

Ferrocenasymmetrie*, 4. Mitt.¹:

Die Absolutkonfiguration von
(β - und γ -Phenyl- α -ketotetramethylen)-ferrocen
(25. Mitt. über Ferrocenderivate¹)

Von

H. Falk und K. Schlögl

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 30. März 1965)

Ringschluß von α - bzw. β -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure liefert die homoannular überbrückten Ketone (β - bzw. γ -Phenyl- α -ketotetramethylen)-ferrocen (VI, VII, XIV). Die Ermittlung der Absolutkonfiguration dieser Ketone gelang durch Korrelation des Asymmetriezentrums der optisch aktiven α -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure (deren Absolutkonfiguration primär bestimmt wurde) mit der Konfiguration des planar asymmetrischen Anteils in den optisch aktiven Ketonen.

Die erhaltenen Ergebnisse waren auch mit der früher für (+)-1,2-(α -Ketotetramethylen)-ferrocen (I) auf unabhängigem Weg ermittelten Konfiguration in Einklang, wie durch Messung des optischen Circular dichroismus erwiesen werden konnte: die rechtsdrehenden Enantiomeren besitzen die (*R*), die linksdrehenden (*S*)-Konfiguration. †

Ring closure of α - and β -phenyl- γ -ferrocenylbutyric acid yielded the corresponding homoannularly bridged ketones, (β - and γ -phenyl- α -ketotetramethylene)-ferrocene (VI, VII, XIV), respectively. The absolute configuration of these ketones could be established by correlation of the asymmetric center of the optically active α -phenyl- γ -ferrocenylbutyric acid (whose absolute configuration was determined previously) with the configuration of the "planar asymmetric" part in the optically active ketones.

* Über die Verwendung des Ausdruckes „Ferrocen-Chiralität“ (bzw. Chiralitäts-Zentrum und Planar-Chiralität) vgl.¹, Fußnote S. 266.

† Vgl. hierzu die Fußnote auf S. 1066

¹ 3. Mitt. über Ferrocenasymmetrie, zugleich 24. Mitt. über Ferrocenderivate: H. Falk und K. Schlögl, Mh. Chem. **96**, 266 (1965).

The results obtained support the configuration reported earlier for (+)-1,2-(α -ketotetramethylene)-ferrocene (I) and established by an independent route. The configurations could also be supported by use of optical circular dichroism, i. e., the dextrorotatory enantiomers have the (*R*)-configuration, the laevorotatory the (*S*)-configuration. †

Vor kurzem haben wir über die Ermittlung der absoluten Konfiguration von (+)-1,2-(α -Ketotetramethylen)-ferrocen (Ferroceno[1,2]cyclohexanon, I) berichtet¹. Die Konfiguration (*R*)* ergab sich aus den Ergebnissen einer kinetischen Racematspaltung von α -Phenyl-buttersäure-anhydrid (*Horeaus* Methode)² mittels eines (+)-*exo*-Carbinols, das aus (+)-I in sterisch übersichtlicher Weise abgeleitet worden war; es wurde also die Absolutkonfiguration eines planar-asymmetrischen** Moleküls auf die

* Über einen Vorschlag zur Anwendung der Sequenzregel (*R,S*-Nomenklatur) auf Ferrocenderivate vgl.¹ (Fußnote, S. 270) und³ (Fußnote, S. 581).

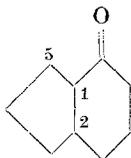
** Zum Ausdruck „planare Asymmetrie“ (Planar-Chiralität) vgl. *K. Schlögl* und *M. Fried*, Mh. Chem. **95**, 558 (1964) und auch¹, Fußnote, S. 267.

† Anm. während der Korrektur:

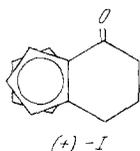
Wie uns erst nach Drucklegung des Manuskriptes zur Kenntnis kam, wurde das System der (*R*),(*S*)-Nomenklatur inzwischen, vor allem bezüglich der Begriffe Chiralitäts-Zentrum und -Ebene (zentro- und planar-Chiralität), erweitert und ergänzt (*R. S. Cahn*, *C. K. Ingold* und *V. Prelog*, Angew. Chem., im Druck; *K. S.* dankt Herrn Professor *Prelog* bestens für eine diesbezügliche persönliche Mitteilung und Diskussionen des Problems).

Demnach ist ein Chiralitäts-Zentrum nicht mehr auf Verbindungen mit (klass.) Tetraeder-Konfiguration beschränkt und ein asymmetr. subst. C-Atom ist nur ein Spezialfall eines Chiralitäts-Zentrums. Betrachtet man in einem Metallocen die vom Metall ausgehenden Bindungen (willkürlich) als reelle Einfachbindungen, dann werden bei asymmetr. Substitution eines Ringes alle Ring-C-Atome (z. B. die 5 C-Atome in einem Ferrocen vom Typ I) zu Chiralitäts-Zentren und jedem einzelnen kann das Symbol (*R*) bzw. (*S*) zugeordnet werden. Da nun die sog. „Factorisation-Rule“ verlangt, daß ein Chiralitäts-Zentrum Priorität vor der planar-Chiralität hat, sind also konsequenterweise jetzt chirale Ferrocenderivate in die Gruppe der zentro-chiralen Verbindungen einzureihen.

In (+)-I sind z. B. an das C-Atom 1 (Priorität!), das kein klass. asymmetrisches C-Atom ist, vier verschiedene Reste „gebunden“, die wie folgt zu ordnen sind: a = Fe, b = C₂, c = C₅ und d = α -C (CO). Daraus ergibt sich für das rechtsdrehende Keton das Symbol 1-(*S*)-... [bzw. 2-(*R*)-...]. Dies deckt sich leider nicht mit unserem ursprünglichen Vorschlag (vgl. oben), und es wären damit für die in dieser und früheren Arbeiten beschriebenen



Konfiguration eines Asymmetrie-(Chiralitäts)-Zentrums zurückgeführt. I war schon früher mit anderen di- und trisubstituierten, optisch aktiven Ferrocenderivaten verknüpft worden³ und deshalb als Bezugssubstanz von besonderem Interesse. Im folgenden soll über weitere unabhängige Wege zur Ermittlung der Absolutkonfiguration von homoannular überbrückten Ferrocenketonen des Typs I berichtet werden; die Ergebnisse dieser Untersuchungen haben die früher¹ für (+)-I ermittelte Konfiguration voll bestätigt.



(α -Keto- β -phenyl-tetramethylen)-ferrocen
(Formelübersicht 1)

Prinzip der Konfigurationsermittlung

Wie schon bei I wurde auch im vorliegenden Fall die Konfiguration des planar-asymmetrischen Anteils auf die absolute Konfiguration eines Asymmetrie-Zentrums zurückgeführt, das diesmal aber in dem zum Ringschluß herangezogenen Ferrocenderivat bereits vorgegeben und dessen Konfiguration vorher ermittelt worden war.

Für diesen Zweck schienen uns Phenyl-derivate von I sehr geeignet, die bereits *Tirouflet*⁴ durch Ringschluß von α - und β -Phenyl- γ -ferrocenylbuttersäure (IV, V) erhalten hatte.

Cyclisiert man z. B. *racem.* α -Phenyl- γ -ferrocenylbuttersäure (IV), so sind vier Ketone zu erwarten, von denen jeweils zwei (VI a und b, VII a und b) ein Racematpaar bilden [vgl. Formelübersicht 1; in den Formeln sind die stereochemischen Symbole (*R*) bzw. (*S*) angeführt

Verbindungen bekannter Absolutkonfiguration die Symbole auszutauschen. Selbstverständlich bleiben trotz dieser Änderung einer formalen (doch überaus nützlichen) Nomenklatur alle experimentellen Ergebnisse (d. h. die tatsächlichen Absolutkonfigurationen aller Verbindungen, wie sie in den Formelbildern wiedergegeben sind) voll aufrecht.

Um vorläufig Verwirrungen zu vermeiden, werden in dieser und der folgenden Mitteilung (S. 1081) die bisherigen Symbole [(*R*) für (+)-I], die auf dem Prinzip der planar-Chiralität beruhen, beibehalten. Die neuen Symbole sollen nach Erscheinen des erwähnten Artikels in der *Angew. Chem.* eingeführt werden.

² *H. Falk* und *K. Schlögl*, *Mh. Chem.* **96**, 276 (1965).

³ *K. Schlögl*, *M. Fried* und *H. Falk*, *Mh. Chem.* **95**, 576 (1964).

⁴ a) *J. Tirouflet*, *R. Dabard* und *B. Gautheron*, *C. r. hebdomad. Sé. acad. sci. Paris* **256**, 1315 (1963); b) dieselben, *Bull. soc. chim. France* **1965**, 96.

und mit p bzw. z indiziert, um die Zuordnung zum planar- bzw. zentro-
asymmetrischen Teil des Moleküls zu kennzeichnen].

Geht man aber nicht von *racem.*, sondern von optisch aktiver Säure IV aus, dann können nur mehr zwei Ketone entstehen: z. B. VI b und VII a, wenn man (*S*)-IV einsetzt. Diese sind aber dann diastereomer und sollten daher (etwa durch Chromatographie) trennbar sein. Wenn es dann gelingt, in einem dieser beiden optisch aktiven Ketone die Lage der Phenylgruppe (relativ zur Ringebene, d. h. entweder *exo*-, wie in VI oder *endo*-, wie in VII) festzulegen, dann ist bei bekannter Konfiguration des Asymmetriezentrums in IV — (*R*)_z oder (*S*)_z — die absolute Konfiguration des planar asymmetrischen Anteils eindeutig ermittelt: (*R*)_p oder (*S*)_p.



II



III



IV



V

Racematspaltung und Konfigurationsermittlung von IV

Friedel—Crafts-Acylierung von Ferrocen mit Phenyl-bernsteinsäureanhydrid liefert ein Gemisch der beiden isomeren Ketosäuren II und III, die im Gegensatz zu *Tirouflets* Angaben^{4a} auch als Methylester nicht trennbar waren. Das Säuregemisch wurde deshalb nach *Clemmensen* reduziert und die Methylester der beiden isomeren Phenyl-ferrocenyl-buttersäuren (IV und V) an Aluminiumoxid getrennt, wobei das α -Phenylderivat weniger stark adsorbiert wird. Nach Verseifen erhielt man daraus die gewünschte Säure IV, die in den Eigenschaften (Schmp. 131°) mit der von *Tirouflet* beschriebenen übereinstimmte⁴; dieser Autor hatte auch die Konstitution von IV durch eindeutige Synthese bewiesen. Einen weiteren Beweis lieferten wir durch den oxydativen Abbau von optisch aktivem IV zur aktiven α -Phenyl-glutarsäure (siehe unten); aus V könnte ja nur eine inaktive β -Phenyl-glutarsäure entstehen.

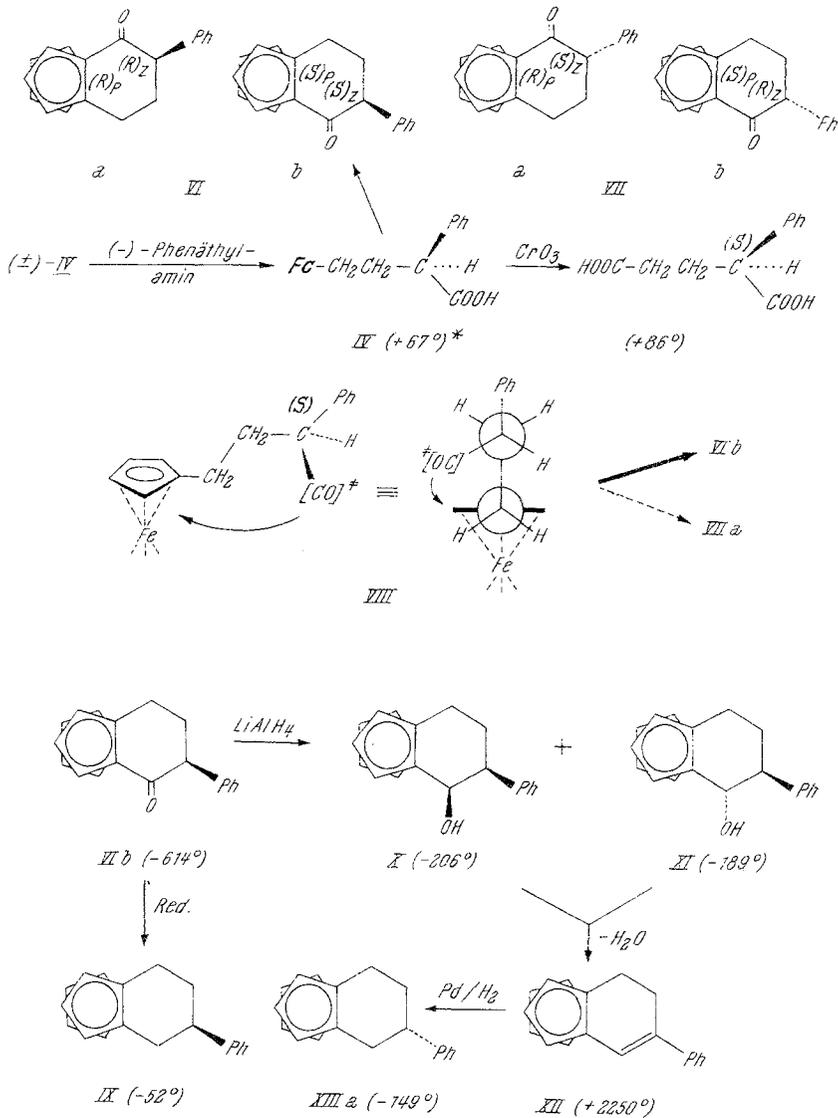
Die Racematspaltung von IV gelang (nach vergeblichen Versuchen bei Anwendung von Brucin) über das Salz mit (—)- α -Phenäthylamin. Nach neunmaliger Kristallisation des Salzes aus Äthanol konnte daraus optisch reine rechtsdrehende Säure (+)-IV, $[\alpha]_D + 67^\circ$, erhalten werden.

Oxydation von (+)-IV ($[\alpha]_D + 35^\circ$, d. i. 52% optisch rein) mit CrO₃ in Eisessig ergab ein Säuregemisch, bei dem es sich nach Massenspektrum der Methylester und Papierchromatographie der freien Säuren überwiegend (> 90%) um α -Phenyl-glutarsäure handelte. Daneben lagen in geringen Mengen auch die homologen Säuren (Phenyl-bernstein- und adipin-

säure) und Spuren von Benzoesäure vor. Die spezif. Drehung der Abbau-
säure betrug + 40°. Die entsprechenden Werte ($[\alpha]_D$) für Phenyl-bern-

Formelübersicht 1

(Ph = C₆H₅)



* Hier und in den folgenden Formelübersichten sind alle angegebenen Drehungen auf optische Reinheit korrigierte $[\alpha]_D$ -Werte.

stein⁵-, -glutar⁶- und -adipin-säure⁷ (148°, 86° und 64°, in Äthanol) sind bekannt und auch die Absolutkonfigurationen waren — z. T. durch direkte Korrelation mit Glycerinaldehyd⁶ bzw. durch Rotationsdispersionsstudien⁸ — ermittelt worden: alle rechtsdrehenden Enantiomeren besitzen (*S*)-Konfiguration. Daraus ergibt sich einerseits eine befriedigende Übereinstimmung mit der für IV ermittelten Maximaldrehung von 67°, denn aus dem Wert + 40° der durch Oxydation erhaltenen Phenyl-glutar-säure berechnet sich ja eine optische Reinheit von 46% (die als Verunreinigung enthaltenen homologen Säuren kompensieren einander in ihren Drehungen weitgehend) und damit ein sehr ähnlicher Wert für die maximale Drehung für unser Ferrocenderivat IV. Andererseits — und das ist der entscheidende Befund — war somit für (+)-IV die (*S*)-Konfiguration bewiesen worden.

Ringschluß von IV

Cyclisierung von *racem.* IV mit Polyphosphorsäure (vgl. ^{4a}) führte zu dem erwarteten Gemisch von zwei Ketonen (VI, VII), wie sich durch Dünnschichtchromatographie (*DC*) zeigen ließ. Die Ausbeuten sind jedoch einerseits sehr mäßig und andererseits lassen die Reaktionsbedingungen (3 Tage Raumtemp.) bei Verwendung von optisch aktivem IV Racemisierung am Asymmetriezentrum möglich erscheinen. Wurde der Ringschluß von (*racem.*) IV jedoch mit Trifluoressigsäureanhydrid (*TFEA*) vorgenommen, dann erhielt man nach kurzen Reaktionszeiten ausgezeichnete Ausbeuten an einem *einheitlichen* (*DC!*) Keton vom Schmp. 185°, das damit einem der beiden von *Tirouflet* beschriebenen Ketone entspricht⁴. Zweifellos werden bei der Polyphosphorsäure-Cyclisierung wegen der langen Reaktionszeiten die Produkte nach ihrer thermodynamischen Stabilität gebildet werden, während der Ringschluß mit *TFEA* unter kinetischer Kontrolle verlaufen wird. Aus dem einheitlichen höherschmelzenden (Schmp. 185°) Keton konnte das isomere Keton (Schmp. 154°, vgl. ^{4a}) durch Isomerisierung an Kieselgel (wenn auch nur in geringen Mengen) erhalten werden. Es geht bei der Behandlung mit Alkoxid (z. B. MeO⁻) wieder in das hochschmelzende Produkt über, das an Adsorbentien (Kieselgel-G oder Al₂O₃) schwächer adsorbiert wird und etwas heller gefärbt ist. Im UV-Spektrum unterscheiden sich die beiden Ketone nur geringfügig, im IR-Spektrum treten jedoch (bei sehr ähnlicher CO-Absorption) im Gebiet zwischen 1450 und 900 cm⁻¹ deutliche Unterschiede auf.

Auf Grund dieser Ergebnisse beim *racem.* Produkt wurde die rechtsdrehende, also (*S*)- α -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure IV, [α]_D + 30°, mit

⁵ *H. Wren* und *H. Williams*, J. chem. Soc. [London] **109**, 572 (1916).

⁶ *L. Westman*, Arkiv Kemi **11**, 431 (1957); Chem. Abstr. **52**, 1105 (1958).

⁷ *L. Westman*, Arkiv Kemi **12**, 167 (1958); Chem. Abstr. **52**, 14564 (1958).

⁸ *B. Sjöberg*, Acta chem. Scand. **14**, 273 (1960).

TFEA behandelt, wobei man ein einheitliches (*DC*) linksdrehendes (α -Keto- β -phenyl-tetramethylen)-ferrocen ($[\alpha]_D - 276^\circ$) erhielt. Isomerisierung dieses Ketons in der beim *racem.* Produkt beschriebenen Weise führte zum diastereomeren Keton VII b, $[\alpha]_D - 130^\circ$. Auf optisch reine Säure IV korrigiert, betragen die spezif. Drehungen der beiden Ketone daher -614° und -230° (Schmp. der Racemate 185 bzw. 154°).

*Konfiguration des Ketons ($[\alpha]_D - 614^\circ$): Entscheidung zwischen
VI b und VII a*

Da die Absolutkonfiguration des Asymmetriezentrums in dem Keton ($[\alpha]_D - 614^\circ$) als (*S*)_Z bekannt war, kamen dafür nur mehr die beiden Möglichkeiten VI b und VII a in Betracht. Die Entscheidung zugunsten von VI b (also *exo*-Phenyl-keton) und damit die Zuordnung der Absolutkonfiguration (*S*)_P für den *planar*-asymmetrischen Anteil gelang wie folgt:

1. Beim kinetisch kontrollierten Ringschluß (mit *TFEA*) entsteht nur ein Keton, d. h. ein Racematpaar aus *racem.* IV bzw. ein diastereomeres Keton aus optisch aktivem IV. Unter Heranziehung der Konformationsanalyse des Übergangszustandes bei der Cyclisierung ließ sich für das erwähnte Keton bereits die *exo*-Phenyl-Konfiguration (VI) als sehr wahrscheinlich ableiten:

Beim Ringschluß von IV wird die stabilste Konformation diejenige sein, in der die beiden großen Reste (Ferrocenyl und Phenyl) möglichst weit voneinander entfernt sind, wie dies in VIII gezeigt ist. Aus einer solchen Konformation heraus erfordert der Ringschluß in Pfeilrichtung (vgl. VIII) die Überwindung der geringeren Energiebarriere und wird daher praktisch ausschließlich zum *exo*-Phenyl-Produkt [d. h. VI b aus (*S*)-IV] führen. Analog liefert das enantiomere (—)-(R)-IV ebenfalls das *exo*-Produkt, nämlich VI a, so daß aus *racem.* IV das Racemat VI (a + b) entstehen wird.

Auch die (unwahrscheinliche) Annahme, daß die für den Ringschluß aktivierte Carboxylgruppe $[\text{CO}]^\ddagger$ raumfüllender als Phenyl ist, und daß dann die bevorzugte Konformation des Übergangszustandes die wäre, in der Fc und $[\text{CO}]^\ddagger$ möglichst weit voneinander entfernt sind, ändert nichts an der Schlußfolgerung, daß das *exo*-Phenyl-Keton bevorzugt gebildet wird.

2. Schließlich konnte dann für das (—)-Keton ($[\alpha]_D - 614^\circ$) die Konfiguration VI b wie folgt experimentell *eindeutig* bewiesen werden:

Reduktion (nach *Clemmensen* oder mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$) führte zu einem „Kohlenwasserstoff“ der spezif. Drehung $[\alpha]_D - 52^\circ$. Daß man auf zwei verschiedenen Wegen zu einem Produkt gleicher Drehung gelangt, beweist, daß unter den Reaktionsbedingungen keine Racemisierung stattfindet (die auch kaum zu befürchten war).

Andererseits ergab LiAlH_4 -Reduktion von (—)-VI eine Mischung der beiden epimeren Carbinole (*exo*-X und *endo*-XI), die sich durch *DC* glatt

trennen ließen. Die Stellung der OH-Gruppen in den beiden Carbinolen konnte sowohl durch die charakteristische IR-Absorption (3470, 3605 und 3640 für X und 3570 und 3610 cm^{-1} für XI; vgl.⁹) als auch durch die Adsorptionseigenschaften (X wird als *exo*-Carbinol stärker adsorbiert als XI) bewiesen werden. Für die korrekte Zuordnung sprach auch das Isomerenverhältnis (X : XI \sim 1 : 18); es weist aber gegenüber den Reduktionsprodukten beim unsubstituierten Keton I eine deutliche Verschiebung auf (1 : 10, vgl.³). Die korrigierten Drehwerte $[\alpha]_D$ betragen für X — 206° und für XI — 189°.

Dehydratisierung des Carbinolgemisches mit saurem Aluminiumoxid (vgl.³) ergab ein einheitliches (*DC!*) stark rechtsdrehendes Ferrocenophenylcyclohexadien (XII, $[\alpha]_D$, korr., + 2250°), in dem nun das Asymmetriezentrum eliminiert war.

Bei der katalytischen Hydrierung dieser ungesättigten Verbindung XII war die Addition von H_2 überwiegend von „außen“ zu erwarten, da die „Unterseite“ gegen Adsorption an der Katalysatoroberfläche und damit gegen die H_2 -Addition durch den Ferrocenrest abgeschirmt ist: damit mußte der *endo*-„Kohlenwasserstoff“ XIIIa entstehen.

Dieses Prinzip der stereoselektiven Reduktion wird u. a. in der Steroidchemie häufig zum Aufbau eines neuen Asymmetriezentrums definierter Konfiguration herangezogen (vgl.¹⁰).

So lieferte Hydrierung von (+)-XII den *endo*-„Kohlenwasserstoff“ XIIIa, $[\alpha]_D$ — 149° (korr.), woraus sich eindeutig ergibt, daß in dem aus (—)-VI erhaltenen „Kohlenwasserstoff“ ($[\alpha]_D$ — 52°) die diastereomere Verbindung vorliegen muß, in der also die Phenylgruppe die *exo*-Position einnimmt (IX!).

Somit war aber auch aus den oben diskutierten Gründen bewiesen, daß dem aus (+)-(*S*)- α -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure (IV) gebildeten (—)-Keton die in der Formel VI b wiedergegebene Absolutkonfiguration (*S*)_Z (*S*)_P zukommt.

(α -Keto- γ -phenyl-tetramethylen)-ferrocen
(Formelübersicht 2)

Ringschluß der oben erwähnten *racem.* β -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure V führt zu einem einheitlichen (*DC!*) Keton XIV vom Schmp. 148° (vgl.^{4a}). Im Zusammenhang mit der Konfigurationsermittlung der isomeren α -Phenyl-Verbindung VI und des unsubstituierten Ferrocenketon I schien auch die Konfiguration von XIV von Interesse.

Da jedoch Versuche zur Racematspaltung der Säure V mit Brucin oder in Analogie zu IV mit (—)-Phenäthylamin erfolglos waren, haben wir das

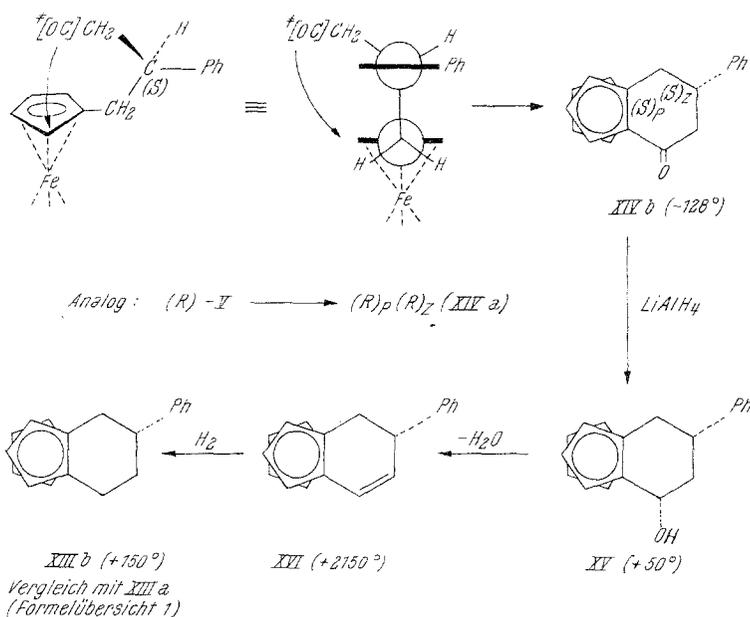
⁹ W. F. Little in „Survey of Progr. in Chem.“, Bd. 1 (1963), S. 133. Academic Press, New York.

¹⁰ L. Velluz, J. Valls und G. Nominé, Angew. Chem. 77, 185 (1965).

racem. Keton XIV mit (—)-Menthylhydrazid gespalten (vgl. I³), wobei das linksdrehende Enantiomere ($[\alpha]_D - 92^\circ$, korr. — 128° , s. unten) erhalten wurde.

Auch hier läßt sich (ähnlich wie bei IV → VI) auf Grund der Konformationsanalyse des Übergangszustandes der Cyclisierung die Tatsache erklären, daß der Ringschluß stereoselektiv zu einem einheitlichen Keton führt, und die Konfiguration dieses Ketons bezüglich der Phenylgruppe ableiten:

Formelübersicht 2

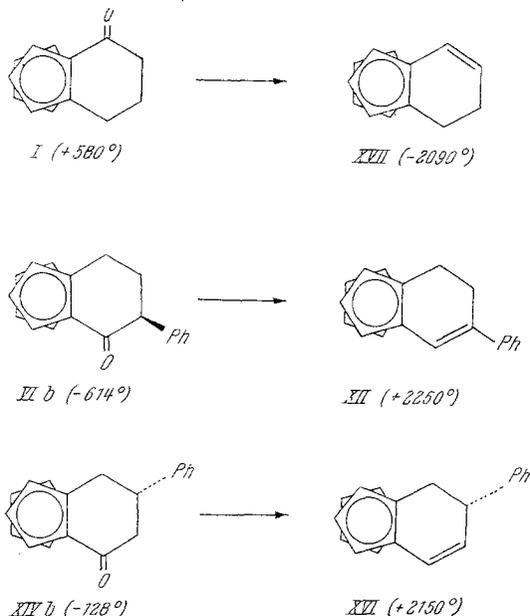


Wie aus der Zeichnung in der Formelübersicht 2 hervorgeht, gelangt man von der Säure der Absolutkonfiguration (S) [und analog auch vom Antipoden der Konfiguration (R)] zu einem *endo*-Phenyl-Keton XIV und damit von einer *racem.* Säure zu *einem* Racemat (a + b)!

Die eindeutige Korrelation des bei der Racematspaltung erhaltenen linksdrehenden Ketons XIV b war durch Umwandlung in den „Kohlenwasserstoff“ (β -Phenyl-tetramethylen)-ferrocen möglich; dieser konnte hinsichtlich des Vorzeichens und der Größe seiner spezifischen Drehung mit den beiden oben beschriebenen diastereomeren „Kohlenwasserstoffen“ (—)-IX und (—)-XIII verglichen werden, woraus sich die Konfiguration des planar-asymmetrischen Anteils (R)_P oder (S)_P in XIV ergeben mußte.

Reduktion von (—)-XIV ($[\alpha]_D - 92^\circ$) mit LiAlH_4 ergab ein *DC*-einheitliches Carbinol XV ($[\alpha]_D + 36^\circ$), in dem auf Grund des *DC*-Vergleiches mit XI die OH-Gruppe die *endo*-Position einnimmt. Es tritt also hier überwiegender Hydridion-Angriff von „außen“ ein. Dehydratisierung von XV lieferte ein rechtsdrehendes Ferroceno-cyclohexadien-

Formelübersicht 3



derivat (XVI), $[\alpha]_D + 1560^\circ$, dessen Hydrierung schließlich zu einem rechtsdrehenden Phenyl-, „Kohlenwasserstoff“ XIII b ($[\alpha]_D + 109^\circ$) führte. Da es sich dabei zweifellos um das *endo*-Produkt handelt (optisch reines *exo*-Phenyl-derivat IX hat ja ein $[\alpha]_D - 50^\circ$, reines *endo*- XIII a hingegen $- 149^\circ$), muß ihm und damit dem Keton, von dem es sich ableitet, eine optische Reinheit von 73% zukommen (Korrelation mit XIII a). Aus der Drehrichtung dieses Kohlenwasserstoffes XIII b ergibt sich für das Keton die (*S*)_P-Konfiguration, wie sie in XIV b wiedergegeben ist.

Korrelation der Konfigurationen optisch aktiver
(α -Ketotetramethylen)-ferrocene (Formelübersicht 3)

In jedem der drei Ketone (I, VI und XIV) kommt dem rechtsdrehenden Enantiomeren die (*R*)_P-Konfiguration zu und vice versa. Für (+)-I und (—)-VI b wurden ja die Absolutkonfigurationen unabhängig voneinander bewiesen. Außerdem tritt in jedem Fall bei Überführung in die ungesättigte Cyclohexadien-verbinding (XVII, XII und XVI) eine ausgeprägte

Umkehr der Drehrichtung bei 589 m μ ein, so daß auch hier der *Freudenberg'sche* Verschiebungssatz Gültigkeit besitzt (vgl. auch³).

Einen weiteren Beweis für die Richtigkeit dieser Korrelation der Konfigurationen erhielten wir aus der Messung des optischen Circular-dichroismus (Abb. 1). Die Kurven für die Ketone (+)-I und (–)-VI sind

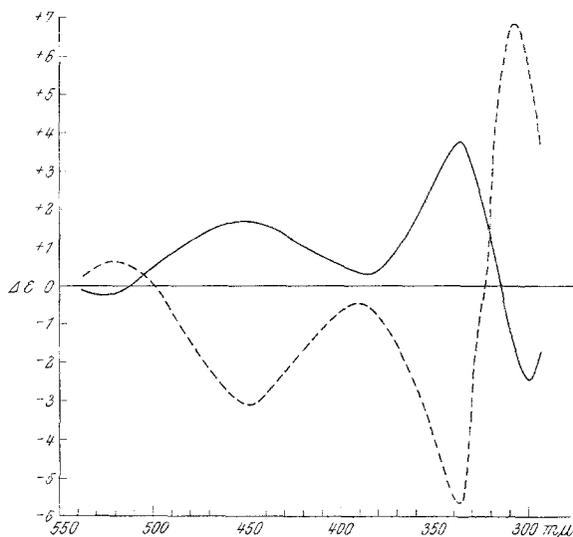


Abb. 1. Optischer Circulardichroismus von (+)-I (—) und (–)-VI b (---)

erwartungsgemäß zueinander spiegelbildlich, d. h. die beiden Verbindungen haben entgegengesetzte Konfiguration¹¹.

Basierend auf diesem experimentellen Material wird es in Hinkunft leicht möglich sein, die Absolutkonfiguration eines homoannular überbrückten Ferrocen-Ketons vom Typ I auf Grund seiner Drehrichtung bei 589 m μ bzw. viel sicherer durch Messung des optischen Circular-dichroismus¹¹ oder der Rotationsdispersion¹² zu ermitteln.

In einer folgenden Arbeit soll über die Anwendung eines halbempirischen Rechenverfahrens auf die Probleme der Ferrocenasymmetrie berichtet und auch auf die Konformationen der Cyclohexanon-ringe in den optisch aktiven Ketonen der Ferrocenreihe vom Typ I eingegangen werden.

Für die Förderung unserer Untersuchungen sind wir der Regierung der Vereinigten Staaten von Amerika [Kontrakt 61(052)-383] und für die Überlassung von Ferrocen der Ethyl Corporation, Detroit, USA, zu großem Dank verpflichtet.

¹¹ L. Velluz, M. Legrand und M. Grosjean, Optical Circular Dichroism, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1965.

¹² C. Djerassi, Optical Rotary Dispersion, McGraw Hill, New York 1960.

Herrn Dr. *G. Snatzke*, Org.-chem. Institut der Universität Bonn, danken wir bestens für die Messung des Circular dichroismus (Abb. 1) und Herrn Dr. *H. Egger*, Org.-chem. Institut der Universität Wien, für die Aufnahme und Interpretation des Massenspektrums.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Bieler* im hiesigen Institut ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden im *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt. Bei der Säulenchromatographie wurde Aluminiumoxid, standard. nach *Brockmann*, bei der *DC* Kieselgel-G (Merck) als Adsorbens verwendet. Die optischen Drehungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, in Benzol bei Temp. zwischen 17 und 22° C im 1-dm-Rohr gemessen. Auf Temperaturangaben wurde verzichtet, da in diesem Bereich die Temperaturabhängigkeit der $[\alpha]_D$ -Werte nur gering ist.

Acylierung von Ferrocen mit Phenylbernsteinsäureanhydrid: II + III

Eine Lösung von 17,9 g (0,102 Mol) frisch dest. Phenylbernsteinsäureanhydrid in 250 ml trockenem CH_2Cl_2 wurde während 30 Min. unter kräftigem Rühren bei Zimmertemp. zu einer Suspension von 27,0 g (0,204 Mol) AlCl_3 in einer Lösung von 28,0 g (0,15 Mol) Ferrocen in 500 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei Raumtemp. haben wir die Mischung in Eiswasser gegossen, das etwas Na-dithionit enthielt, und mit CH_2Cl_2 gut ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit methanol. KOH behandelt, erneut im Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und vom Ferrocen (10 g) abgesaugt. Das alkal. Filtrat wurde in der Wärme mit HCl (1:1) angesäuert und dann gut gekühlt, wobei das abgeschiedene Öl rasch erstarrte und durch Absaugen und Waschen mit Wasser isoliert wurde. Ausb. 25,0 g (95% d. Th., bezogen auf umgesetztes Ferrocen) des Gemisches der Ketosäuren II und III; Schmp. 77—85°.

Eine Probe dieser Mischung wurde mit äther. Diazomethanlösung verestert, das Gemisch der *Methylester* zeigte jedoch weder an Al_2O_3 noch an Kieselgel-G (*DC*) merkliche Auftrennung.

Deshalb wurde die Hauptmenge der Mischung (II und III) nach *Clemmensen* reduziert.

Reduktion von II und III: IV + V

130 g Zinkstaub wurden mit einer Lösung von 15 g HgCl_2 in Wasser (130 ml) und konz. HCl (10 ml) in der üblichen Weise amalgamiert. Das Gemisch der Ketosäuren (II + III, 24,5 g) wurde mit dem amalgamierten Zink in einer Mischung von je 150 ml Benzol, Methanol, Wasser und konz. HCl 30 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Benzol-schicht abgetrennt, noch 2mal mit Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten Benzollösungen mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vak. abgedampft. Eine äther. Lösung des Rückstandes haben wir mit einer äther. Lösung von CH_2N_2 (aus 20 g Nitrosomethylharnstoff) in der üblichen Weise verestert, wobei man 23,0 g (94% d. Th.) der Mischung der Methylester von IV und V als gelbes Öl erhielt. Die Auftrennung gelang durch Chromatographie an Al_2O_3 (1000 g) mit Petroläther. Dabei konnte aus einer rascher wandernden

Zone 5,7 g (25% der Mischung) Methylester von IV und 5,1 g (22%) Ester von V (als langsam wandernde Bande) rein erhalten werden. Die dazwischen liegende Fraktion (12,0 g) enthielt eine Mischung der beiden Ester.

Aus den reinen Estern wurden die Säuren durch Verseifen mit alkohol. KOH (30 Min. Kochen unter Rückfluß), Abdampfen der Lösung im Vak., Lösen des Rückstandes in Wasser und Fällen mit Phosphorsäure in Ausb. um 85% erhalten.

α -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure (IV)

Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 130—131° (Lit.⁴; Schmp. 131°). Die isomere β -Phenyl- γ -ferrocenyl-buttersäure (V) schmolz von 115—117° (Methanol) (Lit.⁴; Schmp. 118°).

Racematspaltung von IV: (+)-IV

a) Trotz mehrfacher Bemühung konnte das *Brucinsalz* von IV nicht kristallin erhalten werden.

b) Mit (—)- α -Phenäthylamin: Äther. Lösungen (je 25 ml) von IV (3,5 g, 0,01 Mol) und (—)-Phenäthylamin (1,32 g, 0,011 Mol, $[\alpha]_D - 40^\circ$) wurden vereinigt, wobei das Salz sofort kristallin ausfiel. 4,56 g (96% d. Th.). $[\alpha]_D - 18,7 \pm 1,5^\circ$ (Äthanol, $c = 0,7$).



Dieses Salz wurde wie folgt umkristallisiert:

Salz, g	Umkrist. aus: (ml Äthanol)	Kristallisat, g	Salz, $[\alpha]_D$ (CH ₃ OH)	Freie Säure, IV, $[\alpha]_D^*$ (Äthanol)
4,56	125	2,12	— 3°	+ 15°
2,12	95	1,30	+ 1,5°	+ 30°
1,30	65	0,76	+ 18,6°	+ 38°
0,76	60	0,62	+ 19,7°	+ 45°
0,62	35	0,42	+ 20,5°	+ 53°
0,42	30	0,33	+ 20°	+ 61°
0,33	20	0,30	—	+ 65°
0,30	20	0,26	—	+ 68°
0,26	17	0,20	—	+ 67°

* Werte $\pm 1-3^\circ$, $c = 1,5-3,0$.

Die Schmelzpunkte der einzelnen Salzfraktionen lagen zwischen 150 und 170°.

Oxydation von (+)-IV: (+)- α -Phenyl-glutarsäure

Eine Lösung von 600 mg IV ($[\alpha]_D + 35,5^\circ$) in 50 ml Eisessig wurde unter Rühren und Kühlen während 1 Stde. mit 1,6 g CrO₃ in kleinen Portionen versetzt. Anschließend wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, der Eisessig im Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Mischung erschöpfend ausgeäthert. Dabei erhielt man 82 mg eines Säuregemisches, das eine spezif. Drehung $[\alpha]_D$ von $+ 40 \pm 2^\circ$ (Äthanol, $c = 4,1$) aufwies. Am Papierchromatogramm (Butanol—Äthanol—konz. Ammoniak—Wasser, 4:4:1:1) trat ein kräftiger Fleck bei R_f 0,37 auf, der durch eine Vergleichsprobe als α -Phenylglutarsäure identifiziert wurde. Daneben lagen noch

2 wesentlich schwächere Flecken mit etwas kleinerem und größerem R_f -Wert vor. Das Säuregemisch wurde in üblicher Weise mit äther. CH_2N_2 -Lösung verestert und die Methylester zur Reinigung bei 90—110° (Luftbadtemp.) und 0,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Das Massenspektrum wurde in einem Massenspektrometer CH 4 (Atlas-Werke, Bremen) aufgenommen. Wie aus dem Intensitätsverhältnis der Spitzen (vor allem MG minus CH_3OH , als jeweils intensivste Bruchstücke) hervorgeht, liegen die beiden homologen Säure Phenylbernstein- und -adipinsäure nur in geringen Mengen (< 10%) vor. Benzoesäure ist — wenn überhaupt — nur in Spuren vorhanden.

Dimethylester der Säure	MG (Molgew.)	$MG-\text{CH}_3\text{OH}$	Weitere Bruchstücke
Phenylbernsteinsäure	222	190	117, 55
Phenylglutarsäure	236	204	177, 162, 131, 103, 77, 69
Phenyladipinsäure	250	218	176, 145, 83

Ringschluß von IV: (α -Keto- β -phenyl-tetramethylen)-ferrocen
{*Ferroceno[1,2]-4-phenyl-cyclohexen-on-(3)*, VI, VII}.

6,0 g Trifluoressigsäureanhydrid wurden in 30 ml auf 0° gekühltem und mit N_2 ausgeblasenem CCl_4 gelöst und unter Rühren 2,0 g *racem.* IV in kleinen Portionen zugegeben. Anschließend wurde noch 1 Stde. unter Kühlen und 2 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann die Mischung in gesättigte wäbr. NaHCO_3 -Lösung eingegossen. Ausschütteln mit CH_2Cl_2 lieferte (nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol) 1,2 g (63% d. Th.) reines Keton vom Schmp. 183—185° (Zers.). (Lit.⁴ Schmp. 185°). Es erwies sich durch *DC* (Benzol—Äthanol, 15 : 1) als einheitlich: $R_f \sim 0,6$. Bei zu langer Reaktionsdauer bildet sich aus dem Keton zum Teil das (instabile) *Enol-trifluoacetat*. Es ist daher wichtig, die Reaktion durch *DC*-Kontrolle zu verfolgen und rechtzeitig abzubrechen.

Bei längerer Adsorption des Ketons (Schmp. 185°) auf der *DC*-Platte (Kieselgel) und erneuter Entwicklung trennt sich das hierbei gebildete isomere Keton (Schmp. 154°) ab, das nach präparativer *DC* in geringer Menge isoliert werden konnte. Es entsteht auch bei Cyclisierung von IV mit Polyphosphorsäure (3täg. Reaktion bei Zimmertemp.).

(—)-(α -Keto- β -*exo*-phenyl-tetramethylen)-ferrocen (VIb)

Cyclisierung von 1,6 g (+)-IV ($[\alpha]_D + 30 \pm 1^\circ$) in der eben beschriebenen Weise lieferte 1,1 g (72% d. Th.) linksdrehendes Keton. Aus Methanol: Schmp. 185—210° (Zers.) (Der Schmp. ist hier und in einigen folgenden Fällen unscharf, da ja ein Enantiomergemisch vorliegt; optische Reinheit 45%!). $[\alpha]_D - 276 \pm 2^\circ$ (Äthanol oder Benzol, $c = 0,45$); korr. auf opt. reine Säure IV ($[\alpha]_D + 67^\circ$) — 614 \pm 5°. IR (CCl_4): C=O-Absorption bei 1680 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FeO}$. Ber. C 72,95, H 5,46. Gef. C 72,71, H 5,22.

(—)-(α -Keto- β -*endo*-phenyl-tetramethylen)-ferrocen (VIIb)

Die Isomerisierung von (—)-VIb erfolgte durch Auftragen auf einer *DC*-Platte im präparativen Maßstab, Entwickeln nach einiger Zeit (mit Benzol—Äthanol, 15 : 1) und mehrfache Wiederholung dieser Operation. Dabei wurden insgesamt 10 mg Keton erhalten. Schmp. unscharf von 150—170°. $[\alpha]_D - 103 \pm 2^\circ$ ($c = 0,5$); korr. — 230°. IR (CCl_4): C=O Bande bei 1675 cm^{-1} .

(—)-(β-*exo*-Phenyl-tetramethylen)-ferrocen (IX)

a) Eine Lösung von 0,2 g VIb ($[\alpha]_D - 135^\circ$) in 2 ml absol. THF wurde zu einer Lösung des Komplexes aus 40 mg LiAlH_4 und 130 mg AlCl_3 in 4 ml absol. Äther getropft. Nach 3stdg. Kochen unter Rückfluß wurde mit 0,1*n*-NaOH zersetzt und das Rohprodukt durch präparative DC (Petroläther) gereinigt, wobei man 45 mg (23% d. Th.) des „Kohlenwasserstoffes“ IX erhielt. $[\alpha]_D - 11,5 \pm 1^\circ$ ($c = 3,02$); korr. — 52° .

b) 120 mg VIb ($[\alpha]_D - 135^\circ$) wurden mit 12 g amalgam. Zn in einer Mischung aus je 14 ml Benzol, Methanol, Wasser und konz. HCl 2,5 Stdn. gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Ausschütteln mit Benzol, Waschen mit Wasser und präparative DC des Rückstandes. Ausb. 71 mg (61% d. Th.). $[\alpha]_D - 11,0 \pm 1^\circ$ ($c = 3,5$); korr. — 50° .

Bei analoger Reduktion von 150 mg VIb (opt. Reinheit 45%) erhielt man 130 mg IX. Schmp. $55-80^\circ$ (unscharf, da Enantiomergemisch!). $[\alpha]_D - 23,5 \pm 1,5^\circ$ ($c = 5,54$); korr. — 52° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Fe}$. Ber. C 75,92, H 6,37. Gef. C 75,70, H 6,48.

Die epimeren Carbinole X und XI $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeO}$.

Eine Lösung von 350 mg Keton VIb ($[\alpha]_D - 277^\circ$, d. i. 45% opt. rein) in absol. THF (3 ml) wurde zu einer Suspension von 0,1 g LiAlH_4 in 15 ml absol. Äther gegeben und die Mischung 30 Min. gekocht. Es wurde mit feuchtem Äther zersetzt und filtriert. Die Trennung der beiden Carbinole erfolgte durch präparative DC (Benzol); dabei erhielt man:

291 mg *endo*-Carbinol (XI); $R_f \sim 0,5$; $[\alpha]_D - 85 \pm 2^\circ$ ($c = 6,77$); korr. — 139° ; Schmp. $88-107^\circ$; IR (CCl_4): OH-Banden bei 3570 und 3610 cm^{-1} ; 17 mg *exo*-Carbinol (X); $R_f \sim 0,3$; $[\alpha]_D - 93^\circ$ ($c = 1,11$); korr. — 206° ; Schmp. $90-112^\circ$; IR (CCl_4): $3470, 3605$ und 3640 cm^{-1} .

(+)-Ferroceno[1,2]4-phenyl-cyclohexadien-(1,3) (XII) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Fe}$.

250 mg des Carbinolgemisches (X und XI) wurden durch Schütteln (30 Min. bei Zimmertemp.) mit 3,0 g saurem Aluminiumoxid (Woelm, Akt. Stufe I) in 15 ml absol. Benzol dehydratisiert. Nach Reinigung durch präparative DC (Petroläther) erhielt man 153 mg (65% d. Th.) des ungesättigten „Kohlenwasserstoffes“ XII als rötliches Öl. $[\alpha]_D + 1010 \pm 5^\circ$ ($c = 1,9$); korr. + 2250°

(—)-(β-*endo*-Phenyl-tetramethylen)-ferrocen (XIII a) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Fe}$.

114 mg XII (opt. Reinheit: 45%) wurden in Äthanol mit Pd—C (10%) als Katalysator hydriert. Nach 30 Min. war die berechnete Menge H_2 ($8,5 \text{ cm}^3$) aufgenommen. Übliche Aufarbeitung und Reinigung durch präparative DC (Petroläther) lieferten 110 mg der gesätt. Verbindung, Schmp. $70-87^\circ$. $[\alpha]_D - 67 \pm 1^\circ$ ($c = 2,93$); korr. — 149° .

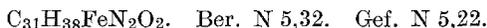
(±)-(α-Keto-γ-phenyl-tetramethylen)-ferrocen (XIV a, b)

4,9 g *racem.* Säure V wurden wie bei VI, VII beschrieben, mit TFEA cyclisiert. Dabei erhielt man 4,5 g (96% d. Th.) XIV. Schmp. $145-148^\circ$ (Petroläther). Lit.⁴ Schmp. 148° . Der R_f -Wert (DC, Benzol—Äthanol, 15:1) war etwas kleiner als der von VI.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FeO}$. Ber. C 72,95, H 5,46. Gef. C 72,60, H 5,50.

Racematspaltung: (—)-XIVb

Das *Menthydraron* von XIV wurde durch Kochen von 4,7 g (14 mMol) XIV mit 4,5 g (21 mMol) Menthydrazid¹³ ($[\alpha]_D - 75^\circ$) in 45 ml einer Lösung von Na-Acetat (2%) und Eisessig (1%) in Äthanol erhalten. Nach 2stdg. Kochen wurde noch 1,0 g Menthydrazid zugesetzt und eine weitere Stde. erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abgedampft und der Rückstand mit Petroläther verrieben, wobei man 2,8 g Menthydraron erhielt. Weitere 2,2 g (Gesamtausb. 67% d. Th.) ließen sich durch Chromatographie der Mutterlauge an Al_2O_3 erhalten. Zers. über 240° .



Einmaliges Auskochen dieses Produktes (5,0 g) mit Äthanol (110 ml) lieferte ein Menthydraron der spez. Drehung $[\alpha]_D - 654^\circ$; dieser Wert blieb auch nach dreimaligem Auskochen bzw. Umkristallisieren aus Äthanol unverändert.

Hieraus wurde das optisch aktive Keton (XIVb) wie früher beschrieben (vgl.³) durch Erhitzen in methanolischer Lösung unter Zusatz von Formaldehyd und Phosphorsäure in Freiheit gesetzt. Ausb. 80%. Schmp. $128-132^\circ$. IR (CCl_4) C=O-Absorption bei 1685 cm^{-1} . $[\alpha]_D - 92^\circ$ ($c = 0,6$); korr. (vgl. XIIIb) -128° .

(+)-(α-endo-Hydroxy-γ-endo-phenyl-tetramethylen)-ferrocen (XV)

0,38 g (—)-XIV wurden in 40 ml absol. THF mit $LiAlH_4$ in der üblichen Weise reduziert. Nach Reinigung durch präparative DC (Benzol) erhielt man in fast quant. Ausb. ein einheitliches Carbinol. Sein R_f -Wert ist nur wenig kleiner als der des *endo*-Carbinols XI (DC, Benzol oder Benzol—Äthanol, 15:1). $[\alpha]_D + 36 \pm 0,8^\circ$ ($c = 2,8$); korr. $+ 50^\circ$.

*(+)-Ferroceno[1,2]-5-endo-phenyl-cyclohexadien-(1,3) (XVI) C₂₀H₁₈Fe.*

XVI wurde analog XII durch Dehydratisieren von XV mit saurem Al_2O_3 dargestellt. Präparative DC lieferte in hohen Ausb. ein wenig stabiles rötl. Öl. $[\alpha]_D + 1560^\circ$ ($c = 3,7$); korr. $+ 2150^\circ$

(+)-(β-endo-Phenyl-tetramethylen)-ferrocen (XIIIb)

(+)-XVI wurde wie bei XIIIa beschrieben hydriert. Dabei erhielt man nach präparativer DC (Petroläther) in fast quant. Ausb. die gesätt. Verbindung XIIIb. Schmp. $92-99^\circ$. $[\alpha]_D + 109 \pm 2^\circ$ ($c = 3,76$); bezogen auf die Drehung von XIIIa (-149°), bedeutet dies eine optische Reinheit von 72%. Darauf sind die bei XIVb, XV und XVI angeführten, korrigierten Drehwerte berechnet.



¹³ R. B. Woodward, T. P. Kohmann und G. C. Harris, J. Amer. Soc. 63, 120 (1941).