

1,2-DISUBSTITUIERTE FERROCENE VIA 2-FERROCENYL-2-OXAZOLINE

GÜNTER SCHMITT*, PETER KLEIN und WOLFGANG EBERTZ

Institut für Technische Chemie und Petrolchemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, Worringer Weg 1, D-5100 Aachen (B.R.D.)

(Eingegangen den 12. Februar 1982)

Summary

2-Ferrocenyl-2-oxazolines, available from the reaction of chlorocarbonylferrocene with aziridines and subsequent acid-catalyzed isomerisation, are metallated (lithiated) regiospecifically in the 2-position of the ferrocenyl moiety. Further reaction of the metallated compounds with electrophiles gives 1,2-disubstituted ferrocenes solely. In contrast to the analogous 2-phenyl-2-oxazolines, 2-ferrocenyl-2-oxazolines exhibit high stability under acid-catalyzed solvolytic attack conditions. The reason for this unexpected behaviour is discussed.

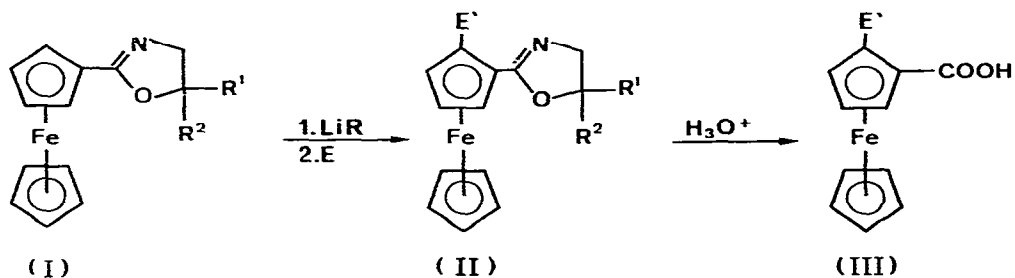
Zusammenfassung

2-Ferrocenyl-2-oxazoline, herstellbar durch Umsetzung von Ferrocencarbonsäurechlorid mit Aziridinen und nachfolgender säurekatalysierter Isomerisierung, können im Ferrocenrest regiospezifisch in 2-Stellung metalliert (lithiiert) werden. Weiterreaktion der metallierten Verbindungen mit Elektrophilen führt zu definiert 1,2-disubstituierten Ferrocenen. 2-Ferrocenyl-2-oxazoline sind im Gegensatz zu den analogen 2-Phenyl-2-oxazolinen unter den Bedingungen säurekatalysierter Solvolyse ausserordentlich stabil. Die Ursache für dieses unerwartete Verhalten wird diskutiert.

Einleitung

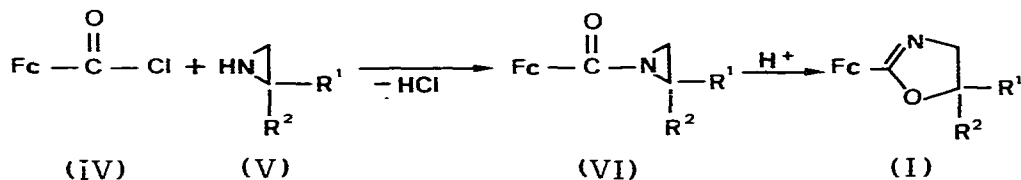
Mit dem Ziel, neue Synthesewege zur definierten Herstellung 1,2-disubstituierter Ferrocene zu erkunden, wurde untersucht [1], ob die bei 2-Phenyl-2-oxazolinen beobachtete regioselektive *ortho*-Metallierung [2,3] in analoger Weise auch bei 2-Ferrocenyl-2-oxazolinen eintritt, so dass via Metallierung (Lithiierung) und anschließende Reaktion mit Elektrophilen (E) ein allgemeiner Zugang zu 1,2-disubstituierten Ferrocenderivaten eröffnet würde. Ausgehend

von heteroanular oxazolinylnsubstituiertem Ferrocen sollten nach diesem Synthesekonzept auch 1,2,1',2'-tetrasubstituierte Ferrocene erhältlich sein. Durch Hydrolyse des Oxazolinsystems sollten Ferrocencarbonsäuren zugänglich werden.



Synthese von 2-Ferrocenyl-2-oxazolinen

Die Herstellung 2-ferrocenylsubstituierter 2-Oxazoline erwies sich als unerwartet schwierig. Im Gegensatz zu den analogen 2-Phenyl-2-oxazolinen, die durch Umsetzung von Benzoesäure oder Benzonitril mit Aminoalkoholen [4] mit guten Ausbeuten erhalten werden, blieben Reaktionen von Ferrocencarbonsäure oder Ferrocenenitril mit Aminoalkoholen ohne Erfolg. Durch Umsetzung von Ferrocencarbonsäurechlorid mit Aziridinen analog [5,6] und anschließende säurekatalysierte Ringumlagerung gelang schliesslich die Synthese der gewünschten Verbindungsklasse.

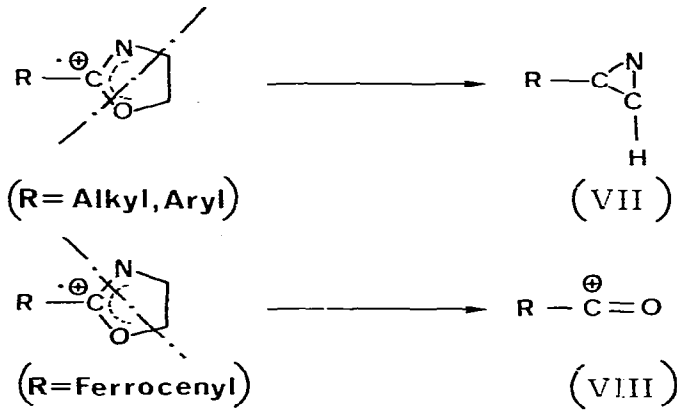


(Fc = Ferrocenyl)

Für Darstellungen im präparativen Massstab war es nebenbei noch erforderlich, das Verfahren zur Herstellung von Ferrocencarbonsäurechlorid zu verbessern, nachdem das Befolgen von Literaturangaben [7] bei der Umsetzung von Ferrocencarbonsäure mit Thionylchlorid stets nur zu unbefriedigenden Ergebnissen geführt hatte. Durch Veränderung der Versuchsbedingungen (Verwenden von olefinfreiem Pentan/Hexan-Gemisch als Lösungsmittel und Aufarbeitung bei tieferen Temperaturen) war es jedoch möglich, das Säurechlorid mit Ausbeuten um 60% d. Th. aus der in konzentrierter Form zu explosiver Zersetzung neigenden Reaktionslösung zu isolieren.

2-Ferrocenyl-2-oxazoline zeichnen sich bei der massenspektrometrischen Analyse durch intensive Signale für ihre Molmassen aus. Im Gegensatz zu 2-alkyl- oder 2-arylsubstituierten 2-Oxazolinen fragmentieren sie im ersten Schritt nach der Stossionisation jedoch nicht zu Ionen von Aziriniumtyp VII [8], sondern zu den stabilen Acyliumionen VIII.

Figur 1 zeigt beispielhaft das Massenspektrum des 2-Ferrocenyl-5-methyl-2-oxazolins. Die Bildungsweise der Hauptfragmente ist in Schema 1 formuliert.



SCHEMA 1

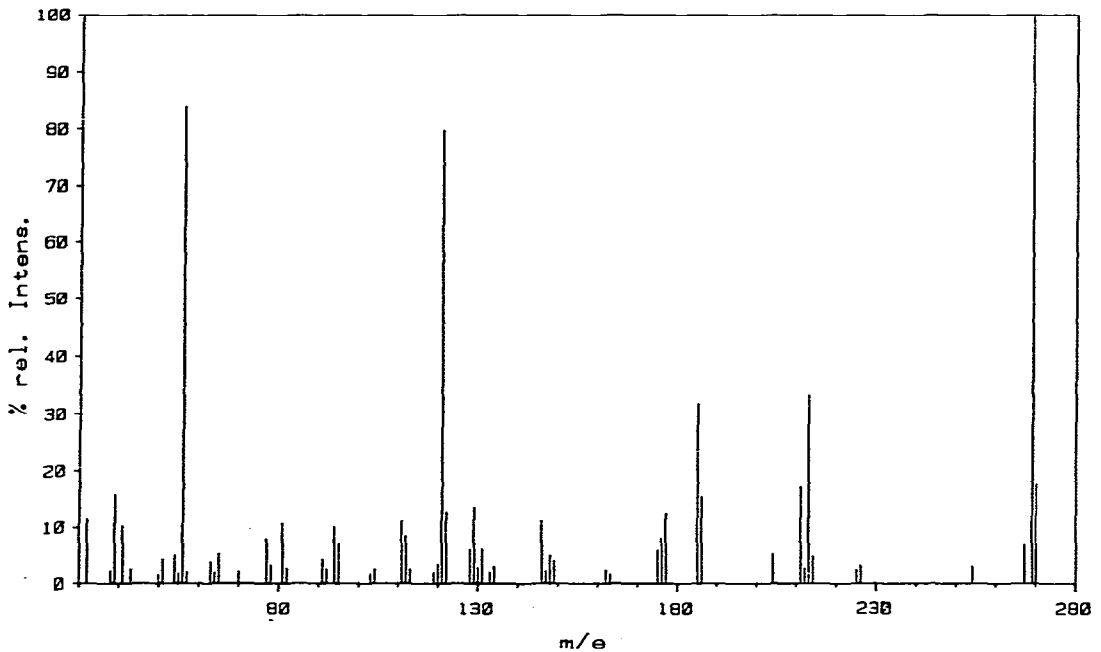
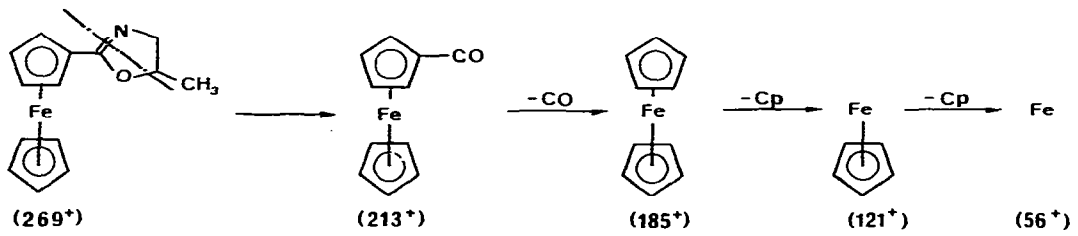


Fig. 1. Massenspektrum von 2-Ferrocenyl-5-methyl-2-oxazolin (Elektronenstossionisation, 70 eV, 0.3 mA).

TABELLE 1
2-FERROCENYL-2-OXAZOLINE (I)

I	R ¹	R ²	Ausbeute (% d. Th.)	F.p. (°C)	Subl. (°C/mbar)	Elementaranalyse (Gef. (ber.) (%))				
						MG	C	H	Fe	N
a	H	H	24	146	70/0,5	255 (255,09)	60,56 (61,21)	5,07 (5,14)	20,90 (21,89)	5,31 (5,49)
b	CH ₃	H	32	86	50/0,05	269 (269,11)	61,52 (62,48)	5,62 (5,45)	19,92 (20,75)	5,28 (5,20)
c	CH ₃	CH ₃	58	89	70/3 X 10 ⁻⁴	283 (283,14)	64,05 (63,63)	6,14 (6,05)	19,42 (19,72)	4,82 (4,95)

TABELLE 2
2-SUBSTITUIERTE 1-OXAZOLINYL-FERROCENE (II)

II	E'	Ausbeute (% d. Th.)	Physikalische Daten	Elementaranalyse (Gef. (ber.) (%))				
				MG	C	H	Fe	N
a	CH ₃	73	F.p. 114°C Subl. 85°C/10 ⁻⁴ mbar	297 (297,17)	63,85 (64,66)	6,24 (6,44)	18,11 (18,80)	4,85 (4,71)
b	(CH ₃) ₃ Si	71	K.p. 90°C/10 ⁻⁴ mbar	355 (355,32)	60,14 (60,84)	6,96 (7,09)	16,05 (15,72)	4,10 (3,94)

Elektrophile Substitution

Für die weiteren Metallierungsreaktionen wurde die Verbindung Ic verwendet. Die Lithiierung erfolgte bei Raumtemperatur mit *n*-Butyllithium in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin in etherischer Lösung. Ohne Isolierung wurde die lithiumorganische Verbindung mit Methyljodid bzw. Trimethylchlorsilan weiter umgesetzt. Unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurden die gewünschten Substitutionsprodukte in Ausbeuten von über 70% d. Th. isoliert.

Dünnschichtchromatographische Analysen zeigten, dass stets einheitliche Produkte entstanden waren. Durch ¹H-NMR-Messungen konnte nachgewiesen werden, dass die Substitution ausschliesslich in 2-Stellung zum Oxazolinrest erfolgte (Fig. 2–4). Ein Oxazolinylsubstituent übt somit nicht nur in Benzol-, sondern auch in Ferrocenabkömmlingen einen selektiv dirigierenden Einfluss auf den Ort der Metallierung im aromatischen System aus.

Die Durchführbarkeit des eingangs formulierten Synthesekonzeptes für die selektive Herstellung von 1,2-disubstituierten Ferrocenen war somit sichergestellt. Zweifellos erschöpft sich die Anwendungsbreite der Methode nicht auf die Art der bisher in 2-Stellung eingeführten Substituenten, welche vornehmlich deshalb ausgewählt wurden, weil aus den übersichtlichen ¹H-NMR-Spektren der jeweiligen Reaktionsprodukte leicht Aufschluss über den regio-selektiven Verlauf der Substitution gewonnen werden konnte. Ausser Halogenalkanen werden in ähnlicher Weise auch andere Elektrophile wie z.B. Ketone, Halogen-carbonsäuren bzw. deren Derivate, Säurehalogenide, Halogenphosphane, Halogenborane, Organometallhalogenide usw. einsetzbar sein. Bifunktionelle Elektrophile wie α,ω -Dihalogenide, Dimethyldichlorsilan, Dimethyldichlor-

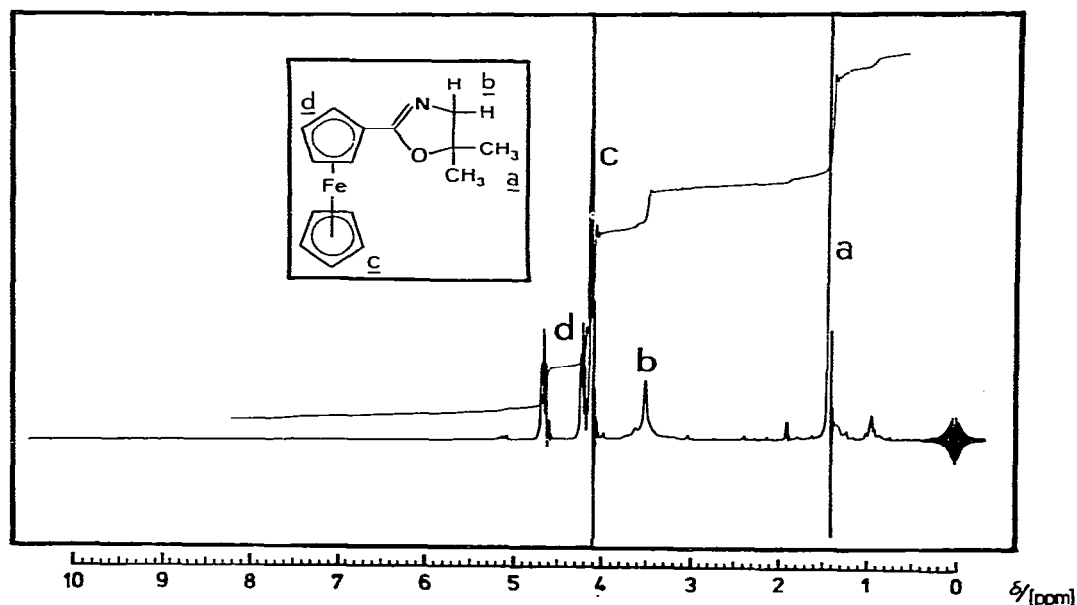


Fig. 2. ¹H-NMR-Spektrum von 2-Ferrocenyl-5,5-dimethyl-2-oxazolin.

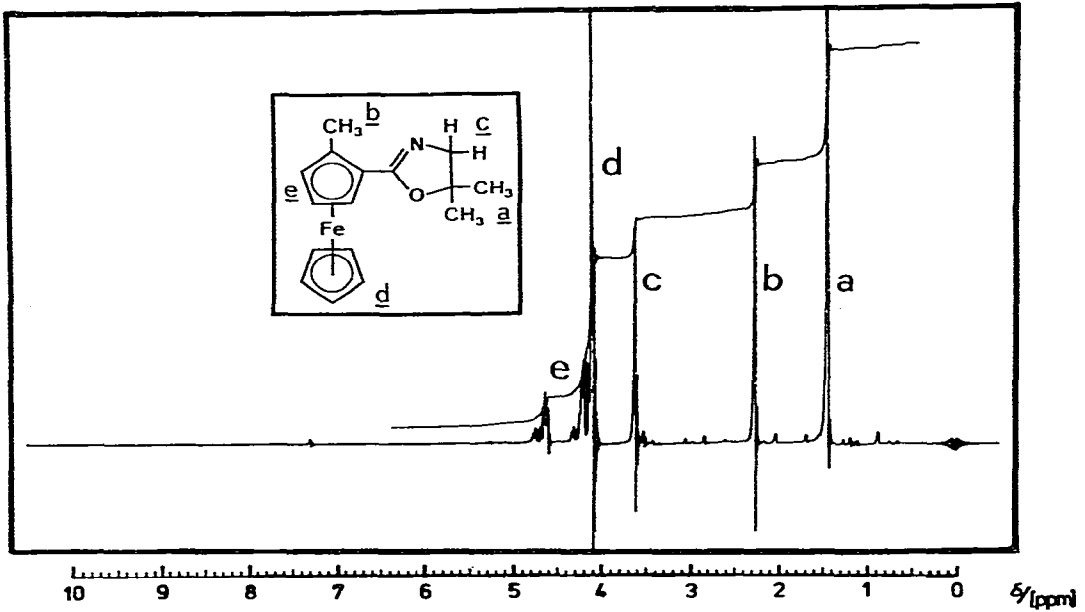


Fig. 3. ¹H-NMR-Spektrum von 2-(2'-Methylferrocenyl)-5,5-dimethyl-2-oxazolin.

stanan u.a. sollten Verbrückungen zweier Oxazolinyferrocenmoleküle ermöglichen.

Solvolyse von 2-Ferrocenyl-2-oxazolin

Im Hinblick auf die Variationsbreite des Synthesekonzeptes wurde die Solvolyse des Oxazolinsystems in 2-Ferrocenyl-2-oxazolin untersucht. Hierbei

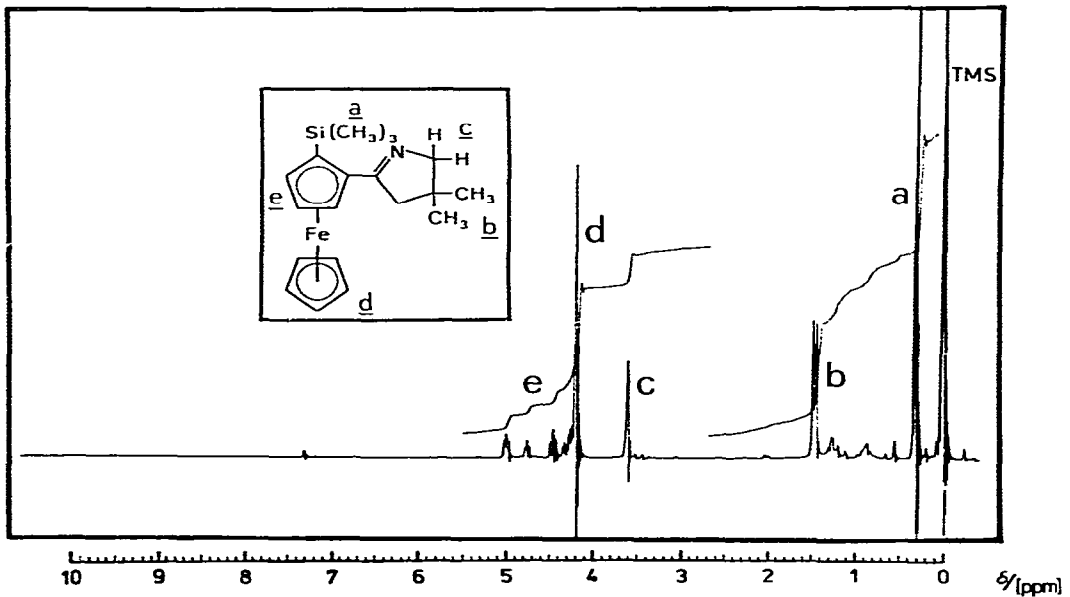


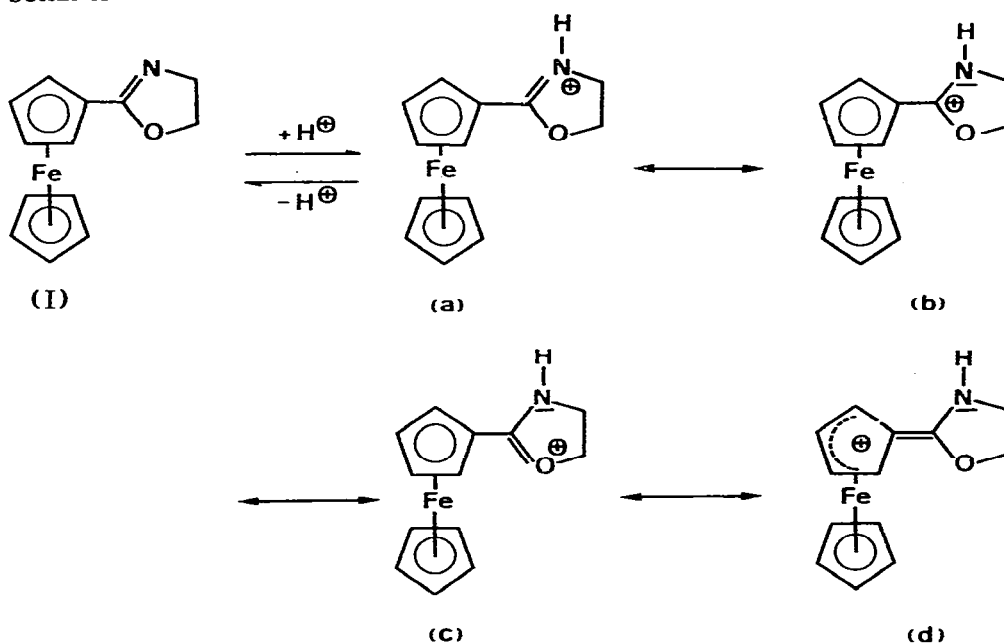
Fig. 4. ¹H-NMR-Spektrum von 2-(2'-Trimethylsilylferrocenyl)-5,5-dimethyl-2-oxazolin.

zeigte sich im Vergleich zu 2-Phenyl-2-oxazolinen eine unerwartet hohe Solvolysstabilität. Während 2-Phenyl-2-oxazoline durch saure Hydrolyse oder Alkoholyse leicht und quantitativ in Benzoesäure bzw. Benzoesäuremethylester und Aminoalkohol gespalten werden können, liessen sich 2-Ferrocenyl-2-oxazoline weder durch Einwirkung von Salzsäure noch mit Hilfe anderer Solvolysverfahren für 2-Oxazoline (z.B. behandeln mit wässrig-methanolischer Schwefelsäure, methanolischer Schwefelsäure oder methanolischer BF_3 -Etheratlösung) in Ferrocencarbonsäure bzw. deren Methylester umwandeln. Je nach Versuchsbedingungen wurde das Einsatzmaterial entweder zersetzt oder es wurde unumgesetzt zurückerhalten. Es stellte sich die Frage nach der Ursache dieses unerwarteten Sachverhaltes.

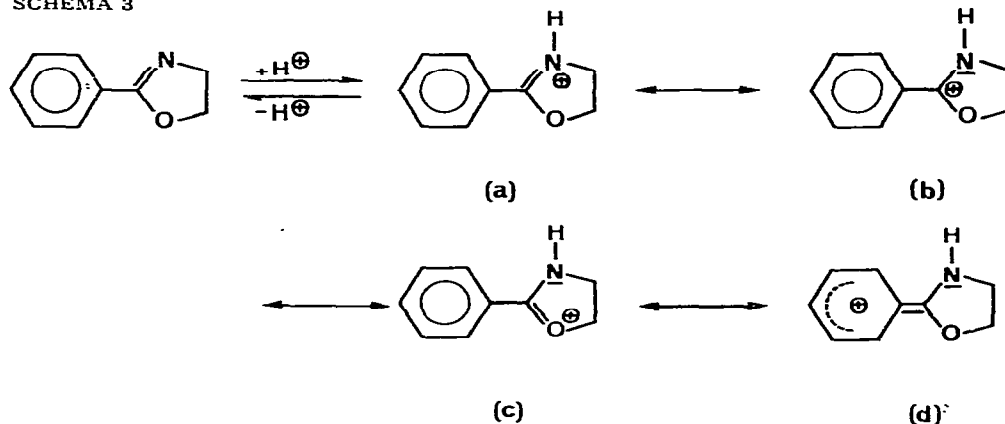
Beim Mechanismus der sauren Hydrolyse von 2-Oxazolinen ist davon auszugehen, dass als erster Schritt eine Protonierung des Imidstickstoffs erfolgt. Wie aus den Grenzformeln in den Schemata 2 und 3 hervorgeht, entsteht sowohl bei 2-Phenyl- als auch bei 2-Ferrocenyl-2-oxazolinen ein Ion mit stark delokalierter positiver Ladung. Dabei werden zur Deckung des Ladungsdefizits im Oxazolinsystem auch die Elektronen im Phenyl- bzw. Ferrocenylsubstituenten herangezogen.

Da der Ferrocenylrest einen Delokalisierungsbeitrag mit beiden Cyclopentadienylingen leisten kann [9], resultiert bei der Protonierung von 2-Ferrocenyl-2-oxazolinen ein Kation, welches als hyperstabilisiertes Ferrocenylcarbeniumion (vgl. Schema 2, Grenzformel b) aufgefasst werden kann. Die Stabilität solcher Kationen dürfte die der protonierten 2-Phenyl-2-oxazoline (Schema 3) weit übersteigen und letztlich auch der Grund dafür sein, dass der Oxazolinring in Ferrocenyloxazolinen so schwer durch Säuren gespalten werden kann.

SCHEMA 2



SCHEMA 3

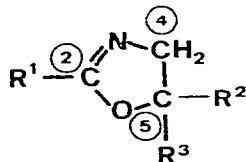


Zur Feststellung, ob bei 2-Phenyl- und 2-Ferrocenyl-2-oxazolinen bereits im unprotonierten Zustand unterschiedlich starke Wechselwirkungen zwischen dem Oxazolinsystem und Substituenten in 2-Stellung bestehen, wurden an verschiedenen substituierten 2-Oxazolinen ^{13}C -NMR-Untersuchungen durchgeführt. Wie aus den in Tabelle 3 zusammengestellten chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome im Oxazolinring in vergleichbaren Verbindungen hervorgeht, ist es für die Elektronendichte der Ringkohlenstoffatome weitgehend gleichgültig, ob in 2-Stellung ein Phenyl- oder Ferrocenyl- oder auch ein Methylrest substituiert ist.

Weitere Untersuchungen zum Verständnis der Besonderheiten 2-phenyl- und 2-ferrocenylsubstituierter 2-Oxazoline sind im Gange. Unter anderem wird versucht, mit Hilfe semiempirischer Rechenmethoden die Ladungsverteilung in charakteristischen Vertretern der verschiedenen Verbindungstypen zu ermitteln.

TABELLE 3

CHEMISCHE VERSCHIEBUNG DER RINGKOHLENSTOFFATOME IN VERSCHIEDENEN 2-OXAZOLINEN



R ¹	R ²	R ³	Chemische Verschiebungen (ppm)		
			δ_2	δ_4	δ_5
CH ₃	H	CH ₃	164.5	61.8	76.0
C ₆ H ₅	H	CH ₃	168.7	61.9	76.1
Ferrocenyl	H	CH ₃	166.4	62.0	78.8
Ferrocenyl	CH ₃	CH ₃	164.5	67.4	88.4
Ferrocenyl	H	H	167.0	55.1	67.3

Experimentelles

Die ^1H -NMR-Spektren wurden auf einem Varian EM 390 Spektrometer, die ^{13}C -NMR-Spektren auf einem Bruker WH 270 Spektrometer aufgenommen. Die Massenspektren wurden von einem Varian MAT 112 S mit Datensystem SS 188 erhalten.

Ferrocencarbonsäurechlorid

In Abänderung von Literaturangaben [7] wurden 20.4 g (88.7 mmol) Ferrocencarbonsäure unter Schutzgas in 400 ml entgastem n-Pentan suspendiert und dann bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren langsam mit 80 ml frisch gereinigtem Thionylchlorid versetzt. Beim anschliessenden Erhitzen unter Rückfluss löste sich die Säure unter Bildung des tiefroten Säurechlorids auf. Nach beendeter Gasentwicklung wurde die abgekühlte Lösung unter anaeroben Bedingungen abdekantiert und ebenfalls unter Vermeidung von Luftzutritt bis auf 1/4 des Ausgangsvolumens im Vakuum eingengt. Setzte sich hierbei an der Kolbenwand teeriges Produkt ab, so wurde erneut dekantiert. Nach Zugabe von 300 ml absolutem olefinfreiem n-Hexan wurde die tiefrote Lösung bis auf ein Volumen von 60 ml im Vakuum weiter eingengt. Das Konzentrat wurde unter Schutzgas 24 Stunden bei -20°C aufbewahrt. Ausgefallenes Säurechlorid wurde bei -15°C unter Schutzgas abfiltriert und im Argonstrom getrocknet. Wurde das Filtrat weiter auf ein Volumen von 15 ml eingengt, fiel weiteres Säurechlorid aus. Warnung: Die Lösung darf nicht zur Trockene eingengt werden, da sonst explosive Zersetzung des Rückstandes eintreten kann. Ausbeute an kristallinem Ferrocencarbonsäurechlorid: 13.8 g (62%), F.p. $49-50^\circ\text{C}$.

2-Ferrocenyl-2-oxazoline

Zu einer Lösung von 33 mmol Ferrocencarbonsäurechlorid in 100 ml abs. Ether wurden unter Schutzgasatmosphäre eine Lösung von 33 mmol Aziridin (hergestellt nach [5,10]) und 33 mmol Triethylamin bei starker Rührung so zuge tropft, dass der Ether nur schwach siedete. Nach einstündiger Nachreaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Schutzgas über eine Glasfritte in einen aussen schwarz lackierten Kolben filtriert. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 1 ml konz. Schwefelsäure im 50 ml abs. Ether zugesetzt und das Gemisch 2–4 Tage unter Lichtabschluss (in Lösung sind alle 2-Ferrocenyl-2-oxazoline lichtempfindlich!) bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Cyclisierung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Hierzu wurden der Reaktionsmischung 0.5 ml entnommen. Die Probe wurde mit 2 ml 5 proz. NaHCO_3 -Lösung schüttelnd neutralisiert, mit 5 ml Ether extrahiert und auf Kieselgel mit einem Ether/Hexan/THF (5/4/1)-Gemisch chromatographiert. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgut mehrfach mit 200 ml 10 proz. Salzsäure ausgeschüttelt, bis die wässrige Phase farblos blieb. Die wässrige Phase wurde mit festem NaHCO_3 neutral gestellt. Ab pH 5 fiel bereits Oxazolin aus. Dieses wurde mit Ether extrahiert und anschliessend durch Abdampfen des Ethers als Rohprodukt isoliert. Wiederholtes Aufnehmen in abs. Ether und Verdünnen mit n-Hexan ergab die Oxazoline als Feststoffe, welche durch Sublimation im Vakuum gereinigt werden konnten (Ausbeute und physi-

kalisches Verhalten siehe Tab. 1). Die Produkte wurden elementaranalytisch, massenspektroskopisch sowie ^1H - und ^{13}C -NMR spektroskopisch (vgl. Tab. 3) charakterisiert.

2-Methyl- und 2-Phenyl-5-methyl-2-oxazolin

Die Herstellung erfolgte gemäss [11] mit Ausbeuten von 64 und 78%. Die Reinheit der Produkte wurde gaschromatographisch (Carlo Erba, 60 m WG 11, 120°C bzw. 140°C isotherm) jeweils zu 96% bestimmt. Die Verbindungen wurden durch Elementaranalyse, IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR- sowie Massenspektroskopie charakterisiert.

2-(2'-Methyl- bzw. 2'-trimethylsilylferrocenyl)-5,5-dimethyl-2-oxazolin

In 200 ml entgastem abs. Ether wurden bei Raumtemperatur 7.5 ml (11 mmol) n-Butyllithium-Lösung und 1.5 ml *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin gelöst und 15 Minuten später bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 3 g (10.6 mmol) 2-Ferrocenyl-5,5-dimethyl-2-oxazolin in 50 ml Ether versetzt. Nach 2 Stunden wurden tropfenweise 1.6 g (11.3 mmol) Methyljodid bzw. 1.7 ml (12 mmol) Trimethylchlorsilan hinzugefügt. Hierbei löste sich der ausgefallene orange-rote Feststoff in exothermer Reaktion. Nach 20 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser gegossen. Ausschütteln mit Ether und Einengen des mit Natriumsulfat getrockneten Etherextraktes ergab einen braunen, sublimierbaren Feststoff (Methylderivat) bzw. ein hell orangefarbenes, destillierbares Öl (Trimethylsilylderivat). Ausbeuten und physikalisches Verhalten siehe Tab. 2. Die Produkte wurden dünnschichtchromatographisch sowie massen- und ^1H -NMR-spektroskopisch analysiert.

Dank

Wir danken Herrn Dr. M. Röper für seine Unterstützung und seinen Rat bei den spektroskopischen Untersuchungen. Dem Fond der Chemischen Industrie sei für umfangreiche Chemikalienspenden gedankt.

Literatur

- 1 W. Ebertz, Institut für Technische Chemie und Petrolchemie, Dissertation RWTH Aachen, 1981.
- 2 H.W. Gschwendt und A. Hamdan, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 2008.
- 3 A.I. Meyers und E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 3158.
- 4 J.A. Frump, *Chem. Rev.*, 71 (1971) 483.
- 5 P.E. Fanta und A.S. Deutsch, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 72.
- 6 A.I. Meyers, D.L. Temple, D. Haidukewych und E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 3787.
- 7 T. Katada, M. Nishida, S. Kato und M. Mizuta, *J. Organometal. Chem.*, 129 (1977) 189.
- 8 H. Budzikiewicz, *Massenspektroskopie*, Verlag Chemie 1972, S. 105.
- 9 G. Schmitt, S. Özman, B. Hoffmann und J. Fleischhauer, *J. Organometal. Chem.*, 114 (1976) 179.
- 10 K.N. Campbell, A.H. Sommers und B.K. Campbell, *Org. Synth. Coll. Vol.*, 3 (1955) 148.
- 11 H. Witte und W. Seeliger (Chemische Werke Hüls AG), DOS 2.127.776 (14.12.1972); *Chem. Abstr.*, 78 (1973) 97627.