, U. Veith, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 356–369; b) C. Metallinos, J. Zaifman, T. Dudding, L. Van Belle, K. Tabana, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1967–1982; c) Z. M. Zhou, H. Yuan, V. Snieckus, *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1754–1758; d) J. C. Anderson, J. Osbourne, T. Woltering, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 330–339; e) ein Beispiel der Verwendung von chiralen Lithiumamiden als Deprotonierungsreagentien: D. Price, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135–6136.
- D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389–5393.
- a) N. W. Boaz, E. B. Mackenzie, S. D. Debenham, S. E. Large, J. A. Ponasij, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1872–1880; b) H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240–1250.
- Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1172–1174.



- [8] S. Picart-Goetgheluck, O. Delacroix, L. Maciejewski, J. Brocard, *Synthesis* **2000**, 1421–1426.
- [9] J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140–205.
- [10] D. W. Slocum, B. W. Rockett, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1241–1246.
- [11] a) G. Carbone, P. O'Brien, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15445–15450; b) J.-C. Kizirian in *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: R. E. Gawley), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 189–251.
- [12] S. Ökçubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407–1409.
- [13] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256–2276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
- [14] Ähnliche Struktur motive finden sich in substituierten Lithioferrocenophanen: a) J. Belzner, D. Schär, U. Dehnert, D. Noltemeyer, *Organometallics* **1997**, *16*, 285–288; b) C. Chen, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Organometallics* **2008**, *27*, 3248–3253.
- [15] Die ESI enthält Informationen zu einer isostrukturellen, dimeren Struktur des racemischen Lithioferrocens, die aus einer Pentan/THF-Reaktionsmischung erhalten wurde und die eine THF-Koordination jedes Lithiumzentrums aufweist.
- [16] a) P. Dinér, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2733–2739; b) M. R. Prestly, N. S. Simpkins, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12234–12237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12068–12071; c) M. R. Prestly, N. S. Simpkins, *Organic Reactions*, Vol. 79, Hoboken, NJ, **2013**, S. 317–635.
- [17] Katalytische asymmetrische Addition von Organolithiumverbindungen an aktivierte Doppelbindungen: a) S. Norsikian, I. Marek, J. F. Poisson, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898–4899; b) S. E. Denmark, O. J.-C. Nicaise, *Chem. Commun.* **1996**, 999–1004; c) A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2441–2446; d) B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9915–9917.
- [18] a) M. J. McGrath, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16378–16379; b) C. Genet, S. J. Canipa, P. O'Brien, S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9336–9337; c) P. O'Brien, J. L. Bilke, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2774–2776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2734–2736.
- [19] J. J. Gammon, V. H. Gessner, G. R. Barker, J. Granander, C. Strohmman, P. O'Brien, B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922–13927.
- [20] a) K. B. Wiberg, W. F. Bailey, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2211–2213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2127–2129; b) C. Strohmman, V. H. Gessner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8952–8953; c) C. Strohmman, V. H. Gessner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8429–8432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8281–8283.
- [21] Aktueller, umfassender Vergleich quantenchemischer Methoden in der Organolithiumchemie: V. H. Gessner, S. G. Koller, C. Strohmman, A.-M. L. Hogan, D. F. O'Shea, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2996–3004. Bei den Rechnungen wurde Et<sub>2</sub>O durch das kleinere Me<sub>2</sub>O ersetzt, um die Größe der berechneten Aggregate zu minimieren.
- [22] CCDC 930668 ([(*S<sub>p</sub>*)-**3**]<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O) und 930666 ((*rac*-**3**-Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.