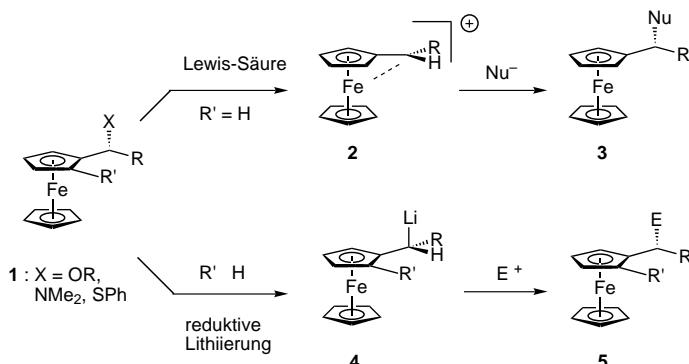


Synthese und stereoselektive Reaktionen neuer stabiler α -Ferrocenyllithiumderivate – Umpolung der Ferrocenreaktivität**

Tania Ireland, Juan J. Almena Perea und Paul Knochel*

Das Design neuer chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse ist ein wichtiges Ziel der organischen Synthese. Insbesondere Ferrocenylliganden haben ein beachtliches Interesse auf sich gezogen, und es wurden zahlreiche Synthesemethoden zur Herstellung neuer Ferrocenyllderivate entwickelt.^[1] Viele dieser Ferrocenylliganden konnten durch nucleophile Substitution aus leicht zugänglichen α -Ferrocenylcarbinolderivaten vom Typ **1**^[1, 2] hergestellt werden (Schema 1). Wie von Ugi gezeigt,^[2b] verlaufen diese Substitutionen unter Retention der Konfiguration über ein chirales kationisches Intermediat **2** und führen zu Produkten vom Typ **3**. Im folgenden möchten wir die Umpolung dieser Reaktivität vorstellen. Es ist uns gelungen, α -Ferrocenyllithiumderivate^[3] vom Typ **4** herzustellen und diese stereoselektiv mit verschiedenen Elektrophilen zu neuen chiralen Ferrocenyllderivaten **5** unter vollständiger Retention der Konfiguration umzusetzen.

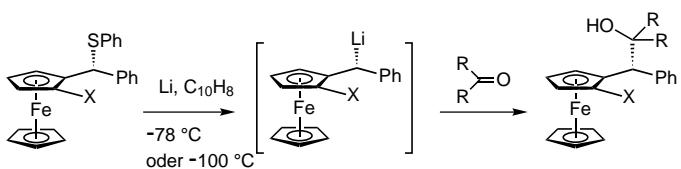


Schema 1.

In ersten Experimenten wurde der Ferrocenylthioether **6a** (95% ee) mit Naphthalinlithium (3 Äquiv.) bei niedriger Temperatur in Gegenwart von 3-Pentanon (2 Äquiv.) umgesetzt (Schema 2). Bei -78°C verlief die reduktive Lithiierung^[4] glatt und lieferte den gewünschten tertiären Alkohol **7a** in 80% Ausbeute und mit 36% ee. Dies zeigt, daß das

[*] Prof. Dr. P. Knochel, Dipl.-Chem. T. Ireland
Fachbereich Chemie der Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Fax: (+49) 6421-28-21-89
E-mail: knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de
und
Institut für Organische Chemie der Universität
Butenandtstraße 5–13, D-81377 München
Dr. J. J. Almena Perea
Degussa-Hüls AG, Abteilung Spezialchemikalien
D-63403 Hanau

[**] Diese Arbeit wurde von der DFG (SFB 260, Graduiertenkolleg, Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Degussa-Hüls AG und der Chemetall GmbH für die großzügigen Chemikalienspenden. J.J.A.P. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.



6a : X = H; 95 % ee	-78 °C : 7a : X = H; R = Et; 80 %; 36 % ee
	-100 °C : 7a : X = H; R = Et; 70 %; 60 % ee
6b : X = SiMe3; 95 % ee	-78 °C : 7b : X = SiMe3; R = Me; 93 %; de > 96 %; 95 % ee

Schema 2. Reduktive Lithiierung der α -Ferrocenylthioether **6a** und **b**.

intermediär entstehende Benzyllithiumreagens nur eine begrenzte Stabilität aufweist. Durch Absenken der Temperatur auf -100°C konnte die Stabilität der Konfiguration des anionischen Intermediats erhöht und **7a** in 70% Ausbeute und mit 60% ee erhalten werden. Eine deutliche Verbesserung der Stereoselektivität der Reaktion ließ sich bei der Einführung eines Substituenten in Position 2 des Ferrocenylrings beobachten. So lieferte die Umsetzung des 2-Trimethylsilyl-substituierten Thioethers **6b**^[5] mit Naphthalinlithium (2.2 Äquiv.)^[6] oder Lithiumpulver im Überschub in Gegenwart von Naphthalin^[7] in katalytischer Menge nach Zugabe von Aceton den gewünschten Alkohol **7b** unter vollständiger Retention der Konfiguration (93%; de > 96%, 95% ee).^[8]

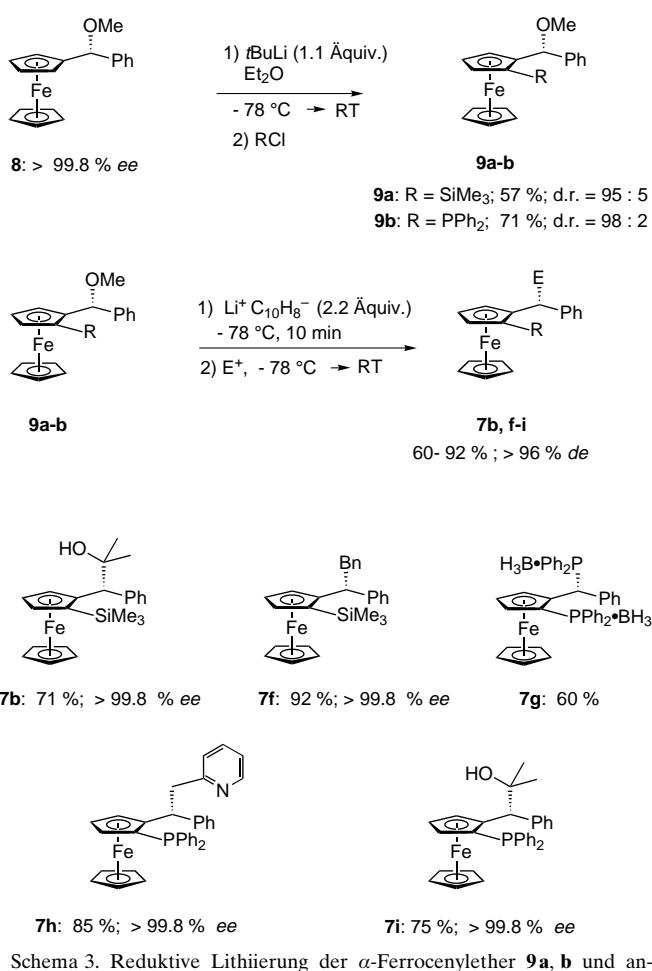
Dieses Reaktionsverhalten stellte sich als allgemeingültig heraus, und eine ganze Reihe an Elektrophilen (Ketone, Benzaldehyd, Benzylbromid oder Chlordiphenylphosphan) reagierten unter diesen Bedingungen stereospezifisch^[9] zu den Ferrocenderivaten **7b–f** in ausgezeichneten Ausbeuten (Tabelle 1). Besonders interessant ist die Reaktion von **6c** (X = PPh₃, 98.5% ee)^[5] unter unseren Bedingungen, da nach dem Auffangen mit ClPPh₂ und Schützen mit BH₃·SMe₂ das borangeschützte Diphenylphosphan **7g** (Nr. 6 in Tabelle 1) vom Josiphos-Typ^[10] in 56% Ausbeute (de > 96%) erhalten wurde. Alternativ konnte das Lithiumintermediat von Typ **4** auch durch direkte Umsetzung des Thioethers **6b** mit nBuLi (1.2 Äquiv.) in THF ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 0.5 h, bei RT) gebildet werden. Nach Auffangen mit Benzylbromid wurde das erwartete Produkt **7f** in 95% Ausbeute in Form eines einzigen Diastereoisomers isoliert.

Um die Synthese weiter zu vereinfachen, wurde untersucht, ob die entsprechenden, leichter zugänglichen α -Ferrocenyl-ether **9a** und **b**, für die reduktive Lithiierung verwendet werden können (Schema 3). Die Reaktion von **8**^[11] mit tBuLi (1.1 Äquiv.) in Diethylether bei -78°C und Rühren bei RT (1 h) lieferte nach Zugabe von Me₃SiCl oder ClPPh₂ die Ferrocenylether **9a** (57% Ausbeute; d.r. = 95:5) bzw. **9b** (71% Ausbeute; d.r. = 98:2). Umsetzung des (chromatographisch gereinigten) Hauptdiastereomers **9a**, **b** mit Naphthalinlithium (2.2 Äquiv., -78°C , 10 min) und Auffangen mit Benzylbromid, ClPPh₂ (und anschließendem Schützen mit BH₃·SMe₂), 2-Chlormethylpyridin oder Aceton lieferte die gewünschten chiralen Ferrocenderivate **7b** und **7f–i** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten mit vollständiger Retention der stereochemischen Information.

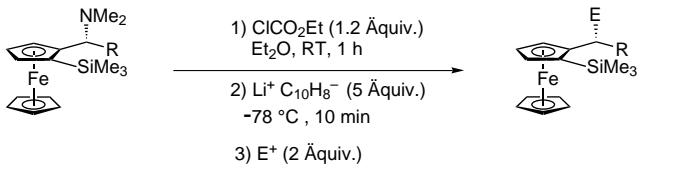
Tabelle 1. Die chiralen Ferrocene **7b–g**, erhalten durch reduktive Lithiierung der α -Ferrocenylthioether **6b, c** und anschließendes Auffangen mit einem Elektrophil.

Nr.	Thioether	X	Elektrophil	Methode ^[a]	Produkt	Ausb. ^[b] [%]	de ^[c] [%]	ee ^[d] [%]
1	6b	TMS	Aceton	A	7b	93	> 96	95
2	6b	TMS	EtCOEt	A	7c	86	> 96	95
3	6b	TMS	PhCHO	A	7d	71	— ^[e]	—
4	6b	TMS	ClPPh ₂ ^[f]	B	7e	67	> 96	96
5	6b	TMS	PhCH ₂ Br	B	7f	90	> 96	95
6	6c	PPh ₂	ClPPh ₂ ^[f]	B	7g	56	> 96	nd ^[g]

[a] Methode A: Unter Barbier-Bedingungen mit einem Überschuss an Lithiumpulver und einer katalytischen Menge Naphthalin. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR (nur ein Diastereoisomer erkennbar). [d] Bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Chiralcel-OD-, -OJ- oder -AD-Säule; Daicel Chemical Industries). [e] Der Alkohol **7d** ist ein Diastereomerengemisch aus Epimeren (68:32). [f] Das Reaktionsgemisch wurde vor der Aufarbeitung mit BH₃·SMe₂ versetzt und so der Boran-Phosphankomplex als Produkt erhalten. [g] Die Enantiomere konnten durch HPLC nicht getrennt werden.



Schema 3. Reduktive Lithiierung der α -Ferrocenylether **9a, b** und anschließende Reaktion mit einem Elektrophil zu den chiralen Ferrocenderivaten **7b** und **f–i**.

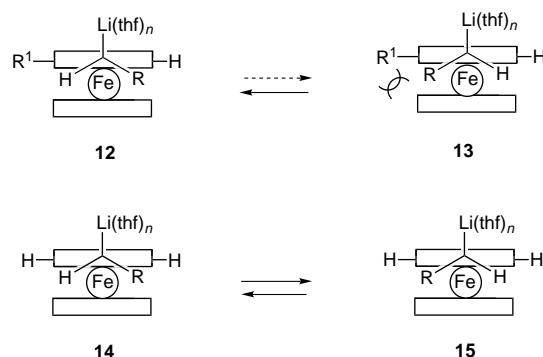


Schema 4.

Schließlich wurde diese Methode auf die Bildung von α -Ferrocenylalkyllithiumverbindungen erweitert. Als Ausgangsverbindungen dienten hierzu die α -Ferrocenylalkylaminderivate **10a** und **b** (Schema 4). Diese Substrate eignen sich besonders zur Bildung von α -Ferrocenyllithiumreagentien mit Alkylsubstituenten. So wurde durch Umsetzung der Aminoferrocene **10a, b** mit Chlorameisensäureethylester^[12] (1.2 Äquiv., RT, 1 h)^[13] und nachfolgende Zugabe von Naphthalinlithium (5 Äquiv., -78°C , 10 min) das gewünschte Lithiumreagens erhalten, welches erfolgreich mit Aceton oder Benzylbromid abgefangen werden konnte. Auf diese Weise wurden die chiralen Ferrocenderivate **11a–c** in Form eines einzigen Diastereoisomers erhalten.

Die Tatsache, daß alle durchgeführten Reaktionen mit Retention der Konfiguration verlaufen, wäre schwer zu erklären, wenn ein Epimerengemisch an Organolithiumverbindungen vom Typ **4** vorläge. Außerdem sollten in diesem Fall die beobachteten Enantiomerenüberschüsse vom eingesetzten Elektrophil abhängen.

Die hohe Stereoselektivität der Reaktion lässt sich leicht durch die Anwesenheit eines sterisch anspruchsvollen Substituenten am Cp-Ring erklären (Schema 5). In diesem Fall,



Schema 5.

wird durch den Substituenten R^1 ($\text{R}^1 = \text{PPh}_2$ oder SiMe_3) die Epimerisierung des Lithiumreagens verhindert. Daher steht das Lithiumintermediat **12**, auch nach Erwärmen auf Raumtemperatur, nicht mit **13** im Gleichgewicht. Bei Abwesenheit dieses Substituenten am Cp-Ring ist das Organolithiumintermediat **14** nicht konfigurativ stabil und steht mit der

enantiomeren Spezies **15** im Gleichgewicht, woraus eine niedrige Enantioselektivität resultiert (siehe Schema 2 und Schema 5).

Wir haben eine Synthese von α -Ferrocenyllithiumreagentien entwickelt, die unter vollständiger Retention der Konfiguration reagieren. Diese neue Methode ist eine Möglichkeit zur Umpolung der klassischen Reaktivität in α -Stellung von Ferrocen und eröffnet den Zugang zu neuartigen chiralen Ferrocenyliganden.

Experimentelles

Methode A:^[4, 7] Eine Lösung von **6b** (150 mg, 0.33 mmol) und Aceton (0.05 mL, 0.66 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) wurde tropfenweise bei -78°C unter Argon zu einer Lösung von Lithiumpulver (60 mg, 8.6 mmol) und Naphthalin (10 mg, 0.078 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min gerührt und vorsichtig mit MeOH versetzt. Nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie wurde **7b** in 93 % Ausbeute (124 mg, orangefarbenes Öl) isoliert.

Methode B:^[6] Zu einer Lösung von **6b** (150 mg, 0.33 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) wurden tropfenweise unter Argon 0.8 mL (0.72 mmol, 2.2 Äquiv.) einer Naphthalinlithiumlösung (0.9 M in THF) gegeben. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde 10 min bei -78°C gerührt und anschließend tropfenweise Benzylbromid (0.08 mL, 0.67 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde die Lösung auf RT erwärmt und mit Wasser versetzt. Nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie wurde **7f** in 90 % Ausbeute (130 mg, orangefarbenes Öl) isoliert.

Eingegangen am 2. November 1998 [Z 12594]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457–1460

Stichwörter: Lithiierungen • Lithium • Metallocene • Phosphane • Umpolung

Benzylzinkbromid^[2d] erhalten, was die Retention der Konfiguration in der oben genannten Reaktion beweist.

- [10] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
- [11] Herstellung von **8**: a) siehe Lit. [5a]; b) siehe Lit. [5b]; c) MeOH, AcOH (kat.), 100 %, 97 % ee; d) Umkristallisation aus MeOH, 83 %, ee > 99.8 %.
- [12] U. Englert, A. Salzer, D. Vasan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1867.
- [13] Das Lösungsmittel und überschüssiger Chlorameisensäureethylester wurden in Vakuum entfernt und der Rückstand vor der Zugabe von Naphthalinlithium mit wasserfreiem THF verdünnt.

Palladium-katalysierte Synthese von substituierten Hydantoinen – durch Carbonylierung zu Aminosäurederivaten**

Matthias Beller,* Markus Eckert, Wahed A. Moradi und Helfried Neumann

Aminosäuren und ihre Derivate gehören unbestritten zu den wichtigsten organischen Verbindungen. Aminosäurederivate sind nicht nur biochemisch von Bedeutung, sondern auch als industrielle Feinchemikalien von großem Interesse.^[1] Trotz klassischer Methoden wie der Strecker-Synthese,^[2] der hochselektiven Verfahren nach Schöllkopf,^[3] Seebach,^[4] Evans^[5] und Williams^[6] sowie neuester Methodenentwicklungen^[7] besteht unverändert Bedarf an weiteren Verfahren zur Synthese von Aminosäurederivaten. Während in der Vergangenheit für die Beurteilung von Aminosäuresynthesen im allgemeinen ihre Stereoselektivität bei der Erzeugung des stereogenen Zentrums ausschlaggebend war, müssen heute ganzheitliche Betrachtungen angestellt werden. Bei vielen Verfahren besteht immer noch Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Atomökonomie.^[8] Das gilt auch für die asymmetrische Hydrierung von Acetamidoacryl- und Acetamidozimtsäuren,^[9] wenn man berücksichtigt, daß die Hydrierredukte häufig aufwendig hergestellt werden müssen.^[10]

Racemische Imidazolidin-2,4-dione, die allgemein als Hydantoin bezeichnet werden,^[11] sind wichtige Bausteine für die enantioselektive Aminosäuresynthese, da aus ihnen durch dynamische kinetische Racematspaltung bis zu 100 % enantiomerenreine Aminosäuren zugänglich sind.^[12] Die Prakti-

- [1] a) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes*, VCH, Weinheim, **1995**; b) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377; c) A. Togni, R. L. Halterman, *Metallocenes*, Vol. 2, WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, 685–721.
- [2] a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389; b) G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052; c) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7995; d) J. J. Almena Perea, T. Ireland, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5961; e) L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.
- [3] Zu chiralen metallierten Ferrocenylderivaten siehe: a) F. Rebiere, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568; b) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835; c) M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685.
- [4] a) V. Kulkarni, T. Cohen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12089; b) E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13629.
- [5] Herstellung von **6b**:^[2e] a) Ferrocen, AlCl₃, PhCOCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 80%; b) Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator (0.3 Äquiv.), BH₃·SMe₂, THF, 0 °C, 1 h, 90%, 98 % ee; c) Ac₂O, Pyridin, 100%; d) HNMe₂ (40proz. wäßrige Lösung), CH₃CN, 15 h, 90%; e) tBuLi (1.5 Äquiv.), 0 °C, 0.5 h, dann ClSiMe₃ (2 Äquiv.), 87%; f) Ac₂O, 100 °C, 2 h, 65%; g) PhSH (5 Äquiv.), AcOH, RT, 15 h, 81%, 95 % ee. Herstellung von **6c**: **9b**, PhSH (5 Äquiv.), AcOH, RT, 15 h, 50%, 98.5 % ee.
- [6] D. J. Ramon, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3825.
- [7] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.
- [8] Die genaue Struktur der Ferrocenyllithiumderivate vom Typ **4** wird zur Zeit untersucht.
- [9] Entfernen der SiMe₃-Gruppe in **7f** führte zu (*R*)-(α-Benzylphenylmethyl)ferrocen (95 % ee, bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Chiralcel-OD-Säule)). Das gleiche Enantiomer wurde durch nucleophile Substitution von (*R*)-(Acetoxyphenylmethyl)ferrocen mit

[*] Prof. Dr. M. Beller, Dipl.-Chem. M. Eckert, Dipl.-Chem. W. A. Moradi, Dr. H. Neumann
Institut für Organische Katalyseforschung (IfOK) an der Universität Rostock e.V.
Buchbinderstraße 5–6, D-18055 Rostock
Fax: (+49) 381-466-9324
E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de

[**] Palladium-Catalyzed Reactions for the Synthesis of Fine Chemicals, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Be 1931/2-1) und der Degussa AG gefördert. Wir danken den Herren Prof. Dr. K. Drauz und Dr. O. Burkhardt (beide Degussa AG) für wertvolle Diskussionen sowie den Damen B. Beck und M. Heyken für die Ausführung einiger Experimente. – 9. Mitteilung: M. Beller, M. Eckert, W. A. Moradi, *Synlett* **1999**, 108–110.