



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07F 17/02 // C07M 7:00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/16971
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juni 1996 (06.06.96)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP95/04678		
(22) Internationales Anmeldedatum:	28. November 1995 (28.11.95)		
(30) Prioritätsdaten: 3598/94-3	29. November 1994 (29.11.94) CH		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LONZA AG [CH/CH]; CH-3945 Gampel (CH).			
(72) Erfinder; und			Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BRIEDEN, Walter [DE/CH]; Grundbielstrasse 9, CH-3902 Glis (CH).			
(74) Anwälte: WEINHOLD, Peter usw.; Siegfriedstrasse 8, D-80803 München (DE).			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

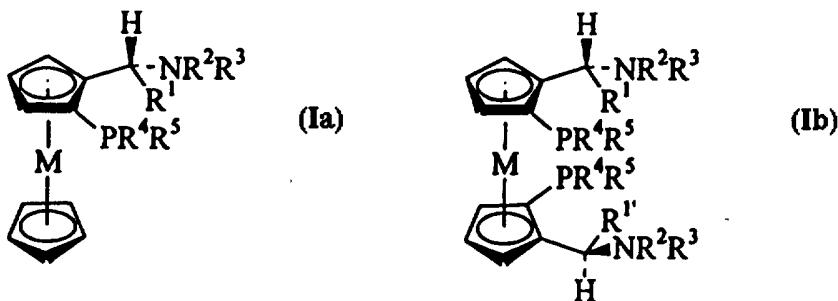
(54) Title: METHOD OF PRODUCING OPTICALLY ACTIVE METALLOCENYL PHOSPHINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG OPTISCH AKTIVER METALLOCENYLPHOSPHINE

(57) Abstract

Disclosed is a novel method of producing optically active metallocenyl phosphines of the general formula shown. In the formula (Ia) (Ib), M represents iron, ruthenium or nickel; R¹ and R^{1'} both represent C₁-C₄ alkyl groups; R² and R³ each represent independently of each other either hydrogen or a C₁-C₄ alkyl group, or, together with the nitrogen atom, form a five- or six member saturated

heterocyclic ring which may optionally contain further heteroatoms; R^4 and R^5 each represent independently of each other a C₁-C₄ alkyl group (for example) or an aryl group which is optionally substituted with one or more methyl or methoxy groups or with one or more fluorine atoms. These are obtained from acyl- or 1,1'-diacylmétallocenes by enantioselective reduction with borane in the presence of optically active oxazaborolidines, esterification of the metallocenyl alkanols thus obtained, nucleophilic substitution of the ester group with a secondary amine, lithiation and reaction with a phosphine halide.



(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Metallocenylphosphinen der allgemeinen Formel (Ia) (Ib). Darin ist M Eisen, Ruthenium oder Nickel, R¹ und R^{1'} sind jeweils vorzugsweise eine C₁-C₄-Alkylgruppe. R² und R³ sind entweder unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring. R⁴ und R⁵ sind jeweils unabhängig voneinander beispielsweise eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls mit einer oder mehreren Methyl- oder Methoxygruppen oder mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierte Arylgruppe. Diese werden aus Acyl- oder 1,1'-Diacylmetallocenen durch enantioselektive Reduktion mit Boran in Gegenwart von optisch aktiven Oxazaborolidinen, Veresterung der so erhaltenen Metallocenylalkanole, nucleophile Substitution der Estergruppe mit einem sekundären Amin, Lithierung und Umsetzung mit einem Halogenphosphin erhalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereiniges Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

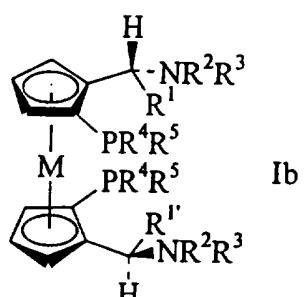
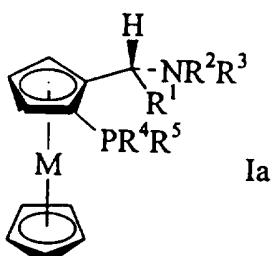
Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Metallocenylphosphine

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Metallocenylphosphine aus prochiralen Acylmetallocenen.

5

Optisch aktive Phosphine werden in zunehmenden Masse als Liganden für chirale Übergangsmetallkomplexe eingesetzt. Letztere werden ihrerseits als Katalysatoren in homogen katalysierten enantioselektiven Reaktionen ("asymmetrischen Synthesen") verwendet.

- 10 Als optisch aktive Phosphine werden insbesondere auch Metallocenylphosphine mit chiralen Substituenten am Cyclopentadienring eingesetzt. Eine wichtige Gruppe solcher Metallocenylphosphine wird durch die allgemeinen Formeln



15

und deren Spiegelbilder repräsentiert.

Hierbei bedeutet M Eisen, Ruthenium oder Nickel. R¹ und R^{1'} sind gleich oder verschieden und jeweils eine C₁–C₄-Alkylgruppe, eine C₁–C₄-Perfluoralkylgruppe, eine C₂–C₄-

- 20 Alkenylgruppe, eine C₃–C₆-Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe. R² und R³ sind entweder unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder eine C₁–C₄-Alkylgruppe oder sie bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls noch weitere Heteroatome enthalten kann. R⁴ und R⁵ sind jeweils unabhängig voneinander eine C₁–C₄-Alkylgruppe, eine C₃–C₆-Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls mit einer oder mehreren Methyl- oder Methoxygruppen oder mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierte Arylgruppe oder R⁴ und R⁵ bilden zusammen mit dem Phosphoratom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring. Unter C₁–C₄-Alkylgruppen sind hier und im folgenden jeweils unverzweigte und verzweigte primäre, sekundäre und tertiäre Alkylgruppen mit bis zu vier Kohlenstoffatomen zu verstehen, also Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Unter C₁–C₄-Perfluoralkylgruppen sind die entsprechenden perfluorierten Gruppen zu verstehen, vorzugsweise Trifluormethyl. Unter C₂–C₄-Alkenylgruppen sind beispielsweise Vinyl, Allyl, Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl

und Isopropenyl zu verstehen, unter C₃-C₆-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und vorzugsweise Cyclohexyl. Unter Arylgruppen sind mono- und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffreste zu verstehen, insbesondere Phenyl und Naphthyl.

Beispiele für solche Metallocenylphosphine und deren Verwendung finden sich u.a. bei T.

- 5 Hayashi et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1980, 53, 1138-1151 (M = Fe).

Die Verbindungen der Formel Ia und Ib enthalten jeweils neben dem Chiralitätszentrum an dem zu R¹ benachbarten Kohlenstoffatom noch eine Chiralitätsebene durch den 1,2-di-substituierten Cyclopentadienring. Von den möglichen Stereoisomeren werden jedoch bei der

- 10 Einführung der Phosphinogruppe nur diejenigen gebildet, in denen beiden Chiralitäts-elementen entgegengesetzte Konfiguration zukommt, also die (R*,S*)-Stereoisomeren nach der in *Chemical Abstracts* benutzten Konvention. Hier und im folgenden ist jeweils das S-(R*,S*)-Stereoisomer gezeichnet, in welchem die absolute Konfiguration bezüglich der Chiralitätsebene S ist.

- 15 Falls die beiden Substituenten R⁴ und R⁵ am Phosphoratom verschieden sind, bildet letzteres ein zusätzliches Chiralitätszentrum.

Die bisherigen Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Metallocenylphosphine der Formel I (s. z. B. T. Hayashi et al., loc. cit.) erfordern in der Regel eine Racematspaltung einer Vorstufe (vgl. D. Marquarding et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5389).

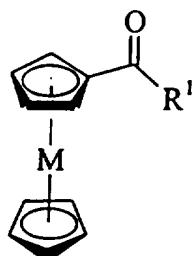
- 20 Diese Racematspaltung erfordert nicht nur einen erheblichen Aufwand, sondern verringert auch die Ausbeute, weil in der Regel nur eines der beiden Enantiomeren benötigt wird und das andere als Abfall anzusehen ist.

- 25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, einen Weg zu den optisch aktiven Metallocenyl-phosphinen der Formel Ia/Ib zu eröffnen, der ohne Racematspaltung auskommt und es ermöglicht, je nach Bedarf gezielt das abgebildete S-(R*,S*)-Stereoisomer oder dessen Spiegelbild herzustellen.

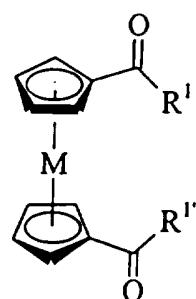
- 30 Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe durch das Verfahren nach Anspruch 1 und das Verfahren nach Anspruch 9 gelöst.

Es wurde gefunden, dass sich Acylmetallocene der allgemeinen Formeln

3

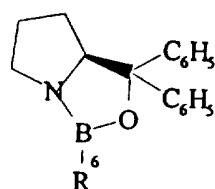


IIa



IIb

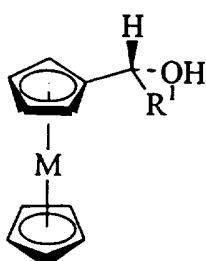
worin M Eisen, Ruthenium oder Nickel ist und R¹ und R^{1'} unabhängig voneinander jeweils eine C₁–C₄-Alkylgruppe, eine C₁–C₄-Perfluoralkylgruppe, eine C₂–C₄-Alkenylgruppe, eine 5 C₃–C₆-Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe sind, mit Boran oder einem anderen Hydroborierungsmittel in Gegenwart eines optisch aktiven Oxazaborolidins der Formel



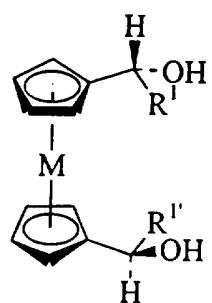
III

10

worin R⁶ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl oder Phenyl ist,
in guter optischer Ausbeute enantioselektiv zu den entsprechenden Metallocenylalkanolen der allgemeinen Formeln



IVa



IVb

15

worin M, R¹ und R^{1'} die oben genannten Bedeutungen haben, reduzieren lassen. Hierzu werden für 1 mol Monoacylmetallocen 0,5 mol Boran benötigt, entsprechend für 1 mol Diacylmetallocen 1 mol Boran bzw. eine äquivalente Menge Hydroborierungsmittel. Ein 20 grösserer Überschuss an Boran ist zu vermeiden, weil überraschend gefunden wurde, dass mit überschüssigem Boran eine weitere Reduktion zu Alkylmetallocenen stattfindet.

Die Acylmetallocene der Formeln IIa/IIb können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise das Acetylferrocen nach einer Vorschrift von C. R. 25 Hauser u. J. K. Lindsay, *J. Org. Chem.* 1957, 22, 482. Eine Übersicht über die Herstellung

von Acylmetallocenen findet sich beispielsweise bei P.L. Pauson, *Methoden Org. Chem.* (*Houben-Weyl*), Bd. E18, Teil 1, S. 223–450. Einige Acylmetallocene sind auch kommerziell erhältlich.

- 5 Vorzugsweise werden als Acylmetallocene die Acylferrocene eingesetzt.

Vorzugsweise werden Acylmetallocene der Formel IIa oder IIb verwendet, die als Acylgruppen Acetylgruppen tragen, für die also gilt $R^1 (= R^{1'}) = \text{Methyl}$.

- 10 Die als Katalysator eingesetzten optisch aktiven Oxazaborolidine der Formel III sind aus EP-A 0 305 180 bekannt und können ausgehend von der natürlichen Aminosäure L-Prolin hergestellt werden, wobei die in Formel III dargestellte (S)-Konfiguration erhalten wird. Entsprechend kann aus dem "unnatürlichen" D-Prolin die zu Formel III spiegelbildliche (R)-Konfiguration erhalten werden, bei deren Verwendung im erfindungsgemäßen Verfahren entsprechend auch die Metallocenylalkanole der Formel IVa bzw. IVb und alle folgenden Stufen 15 in der spiegelbildlichen Form erhalten werden.

- Wenn als Oxazaborolidin (III) diejenige Verbindung eingesetzt wird, in welcher R^6 Wasserstoff ist, dann wird diese vorzugsweise *in situ* direkt aus dem optisch aktiven α,α -Diphenyl-20 2-pyrrolidinmethanol und Boran hergestellt.

- Das Boran wird vorzugsweise in Form eines stabilen Addukts, beispielsweise mit Dimethylsulfid, Tetrahydrofuran oder 1,4-Oxathian, eingesetzt. Besonders bevorzugt ist das Addukt mit Dimethylsulfid. Als Hydroborierungsmittel kann anstelle von Boran vorteilhaft auch ein 25 Gemisch von NaBH_4 und $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ eingesetzt werden.

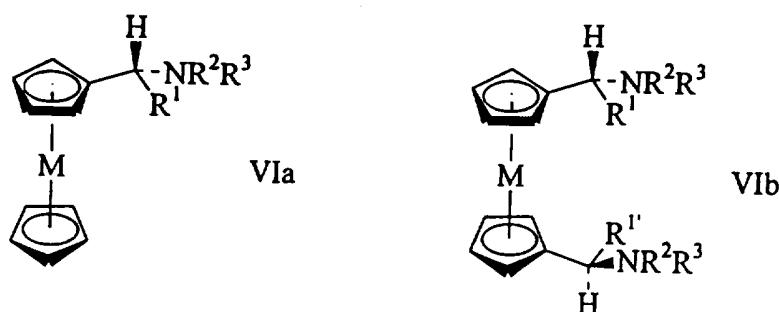
- Zur weiteren Umsetzung in die Metallocenylphosphine der Formel I werden die Metallocenylalkanole der Formel IV zunächst zweckmäßig verestert. Durch die Veresterung an der Hydroxygruppe wird eine Abgangsgruppe in das Molekül eingeführt, die im folgenden 30 Syntheseschritt nucleophil substituiert werden kann. Als Abgangsgruppen eignen sich in diesem Fall nicht nur die sonst gebräuchlichen Gruppen wie beispielsweise Tosyl (*p*-Toluolsulfonyl) und verwandte Gruppen, sondern vorzugsweise auch Acetyl. Die Einführung der Acetylgruppen kann auf übliche Weise erreicht werden, zum Beispiel mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin.

- 35 In der folgenden Stufe wird die Esterfunktion durch Umsetzung mit einem Amin nucleophil ausgetauscht, wobei aufgrund der besonderen Verhältnisse am Metallocensystem die Konfiguration des Chiralitätszentrums erhalten bleibt.

Als Amin wird ein Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 (V) eingesetzt, wobei R^2 und R^3 die oben genannten Bedeutungen haben. Hierzu zählen insbesondere Ammoniak, Mono- und Dialkylamine mit C_1 – C_4 -Alkylgruppen, fünf- und sechsgliedrige gesättigte Stickstoffheterocyclen wie beispielsweise Pyrrolidin und Piperidin oder gesättigte Stickstoffheterocyclen, die noch weitere Heteroatome enthalten, wie beispielsweise Morpholin.

5 Vorzugsweise wird als Amin ein sekundäres Amin eingesetzt, insbesondere Dimethylamin.

Das so erhaltene Metallocenylamin der allgemeinen Formel



10

wird schliesslich in der letzten Stufe lithiiert und dann mit einem Halogenphosphin der allgemeinen Formel

15



VII

worin X für Chlor, Brom oder Iod steht und R^4 und R^5 die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt.

20

Vorzugsweise ist X Chlor, ebenfalls vorzugsweise sind R^4 und R^5 gleich und jeweils eine Phenylgruppe.

Die Lithiierung wird vorzugsweise mit *n*-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt.

25 Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

Beispiel 1:**(R)-(1-Hydroxyethyl)ferrocen**(Formel IVa, M = Fe, R¹ = Methyl)

- 5 In einem 10 l-Kolben wurde eine Lösung von 60,8 g (0,24 mol) (S)- α,α -Diphenylprolinol in 100 ml Tetrahydrofuran mit 30 ml Boran-Dimethylsulfid-Addukt unter Argon bei Raumtemperatur 38 h gerührt.

Anschliessend wurden 1,0 l Tetrahydrofuran und 750 g (3,29 mol) Acetylferrocen (bei 40 °C

- 10 im Vakuum über Nacht getrocknet) zu der so erhaltenen Katalysatorlösung gegeben und durch weiteren Zusatz von 1,0 l Tetrahydrofuran in Lösung gebracht. Die Katalysatormenge betrug somit 6,8 mol%. Innerhalb von 3 h wurden bei 20–25 °C weitere 145 ml Boran-Dimethylsulfid-Addukt (insgesamt 1,75 mol) gleichmässig zugetropft. Nach weiteren 30 min Röhren wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung durch Zugabe von 2,0 l Wasser hydrolysiert, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur nicht über 30 °C anstieg.

Anschliessend wurden 2,0 l *tert*-Butylmethylether zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase nochmals mit 1,0 l *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

- 20 Das so erhaltene rohe (R)-(1-Hydroxyethyl)ferrocen wurde ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

25 **Beispiel 2:**

(R)-(1-Acetoxyethyl)ferrocen

Zu dem rohen (R)-(1-Hydroxyethyl)ferrocen aus Beispiel 1 wurden bei 25 °C unter Argon 500g (6,32 mol) Pyridin und anschliessend 600 g (5,88 mol) Essigsäureanhydrid unter

- 30 Röhren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 20 h bei 25 °C stehengelassen, dann mit 1,5 l Ammoniumchloridlösung (20%) hydrolysiert und dreimal mit je 1,5 l Ethylacetat extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 812 g (91%, bezogen auf Acetylferrocen)

Optische Reinheit: 88% ee (HPLC)

Beispiel 3:**(R)-[1-(Dimethylamino)ethyl]ferrocen**(Formel VIa, M = Fe, R¹ = R² = R³ = Methyl)

- 5 In einem 10 l-Kolben wurden 812 g rohes (R)-1-Acetoxyethylferrocen aus Beispiel 2 unter Argon bei 25 °C unter Röhren mit 1,0 l 50%iger wässriger Dimethylaminlösung und 1,0 l Methanol versetzt, wobei die Temperatur auf 40 °C anstieg. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 2 Tage bei 25 °C stehengelassen. Danach wurde das Gemisch bei 50 °C im Wasserstrahlvakuum bis auf 1,1 kg eingeengt und der Rückstand zu 2,0 l 20%iger Natronlauge gegeben.
- 10 Das so erhaltene Gemisch wurde dreimal mit je 1,0 l Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das rohe (R)-[1-(Dimethylamino)ethyl]ferrocen als dunkelbraunes Öl erhalten.
- 15 Ausbeute: 743 g (97%)

Beispiel 4:**[S-(R*,S*)]-1-[1-(Dimethylamino)ethyl]-2-(diphenylphosphino)ferrocen**(Formel Ia, M = Fe, R¹ = R² = R³ = Methyl, R⁴ = R⁵ = Phenyl)

- 20 In einem 10 l-Kolben wurden unter Argon 400 g (1,56 mol) (R)-[1-(Dimethylamino)ethyl]ferrocen aus Beispiel 3 in 3,5 l *tert*-Butylmethylether vorgelegt. Innerhalb von 1 h wurden bei 25 °C 1,22 l (3,10 mol) *n*-Butyllithium (2,55 M in Hexan) unter Röhren zugetropft. Zur Ver-25 vollständigung der Metallierung wurde noch 1 h nachgerührt, anschliessend wurden bei 20–45 °C innerhalb von 30 min 619 g (2,80 mol) Chlordiphenylphosphin zugetropft und das Gemisch schliesslich noch 2,5 h zum Rückfluss erhitzt.
- Nach dem Abkühlen auf 15 °C wurde das Gemisch mit 1,8 l Natriumhydrogencarbonatlösung (80 g NaHCO₃) bei 20 °C hydrolysiert. Nach Zugabe von 0,4 l Dichlormethan wurde das30 Gemisch über Celite® filtriert. Der Filterrückstand wurde noch mit 1,0 l Dichlormethan nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und mit 0,4 l Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit insgesamt 4,0 l Dichlormethan dreimal extrahiert.
- Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und bei35 Normaldruck auf ca. 1 l eingeengt. Zu dem braunen Rückstand wurden 1,5 l Ethanol gegeben und bei ca. 0 °C über Nacht gerührt. Das ausgefallene feste Produkt wurde abfiltriert, mit 0,5 l Methanol von 0 °C nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 325 g (47%), orange Kristalle (Ausbeute bezogen auf Acetylferrocen: 42%)
Schmp.: 136,7–139,1 °C

$[\alpha]_D^{20} = -368,8$ ($c = 0,6$, Ethanol)

optische Reinheit: >98% ee.

5 Beispiele 5 - 8:

Analog zu Beispiel 1 wurden verschiedene Mengen des *in situ* aus (*S*)- α,α -Diphenylprolinol und Boran hergestellten Oxazaborolidins (III, $R^6 = H$) sowie der gemäss EP-A 0 305 180 hergestellten entsprechenden *B*-Methylverbindung (III, $R^6 = CH_3$) eingesetzt und die optische Reinheit des Produkts bestimmt.

10 Die erhaltenen Resultate waren folgende:

Beispiel 5: Katalysator: $R^6 = H$, eingesetzte Menge: 2,3 mol%, optische Reinheit: 54% ee.

15 **Beispiel 6:** Katalysator: $R^6 = H$, eingesetzte Menge: 4,5 mol%, optische Reinheit: 76% ee.

Beispiel 7: Katalysator: $R^6 = CH_3$, eingesetzte Menge: 4,5 mol%, optische Reinheit: 78% ee.

Beispiel 8: Katalysator: $R^6 = CH_3$, eingesetzte Menge: 7,3 mol%, optische Reinheit: 78% ee.

20

Beispiel 9:

(*R*)-(1-Hydroxypropyl)ferrocen

(Formel IVa, M = Fe, $R^1 = \text{Ethyl}$)

25

Zu einer Lösung von 10,0 g (41,3 mmol) Propionylferrocen und 2,5 ml (2,5 mmol, 0,06 eq) Katalysator (*S*)-III ($R^6 = CH_3$) in 30 ml Tetrahydrofuran wurde bei 20 °C 2,5 ml (25 mmol) Boran-Dimethylsulfid-Addukt innerhalb von 30 min getropft. Nach 1 h bei 20–25 °C wurde das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren auf ca. 200 ml Eis/Wasser gegossen und 0,5 h

30 gerührt. Die wässrige Phase wurde anschliessend dreimal mit je 200 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Hochvakuum eingeengt. Es wurden 10,7 g (106%) der rohen Titelverbindung erhalten. Dieses Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung für die weiteren Reaktionen eingesetzt werden.

35

optische Reinheit: 96% ee (HPLC).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,27–4,21 (m, 2H), 4,21–4,12 (m, 3H), 4,17 (s, 5H), 1,96 (br. s, 1H), 1,75–1,60 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

5

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 94,32,
71,10,
68,26,
67,84,
67,69,
67,27,
65,22,
31,06,
10,37.

10

15

Beispiel 10:

20 (R)-[1-(Dimethylamino)propyl]ferrocen

(Formel VIa, M = Fe, R¹ = Ethyl, R² = R³ = Methyl)

Eine Lösung von 10,0 g (38,6 mmol) rohem (*R*)-(1-Hydroxypropyl)ferrocen in 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Die Bildung des acetylierten (*R*)-(1-Hydroxypropyl)ferrocens kann ^1H NMR-spektroskopisch verfolgt werden ($\delta_{\text{CHOAc}} = 5,72\text{--}5,66$, "dd", 1H). Das rohe (*R*)-(1-Acetoxypropyl)ferrocen wurde mit 100 ml Isopropylalkohol und 75 ml Dimethylamin (50% in Wasser) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wässrig aufgearbeitet und dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengegt.

Ausbeute: 9.10 g (87%) braunes Öl (Rohprodukt), welches langsam kristallisierte.

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

⁵

δ = 4,20–4,08 (m, 2H),
 4,10 (s, 5H),
 4,08–4,06 (m, 1H),
 4,02–4,01 (m, 1H),
 3,27–3,23 ("dd", 1H),
 2,10–1,96 (m, 1H),
 2,00 (s, 6H),
 1,79–1,67 (m, 1H),
 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

10

Beispiel 11:**[S-(R*,S*)]-1-[1-(Dimethylamino)propyl]-2-(diphenylphosphino)ferrocen**(Formel Ia, M = Fe, R¹ = Ethyl, R² = R³ = Methyl, R⁴ = R⁵ = Phenyl)

15

Zu einer Lösung von 9,53 g (35 mmol) (*R*)-[1-(Dimethylamino)propyl]ferrocen in 60 ml *tert*-Butylmethylether wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 0,5 h 32,5 ml (188 mmol) *n*-Butyllithium (2,7 M in Hexan) zugetropft und 1 h nachgerührt. Anschließend wurde noch 30 min unter Rückfluss erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Bei

20 25–35 °C wurden 13,0 ml (70 mmol) *P*-Chlordiphenylphosphin zugetropft und das Gemisch anschliessend 4 h am Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 16 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml Eis/Wasser gegossen und 0,5 h gerührt. Dreimalige Extraktion mit je 150 ml Diethylether ergab nach dem Einengen der vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer 24,4 g Rückstand, der aus Ethanol umkristallisiert wurde.

25 Ausbeute: 6,03 g (38%) orange Kristalle

Schmp.: 139,5–140,5 °C

 $[\alpha]_D^{25} = -384,3$ ($c = 1$, CHCl₃)

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7,63–7,56 (m, 2H),
 7,36–7,32 (m, 3H),
 7,25–7,14 (m, 5H),
 4,32–4,29, (m, 1H),
 4,27–4,24 (m, 1H),
 3,92–3,88 (m, 1H),
 3,90 (s, 5H),
 3,88–3,83 (m, 1H),
 1,88–1,75 (m, 2H),

35

1,78 (s, 6H),
1,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta =$ 140,99 ($J_{\text{PC}} = 13$ Hz),
139,33 ($J_{\text{PC}} = 12$ Hz),
135,30 ($J_{\text{PC}} = 21$ Hz),
132,36 ($J_{\text{PC}} = 19$ Hz),
128,67,
127,86 ($J_{\text{PC}} = 7$ Hz),
127,37 ($J_{\text{PC}} = 6$ Hz),
127,16,
96,86 ($J_{\text{PC}} = 23$ Hz),
76,24 ($J_{\text{PC}} = 8$ Hz),
71,45 ($J_{\text{PC}} = 6$ Hz),
69,72,
69,63,
68,27,
63,33 ($J_{\text{PC}} = 6$ Hz),
39,64,
22,05,
13,52.

5

10

15

20

Beispiel 12:

25 **(R,R)-1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen**
(Formel IVb, M = Fe, R¹ = R^{1'} = Methyl)

Zu einer Lösung von 30,0 g (111 mmol) 1,1'-Diacetylferrocen und 13,5 ml (13,5 mmol, 0,12 eq) Katalysator (S)-III ($R^6 = \text{CH}_3$) in 200 ml Tetrahydrofuran wurden bei 20 °C 30 innerhalb von 45 min 11,5 ml (115 mmol) Boran-Dimethylsulfid-Addukt getropft. Nach 1 h bei 20–25 °C wurde das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren auf ca. 600 ml Eis/Wasser gegossen und 0,5 h gerührt. Die wässrige Phase wurde anschliessend dreimal mit je 200 ml *tert*-Butylmethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Hochvakuum eingeengt. Es wurden 32,7 g (107%) der rohen Titelverbindung erhalten. Dieses Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung für die weiteren Reaktionen eingesetzt werden. Umkristallisation aus Hexan lieferte (R,R)-1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen als gelben kristallinen Feststoff.

optische Reinheit: >99% ee (HPLC).

12

Analog kann aus 1,1'-Diacetylferrocen und (*R*)-III ($R^6 = CH_3$) das (*S,S*)-1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen erhalten werden.

Schmp.: 71,8–72,5 °C

5

1H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 4,65 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H),
4,22–4,10 (m, 10H),
1,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

10 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta =$ 95,27,
67,71,
67,62,
66,17,
66,05,
65,64,
25,54.

15

Beispiel 13:

20 (*S,S*)-1,1'-Bis(1-acetoxyethyl)ferrocen

Zu 4,00 g (14,6 mmol) (*S,S*)-1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen wurden 4,0 ml Pyridin und 4,0 ml Essigsäureanhydrid gegeben und die entstandene Lösung über Nacht bei 25 °C gerührt. Nach der Hydrolyse des überschüssigen Anhydrids mit 100 ml Wasser wurde 25 zweimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand am Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 4,83 g (92%) dunkelbraunes Öl (Rohprodukt), welches langsam kristallisierte.

30 1H NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta =$ 5,82 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H),
4,24 (m, 2H),
4,18 (m, 2H),
4,13 (m, 4H),
2,05 (s, 6),
1,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

35

5 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

δ = 170,46,
88,85,
69,23,
68,94,
68,87,
68,64,
66,69,
21,37,
20,34.

10

Beispiel 14:

(*R,R*)-1,1'-Bis[1-(dimethylamino)ethyl]ferrocen
(Formel VIb, M = Fe, $\text{R}^1 = \text{R}'^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Methyl}$)

15

32,7 g (*ca.* 111 mmol) rohes (*R,R*)-1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen wurden in 30 ml Pyridin gelöst und mit 30 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 16 h Rühren bei 25 °C wurde das überschüssige Anhydrid mit 200 ml Eiswasser hydrolysiert und das Gemisch dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit *ca.*

20 150 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit 200 ml Hexan versetzt und am Rotationsverdampfer (<40 °C) das Lösungsmittel entfernt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Das so erhaltene dunkelbraune Öl wurde in 200 ml Isopropylalkohol gelöst und mit 120 ml Dimethylamin (50% in Wasser) versetzt. Nach dem Rühren (16 h) bei 25 °C wurde 200 ml Wasser zugegeben und das

25 Reaktionsgemisch mit 100 ml 32% HCl auf pH 1 gestellt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen. Die Wasserphase wurde mit Natronlauge (40%) basisch gestellt (pH 12–14) und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Um den noch vorhandenen Isopropylalkohol zu entfernen wurde das erhaltene Öl mit *ca.* 100 ml

30 Hexan versetzt und nochmals am Rotationsverdampfer eingeengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Nach dem Trocknen am Hochvakuum wurden 24,1 g (66%, bezogen auf 1,1'-Diacetylferrocen) der Titelverbindung in Form eines dunkelbraunen Öls erhalten. (Ohne Salzsäure-Behandlung steigt die Ausbeute auf 86%).)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4,11–4,01 (m, 8H),
3,60 (q, J = 6,9 Hz, 2H),
2,08 (s, 12H),
1,44 (s, 6H).

5

Beispiel 15:

2,2'-Bis[(R)-1-(dimethylamino)ethyl]-(S,S)-1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocen
(Formel Ib, M = Fe, R¹ = R^{1'} = R² = R³ = Methyl, R⁴ = R⁵ = Phenyl)

10

20,0 g (60,9 mmol) (R,R)-1,1'-Bis[1-(dimethylamino)ethyl]ferrocen wurden in 200 ml *tert*-Butylmethylether gelöst und mit 67,7 ml (183 mmol) *n*-Butyllithium (2,7 M in Hexan) versetzt und 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde 40,6 ml (213 mmol) *P*-Chlordiphenylphosphin unter Rückfluss während ½ h langsam zugetropft und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten auf 20 °C wurde das Reaktionsgemisch auf ca. 600 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und zweimal mit je 400 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und teilweise eingeengt. Die rotbraune Lösung wurde bei 1 h bei 80 °C mit 6 g Aktivkohle erhitzt, anschliessend filtriert und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit 300 ml Methanol aufgenommen und filtriert. Nach dem Trocknen wurden 29,4 g (69%) der Titelverbindung als hellgelbes Pulver isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

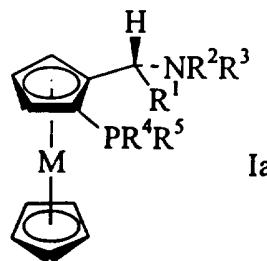
δ = 7,78–7,08 (m, 20H),
4,33 (m, 2H),
4,14 (m, 2H),
4,06 ("dq", 2H),
3,05 (m, 2H),
1,71 (s, 12H),
1,26 (q, J = 7 Hz, 6H).

25

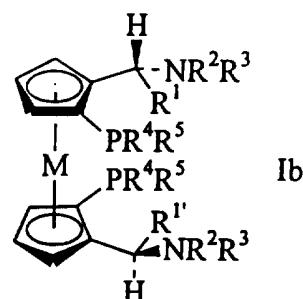
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Metallocenylphosphine der allgemeinen Formeln

5



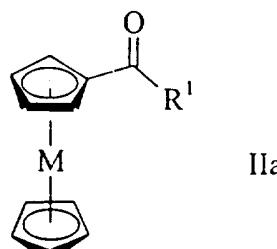
Ia



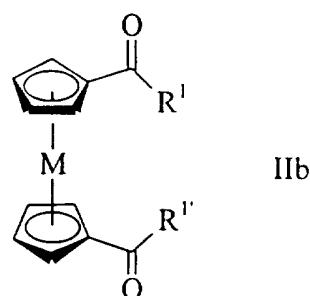
Ib

und deren Spiegelbilder,

10 worin M Eisen, Ruthenium oder Nickel und R¹ und R¹' unabhängig voneinander eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Perfluoralkylgruppe, eine C₂-C₄-Alkenylgruppe, eine C₃-C₆-Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeuten, R² und R³ entweder unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe sind oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltenden fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden und R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₃-C₆-Cycloalkylgruppe oder eine gegebenenfalls mit einer oder mehreren Methyl- 15 oder Methoxygruppen oder mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierte Arylgruppe bedeuten oder R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Phosphoratom einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, dadurch gekennzeichnet, dass in einer ersten Stufe ein Acylmetallocen der allgemeinen Formeln



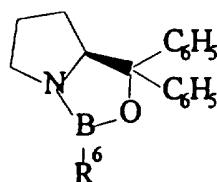
IIa



IIb

25

in der M, R¹ und R^{1'} die oben genannte Bedeutung haben, mit Boran oder einem anderen Hydroborierungsmittel in Gegenwart eines optisch aktiven Oxazaborolidins der Formel

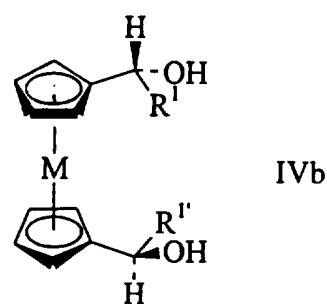
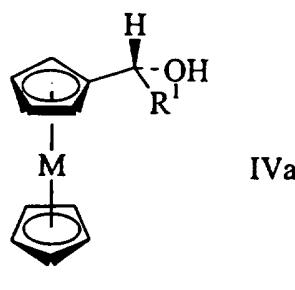


III

5

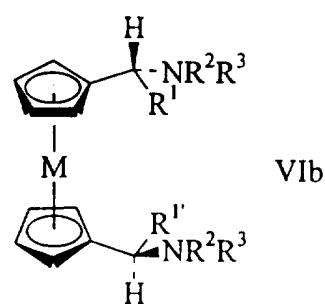
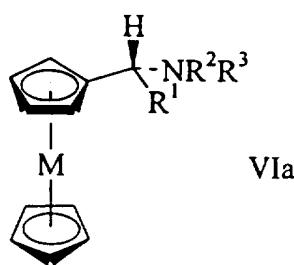
oder deren Spiegelbild,
worin R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist,
zu dem entsprechenden Metallocenylalkanol der allgemeinen Formeln

10



15

oder deren Spiegelbild,
worin R¹ und R^{1'} die oben genannten Bedeutungen haben, enantioselektiv reduziert,
anschliessend, nach Veresterung der Hydroxygruppe, mit einem sekundären Amin der
allgemeinen Formel HNR²R³ (V), wobei R² und R³ die oben genannten Bedeutungen
haben, zum entsprechenden Metallocenylamin der allgemeinen Formeln



20

oder deren Spiegelbild,
worin M und R¹ bis R³ die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und
schliesslich durch Lithiierung und anschliessende Reaktion mit einem
Halogenphosphin der allgemeinen Formel

25

X P R⁴ R⁵

VII

worin R⁴ und R⁵ die oben genannten Bedeutungen haben, und X Chlor, Brom oder Iod ist, in die Zielverbindung übergeführt wird.

- 5

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Acylmetallocen (II) ein Acylferrocen eingesetzt wird.

10

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Acylmetallocen (II) ein Acetylmetallocen eingesetzt wird.

15

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Oxazaborolidin (III), worin R⁶ Wasserstoff ist, *in situ* aus dem entsprechenden optisch aktiven α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol und Boran hergestellt wird.

20

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Boran in Form seines Addukts mit Dimethylsulfid eingesetzt wird.

25

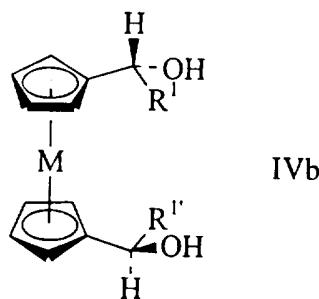
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxygruppe des Metallocenylalkanols (IVa/IVb) vor der Umsetzung mit dem sekundären Amin (V) acetyliert wird.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als sekundäres Amin (V) Dimethylamin eingesetzt wird.

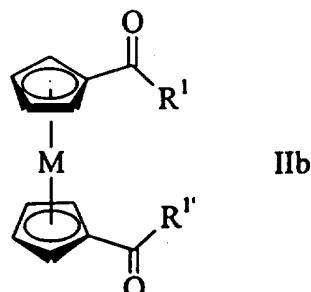
30

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenphosphin Chlordiphenylphosphin eingesetzt wird.

9. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Metallocenyldialkanole der allgemeinen Formel



oder deren Spiegelbild,
worin M, R¹ und R^{1'} die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch
gekennzeichnet, dass ein Diacylmetallocen der allgemeinen Formel



5

worin M, R¹ und R^{1'} die oben genannten Bedeutungen haben, mit Boran oder einem anderen Hydroborierungsmittel in Gegenwart eines optisch aktiven Oxazaborolidins der Formel



10

oder deren Spiegelbild,
worin R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl ist, enantioselektiv reduziert wird.

15 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Diacylmetallocen (IIb)
ein Diacylferrocen eingesetzt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass als
Diacylmetallocen (IIb) ein Diacetylmetallocen eingesetzt wird.

20 12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet,
dass das Oxazaborolidin (III), worin R⁶ Wasserstoff ist, *in situ* aus dem entsprechenden
optisch aktiven α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol und Boran hergestellt wird.

25 13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet,
dass Boran in Form eines Addukts mit Dimethylsulfid eingesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/04678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07F17/02 //C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY (TASYE3,09574166);93; VOL.4 (5); PP.919-24, CNR;IST. STUD. SOSTANZE NAT. INTERESSE ALIMENT. CHIM. FARM.; VALVERDE; 95028; ITALY (IT), LAMBUSTA D ET AL 'Separation of stereoisomeric 1,1'-bis(.alpha.-hydroxyethyl)ferroce nes by lipase-mediated acetylation in organic solvent' see the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 March 1996	03.04.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/04678

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BULL. CHEM. SOC. JPN. (BCSJAB,00092673);80; VOL.53 (4); PP.1138-51, KYOTO UNIV.;FAC. ENG.; KYOTO; 606; JAPAN, HAYASHI T ET AL 'Asymmetric synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-trans i tion metal complexes. I. Preparation of chiral ferrocenylphosphines' cited in the application see the whole document ---	1-13
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 92, no. 18, 9 September 1970 DC US, pages 5389-5393, MARQUARDING D. 'Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives' cited in the application see the whole document ---	1-13
A	J. ORGANOMET. CHEM. (JORCAI,0022328X);89; VOL.370 (1-3); PP.129-39, KYOTO UNIV.;FAC. ENG.; KYOTO; 606; JAPAN (JP), XP 000033876 HAYASHI T ET AL 'Asymmetric synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-trans i tion metal complexes. VII. New chiral ferrocenylphosphines with C2 symmetry' see the whole document -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04678

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07F17/02 //C07M7:00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY (TASYE3,09574166);93; VOL.4 (5); PP.919-24, CNR;IST. STUD. SOSTANZE NAT. INTERESSE ALIMENT. CHIM. FARM.; VALVERDE; 95028; ITALY (IT), LAMBUSTA D ET AL 'Separation of stereoisomeric 1,1'-bis(.alpha.-hydroxyethyl)ferrocenes by lipase-mediated acetylation in organic solvent' siehe das ganze Dokument ---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-13

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

13. März 1996

03.04.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04678

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BULL. CHEM. SOC. JPN. (BCSJA8,00092673);80; VOL.53 (4); PP.1138-51, KYOTO UNIV.;FAC. ENG.; KYOTO; 606; JAPAN, HAYASHI T ET AL 'Asymmetric synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-trans ition metal complexes. I. Preparation of chiral ferrocenylphosphines' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-13
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 92, Nr. 18, 9.September 1970 DC US, Seiten 5389-5393, MARQUARDING D. 'Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-13
A	J. ORGANOMET. CHEM. (JORCAI,0022328X);89; VOL.370 (1-3); PP.129-39, KYOTO UNIV.;FAC. ENG.; KYOTO; 606; JAPAN (JP), XP 000033876 HAYASHI T ET AL 'Asymmetric synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-trans ition metal complexes. VII. New chiral ferrocenylphosphines with C2 symmetry' siehe das ganze Dokument -----	1-13