

- können und der Komplex aus Ylid und Michael-System im Übergangszustand leichter gebildet wird.
- [14] R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167.
- [15] In allen Fällen sind wegen des Einflusses des Benzolringes die CH₂-Protonen der Estergruppe im *cis*-Isomer ($\delta \approx 3.85$, CDCl₃) stärker abgeschirmt als im *trans*-Isomer ($\delta \approx 4.20$, CDCl₃). Dies wurde auch schon von Scribe et al. für das Aldehyd-Proton im Formylphenylcyclopropan beobachtet: P. Scribe, J. Wiedmann, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2268.
- [16] Die Enantiomerenreinheiten wurden von Dr. V. Vinkovic in der Gruppe von Prof. V. Sunjic am Ruder Boskovic Institut in Zagreb bestimmt.
- [17] Y. Inouye, T. Sugita, H. M. Walborsky, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1695.
- [18] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.

Hochenantioselektive Eintopfsynthese chiraler drei- und vierfach substituierter Ferrocene aus 1,1'-Ferrocendicarbaldehyd**

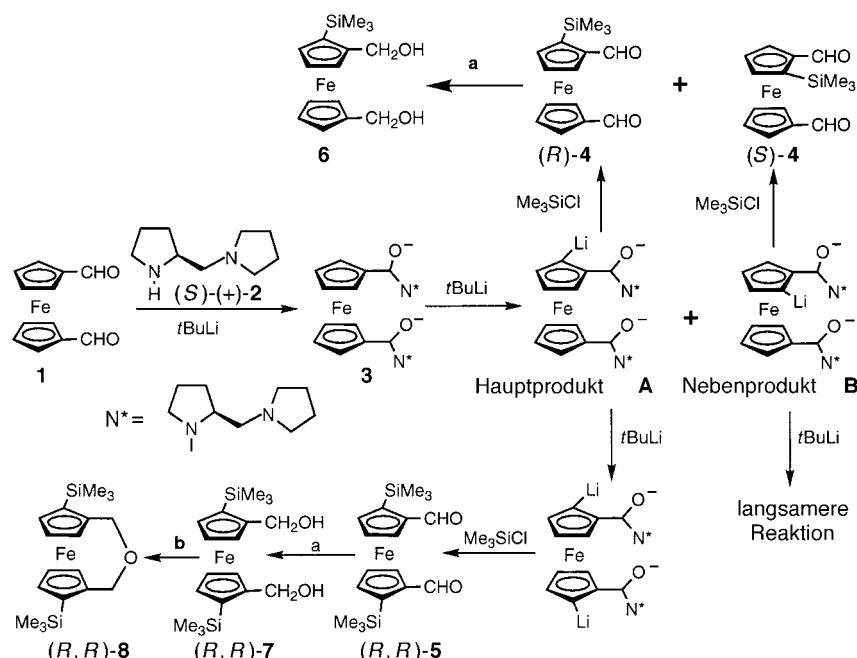
Gabriel Iftime, Jean-Claude Daran, Eric Manoury* und Gilbert G. A. Balavoine*

Wegen der zunehmenden Verwendung von Ferrocenderivaten in Bereichen^[1] wie der enantioselektiven Synthese und Katalyse^[2] sowie in den Materialwissenschaften (besonders bei der Entwicklung nichtlinearer optischer Materialien)^[3] sind neue Methoden zur Herstellung enantiomerenreiner, substituierter, planar chiraler Ferrocene derzeit von Interesse. Viele effiziente Synthesen chiraler, disubstituierter Ferrocene basieren auf diastereoselektiven Lithiierungen von Ferrocenylderivaten in *ortho*-Stellung zu vorhandenen Substituenten wie Dialkylamino-,^[4] Acetal-,^[5] Sulfinyl-,^[6] und Oxazolylgruppen,^[7] die asymmetrische Induktionen bewirken. Es wurde bereits über enantioselektive *ortho*-Lithiierungen von nichtchiralen, monosubstituierten Ferrocenen (Direktsynthesen)^[8] berichtet, wobei chirale tertiäre Amine als Hilfsreagentien verwendet wurden. Dabei wurden disubstituierte Ferrocene erhalten, und die Enantiomerenüberschüsse (*ee*) betrugen in einigen Fällen bis zu 99%.^[8b] Enantioselektive Synthesen *C*₂-symmetrischer, vierfach substituierter, planar chiraler Ferro-

cenderivate haben bisher wenig Aufmerksamkeit auf sich gezogen, und alle bisher beschriebenen Verfahren stützen sich auf die Strategie der diastereoselektiven *ortho*-Lithiierung.^[9] *C*₂-symmetrische, vierfach substituierte Ferrocene sind aber wichtige Reaktanten, die beim Design chiraler Liganden nützlich sind und in asymmetrischen Synthesen bereits zu Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99% geführt haben.^[10]

Comins und Brown beschrieben 1984 eine direkte Synthesemethode, bei der durch Zugabe eines Lithiumamids zu einem aromatischen Aldehyd ein Aminal-Anion erhalten wurde, das als zeitweilige Schutz- und dirigierende Gruppe bei der *ortho*-Metallierung diente.^[11] In neuerer Zeit berichteten Alexakis et al. über die enantioselektive *ortho*-Lithiierung eines Benzaldehydtricarbonylchromkomplexes nach derselben Strategie, wobei chirale Amide verwendet wurden.^[12] Wir beschrieben eine neue Methode zur Herstellung 1,1'-disubstituierter Ferrocene in einer Eintopfsynthese, die auf der Zugabe des Lithiumsalzes von *N*-Methylpiperazin zu Ferrocencarbaldehyd beruht. Dabei wurde ein Aminoaminal-Anion erhalten, das die Formylgruppe des einen Rings schützt und über die Aminogruppe die Deprotonierung am anderen Ring steuert.^[13]

Hier berichten wir über die Ausweitung dieses Verfahrens auf die enantioselektive Synthese *C*₂-symmetrischer, vierfach substituierter Ferrocene **5** ausgehend von 1,1'-Ferrocendicarb-



aldehyd **1** unter Verwendung des Lithiumsalzes von (S)-(+)-1-(2-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin **2** (Schema 1). Setzt man das Diaminal-Dianion **3** mit *t*BuLi (1.5 Äquiv.) bei -78°C und dann mit dem Elektrophil Trimethylsilylchlorid um, so erhält man nach der Hydrolyse und der Reinigung durch Flash-Chromatographie **4** in 29% Ausbeute, und zwar mit 96% *ee*^[14] das (*R*)-konfigurierte Produkt (Tabelle 1, Nr. 1).^[15] Es konnten keine anderen substituierten Ferrocene nachgewiesen werden, allerdings entstanden bedeutende Mengen

[*] Dr. E. Manoury, Prof. Dr. G. G. A. Balavoine, Dr. G. Iftime, Dr. J.-C. Daran
Laboratoire de Chimie de Coordination
205 route de Narbonne, F-31004 Toulouse (Frankreich)
Fax: (+33) 561333131
E-mail: manoury@lcc-toulouse.fr
balavoin@lcc-toulouse.fr

[**] Diese Arbeit wurde vom Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) sowie durch ein Promotionsstipendium (für G. I.) vom Ministère des Affaires Etrangères unterstützt.

Tabelle 1. Direktsynthese chiraler drei- und vierfach substituierter Ferrocene aus **1**.

Nr.	Bedingungen ^[a]			Umsatz [%]	Ausb. (4) [%] ^[b]	Ausb. (5) [%] ^[b]	Gesamtausb. (1+4+5) [%] ^[b]	ee (4) [%] ^[c]	ee (5) [%] ^[d]
	Äquiv. tBuLi	T [°C]	t [h]						
1	1.5	–78	1	80	29	0	49	96	–
2	1.5	–45	1	85	15	0	30	96	–
3	3.0	–78	0.5	77	13	23	59	78	> 99
4	3.0	–78	1	90	25	28	63	60	> 99
5	3.0	–78	3	97	19	26	48	66	98
6	1) 1.5	–78	1						
	2) 1.5	–78	2	90	21	19	50	65	> 99
7	5.0	–78	3	100	13	24	37	56	96

[a] 2,2 Äquiv. **2**, Elektrophil = ClSiMe₃. [b] Ausbeuten der isolierten Produkte und des zurückerhaltenen Edukts. [c] (*R*)-Konfiguration in allen Fällen. [d] (*R,R*)-Konfiguration in allen Fällen.

eines unlöslichen braunen Feststoffs, was auf eine Teilzersetzung der Ferrocenderivate unter diesen Bedingungen hinweist. Erhöht man die Temperatur bei der Deprotonierung auf -45°C , so verringert sich die Ausbeute an **4** auf 15%, ohne daß die Enantioselektivität abnimmt (Nr. 2). Ist *t*BuLi im Überschuß vorhanden (Nr. 3), so entsteht in einer Bis-Metallierung an den Positionen 2 und 2' die disilylierte C_2 -symmetrische Verbindung (*R,R*)-**5** in 28% Ausbeute (Nr. 4). Es wurden keine anderen Regio- oder Stereoisomere nachgewiesen. Die Verbindung (*R,R*)-**5** entsteht mit einem *ee*-Wert von mehr als 99%; das Nebenenantiomer konnte NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.^[14] Die Struktur von **5** wurde röntgenographisch vollständig aufgeklärt,^[16] und es bestätigte sich, daß die Verbindung C_2 -symmetrisch und an der 2- sowie an der 2'-Position substituiert ist (Abb. 1). Die (*R,R*)-Konfiguration des planar chiralen **5** ist mit der bei **4** erhaltenen (*R*)-Konfiguration in Einklang.

War die Menge an *t*BuLi hinreichend groß für die Herstellung der dilithiierten Vorstufe von **5**, so sank der *ee*-Wert von (*R*)-**4** (Nr. 1, 3 und 4). Wurden 3 Äquiv. *t*BuLi in einer (Nr. 5)

oder in zwei Portionen zugegeben (Nr. 6, dabei wurde wie bei Nr. 1 zunächst das monolithiierte Intermediat erhalten), so waren die Ergebnisse ähnlich. Es sollte darauf hingewiesen werden, daß beim Arbeiten mit großen Überschüssen an *t*BuLi (5 Äquiv., Nr. 7) der *ee*-Wert von (*R*)-**4** bis auf 56% zurückging. Dies könnte an der schnelleren Reaktion des monolithiierten Intermediats **A** zur dilithiierten Spezies liegen, wodurch sich das (*S*)-konfigurierte Nebenenantiomer **B** in der **A/B**-Mischung anreichert (Schema 1).

Weiterhin berichten wir über die Umsetzung von **5** zum ersten C_2 -symmetrischen disubstituierten Ferrocenophan, das enantiomerenrein erhalten wurde.^[17] Die Reduktion von **5** mit NaBH_4 im Überschuss lieferte das Diol **7** in 71 % Ausbeute. Dieses konnte unter Verwendung einer von Hillman et al. entwickelten^[18] und von uns modifizierten Methode mit Tosylchlorid (TsCl) in Toluol bei 50 °C und in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb dehydratisiert werden.^[19] Das (*R,R*)-Bis(trimethylsilyl)- β -oxatrimethylenferrocen **8** wurde in 44 % Ausbeute erhalten (Schema 1) und durch eine Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Abb. 2).^[16] Die Struktur des

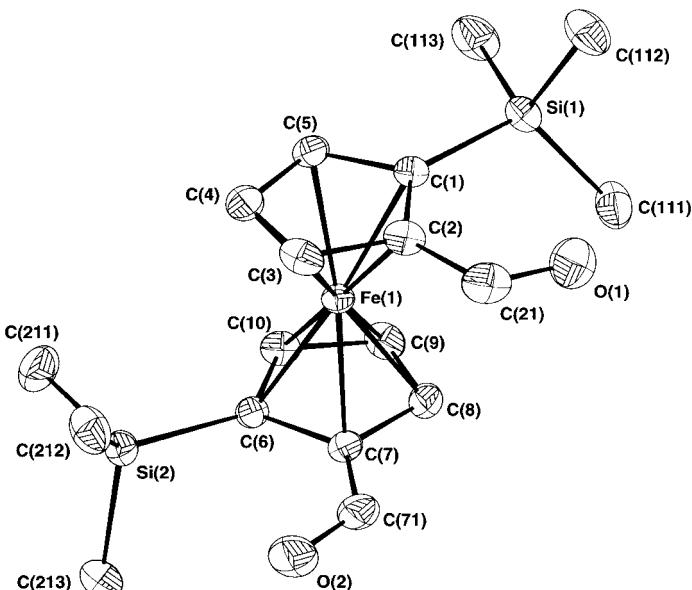


Abb. 1. CAMERON-Darstellung der Struktur von **5** im Kristall.^[16] Schwingungsellipsoide für 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: C(1)-Si(1) 1.876(2), C(6)-Si(2) 1.866(3), C(2)-C(21) 1.458(4), C(7)-C(71) 1.449(4), C(21)-O(1) 1.193(5), C(71)-O(2) 1.194(3).

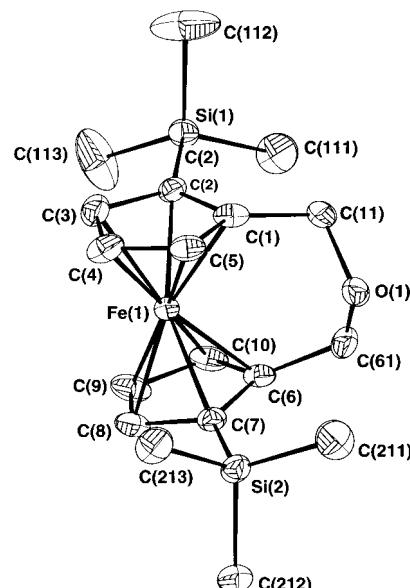


Abb. 2. CAMERON-Darstellung der Struktur von **8** im Kristall.^[16] Schwingungsellipsoide für 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: C(2)-Si(1) 1.857(6), C(7)-Si(2) 1.864(6), C(1)-C(11) 1.45(1), C(6)-C(61) 1.52(1), C(11)-O(1) 1.45(1), C(61)-O(1) 1.40(1).

Ferrocenophanteils (Neigungswinkel: 11.4°) ist der anderer 1,1'- β -Oxatrimethylenferrocene sehr ähnlich.^[19]

Wir haben hier die erste direkte und hohenantioselektive Synthese von drei- und vierfach substituierten Ferrocenen beschrieben, die nur planar chiral sind. Dazu verwendeten wir ein chirales Aminoamid als zeitweilige Schutz- und dirigierende Gruppe. Nach unserer Methode können in einer Eintopfsynthese achirale 1,1'-Ferrocendicarbaldehyde in nahezu enantiomerenreine, vier- oder dreifach substituierte Ferrocene überführt werden. Wir versuchen zur Zeit, die Ausbeuten zu verbessern und die Methode auszuweiten.

Experimentelles

¹H-NMR: 250 MHz, ¹³C-NMR: 63 MHz.

(R)-4: 575 μ L einer 1.5 M Lösung von *t*BuLi in Pentan wurden bei 0°C unter Argon zu einer Lösung von 150 mg (S)-2 in 4 mL wasserfreiem Diethylether gegeben. Nach 30 min Röhren wurden 100 mg 1,1'-Ferrocendicarbaldehyd (0.41 mmol) in 10 mL wasserfreiem Diethylether zugegeben. Nach 30 min Röhren bei Raumtemperatur wurde die Mischung auf -78°C gekühlt. Dann gab man 410 μ L (1.5 Äquiv.) einer 1.5 M Lösung von *t*BuLi in Pentan zu; nach 1 h Röhren bei -78°C gab man 270 μ L Trimethylsilylchlorid (5 Äquiv.) zu. Die Verbindung (R)-4 wurde nach dem Aufarbeiten aus wässriger Lösung und der Reinigung durch Flash-Chromatographie in 29% Ausbeute isoliert (37 mg). Siehe Lit.^[18] für physikalische Daten.

(R,R)-5 wurde wie (R)-4 hergestellt, aber mit 3 Äquiv. *t*BuLi bei der Deprotonierung. Nach der Reinigung wurden 32 mg (R)-4 (25%) sowie 46 mg (R,R)-5 (29%) erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.99 (s, 2H), 5.04 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 0.31 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 193.7 (CHO), 84.1, 80.3, 76.0, 75.7, 75.2, -0.1 (SiMe₃); GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 387 [M+1] (31), 386 [M] (100), 371 (51), 191 (10); $[\alpha]_D$ = +419 (CHCl₃, *c* = 0.12).

(R,R)-7 wurde durch Reduzierung von (R,R)-5 mit NaBH₄ in Methanol erhalten (71%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.49 (d, AB, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.38 (d, AB, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 2.3, 1.3 Hz, 2H), 3.42 (br.s, 2H), 0.23 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 93.7, 74.2, 70.7, 70.6, 69.6, 60.6, 0.2 (SiMe₃); $[\alpha]_D$ = -9.57 (CH₂Cl₂, *c* = 0.53).

(R,R)-8 wurde in 44% Ausbeute nach der von Hillman et al. entwickelten und von uns modifizierten Methode hergestellt.^[18] ¹H-NMR (C₆D₆): δ = 4.47 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.12 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 2H), 4.02 (d, AB, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.92 (d, AB, *J* = 13.0 Hz, 2H), 0.37 (s, 18H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 87.3, 76.5, 74.2, 73.0, 71.4, 64.0 (CH₂), 0.8 (SiMe₃); GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 372 [M] (100); $[\alpha]_D$ = -27 (CH₂Cl₂, *c* = 0.7).

Eingegangen am 5. September 1997,
veränderte Fassung am 5. März 1998 [Z10896]

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Chiralität • Eisen • Metallocene • Metallocenophane

- [1] Übersicht: A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, July 22, 38.
- [3] N. Long, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 21.
- [4] a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389; b) C. Ganter, T. Wagner, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1157.
- [5] a) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5835; b) O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6733.
- [6] F. Rebrière, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.
- [7] a) T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 10; b) Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Synlett* **1995**, 79; c) C. J. Richards, T. Damalidis, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, *ibid.* **1995**, 74.

- [8] a) D. Price, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6135; b) M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Sniekkus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 685; c) Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1172.
- [9] a) T. Hayashi, A. Yamamoto, M. Hojo, K. Kishi, Y. Ito, E. Nishioka, H. Miura, K. Yanagi, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 129; b) J. Park, S. Lee, K. H. Ahn, C.-W. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7263; c) W. Zhang, Y. Adachi, T. Hirao, I. Ikeda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 451; d) J. Park, S. Lee, K. H. Ahn, C.-W. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6137.
- [10] a) T. Hayashi, A. Yamamoto, M. Hojo, Y. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 495; b) W. Zhang, T. Hirao, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4545; c) W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, *ibid.* **1996**, 37, 7995; d) K. H. Ahn, C.-W. Cho, J. Park, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1179.
- [11] D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1078.
- [12] A. Alexakis, T. Kanger, P. Mangeney, F. Rose-Munch, A. Perrotte, E. Rose, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2135.
- [13] G. Iftime, C. Moreau-Bossuet, E. Manoury, G. G. A. Balavoine, *Chem. Commun.* **1996**, 527.
- [14] ¹H-NMR-spektroskopisch unter Verwendung von [Eu(hfc)₃] aus den Integralen der SiMe₃-Signale beider Enantiomere des entsprechenden Diols bestimmt, das durch Reduktion mit NaBH₄ erhalten wurde.
- [15] $[\alpha]_D$ = -7.6 (*c* = 0.9, CHCl₃) für **6**. Der Vergleich mit einer Probe des enantiomerenreinen Diols (S)-**6** ($[\alpha]_D$ = +8.1; *c* = 0.9, CHCl₃) ergab einen *ee*-Wert von 94%. Siehe auch Lit.^[19].
- [16] Kristallstrukturanalysen. a) **5**:^[16c] C₁₈H₂₆FeO₂Si₂, *M*_r = 386.42, orthorhombisch, Raumgruppe *P*2₁2₁2₁, *a* = 6.970(1), *b* = 12.266(2), *c* = 23.068(2) Å, *V* = 1971.9(4) Å³, *Z* = 4, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.302 g cm⁻³; μ = 8.882 cm⁻¹; es wurde eine empirische Absorptionskorrektur durchgeführt (ψ -Abtastung), Mo_{Kα}-Strahlung, *T* = 293 K, $\omega/2\theta$ -Abtastung (CAD4-Enraf-Nonius-Diffraktometer), $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$; von den 4445 aufgenommenen Reflexen wurden die 3805 unabhängigen verwendet (*R*_m = 0.017), davon wurden 3583 als beobachtet angesehen mit *I* > 3*σ*(*I*). 210 Parameter wurden verfeinert. *R/R*_w = 0.0346/0.040. GOF = 0.849, Δ/σ = 0.095, $[\Delta\rho]_{\text{min}}/[\Delta\rho]_{\text{max}}$ = -0.41/0.75. Der Flack-Parameter betrug 0.01(1). b) **8**:^[16c] C₁₈H₂₈FeOSi₂, *M*_r = 372.4, orthorhombisch, Raumgruppe *P*2₁2₁2₁; *a* = 7.113(1), *b* = 11.963(2), *c* = 22.865(4) Å, *V* = 1945.7(3) Å³, *Z* = 2, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.271 g cm⁻³; μ = 8.942 cm⁻¹. Es wurde keine Absorptionskorrektur durchgeführt. Mo_{Kα}-Strahlung, *T* = 293 K, *F*-Abtastung (IPDS-Stoe-Diffraktometer), *F*-Bereich 0–250°. Von den 7484 aufgenommenen Reflexen waren 2983 unabhängig (*R*_m = 0.074), davon wurden 2037 als beobachtet angesehen (*I* > 2*σ*(*I*)). 210 Parameter wurden verfeinert. *R/R*_w = 0.0424/0.0460, GOF = 1.104, Δ/σ = 0.041, $[\Delta\rho]_{\text{min}}/[\Delta\rho]_{\text{max}}$ = -0.37/0.56. Der Flack-Parameter betrug 0.00(3). Die Strukturen von **5** und **8** wurden unter Verwendung der Programme SIR92 und CRYSTALS gelöst. c) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100607“ 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).
- [17] Einige racemische, C₂-symmetrische, disubstituierte Ferrocenophane sind bereits beschrieben worden, siehe z. B.: a) J. A. Winstead, R. R. McGuire, R. E. Cochoy, A. D. Brown, Jr., G. J. Gauthier, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2055; b) R. C. Petter, C. I. Milberg, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5085; c) D. L. Compton, T. B. Rauchfuss, *Organometallics* **1994**, 13, 4367.
- [18] M. Hillman, J. D. Austin, *Organometallics* **1987**, 6, 1737.
- [19] G. Iftime, J. C. Daran, E. Manoury, G. G. A. Balavoine, *Organometallics* **1996**, 15, 4808.