

## Racematspaltung von chiralen Ferrocenderivaten durch Gegenstromverteilung\*

Von

Klaus Bauer, H. Falk und K. Schlögl

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Juni 1968)

Wie an zwei chiralen Ferrocenderivaten [1,2-( $\alpha$ -Oxotetramethylen)- und 1,2-( $\alpha$ -Butenylen)-ferrocen, **1** bzw. **2**] gezeigt wurde, ist eine Racematspaltung durch Gegenstromverteilung (im System Cyclohexan—(+)-Diäthyltartrat) im präparativen Maßstab möglich. Die opt. Ausbeuten betragen 12 bzw. 1%; dies ist in guter Übereinstimmung mit den aus den Verteilungszahlen der Enantiomeren berechneten Werten. Die opt. Reinheit von **1** konnte durch Kristallisation aus Cyclohexan auf 40% erhöht werden. Eine Racematspaltung von **1** war (mit einer opt. Ausb. von 14%) auch durch dünn-schichtchromatographische Verteilung an Kieselgel im gleichen Lösungsmittelsystem möglich.

Diese Ergebnisse erlauben die Annahme, daß die erwähnten Verteilungsverfahren auch zur Racematspaltung anderer Stoffklassen brauchbar sein sollten.

Optical resolution by counter-current distribution has been demonstrated on a preparative scale for two chiral ferrocene derivatives, e.g. 1,2-( $\alpha$ -oxotetramethylene)ferrocene (**1**), and 1,2-( $\alpha$ -butenylene)ferrocene (**2**), resp., in the system cyclohexane—(+)-diethyltartrate. The optical yields were 12 and 1%, resp., and are in good agreement with the values calculated from the partition coefficients of the enantiomers. The optical purity of **1** could be increased to 40% by crystallization from cyclohexane. A resolution of **1** with an optical yield of 14% was also possible by thin layer partition chromatography on silica gel using the same solvents.

---

\* Die vorliegende Arbeit zählen wir als 22. Mitt. über Stereochemie von Metallocenen und 42. Mitt. über Ferrocenderivate [21. bzw. 41. Mitt.: *P. Reich-Rohrwig* und *K. Schlögl*, *Mh. Chem.* **99**, 2175 (1968)].

These results allow the assumption that resolution by counter-current distribution methods should also be feasible for other classes of compounds.

### Einleitung, Problemstellung

Bei den zahlreichen Methoden zur Racematspaltung ist der Erfolg sehr oft vom Geschick und der Erfahrung des Experimentators abhängig<sup>1</sup>. Dies gilt vor allem für die klassischen Verfahren, die auf der Trennung diastereomerer Folgeprodukte (meist durch Kristallisation) beruhen<sup>1, 2</sup>. Außerdem wurden mehrere Methoden entwickelt, die entweder auf der Differenz der freien Aktivierungsenthalpien diastereomerer Übergangszustände bzw. Zwischenprodukte im Verlauf einer Reaktion (asymmetrische Synthesen, kinetische Racematspaltungen), oder auf den unterschiedlichen freien Enthalpien diastereomerer Adsorbate und Solvate beruhen<sup>1, 2</sup>. Letztere basieren meist auf gut untersuchten Analyseverfahren, woraus sich ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und universeller Anwendbarkeit ergibt.

Da gerade jene Methoden, die sich der Adsorption und Solvation bedienen, keine speziellen Strukturmerkmale (wie funktionelle Gruppen) beim Racemat voraussetzen, eignen sie sich besonders für eine allgemeine Anwendung. Für die Enantiomerentrennung durch Adsorption finden meist optisch aktive Adsorbentien Verwendung<sup>1, 3</sup>. Die Anwendung diastereomerer Solvate war bisher nur in wenigen Fällen erfolgreich: Die Kristallisation von Enantiomeren aus chiralen Lösungsmitteln stellt an die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem hohe Anforderungen<sup>4</sup>; der gas-kapillarchromatographischen Trennung<sup>5</sup> kommt nur analytische Bedeutung zu.

Es war nun naheliegend, Solvatationsgleichgewichte, die von diastereomeren Wechselwirkungen überlagert sind, mit Hilfe der Gegenstromverteilung zu untersuchen. Die unseres Wissens bisher nicht angewendete Racematspaltung durch Gegenstromverteilung sollte zumindest zu einer

<sup>1</sup> E. L. Eliel, „Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen“. Verlag Chemie, Weinheim 1966. Kap. 4.4; S. 56.

<sup>2</sup> K. Mislow, „Einführung in die Stereochemie“. Verlag Chemie, Weinheim 1967, S. 111.

<sup>3</sup> Siehe z. B.: a) A. Lüttringhaus und K. C. Peters, *Angew. Chem.* **78**, 603 (1966); b) K. Schlögl, in „Topics in Stereochemistry“, Bd. I (Herausg. von N. L. Allinger und E. L. Eliel), Interscience, New York 1967, S. 52; c) E. Lederer und M. Lederer, „Chromatography“, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam 1957, S. 420.

<sup>4</sup> A. Lüttringhaus und D. Berrer, *Tetrahedron Letters* [London] **1959**, Heft 10, 10.

<sup>5</sup> E. Gil-av, B. Feibush und R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 1009.

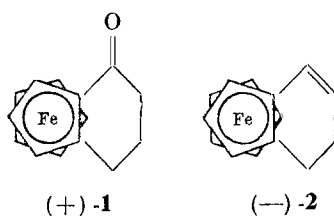
partiellen Spaltung in die Enantiomeren führen. Hierüber soll im folgenden berichtet werden.

### Methodik

Für den Erfolg einer Trennung zweier Substanzen mit den Verteilungszahlen\*  $G_A$  und  $G_B$  durch Gegenstromverteilung in einem bestimmten Phasensystem ist der Trennfaktor  $\beta = G_A/G_B (> 1)$  entscheidend<sup>6</sup>. Einen Anhaltspunkt für die Größe von  $\beta$  bei Enantiomeren erbrachte die Untersuchung von *Schröer*<sup>7</sup> über die Verteilung von rac. Mandelsäure zwischen (—)-Carvon und Wasser. Aus den Verteilungszahlen der beiden Enantiomeren ( $G_{(+)} = 4,9930$  und  $G_{(-)} = 5,0054$ ) ergibt sich  $\beta$  zu 1,0225; damit würde eine Racematspaltung (Trennung der Enantiomeren) eine außerordentlich hohe Zahl von Verteilungsschritten erfordern\*\*.

Die optimalen Bedingungen für die von uns vorgesehenen Versuche ergaben sich aus den folgenden Anforderungen: Ein theoretisch leicht interpretierbares, bezüglich der Substanzmengen flexibles Verteilungsverfahren, mit dem bei verhältnismäßig geringem Sachaufwand eine hohe Anzahl von Verteilungsschritten ( $n$ ) erreicht werden kann. Diese Forderungen werden von einer vollautomatischen *Craig*-Batterie in der Modifizierung von *Metzsch*<sup>8</sup> erfüllt, bei der durch Schaltung auf cyclischen Betrieb eine Begrenzung von  $n$  lediglich durch das Verhältnis von Röhrenzahl ( $r$ ) und Bandenbreite gegeben ist.

Als System wählten wir Cyclohexan und als (verhältnismäßig leicht in größerer Menge zugängliche) optisch aktive Phase (+)-Weinsäure-diäthylester (*DÄT*)\*\*. Zur experimentellen Untersuchung einer Racematspaltung in diesem Phasensystem wurden die Ferrocenderivate 1,2-( $\alpha$ -Oxo-



\* In der vorliegenden Untersuchung können die Verteilungszahlen den Verteilungskoeffizienten gleichgesetzt werden, da das Volumsverhältnis immer 1 war.

\*\* Anm. während d. Korrektur: *N. S. Bowman, G. T. McCloud* und *G. K. Schweitzer*, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 3848 (1968), haben kürzlich einige organische Racemate durch Verteilung zwischen einer wäbr. Phase und Weinsäureestern partiell gespalten.

<sup>6</sup> *E. Hecker*, „Verteilungsverfahren im Laboratorium“. Verlag Chemie, Weinheim 1955, S. 29.

<sup>7</sup> *E. Schröer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **65**, 966 (1932).

<sup>8</sup> *F. A. von Metzsch*, *Chem. Ing. Technik* **31**, 262 (1959).

tetramethylen)-ferrocen (**1**) und 1,2-( $\alpha$ -Butenylen)-ferrocen (**2**) herangezogen<sup>3b, 9</sup>.

Beide Verbindungen sind gefärbt, wodurch Lage und Ausdehnung der Bande in der Verteilungsbatterie leicht erkannt werden können, und besitzen sehr hohe optische Drehungen bzw. Amplituden des Cotton-effektes der „Ferrocenbande“<sup>3b</sup>, was die Feststellung auch sehr geringer optischer Aktivierungen ermöglicht. Zusätzlich stellen **1** und **2** Extreme hinsichtlich der Polarität ihrer funktionellen Gruppen und damit der Wechselwirkung mit der stark polaren Unterphase (*DÄT*) dar. Dies spiegelt sich auch in den Verteilungszahlen wider:  $G_1 = 0,099$ ,  $G_2 = 2,048$ .

Nach Vorversuchen ist die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Phasen nach 20 Umschüttelungen vollständig (vgl.<sup>10</sup>). Für einen Verteilungsvorgang waren daher 30 Umschüttelungen (entsprechend 3 Min. Schüttelzeit) völlig ausreichend. Die Phasentrennung wird nach einer Ruhezeit von 3 Min. erreicht. Erwartungsgemäß weichen die Verteilungsisothermen von der Linearität ab, was auf Wechselwirkungen zwischen Substanz und Unterphase — auch noch beim weitgehend unpolaren **2** — hinweist (Abb. 1).

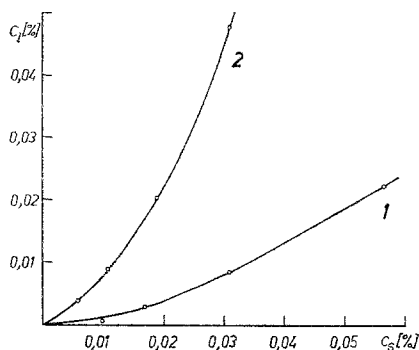


Abb. 1. Verteilungsisothermen von **1** und **2** im System Cyclohexan—*DÄT* bei 21° C ( $C_1$  bzw.  $C_s$  = Konz. in Cyclohexan bzw. *DÄT*)

Als Verteilungsapparat verwendeten wir eine Batterie mit 80 Röhren à 25 ml Unterphase (Volumsverhältnis 1 : 1). Das Gerät wurde in cyclischer Arbeitsweise (in  $N_2$ -Atmosphäre) betrieben. Die Konzentrationsbestimmungen erfolgten spektrophotometrisch, die opt. Ausbeuten wurden polarimetrisch bzw. durch Messung der *ORD* der in Substanz isolierten Fraktionen bestimmt.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse der Verteilungsexperimente mit 900 mg **1** und 870 mg **2** sind in der Abb. 2 dargestellt.

Zur Überprüfung der präparativen Brauchbarkeit wurden z. B. bei **1** die Fraktionen 24 bis 41 vereinigt, und so 340 mg Keton **1**,  $[\alpha]_D = +70^\circ$ , erhalten; dies entspricht einer opt. Reinheit von 12%<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> K. Schlögl, M. Fried und H. Falk, Mh. Chem. **95**, 576 (1964).

<sup>10</sup> E. Hecker, loc. cit.<sup>9</sup>, S. 21.

Wie schon früher öfter gezeigt wurde, lassen sich partiell gespaltene Verbindungen meist durch einfaches Umkristallisieren weiter opt. aktivieren<sup>1, 11</sup>. Tatsächlich konnte die opt. Reinheit von **1** durch Kristallisation aus Cyclohexan auf 40% ( $[\alpha]_D = +234^\circ$ ) erhöht werden.

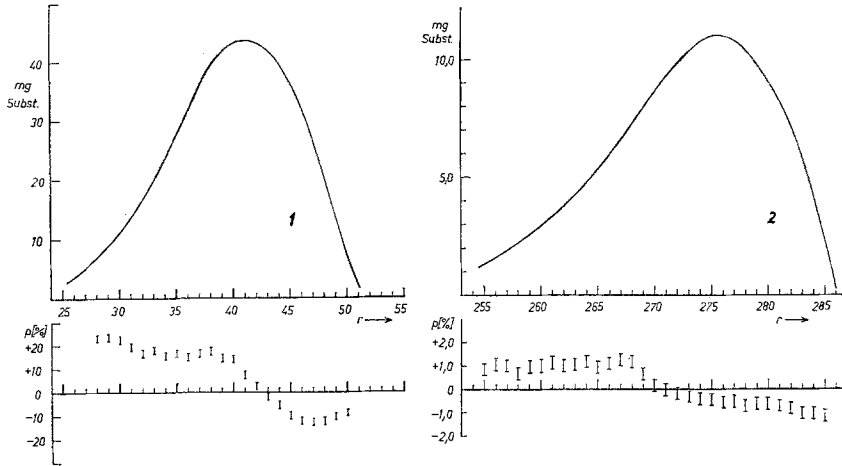


Abb. 2. Verteilung und opt. Ausbeuten\* von **1** und **2** in Cyclohexan—*DÄT* bei 21° C.  $n_1 = 460$ ,  $n_2 = 410$

Meist genügen jedoch bereits die durch partielle Racematspaltung erzielten opt. Reinheiten, um entweder die prinzipielle Spaltbarkeit einer Verbindung zu demonstrieren, oder die Stereochemie der Verbindung selbst bzw. ihrer Folgeprodukte zu untersuchen (Konfiguration, Konformation, *ORD* und *CD*). Zur Ermittlung der opt. Reinheit können dann spezielle Methoden eingesetzt werden<sup>12</sup>.

Die Racemate von **1** und **2** wurden auch einer Dünnschicht-Verteilungschromatographie auf mit *DÄT* gesättigtem Kieselgel unter Ver-

\* Ein analoger Unterschied der optischen Ausbeuten zeigte sich bei der Chromatographie von **1** und **2** an „2½-Acetylcellulose“ (*H. Falk*, unveröffentlicht).

<sup>11</sup> S. u. a.: *A. Lüttringhaus, U. Hess* und *H. J. Rosenbaum*, *Z. Naturforsch.* **22b**, 1296 (1967). Eine solche Reinigung gelang übrigens schon *E. Späth* und *E. Zajic* [*Ber. dt. chem. Ges.* **68**, 1668 (1935)] beim Dipchlorat des (–)-Nornicotins. Umgekehrt haben *E. Späth* und *F. Keszler* [*Ber. dt. chem. Ges.* **70**, 705 (1937)] das Perchlorat des inaktiven Anatabins vom leichter löslichen der aktiven Form geschieden, und diese dabei in der Mutterlauge angereichert.

<sup>12</sup> Vgl. z. B.: *M. Raban* und *K. Mislow*, in „Topics in Stereochemistry“, Bd. II (Herausg. von *N. L. Allinger* und *E. L. Eliel*), Interscience, New York 1967, S. 199.

wendung von (*DÄT*-gesättigtem) Cyclohexan als mobiler Phase unterworfen.

Bei **1** konnte aus der am raschesten wandernden (Front)-Zone ein Keton der spez. Drehung  $-82^\circ$  (opt. Ausb. 14%) isoliert werden. Wie bei der Gegenstromverteilung wandert also auch hier das (—)-Enantiomere rascher (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. Racematspaltung von **1** durch Dünnschichtverteilung

Zone	Menge (mg)	$[\alpha]_D^{20}$	opt. Reinheit p %
A	3,60	$-82^\circ$	14
B	5,85	$-57^\circ$	10
C	5,30	$0^\circ$	0
D	5,35	$+53^\circ$	9

Bei **2** konnte keine opt. Aktivierung erzielt werden. Dies dürfte vor allem auf die Begrenzung der Methode durch die Wanderungsgeschwindigkeit bedingt sein: Nur bei Verbindungen wie **1**, die im verwendeten Lösungsmittelsystem einen kleinen Verteilungskoeffizienten besitzen, wird man auf der vorgegebenen Wanderungsstrecke genügend lange Verweilzeiten und damit eine ausreichende Anzahl theoretischer Verteilungsschritte erreichen.

### Diskussion der Ergebnisse

Die erhaltenen Resultate lassen sich hinsichtlich folgender Gesichtspunkte auswerten:

Aus Verteilungskurve und opt. Ausbeute werden die Verteilungen und Verteilungszahlen für die Enantiomeren abgeleitet. Hieraus können die bei idealem Verhalten zu erwartenden Verteilungen und opt. Ausbeuten berechnet werden, worauf man die experimentell erhaltenen Ergebnisse mit den berechneten Daten vergleicht:

Aus der opt. Reinheit jeder Fraktion läßt sich der Prozent- und damit der Konzentrationsanteil jedes Enantiomeren in der entsprechenden Fraktion berechnen. Führt man dies durch, dann erhält man die Partialkurven für beide Enantiomeren. Hieraus folgen mit  $G = \frac{r_{\max}}{n - r_{\max}}$ <sup>13</sup> aus der Lage der Maxima ( $r_{\max}$ ) die Verteilungszahlen für die Enantiomeren:

$$1: G_{(+)} = 0,0952, G_{(-)} = 0,1097;$$

$$2: G_{(+)} = 2,0495, G_{(-)} = 2,0521.$$

<sup>13</sup> E. Hecker, loc. cit.<sup>6</sup>, S. 196.

Hier zeigt sich deutlich die Abhängigkeit der opt. Ausbeute von der Stärke der Solvat-Wechselwirkungen.

Man berechnet nun aus den so abgeleiteten Verteilungszahlen  $G_{(+)}$  und  $G_{(-)}$  (z. B. für **1**) die beiden theoret. Partialverteilungen (für die Formel vgl. exper. Teil). Durch Summation der Kurven für (+)-**1** und (–)-**1**

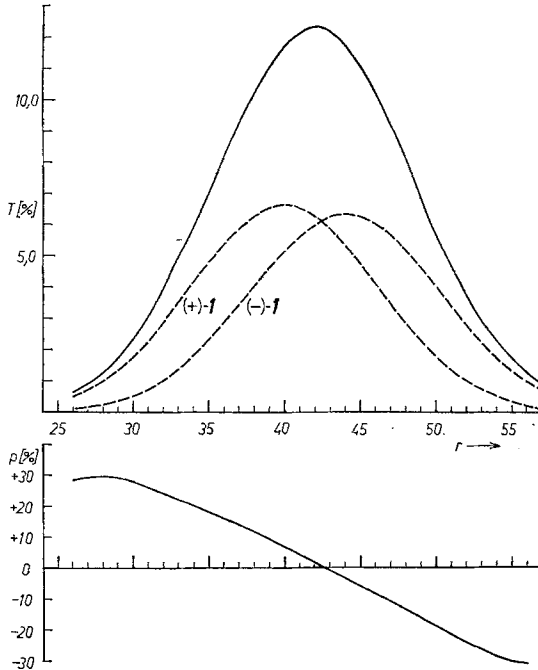


Abb. 3. Theoret. Gesamtverteilung von **1** (—), Verteilungskurven für (+)-**1** und (–)-**1** (- - -) nach 460 Verteilungsschritten und zugehörige theoret. opt. Ausbeute  $p$

erhält man die theoret. Gesamtverteilung von **1** nach 460 Schritten; vgl. Abb. 3. Aus der Gesamtverteilung (Abb. 3, ausgezogene Linie) und der Verteilungskurve von z. B. (+)-**1** kann man nun die Kurve für die theoret. opt. Reinheit ( $p$ ) der einzelnen Fraktionen berechnen.

Vergleicht man  $p_{\text{theoret.}}$  mit den exper. Ergebnissen (Abb. 2), so ergibt sich trotz der Nichtlinearität der Verteilungsisotherme von **1** (Abb. 1) eine recht gute Übereinstimmung.

### Folgerungen, Ausblick

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß eine partielle Racematspaltung durch *Craig*verteilung in cyclischer Arbeitsweise im System Cyclohexan—DÄT auch in ungünstigen Fällen (wie etwa bei **2**) möglich

ist. Die Spaltung erreicht wegen der Nichtidealität des Verteilungsgleichgewichtes keineswegs das theoret. mögliche Optimum, reicht jedoch aus, um vor allem bei polaren Substanzen präparativ brauchbare Mengen angereicherter Enantiomere zu gewinnen; wie oben erwähnt, ist eine weitere opt. Reinigung durch Kristallisation aus achiralen Lösungsmitteln möglich<sup>1, 11</sup>. Eine Steigerung der opt. Aktivität bei der Gegenstromverteilung über die erzielten Ergebnisse hinaus ist lediglich von der chem. und opt. Stabilität der zu spaltenden Verbindung, sowie von dem Verhältnis Batteriegröße/Bandenbreite abhängig; diese Relation ist durch die Maximalzahl ( $n_{\max}$ ) der auf einer Batterie von  $r$  Röhren erreichbaren Verteilungsschritte gegeben.  $n_{\max}$  wird nach der folgenden Beziehung ermittelt<sup>14</sup>:

$$n_{\max} = \frac{r^2(1+G)}{36G}$$

Die beschriebene Methodik sollte also gerade für den routinemäßigen präparativen Einsatz im Rahmen stereochemischer Untersuchungen geeignet sein; für erste Informationen im Halbmikromaßstab ist bei Verbindungen mit kleinem Verteilungskoeffizienten zweifellos die beschriebene DC-Technik recht nützlich.

### Experimenteller Teil

**1** und **2** wurden nach<sup>9</sup>, (+)-Diäthyltartrat nach<sup>15</sup> dargestellt. Als Oberphase wurde käuflich Cyclohexan („Merck“) verwendet.

Die *Verteilungsversuche* wurden auf einer automatischen Gegenstromverteilungsanlage (nach v. Metzsch) der Fa. H. Rettberg (vorm. H. Kühn), Göttingen, vorgenommen<sup>8</sup>. Die spektroskopischen Messungen zur quant. Bestimmung in den einzelnen Fraktionen wurden in einem Spektrophotometer Spectronic 505 (Bausch & Lomb) ausgeführt. Zur Aufnahme der ORD-Kurven und Messung der optischen Drehungen verwendeten wir ein Kombinationsgerät<sup>16</sup>.

Die Verteilung erfolgte in einem klimatisierten Raum ( $21 \pm 0,2^\circ \text{C}$ ) unter Ausschaltung von Tageslicht. Die Verteilungsbatterie wurde mit beiden Phasen, die vorher durch 30 Min. Schütteln und eintäg. Stehenlassen äquilibriert worden waren, in üblicher Weise gefüllt. Es empfiehlt sich, zuerst die Oberphase einzubringen, da hierdurch eine Benetzung der trockenen Glaswände erfolgt, und somit die etwas viskose Unterphase (*DÄT*) leichter und ohne größeren Volumsfehler in die Apparatur eingefüllt werden kann. Die zu spaltende Verbindung wurde bei  $r = 0$ , in Unter- (**1**) oder Oberphase (**2**) gelöst, eingebracht. Hierauf wird mit einem mäßigen  $\text{N}_2$ -Strom gespült, und zur Cyclisierung der Apparatur das erste mit dem letzten Röhren durch einen PVC-Schlauch verbunden.

<sup>14</sup> E. Hecker, loc. cit.<sup>6</sup>, S. 54; abgeleitet aus Beziehung (18).

<sup>15</sup> Organikum, 7. Aufl., Deutsch. Verl. d. Wiss., Berlin 1967, S. 385.

<sup>16</sup> H. Falk und G. Haller, Allgem. u. prakt. Chem. **19**, 160 (1968).



Nach der Verteilung von **1** (460 Schritte) wurde die Unterphase abgenommen (je 25 ml), mit je 250 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und zweimal mit je 25 ml CS<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Nach Waschen mit H<sub>2</sub>O und Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand in Äthanol aufgenommen und diese Lösung zur Messung verwendet. Die vereinigten Fraktionen 24 bis 41 wurden in der beschriebenen Weise aufgearbeitet und das rohe **1** durch Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (stand. nach Brockmann, Akt. Stufe II—III) in Petroläther gereinigt. Zur opt. Reinigung durch Kristallisation vgl.<sup>9</sup>

Bei **2** wurde die Oberphase abgenommen und direkt zur Messung verwendet.

Die Berechnung der theoret. Verteilungskurven erfolgte nach der Formel<sup>13</sup>:

$$T_{n,r'} = (\sqrt{2\pi n p q})^{-1} \exp(-r'^2/2n p q)$$

Dabei ist  $T_{n,r'}$  die relative Substanzmenge im Röhrchen  $r'$  ( $r_{\max}: r' = 0$ );

$$p = \frac{G}{1+G}, \quad q = 1 - p, \quad n = \text{Anzahl der Verteilungsschritte.}$$

Die quantitative Bestimmung von **1** und **2** in den einzelnen Fraktionen erfolgte durch direkte Messung im Spektrophotometer, wobei vorher Eichkurven von **1** und **2** in den jeweiligen Lösungsmitteln zwischen 500 und 400 nm aufgenommen wurden.

Die *Racematspaltung* durch *Dünnschichtverteilungschromatographie* wurde wie folgt ausgeführt:

Trägermaterial: Kieselgel-G („Merck“) auf Platten (20 × 20 cm), Schichtdicke 0,25 mm. Zur Sättigung des Adsorbens mit stationärer Phase (*DÄT*) wurde eine Lösung von 1 Teil *DÄT* (cyclohexangesättigt) in 10 Teilen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zweimal (aufsteigend) aufgesaugt. Auf die so behandelte Platte wurde eine Lösung von 24,3 mg **1** in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 cm vom unteren Plattenrand strichförmig aufgetragen und die Platte zur Entwicklung in eine *BN*-Kammer<sup>17</sup> gespannt. Als Laufmittel (mobile Phase) wurde (*DÄT*-gesättigtes) Cyclohexan verwendet; Laufzeit 8 Stdn. Die entstandene gelbe Bande war 2 cm breit. Ausgehend von der Front wurden dann 4 Zonen (A—D) à 5 mm Breite abgeschabt und mit Äther eluiert. Die rohen Ketonfraktionen A—D haben wir zur Trennung von noch vorhandenem *DÄT* durch präparative *DC* (Kieselgel-G/Petroläther) gereinigt und dann ihre Drehung in äthanol. Lösung ermittelt (Tab. 1).

<sup>17</sup> Vgl. z. B.: M. Brenner und A. Niederwieser, *Experientia* [Basel] **17**, 237 (1961).