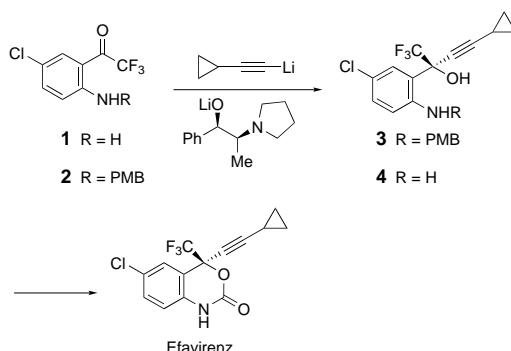


Diffaktometer bei 25 °C unter Verwendung von monochromatisierter Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) aufgenommen. Es wurden 6225 Reflexe gemessen, von denen 2578 unabhängig waren ( $R_{\text{int}}(F^2) = 0.049$ ). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und durch Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren gegen  $F^2$  verfeinert, wobei für Nichtwasserstoffatome anisotrope Versetzungsparameter verwendet wurden. Die Lagen der Wasserstoffatome wurden Differenz-Fourier-Karten entnommen und isotrop verfeinert. Die abschließenden  $R$ - und GOF-Werte betrugen:  $R_w(F^2) = 0.0856$ , GOF = 1.032 für 194 Parameter. Der konventionelle  $R(F)$ -Wert war 0.0454 für 1540 Reflexe mit  $F_o > 4(\sigma(F_o))$ . Die Datenreduktion, die Zerfallskorrektur, die Strukturlösung und -verfeinerung wurden mit dem SHELXTL/PC-Programmpaket durchgeführt (G. M. Sheldrick, SHELXTL, Version 5.03, Siemens-Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, WI (USA)). b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-103167“ 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).

- [7] M. P. Doyle, Q.-L. Zhou, S. H. Simonsen, V. Lynch, *Synlett* **1996**, 697–698.
- [8] a) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907; b) M. Kennedy, M. A. McKervey, A. R. Maguire, G. H. P. Roos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 361–362.
- [9] M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalmann, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763–5775.
- [10] a) M. P. Doyle, D. C. Forbes, M. M. Vasbinder, C. S. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7653–7654; b) M. P. Doyle, C. S. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5265–5268.
- [11] P. Müller, G. Bernardinelli, J. Pfiffner, D. Rodriguez, J.-P. Schaller, *Helv. Chimica Acta* **1988**, *71*, 544–550.
- [12] M. P. Doyle, M. Protopopova, P. Müller, D. Ene, E. A. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8492–8498.
- [13] In Gegenwart von CuPF<sub>3</sub>/1 bildete sich bei Zugabe von Ethyldiazoacetat zu Propargylmethylether das Cyclopropenierungsprodukt in 60% Ausbeute und mit 81% ee.

den durch metallorganische Verbindungen mit chiralen Hilfsstoffen sind bekannt.<sup>[2, 3]</sup> So führt die Addition von Dialkynylzink- und Alkyalkynylzink-Verbindungen an Benzaldehyd in Gegenwart von Aminoalkoholen zu den Propargylalkoholen in <50% ee.<sup>[2c]</sup> Die Addition von Alkinylboranen an Aldehyde wurde durch Oxazaborolidine, die sich von Prolin ableiten, in weniger als äquimolaren Mengen gesteuert<sup>[3]</sup> und lieferte bei tiefer Temperatur Propargylalkohole in bis zu 97% ee. Wir berichten hier über eine neue, hohenantioselektive (bis zu 99.2% ee) und praktikable Alkinyllierung eines prochiralen Ketons mit Alkinyllithium- oder Alkinylmagnesium-Verbindungen, die von chiralen Zinkaminoalkoxiden gesteuert wird.

Efavirenz ist ein wirksamer, nichtnucleosidischer Inhibitor der reversen Transkriptase des Human Immunodeficiency Virus (HIV), der soeben von der US-amerikanischen Food & Drug Administration (FDA) zur Behandlung des Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zugelassen worden ist.<sup>[4]</sup> Die Bedeutung dieser Verbindung hat uns veranlaßt, einen effizienten und auf einen größeren Maßstab übertragbaren Syntheseweg zu suchen, der den Einbau des quartären Kohlenstoffatoms unter Kontrolle des stereochemischen Verlaufs ermöglicht. Vor kurzem wurde eine asymmetrische Synthese der Verbindung veröffentlicht, die auf der hohenantioselektiven Addition von Lithiumcyclopropylacetylid an das PMB-geschützte Acylanilin **2** (Schema 1)<sup>[5]</sup> beruht (PMB = *p*-Methoxybenzyl). Die reaktive Spezies, der die



Schema 1. Synthese von Efavirenz. PMB = *p*-Methoxybenzyl.

hohe chirale Induktion bei dieser Reaktion zu verdanken ist, wurde durch ausführliche <sup>6</sup>*Li*-NMR-Untersuchungen<sup>[6]</sup> gut charakterisiert. Die chirale Addition, die mit >98% ee erfolgt, benötigt 2.2 Äquiv. Lithiumcyclopropylacetylid und 2.2 Äquiv. (1*R*,2*S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrinalkoxid als chirale Hilfsstoff sowie tiefe Temperaturen (−60 °C). Ferner hängt der Erfolg der Reaktion vom Schutz des Anilinteils ab, was das Einführen und Abspalten einer Schutzgruppe während der Synthese nötig macht. Der direkteste und effektivste asymmetrische Syntheseweg zu Efavirenz würde über die direkte enantioselektive Alkinyllierung des ungeschützten Ketoanilins **1**<sup>[5]</sup> führen, um zum Aminoalkohol **4** zu gelangen. Die Zugabe von Lithiumcyclopropylacetylid zu **1** gemäß der beschriebenen Methode<sup>[5]</sup> verlief jedoch nur mit einer niedrigen Geschwindigkeit bei einer nur geringen Enantioselektivität. Darüber hinaus führten die stark basischen Bedingungen schließlich zur Zersetzung des Produktes.

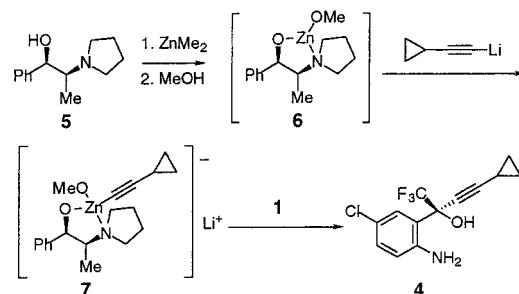
## Eine neue, hohenantioselektive Alkinyllierung von Ketonen, die durch chirale Zinkaminoalkoxide gesteuert wird

Lushi Tan,\* Cheng-yi Chen, Richard D. Tillyer, Edward J. J. Grabowski und Paul J. Reider

Die stereoselektive nucleophile Addition an Carbonylverbindungen ist eine wichtige Synthesemethode. Die enantioselektive Alkylierung von Carbonylverbindungen ist weitgehend erforscht,<sup>[1]</sup> während bei der nucleophilen Alkinyllierung bisher nur sehr wenige Erfolge zu verbuchen sind. Einige Beispiele einer enantioselektiven Alkinyllierung von Aldehy-

[\*] Dr. L. Tan, C. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider  
Department of Process Research  
Merck Research Laboratories  
P.O. Box 2000, RY80E-108  
Rahway, NJ 07065 (USA)  
Fax: (+1) 732-594-8360  
E-mail: lushi\_tan@merck.com

Wir folgerten daraus, daß die Ineffizienz der Reaktion von Lithiumcyclopropylacetylid mit dem Acylanilin **1** an der starken Basizität des Lithiumacetylids lag, die zur Deprotonierung der Aminogruppe führte. Es wird vermutet, daß die Komplexierung eines Zinkalkoxids  $Zn(OR)_2$  mit dem Lithiumacetylid dessen Basizität erniedrigt unter Erhaltung der Nucleophilie des Acetylids. Zusätzlich könnte ein chirales Alkoxid als Mittler für die asymmetrische Induktion dienen. Diese vom Konzept her sehr einfache Vorgehensweise erwies sich als hocheffektiv bei der asymmetrischen Alkylierung des ungeschützten Acylanilins **1**. Wie in Schema 2 gezeigt



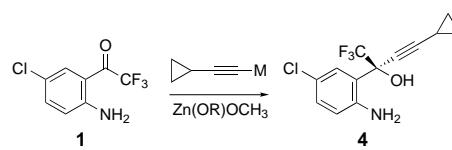
Schema 2. Herstellung des Zinkkomplexes und dessen Umsetzung mit **1**.

wird, führte die Reaktion von Dimethylzink mit einem Äquiv. (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin **5**<sup>[7]</sup> und anschließend einem Äquiv. Methanol zu dem chiralen Zinkalkoxid **6**.<sup>[8a]</sup> Das Reagens wurde daraufhin mit Lithiumcyclopropylacetylid versetzt, was vermutlich zu dem Zinkat **7**<sup>[8]</sup> führt. Die Reaktion dieses Komplexes mit **1** (Toluol/THF, 25 °C, 7 h) lieferte den Aminoalkohol **4** in 83 % Ausbeute und 83 % ee.<sup>[9]</sup> Dieses vielversprechende Ergebnis ermutigte uns, die Reaktionsparameter systematisch zu untersuchen, um sowohl die Enantioselektivität als auch die Ausbeute zu verbessern.

Wie erwartet, hat der chirale Hilfsstoff einen starken Einfluß auf die Enantioselektivität. Der Einsatz anderer chiraler Hilfsstoffe, z.B. Cinchonaalkaloide, Binaphthol und Weinsäurederivate, führte zu sehr schlechten Selektivitäten. Der anfängliche Erfolg mit (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin als chiralem Hilfsstoff lenkte unsere Aufmerksamkeit auf Norephedrinderivate, um die Selektivität weiter zu verbessern. Wie in Tabelle 1 (Nr. 1–4) aufgeführt, ergaben (*1R,2S*)-Ephedrin und (*1R,2S*)-Norephedrin nur mittlere Selektivitäten; mit (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin oder (*1R,2S*)-*N*-Methylephedrin wurden die besten Ergebnisse erzielt (Nr. 3 und 4). Auch das Gegenkation hatte einen signifikanten Einfluß auf die Enantioselektivität der Alkylierung. So wurde z.B. der Aminoalkohol **4** mit 87 % ee (Nr. 5) erhalten, wenn Chlormagnesiumacetylid eingesetzt wurde, wohingegen Brom- und Iodmagnesiumacetylid nur zu ca. 50 % ee führten.

Interessanterweise hat der Wechsel der nichtchiralen Hilfsstoffe einen ausgeprägten Einfluß auf die Enantioselektivität der Alkylierung (Tabelle 2). Bei Reaktionen, die bei 25 °C mit Komplexen durchgeführt wurden, die sich von (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin und Chlormagnesiumcyclopropylacetylid ableiten, führte Ethanol als achiraler Hilfsstoff zu **4** mit 55 % ee (Nr. 2), während Neopentylalkohol 96 % ee (Nr. 3) und Methanol 87 % ee (Nr. 1) erbrachten. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß der nichtchirale

Tabelle 1. Auswirkung des chiralen Hilfsstoffs und des Gegenkations auf die Selektivität.<sup>[a]</sup>



Nr.	M	Ephedrin-Hilfsstoff (OR)	ee von <b>4</b> [%]
1	Li	( <i>1R,2S</i> )-Ephedrin	28.2
2	Li	( <i>1R,2S</i> )-Norephedrin	41.6
3	Li	( <i>1R,2S</i> )- <i>N</i> -Methylephedrin	81.0
4	Li	( <i>1R,2S</i> )- <i>N</i> -Pyrrolidinylnorephedrin	83.0
5	MgCl	( <i>1R,2S</i> )- <i>N</i> -Pyrrolidinylnorephedrin	87.0
6	MgBr	( <i>1R,2S</i> )- <i>N</i> -Pyrrolidinylnorephedrin	53.6
7	MgI	( <i>1R,2S</i> )- <i>N</i> -Pyrrolidinylnorephedrin	50.6

[a] Alle Reaktionen wurden bei 25 °C in einer Mischung aus THF und Toluol durchgeführt. Hierbei wurden jeweils 1 Äquiv. chiraler Hilfsstoff, Methanol, Dimethylzink, Cyclopropylacetylid und 0.83 Äquiv. **1** eingesetzt.

Tabelle 2. Auswirkung des nichtchiralen Hilfsstoffs HX auf die Selektivität.<sup>[a]</sup>



Nr.	nichtchiraler Hilfsstoff (HX)	ee von <b>4</b> [%]
1	CH <sub>3</sub> OH	87.0
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	55.0
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> OH	95.6
4	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH	90.0
5	PhCH <sub>2</sub> OH	89.0
6	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	95.7
7	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	89.4
8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H	71.6
9	4-NO <sub>2</sub> PhOH	89.0

[a] Alle Reaktionen wurden bei 25 °C in einer Mischung aus THF und Toluol durchgeführt. Hierbei wurden jeweils 1 Äquiv. (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin, nichtchiraler Hilfsstoff, Dimethylzink und Chlormagnesiumcyclopropylacetylid und 0.83 Äquiv. **1** eingesetzt.

Alkohol einen sterischen Effekt auf die Stereoselektivität ausübt. Andererseits wurde die Enantioselektivität der Alkylierung von 55 % auf ca. 96 % verbessert, wenn 2,2,2-Trifluorethanol statt Ethanol verwendet wurde, was auf einen signifikanten induktiven Effekt hindeutet. Gute Enantioselektivitäten wurden auch mit Carbonsäuren und Phenolen als Hilfsstoffen erreicht.

Die weitere Optimierung dieser Reaktion wurde mit Neopentylalkohol und 2,2,2-Trifluorethanol als chiralen Hilfsstoffen durchgeführt. Dimethylzink und Diethylzink erwiesen sich als gleichartig wirksam. Das chirale Zinkreagens kann durch Mischen des chiralen und des nichtchiralen Hilfsstoffs sowie der Dialkylzinkverbindung in beliebiger Reihenfolge hergestellt werden, ohne Auswirkung auf den Umsatz oder die Selektivität der Reaktion. Das Verhältnis von chiralem zu nichtchiralem Hilfsstoff beeinflußt jedoch sehr wohl die Effizienz der Reaktion. Die Enantioselektivität stieg auf 97.5 % mit 1.2 Äquiv. (*1R,2S*)-*N*-Pyrrolidinylnorephedrin und 0.8 Äquiv. Neopentylalkohol zur Bildung des Zinkalkoxids (Tabelle 3). Eine weitere Steigerung des Verhältnisses von

Tabelle 3. Auswirkung der Ladung des chiralen Hilfsstoffs auf die Selektivität.<sup>[a]</sup>

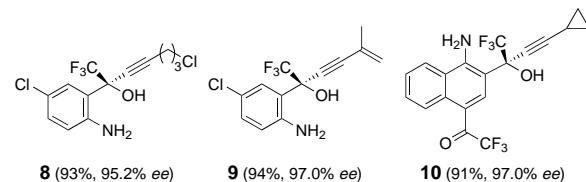
Eintrag	Äquiv. chiraler Hilfsstoff (relativ zu ZnMe <sub>2</sub> )	ee von 4 [%]
1	0.8	58.8
2	1	95.6
3	1.1	95.8
4	1.2	97.5
5	1.5	97.7
6	2	95.8

[a] Alle Reaktionen wurden bei 25 °C in einer Mischung aus THF und Toluol durchgeführt, wobei Neopentylalkohol als nichtchiraler, (1R,2S)-N-Pyrrolidinylnorephedrin als chiraler Hilfsstoff und (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHC≡CMgCl als Nucleophil diente.

chiralem zu achiralem Hilfsstoff führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Stereoselektivität. So führte das Zinkalkoxid aus zwei Äquiv. (1R,2S)-N-Pyrrolidinylnorephedrin zu **4** mit 95.8 % ee, aber bei nur 50 % Umsetzung. Ähnliche Ergebnisse wurden mit 2,2,2-Trifluorethanol als chiralem Hilfsstoff beobachtet. Die Enantioselektivität war nur geringfügig von der Reaktionstemperatur abhängig. Reaktionen mit dem Zinkalkoxid, das aus (1R,2S)-N-Pyrrolidinylnorephedrin und 2,2,2-Trifluorethanol erhalten wurde, lieferten **4** mit 99.2 % ee bei 0 °C und mit 94.0 % ee bei 40 °C.

Der Anwendungsbereich dieser neuen Alkylierung wurde kurz untersucht. Die Reaktion lässt sich auch mit anderen Alkinen durchführen, z.B. mit 5-Chlorpentin und 2-Methyl-1-buten-3-in, wobei **8**<sup>[11]</sup> und **9**<sup>[12]</sup> in hoher Ausbeute und Enantioselektivität entstehen. Die Anwesenheit der ungeschützten Aminogruppe im Acylanilin scheint für die Effizienz der Reaktion wichtig zu sein. Das PMB-geschützte **2** führte bei ähnlichen Bedingungen zu nur 45 % ee; schützt man das Amin mit einer sperrigen Gruppe, z.B. einer Tritylgruppe, dann wurde kaum eine Reaktion beobachtet.

Interessanterweise führt die Alkylierung von 1-[1-Amino-4-(2,2,2-trifluoracetyl)(2-naphthyl)]-2,2,2-trifluorethan-1-on nur bei der Carbonylgruppe, die in Nachbarschaft zur Aminogruppe steht, zur Addition, wobei **10**<sup>[13]</sup> in 91 % Ausbeute und 97 % ee entsteht. Dieses Ergebnis verdeutlicht, daß die Anwesenheit einer ungeschützten Aminogruppe neben der Carbonylgruppe im Substrat für die Reaktivität und vermutlich auch für die Selektivität von Bedeutung ist.



Wir haben damit eine neue hocheffiziente und äußerst praktikable asymmetrische Alkylierung des Acylanilins **1** entwickelt. Die Reaktion wurde erfolgreich und zuverlässig im Kilogramm-Maßstab durchgeführt und ist im Moment der Schlüsselschritt der gegenwärtig effizientesten Efavirenz-Synthese.<sup>[5]</sup> Das Ausmaß an stereochemischer Kontrolle, das ein chirales Zinkaminoalkoxid bewirkt, ist bemerkenswert hoch.

## Experimentelles

Bei einem typischen Experiment wurden molekularsiebgetrocknetes THF (240 mL), 2,2,2-Trifluorethanol<sup>[10]</sup> (19.2 g, 0.19 mol) und (1R,2S)-N-Pyrrolidinylnorephedrin (59.1 g, 0.29 mol) unter Stickstoff gemischt. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt, und Diethylzink (1.1M in Toluol, 218 mL, 0.24 mol) wurde so langsam zugegeben, daß die Temperatur nicht über 30 °C anstieg. Daneben wurde in einer einstündigen Reaktion von Cyclopropylacetylen (15.9 g, 0.24 mol) mit n-Butylmagnesiumchlorid (2.0M in THF, 120 mL, 0.24 mol) bei 0 °C eine Lösung von Chlormagnesiumcyclopropylacetylid hergestellt. Diese Lösung wurde über eine Kanüle zu dem Zinkreagens gegeben, und es wurde mit 100 mL THF nachgespült. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und **1** (44.7 g, 0.20 mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach 15 h mit 1M Citronensäure (400 mL) versetzt. Die beiden Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde zur Rückgewinnung des (1R,2S)-N-Pyrrolidinylnorephedrins aufbewahrt. Die organische Phase (deren Analyse 99.2 % ee<sup>[9]</sup> ergab) wurde mit Wasser (200 mL) gewaschen und auf ca. 180 mL eingeengt. Toluol (100 mL) wurde zugegeben, und die Lösung wurde nochmals auf ca. 180 mL eingeengt, um das THF vollständig zu entfernen. Heptan (240 mL) wurde langsam zugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt, der Feststoff abfiltriert, mit Heptan gewaschen (ca. 50 mL) und getrocknet und ergab 55.2 g (95.3 % Ausbeute, 99.2 % ee) analysenreines **4** als farblosen Feststoff (Schmp. 139–141 °C): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.39 (m, 1H), 0.85 (m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ = 143.21, 130.44, 130.04, 123.94, 123.93 (q), 121.11, 120.81, 93.51, 74.80 (q), 70.58, 8.59, –0.85; CHN-Analyse: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NOCIF<sub>3</sub>: C 53.80, H 3.77, N 4.72; gef.: C 53.71, H 3.75, N 4.64.

Eingegangen am 28. September 1998 [Z 12462]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713

**Stichwörter:** Alkylierungen • Aminoalkohole • Ketone • Nucleophile Additionen • Zink

- [1] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856; c) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807–832; d) D. A. Evans, *Science* **1989**, *240*, 420; e) T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471–472, zit. Lit.
- [2] a) T. Mukaiyama, K. Suzuki, K. Soai, T. Sato, *Chem. Lett.* **1979**, 447–448; b) T. Mukaiyama, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1980**, 255–256; c) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943; d) G. M. R. Tombo, E. Didier, B. Loubinoux, *Synlett* **1990**, 547–548; e) M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901–1904.
- [3] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151–3152.
- [4] a) S. D. Young, S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, D. J. Pettibone, J. A. O'Brien, R. G. Ball, S. K. Balani, J. H. Lin, I.-W. Chen, W. A. Schleif, V. V. Sardana, W. J. Long, V. W. Byrnes, E. A. Emini, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602; b) D. Mayers, S. Riddler, M. Bach, D. Stein, M. D. Havlir, J. Kahn, N. Ruiz, D. F. Labriola und das klinische Entwicklungsteam von DMP-266. Die klinischen Daten wurden **1997** auf dem ICAAC-Treffen (Toronto) vorgestellt, Abstract I-175. Dauerhafte klinische Anti-HIV-1-Wirksamkeit und Toleranz für DMP-266 in Kombination mit Indinavir (IDV) in 24 Wochen.
- [5] A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8937–8940.
- [6] a) A. S. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028–2038; b) F. Xu (Merck), persönliche Mitteilung.
- [7] D. Zhao, C.-Y. Chen, F. Xu, L. Tan, R. D. Tillyer, M. E. Pierce, J. R. Moore, *Org. Synth.*, eingereicht.
- [8] a) Über eine ähnliche Spezies wurde berichtet von: D. Enders, J. Zhu, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1827; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*

- 1996**, 35, 1725–1728. b)  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Lösung weisen ein sehr kompliziertes Muster auf. Die festgestellte chirale Verstärkung stützte die Bildung von Dimeren und stärker aggregierten Substanzen: Der Enantiomerenüberschüß des Produkts betrug 97.5 %, 94.4 % und 79.6 %, wenn Pyrrolidinylnorphephrin mit jeweils 100 %, 80 % und 50 % ee (*1R,2S*)-*N*- für die Reaktionen bei Raumtemperatur eingesetzt wurde.
- [9] Der Enantiomerenüberschuß wurde mit einer Chiralcel-AD-Säule (Hexan/Isopropylalkohol, 3/1) durch HPLC-Analyse ermittelt.
- [10] 2,2,2-Trifluorethanol wird Neopentylalkohol vorgezogen, weil damit die Reaktion schneller abläuft.
- [11]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.53 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (br.s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  = 143.18, 130.37, 130.28, 130.21, 125.60(q), 122.16, 121.09, 88.49, 76.65 (q), 74.74, 43.42, 30.62, 16.18; CHN-Analyse: ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOCl}_2\text{F}_3$ : C 47.88, H 3.71, N 4.29; gef.: C 48.14, H 3.339, N 4.15.
- [12]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300 MHz):  $\delta$  = 7.47 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.00 (br.s, 3H), 1.95 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 75.5 MHz):  $\delta$  = 147.19, 131.09, 130.39, 126.32, 125.54, 125.40(q), 121.27, 120.04, 119.06, 90.75, 84.02, 75.08 (q), 22.94; CHN-Analyse: ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOClF}_3$ : C 53.80, H 3.77, N 4.72; gef.: C 53.67, H 3.80, N 4.67.
- [13]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 9.29 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (br.s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 9.0, 9.2 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.35 (br.s, 2H), 3.40 (br.s, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.90 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 179.0 (q), 150.4, 138.9, 133.5, 130.5, 126.5, 126.4, 125.3 (q), 123.2, 122.5 (q), 120.8, 113.5, 108.3, 95.4, 76.5 (q), 70.1, 8.5, 8.4, –0.8; CHN-Analyse: ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C 56.87, H 3.27, N 3.49; gef.: C 56.99, H 2.98, N 3.42.

## Eine neuartige Methode zur Demetallierung von Tricarbonyleisen-Dien-Komplexen durch photochemisch induzierten Ligandenaustausch mit Acetonitril\*\*

Hans-Joachim Knölker,\* Helmut Goesmann und Rüdiger Klauss

Tricarbonyl( $\eta^4$ -1,3-dien)eisen-Komplexe sind nützliche Organometallverbindungen, die in der organischen Synthese vielseitige Anwendungen gefunden haben.<sup>[1]</sup> Die Koordination des konjuguierten Dienes an das Metallfragment führt zu einer signifikanten Reaktivitätsveränderung. Daher wird das Tricarbonyleisenfragment zur Stabilisierung labiler Kohlenwasserstoffe und als Schutzgruppe für Diene eingesetzt.<sup>[1]</sup> Nach Durchführung gewünschter Transformationen am Liganden des Tricarbonyl( $\eta^4$ -1,3-dien)eisen-Komplexes wird eine Demetallierung zum freien Dien angestrebt. Die De-

komplexierung von Tricarbonyleisen-Komplexen wird normalerweise durch eine Oxidation unter drastischen Reaktionsbedingungen erreicht, z.B. mit Eisen(III)-chlorid,<sup>[2]</sup> Cerammoniumnitrat,<sup>[3]</sup> Trimethylamin-N-oxid (TMANO),<sup>[4]</sup> Kupfer(II)-chlorid<sup>[5]</sup> oder Wasserstoffperoxid/Natriumhydroxid.<sup>[6]</sup> Für Untersuchungen der Eisen-vermittelten [2+2+1]-Cycloaddition<sup>[7,8]</sup> und unsere Studien zur Nutzung von Tricarbonyleisen-Komplexen für die Synthese von Alkaloiden<sup>[9]</sup> benötigten wir eine Methode zur Demetallierung von Eisentricarbonyl-Komplexen, die unter extrem milden Reaktionsbedingungen verläuft. Wir beschreiben hier ein neuartiges Verfahren zur Demetallierung von Tricarbonyleisen-Dien-Komplexen durch einen photochemisch induzierten Austausch der Carbonyl-Liganden mit Acetonitril bei tiefer Temperatur und anschließende Demetallierung an der Luft.

Obwohl die Eisen-vermittelte [2+2+1]-Cycloaddition bereits seit vier Jahrzehnten bekannt ist,<sup>[10]</sup> wurden wegen der Schwierigkeiten bei der Demetallierung der entstehenden Tricarbonyl( $\eta^4$ -cyclopentadienon)eisen-Komplexe nur sehr wenige Anwendungen beschrieben. Wir konnten vor kurzem zeigen, daß durch den Einsatz von Trimethylamin-N-oxid unter genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen eine selektive Demetallierung möglich ist.<sup>[7a,b]</sup> Die Ausbeuten waren jedoch in einigen Fällen nur mäßig. Deshalb strebten wir die Entwicklung einer neuen Demetallierungsmethode an, bei der die Bindung des Metallfragments an das Dien durch den Austausch der Kohlenmonoxid-Liganden geschwächt werden sollte. Acetonitril schien für eine solche Transformation in der Koordinationssphäre des Metallatoms ein vielversprechender Ligand zu sein, da es nur ein schwacher Acceptor ist. Die Einführung von Acetonitril sollte zu einer verminderter Rückbindung zu den Liganden führen, und die entstehenden Komplexe sollten leichter zu oxidieren sein.

Der Tricarbonyleisen-Komplex **1a**<sup>[7a]</sup> ist bei Raumtemperatur luftstabil. Beim Erhitzen einer Lösung von **1a** in Acetonitril zum Rückfluß unter Lichtausschluß können auch nach 29 h keine Acetonitril-Komplexe nachgewiesen werden. Setzt man jedoch diese Lösung bei Raumtemperatur dem Tageslicht aus, so bildet sich sehr langsam der Monoacetonitril-Komplex **2a** zusammen mit dem demetallierten Cyclopentadienon **5a**. Durch Bestrahlen der Lösung des Komplexes **1a** in Acetonitril unter Argon mit einer Mitteldruck-Quecksilberlampe wird der Ligandenaustausch erheblich beschleunigt und führt schließlich zu einem sukzessiven Austausch aller drei Carbonyl-Liganden (Tabelle 1, Schema 1).

Die Photolyse von **1a** in Acetonitril bei –30 °C liefert nach 1 h in 76 % Ausbeute den Diacetonitril-Komplex **3a** in Form

[\*] Prof. Dr. H.-J. Knölker, Dr. R. Klauss  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee, D-76131 Karlsruhe  
Fax: (+49) 721-698-529  
E-mail: knoc@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

Dr. H. Goesmann  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Engesserstraße, D-76128 Karlsruhe

[\*\*] Übergangsmetall-Komplexe in der organischen Synthese, 48. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gerhard-Hess-Förderpreis) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der BASF AG, Ludwigshafen, für die großzügige Spende an Pentacarbonyleisen. 47. Mitteilung: Lit. [9c].

Tabelle 1. Demetallierung der (Cyclopentadienon)eisen-Komplexe **1a**–**4a** durch Röhren in Acetonitril an der Luft.

Komplex	$\tilde{\nu}_{\text{C}=\text{O}}$ [cm <sup>−1</sup> ]	Reaktionsbed.	<b>1a</b> , Ausb. [%]	<b>2a</b> , Ausb. [%]	<b>5a</b> , Ausb. [%]
<b>1a</b>	1606	25 °C, 3 h	96	1	2
<b>1a</b>	1606	25 °C, 70 h	87	5	5
<b>2a</b>	1589	25 °C, 24 h	–	60	39
<b>3a</b>	1544	25 °C, 1 h	–	–	100
<b>4a</b>	1510	–30 °C, 1–2 min <sup>[a]</sup>	–	–	(quant.)

[a] Demetallierung durch Einleiten von Luft in die Lösung von in situ generiertem **4a** (ohne Isolierung des Produkts).