

## Stereochemie von Metallocenen, 29. Mitt.<sup>1</sup>

N-Ferrocensulfonyl-aminosäuren: Neue „chromophore“ Derivate von optisch aktiven  $\alpha$ -Aminosäuren

(50. Mitt. über Ferrocenderivate)<sup>1</sup>

Von

**H. Falk, Christine Krasa und K. Schlögl**

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 4. Juni 1969)

Die optische Rotationsdispersion und der Circular dichroismus mehrerer N-Ferrocensulfonyl-(*S*)- $\alpha$ -aminosäuren und ihrer Äthylester wurden gemessen. In allen Fällen (mit Ausnahme der Prolin- und Hydroxyprolinerivate) entspricht einer (*S*)-Konfiguration am Chiralitätszentrum ein negativer Cottoneneffekt im Bereich der „Ferrocenbande“ (um 450 nm).

*Stereochemistry of the Metallocenes, XXIX. (Ferrocene Derivatives, L): N-Ferrocenesulfonyl Amino Acids: New Chromophoric Derivatives of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*

Optical rotatory dispersion and circular dichroism of several N-ferrocenesulfonyl-(*S*)- $\alpha$ -amino acids, as well as of their ethyl esters were recorded. In all cases (with the exception of the proline and hydroxyproline derivatives) the (*S*)-configuration of the center of chirality was found to correspond with a negative Cotton effect in the region of the "ferrocene band" (around 450 nm).

### Einleitung, Problemstellung

Optisch aktive Amine und im besonderen Aminosäuren (bzw. auch Peptide) sind hinsichtlich ihrer Konfiguration durch optische Methoden,

---

<sup>1</sup> 28. Mitt. (zugleich 49. Mitt. über Ferrocenderivate): H. Falk und O. Hofer, Mh. Chem. **100**, 1540 (1969).

wie Rotationsdispersions(*ORD*)- und Circular dichroismus(*CD*)-Messungen nur sehr schwierig zu charakterisieren, da in den der Messung leicht zugänglichen Wellenlängenbereichen meist nur Kurven vom einfachen „*Drude*“-Typ („plain curves“, *ORD*) bzw. keine Effekte (*CD*) zu beobachten sind<sup>2</sup>. Dies liegt daran, daß die Chromophore dieser Systeme in der Regel im ferneren *UV* absorbieren und dadurch meßtechnisch schwer zugänglich sind. Ferner erfolgt bei einer Lage der Bande in dieser Region häufig eine Maskierung durch andere chromophore Gruppierungen in dem betreffenden Molekül (z. B. Aromaten).

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen mehrere, meist an die freien Aminogruppen gekoppelte chromophore Gruppen, wie z. B. innere Cu-Komplexsalze<sup>3a</sup>, N-Dithiocarbamate<sup>3b</sup>, N-Phthaloyl-<sup>3c</sup>, N-Thiobenzoyl-<sup>3d</sup>, N-Neopentyliden-<sup>3e</sup> und N-Dimedonylderivate<sup>3f</sup> herangezogen. Es wurden dabei auch Regeln über den Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen des Cotton-effektes der dissymmetrisch gestörten chromophoren Gruppe und der Absolutkonfiguration der betreffenden Aminoverbindung abgeleitet<sup>4</sup>.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die optische Aktivität des inhärent symmetrischen, dissymmetrisch gestörten Ferrocen-chromophors<sup>5</sup> war es naheliegend, für eine Verknüpfung von Chiralitätszentren mit dem Ferrocenylrest nicht nur die C—C-Bindung heranzuziehen, sondern eine solche auch durch Substitution mit funktionellen Gruppen (d. h. über Bindung mit Heteroatomen) zu erreichen. Nun sollte gerade der Ferrocenylrest sehr gut als chromophore Gruppe für eine „optische Markierung“ von Aminoverbindungen geeignet sein, da sein Absorptionsgebiet (um 450 nm) fernab der üblichen Chromophore liegt. Es sollte damit einerseits möglich sein, ein neues chromophores Derivat für die Untersuchung der Konfiguration chiraler Aminoverbindungen zu erhalten, und andererseits waren mit Hilfe des Ferrocen-chromophors auf Grund seiner Symmetrieeigenschaften Aussagen über

<sup>2</sup> P. Crabbé, „Optic. Rotat. Dispersion and Circular Dichroism in Org. Chemistry“. Holden-Day, San Francisco 1965, S. 304.

<sup>3</sup> a) T. Yasui, J. Hidaka und Y. Shimura, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2762 (1965); T. Yasui, Bull. Chem. Soc. Japan **38**, 1746 (1965). b) B. Sjöberg, A. Fredga und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 5002 (1959). c) C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg und J. C. Sheehan, J. Org. Chem. **26**, 4509 (1961). d) G. C. Barrett, J. Chem. Soc. **1967** (C), 1. e) Z. Badr, R. Bonnett, T. R. Emerson und W. Klyne, J. Chem. Soc. **1965**, 4503. f) P. Crabbé und B. Halpern, Chem. & Ind. **1965**, 346; P. Crabbé, B. Halpern und E. Santos, Tetrahedron [London] **1968**, 4299, 4315.

<sup>4</sup> B. Sjöberg, in: „Optic. Rotat. Dispersion and Circular Dichroism in Org. Chemistry“ (hrsg. von G. Sneath). Heyden, London 1967, Kap. 11, S. 173.

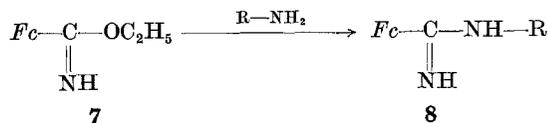
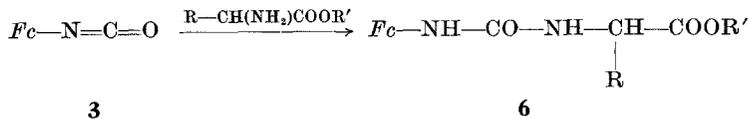
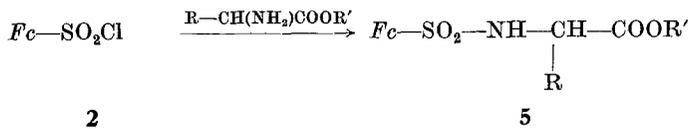
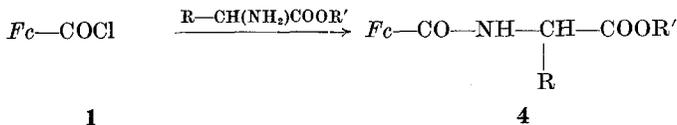
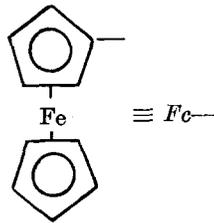
<sup>5</sup> H. Falk, C. Krasa und K. Schlögl, Mh. Chem. **100**, 254 (1969).

Konformationszustände in der Umgebung der Aminogruppierung zu erhoffen.

In der vorliegenden Mitteilung wird nun an Hand geeigneter funktioneller Ferrocenderivate über die Verwendbarkeit des Ferrocenchromophors für die angedeuteten Probleme berichtet.

### Wahl einer geeigneten funktionellen Gruppe

Für die funktionelle Umwandlung einer Aminogruppe stehen bekanntlich zahlreiche Derivate zur Verfügung, die — wie oben erwähnt — zum Teil auch bereits für das erstrebte Ziel eingesetzt wurden<sup>4</sup>. Von Seiten der Ferrocenchemie her werden diese Möglichkeiten etwas eingeschränkt, da die präparativen Voraussetzungen beschränkt sind. Es lag nahe, vor allem *Acylierungsreaktionen* zu untersuchen: das entsprechende Ferrocenderivat sollte ja einfach zugänglich sein und auch eine genügend große Reaktivität aufweisen. Um die verschiedenen



Varianten zu prüfen, haben wir zunächst Ferrocen-carbonsäurechlorid (1), -sulfochlorid (2) und -isocyanat (3)<sup>6</sup> mit (*S*)-Leucinäthylester umgesetzt. Das präparativ gut zugängliche Carbonamid 4 [R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>7</sup> zeigt im *CD* den für diese Verbindungsklasse charakteristischen komplexen Kurvenverlauf, der für eine optische Untersuchung recht ungünstig ist. Das Harnstoffderivat 6 [R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] weist zwar diesen Nachteil nicht auf, doch ist 3 kein gut zugängliches Ausgangsmaterial. Demgegenüber ist die glatte Reaktion mit Ferrocensulfochlorid (2), die zu gut kristallisierenden Sulfonamiden (5) führt, recht befriedigend\*. Gegen Ende der Versuchsreihe (Reaktionen mit Ferrocensulfochlorid, s. Tab. 2) wurde vor kurzem auch eine fast noch günstigere Möglichkeit, nämlich die Amidierung mit Ferrocen-imido-carbonsäureäthylester 7 (zu 8) gefunden<sup>9</sup>.

Tabelle 1. *ORD* und *CD* von N-Ferrocenyl-, N-Ferrocensulfonyl- und N-(Ferrocenylcarbamyl)-(*S*)-Leucinäthylester bzw. -(*S*)-Leucin

Verbindung [R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]		[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	<i>ORD</i>		<i>CD</i>	
Nr.	R'		[M] <sub>λ</sub>	nm	Δε	nm
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 55°	— 371°	510	— 0,02	497
			— 358°	485	+ 0,01	451
			— 610°	440	— 0,01	410
			— 579°	410		
4	H	— 58°	— 518°	513	— 0,03	498
			— 504°	482	+ 0,01	452
			— 810°	425	— 0,03	411
			— 793°	407	— 0,01	382
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 46°	— 488°	476	— 0,11	450
			— 189°	408		
5	H	— 39°	— 396°	482	— 0,11	455
			— 19°	420		
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+ 20°	+ 288°	495	+ 0,12	459
			— 240°	428		
6	H	+ 1°	+ 13°	530	(kein Extremwert beobachtet)	
			— 147°	434		

\* Die Brauchbarkeit von 2 zur Schwermetallmarkierung von Proteinen war schon früher von M. Peterlik<sup>8</sup> demonstriert worden.

<sup>6</sup> K. Schlögl und H. Seiler, Naturwiss. **45**, 337 (1958); H. Seiler, Dissertation (Univ. Wien, 1958—1960), S. 65.

<sup>7</sup> K. Schlögl, Mh. Chem. **88**, 601 (1957).

<sup>8</sup> M. Peterlik, Mh. Chem. **98**, 2133 (1967).

<sup>9</sup> H. Falk, M. Peterlik und K. Schlögl, Mh. Chem. **100**, 787 (1969).

Auf Grund der Vorversuche beschränkten wir unsere Untersuchungen auf die Ferrocensulfonamide **5** von chiralen Aminoverbindungen, insbesondere von  $\alpha$ -Aminosäuren; diese sollten ja geeignete Modelle für die Übertragung der Methode auf Peptide sein.

### Ergebnisse

In Tab. 2 sind die optischen Daten ( $[\alpha]_D$ , *ORD*, *CD* und *UV*) der dargestellten N-Ferrocensulfonyl-(*S*)- $\alpha$ -Aminosäuren und ihrer Äthylester enthalten. Das *UV*-Maximum der „Ferrocenbande“ liegt in der Regel zwischen 426 und 434 nm, also in einem weitgehend konstanten, engen Bereich.

Abb. 1 zeigt den *CD* zusammen mit der *ORD* und dem *UV*-Spektrum eines typischen Vertreters dieser Verbindungsklasse.

Tabelle 2. *ORD*, *CD* und *UV*-Absorption von N-Ferrocensulfonyl-(*S*)- $\alpha$ -Aminosäuren und ihren Äthylestern (**5**)

von	Derivat <b>5</b> R'	$[\alpha]_D^{20}$	<i>ORD</i>		<i>CD</i>		<i>UV</i>	
			$[M]_\lambda$	nm	$\Delta \epsilon$	nm	$\epsilon$	nm
Alanin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 33°	— 268° — 232°	460 425	— 0,03	445	148	431
	H	— 16°	— 130° — 29°	480 415	— 0,05	451	134	432
Valin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 45°	— 420° — 54°	480 410	— 0,14	452		
	H	— 29°	— 280° + 176°	487 415	— 0,14	453		
Leucin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 46°	— 488° — 189°	476 408	— 0,11	450		
	H	— 39°	— 396° — 19°	482 420	— 0,11	455		
Isoleucin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 36°	— 380° + 13°	485 415	— 0,12	453	165	431
	H	— 23°	— 243° + 237°	490 415	— 0,14	453		
Phenylalanin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 25°	— 290° + 25°	485 410	— 0,10	452	164	431
	H	+ 7°	0° + 285°	490 405	— 0,07	453		
Tyrosin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 14°	— 218° + 12°	485 398	— 0,07	450		
	H	+ 13°	+ 104° + 212°	495 425	— 0,03	454		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Derivat <b>5</b> von	R'	$[\alpha]_D^{20}$	ORD		CD		UV		
			$[M]_\lambda$	nm	$\Delta \epsilon$	nm	$\epsilon$	nm	
Tryptophan	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 22°	— 264°	485	— 0,07	455	173	426	
			— 79°	428					
Serin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 26°	— 237°	475	— 0,06	450			
			— 63°	415					
			H	— 8°					— 92°
			+ 132°	415					
Threonin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 36°	— 385°	480	— 0,09	453			
			— 83°	410					
			H	— 16°					— 190°
			+ 86°	418					
Methionin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 49°	— 484°	480	— 0,12	450			
			— 179°	420					
			H	— 31°					— 336°
			— 44°	420					
Asparaginsäure	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 26°	— 225°	475	— 0,10	454			
			— 60°	415					
			H	+ 3°					— 74°
			+ 238°	420					
Glutaminsäure	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	— 28°	— 445°	480	— 0,10	450			
			— 143°	412					
			H	— 17°					— 254°
			+ 28°	405					
Derivat <b>5</b> von									
Prolinäthylester		— 19°	+ 103°	492	+ 0,20	459	144	433	
			— 1108°	410					
Prolin		— 27°	+ 30°	494	+ 0,15	457	164	434	
			— 929°	420					
Hydroxyprolin- äthylester		— 19°	+ 116°	500	+ 0,22	457			
			— 1000°	420					
Hydroxyprolin		— 10°	+ 137°	495	+ 0,15	458			
			— 696°	403					

## Diskussion

1. Der Cottoneneffekt der „Ferrocenbande“ von N-Ferrocensulfonyl-amino-säuren (**5**)

Eine oberflächliche Betrachtung (vgl. Abb. 1) ließe vermuten, daß der CD im Bereich der „Ferrocenbande“ einem einfachen Typ angehört,

d. h., man könnte annehmen, es läge keine Überlagerung von Banden oder eine sonstige Aufspaltung vor, wie sie bei den oben erwähnten Carbonamiden 4 auftritt. Es ist jedoch auffällig, daß die Lagen von *CD*-Extremum und *UV*-Maximum um etwa 20 nm gegeneinander ver-

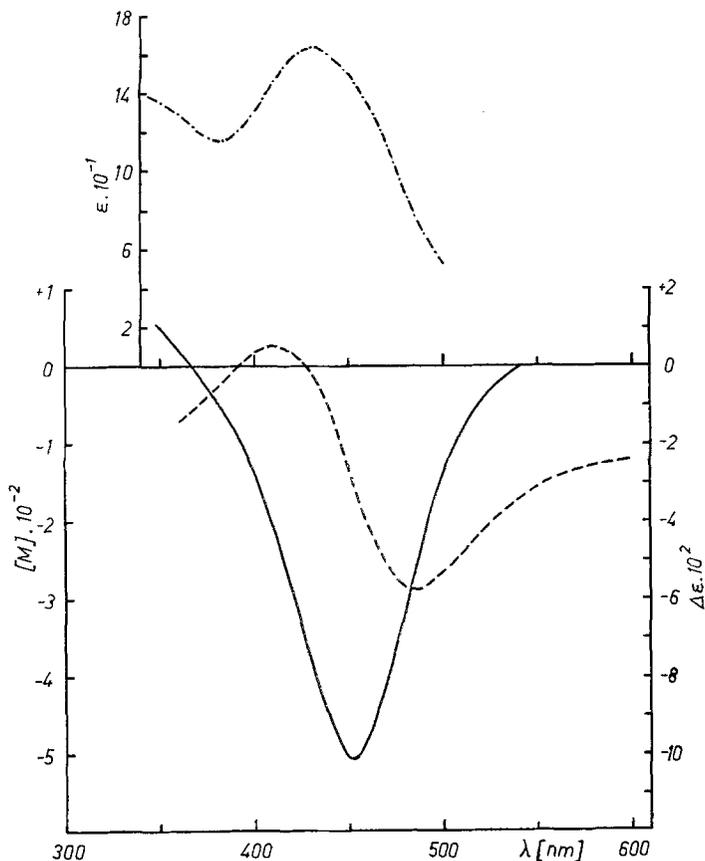


Abb. 1. *CD* (—), *ORD* (- - - -) und *UV*-Spektrum (· · · ·) von *N*-Ferrocensulfonyl-(*S*)-phenylalaninäthylester (in Äthanol)

schoben sind. Wie kürzlich festgestellt wurde<sup>10</sup>, ist dies aber ein Indiz für eine elektronisch bedingte Aufspaltung der „Ferrocenbande“ in zwei Komponenten. Eine mit Hilfe eines kürzlich beschriebenen Kurvenanpassungsverfahrens<sup>11</sup> durchgeführte Analyse dieses *CD* bestätigt diese Aufspaltung:

<sup>10</sup> H. Falk und O. Hofer, Mh. Chem. **100**, 1507 (1969).

<sup>11</sup> H. Falk und O. Hofer, Mh. Chem. **100**, 1499 (1969).

Die Rotationsstärken  $R$  betragen für N-Ferrocensulfonyl-(*S*)-phenylalaninäthylester (s. Abb. 1) bei 431 bzw. 426 nm — 3,15 bzw. + 2,69 · 10<sup>-40</sup> erg · cm<sup>3</sup> bei einer „Halbwertsbreite“ von 55 nm.

Dieses interessante Ergebnis zeigt, daß für eine Aufspaltung der „Ferrocenbande“ bereits das Vorliegen *eines* (chiralen) Substituenten am Ferrocen ausreicht, d. h., daß dafür die „Ferrocenchiralität“ (also ein asymmetrisch substituiertes Ferrocen) nicht erforderlich ist.

Eine genauere Analyse dieser Verbindungsklasse unter Miteinbeziehung der Messung von Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit des *CD* sollte nähere Aufschlüsse über Ursache und Art dieser Aufspaltung vermitteln.

## 2. Korrelation von Vorzeichen des Cottoneffektes und absoluter Konfiguration der Aminosäuren

Wie Tab. 2 zeigt, ist — mit Ausnahme der Prolin- und Hydroxyprolynderivate — ein negatives Vorzeichen des Cottoneffektes (um 450 nm) mit der Absolutkonfiguration (*S*) am Chiralitätszentrum verknüpft. Die Ausnahmestellung des Prolins und Hydroxyprolyns wurde bereits von verschiedenen Autoren<sup>3a, 3d, 12</sup> bei der Untersuchung chromophorer Derivate von Aminosäuren festgestellt und auf eine durch die Ringstruktur besonders fixierte Konformation zurückgeführt.

Unter Anwendung des Modells einer dissymmetrischen Störung des „Ferrocenchromophors“<sup>5</sup> ist es schwierig, eine — wenn auch erst nachträgliche — Erklärung für den Umstand zu geben, daß bei allen Derivaten (außer denen des Prolins und Hydroxyprolyns) gleichartige Cottoneffekte auftreten; die Entfernung zwischen dem Chiralitätszentrum und dem „Zentrum“ des Ferrocenylrestes (Fe-Atom) ist ja beträchtlich (ca. 5–6 Å), und über eine bevorzugte Konfiguration der dazwischenliegenden Gruppierung (—SO<sub>2</sub>—NH—) kann keine halbwegs sichere Aussage gemacht werden.

Wie oben gezeigt wurde, ist die „Ferrocenbande“ komplex, und trotzdem hat der damit verknüpfte Cottoneffekt einen einfachen, glockenförmigen Kurvenverlauf. Der Cottoneffekt der Ferrocensulfonamide ist deshalb, und vor allem wegen seiner weitgehend konstanten, günstigen langwelligen Lage für eine stereochemische Untersuchung chiraler Aminoverbindungen gut geeignet.

## Ausblick

Auf Grund der berichteten Ergebnisse scheint es wünschenswert, ein umfangreicheres experimentelles Material über die Cottoneffekte von Ferrocenderivaten chiraler Aminoverbindungen zu sammeln, und darüber

<sup>12</sup> C. Djerassi, K. Undheim, R. C. Sheppard, W. G. Terry und B. Sjöberg, Acta Chem. Scand. **15**, 903 (1961).

hinaus einerseits Peptide und Proteine zu untersuchen, und andererseits weitere für die Reaktion mit Aminen geeignete Ferrocenderivate — vor allem aber den oben erwähnten Iminoester **7**<sup>9</sup> — in die Untersuchungen mit einzubeziehen.

### Dank

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sind wir für die Mittel zum Ankauf eines lichtelektrischen Polarimeters bzw. Dichrographen und der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien für die finanzielle Förderung dieser Arbeit zu größtem Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. *S. Sagoroff* (Institut für Statistik der Universität Wien) danken wir für die Möglichkeit zur Benützung der Rechenanlage IBM/360-44. Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Bieler* im Mikrolaboratorium des Organ.-chem. Institutes ausgeführt.

### Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heizmikroskop (Thermometerablesung) ermittelt und sind nicht korrigiert. Die Reinigung der Verbindungen erfolgte durch Kristallisation oder durch präparative Dünnschichtchromatographie (*DC*) an Kieselgel-G (Merck). Die Identifizierung und Charakterisierung erfolgte durch *NMR*-, *IR*- und *UV*-Spektren, die mit den Geräten Spektrometer A-60 A (Varian), Spektrometer 237 (Perkin-Elmer) und Spectronic 505 (Bausch & Lomb) aufgenommen wurden.

Die optischen Drehungen wurden mit einem lichtelektrischen Polarimeter 141 (Perkin-Elmer) bei 20° (Thermostatierung) in einer 1 dm-Küvette gemessen. Die Aufzeichnung der *ORD*-Kurven erfolgte mit einer bei<sup>13</sup> beschriebenen Anordnung. Der *CD* wurde mit einem Roussel-Jouan-Dichrographen (Modell B) gemessen.

Alle  $[\alpha]_D$ -,  $[M]_\lambda$ - und  $\Delta \epsilon$ -Werte beziehen sich auf optische Reinheit (es wurde mit optisch reinen Aminosäuren der Firmen Merck und Fluka gearbeitet). Alle Messungen ( $[\alpha]_D$ , *UV*, *ORD* und *CD*, siehe Tab. 1 und 2) wurden in Äthanol ausgeführt.

Die (*S*)- $\alpha$ -Aminosäure-äthylester wurden nach Literaturangaben dargestellt (Veresterung nach *E. Fischer*<sup>14</sup> mit äthanol. HCl, Zerlegung des Ester-hydrochlorides mit konz. NaOH, konz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung oder gasförm. NH<sub>3</sub>).

#### *Ferrocenoylchlorid* (1)

Die Darstellung erfolgte analog<sup>15</sup>: 1,33 g (5,8 mMol) Ferrocencarbonsäure wurden in absol. Benzol (100 ml) 3 Stdn. bei 60—70° mit 5 ml PCl<sub>3</sub> und 3 Tropfen Pyridin gerührt. Hierauf wurde die Lösung vom Niederschlag abgossen, im Vak. eingedampft und der dunkelrote viskose Rückstand noch zweimal mit absol. Benzol abgedampft. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFeO.

<sup>13</sup> *H. Falk* und *G. Haller*, Allgem. und prakt. Chem. **19**, 160 (1968).

<sup>14</sup> Vgl. z. B. *E. Fischer*, Ber. dt. chem. Ges. **34**, 433 (1901).

<sup>15</sup> *H. Falk* und *K. Schlögl*, Tetrahedron [London] **1966**, 3047.

*Ferrocensulfochlorid (2)*a) *p-Toluidinsalz der Ferrocensulfonsäure*

Die Sulfonierung von Ferrocen wurde nach<sup>16</sup> durchgeführt: Zu einer Suspension von 10 g (0,0537 Mol) Ferrocen in 60 ml Essigsäureanhydrid wurden unter kräftigem Rühren 6,25 g (0,0537 Mol) Chlorsulfonsäure während 15 Min. zugegeben (Temp. maximal 30°). Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt, dann vorsichtig in Eiswasser (ca. 200 ml) gegossen, und die Lösung nach dem Abkühlen filtriert.

Weiter wurde analog<sup>17</sup> verfahren: Das Filtrat wurde mit einer Lösung von 6,1 g (0,057 Mol) *p*-Toluidin in Wasser (25 ml) und konz. HCl (4,5 ml) versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und gut getrocknet. Ausb. 18,5 g (92% d. Th.). Eine kleine Probe wurde aus Äthanol (unter Zusatz von Aktivkohle) umkristallisiert: gelbe Kristalle, die bei 200° dunkel werden und bis 320° nicht schmelzen.

$C_{17}H_{19}FeNO_3S$ . Ber. N 3,75. Gef. N 3,87.

b) *Umsetzung zu 2*

5 ml (7,84 g, 57 mMol)  $PCl_3$  wurden auf 50° vorgewärmt. Dann wurden 1,063 g (2,85 mMol) rohes (gut über  $P_2O_5$  getrocknetes) *p*-Toluidinsalz der Ferrocensulfonsäure unter Rühren portionsweise zugegeben, wobei sofort stürmische HCl-Entwicklung einsetzte. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. auf 80—90° erhitzt (DC-Kontrolle!). Nach dem Kühlen wurde das überschüss.  $PCl_3$  im Vak. verdampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und gut mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vak. eingedampft, wobei man 0,762 g (94% d. Th.) **2** vom Schmp. 98—101° erhielt (Lit.-Schmp.<sup>16</sup>: 100°)  $C_{10}H_9ClFeO_2S$ .

(—)-*N-Ferrocenoyl-(S)-leucinäthylester (4, R = CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)*

Die Darstellung erfolgte nach<sup>7</sup>. Schmp. 143—146°. IR ( $CCl_4$ ): 3430 (NH), 1740 (C=O, Ester) und 1670  $cm^{-1}$  (C=O, Amid).  $C_{19}H_{25}FeNO_3$ .

(—)-*N-Ferrocenoyl-(S)-leucin (4, R = CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, R' = H)*

Die Verseifung des Esters **4** (R' =  $C_2H_5$ ) (90 mg, 0,237 mMol) erfolgte in Äthanol bei Raumtemp. mit einem geringen Überschuß wäbr. NaOH. Das Ende der Reaktion wurde durch DC-Kontrolle festgestellt. Nach Entfernen des Äthanol im Vak. wurde die wäbr. Lösung ausgeäthert, mit verd. HCl angesäuert, und die Säure in Äther übergeführt. Waschen ( $H_2O$ ), Trocknen ( $MgSO_4$ ) und Abdampfen lieferte 74 mg **4** (R' = H) (91% d. Th.) vom Schmp. 160—162°. IR ( $CHCl_3$ ): 3670 (OH), 3430 (NH), 1725 (C=O, Säure) und 1655  $cm^{-1}$  (C=O, Amid).

$C_{17}H_{21}FeNO_3$ . Ber. N 4,08. Gef. N 4,00.

(+) *N-(N'-Ferrocenylcarbonyl)-(S)-leucinäthylester (6, R = CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)*

Lösungen von 93 mg (0,409 mMol) Ferrocenylisocyanat **3**<sup>6</sup> und 65 mg (0,409 mMol) (S)-Leucinäthylester in absol. Benzol wurden vereinigt. Nach

<sup>16</sup> G. R. Knox und P. L. Pauson, J. Chem. Soc. **1958**, 692.

<sup>17</sup> M. Cais und J. Kozikowski, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5667 (1960).

Tabelle 3. N-Ferrocensulfonyl-(S)- $\alpha$ -aminosäuren und -äthylester (5)

Derivat von:	Reakt.- zeit (Stdn.)	Äthylester (R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )		Säure (R' = H)		% N Ber.	% N Ber.	Gef.	Gef.			
		Lsgm.	Ausb., % d.Th. Schmp., °C	Formel	Ausb., % d.Th. Schmp., °C					Formel		
Alanin	64	—	52	114—117	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,83	3,62	59	178—182	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> FeNO <sub>4</sub> S	4,15	4,19
Valin	70	—	47	144—147	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,56	3,45	78	verkohlt ab 210	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,83	3,60
Leucin	26	—	40	72—75	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,43	3,29	94	165—168	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,69	3,61
Isoleucin	71	—	48	119—123	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,43	3,31	65	164—167	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,69	3,72
Phenylalanin	63	—	55	115—118	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,17	2,94	93	160—163	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,39	3,59
Tyrosin	25	Pyr.	20	153—158	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> FeNO <sub>6</sub> S	3,06	3,28	96	177—182	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,26	3,17
Tryptophan	72	Pyr.	15	55—57	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	5,83	5,94	98	77—80	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	6,19	6,34
Serin	25	—	27	81—84	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,67	3,60	80	180—183	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,96	3,88
Threonin	24	Pyr.	19	87—92	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,54	3,48	82	155—160	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,81	3,77
Methionin	72	—	55	64—67	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FeNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	3,29	3,45	91	88—91	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FeNO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	3,52	3,35
Asparaginsäure	77	—	39	90—94	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> FeNO <sub>6</sub> S	3,20	3,16	53	202—209 (Zers.)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FeNO <sub>6</sub> S	3,67	3,59
Glutaminsäure	62	—	67	68—72	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> FeNO <sub>6</sub> S	3,10	2,95	68	91—95	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> FeNO <sub>6</sub> S	3,54	3,45
Prolin	2	—	75	82—84	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,58	3,68	74	187—190	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> FeNO <sub>4</sub> S	3,85	3,91
Hydroxyprolin	4	—	41	140—143	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,44	3,60	62	verkohlt ab 210	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> FeNO <sub>5</sub> S	3,69	3,59

mehrstdg. Stehen wurde im Vak. eingedampft, und der Rückstand aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. Ausb. 127 mg (80% d. Th.), Schmp. 132—134°. *IR* ( $\text{CHCl}_3$ ): 3425 und 3345 (NH), 1730 (C=O, Ester) und 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Amid).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_3$ . Ber. N 7,25. Gef. N 7,26.

(+)-*N*-(*N'*-Ferrocenylcarbonyl)-(*S*)-Leucin (**6**, R =  $\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ , R' = H)

Der Ester **6** (R' =  $\text{C}_2\text{H}_5$ ) wurde, wie bei **4** (R' = H) beschrieben, verseift. Ausb. 86% d. Th. vom Schmp. 173—175°. *IR* (KBr): 3400 und 3270 (NH), 1695 (C=O, Säure), 1600 und 1545  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Amid).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FeN}_2\text{O}_3$ . Ber. N 7,82. Gef. N 7,63.

Umsetzung von **2** mit (*S*)- $\alpha$ -Aminosäureäthylestern (zu **5**, R' =  $\text{C}_2\text{H}_5$ )

Eine Mischung von **2** und  $\alpha$ -Aminosäureäthylester (Molverhältnis ca. 1 : 4 bis 1 : 10) wurde bei Raumtemp. gerührt. Bei festen Estern (z. B. bei Tyrosin) oder sehr viskosen Estern (z. B. bei Tryptophan) wurde absol. Pyridin als Lösungsmittel verwendet. (In diesem Fall betrug das Molverhältnis **2** : Aminosäureäthylester 1 : 1 bis 1 : 3.) Nach Ende der Reaktion (Reaktionszeit in der Regel 1—3 Tage, *DC*-Kontrolle!) bzw. bei fortgeschrittener Verharzung wurde wie folgt aufgearbeitet: Das Reaktionsgemisch wurde in Äther oder Äther—Benzol aufgenommen, gut mit verd. HCl, dann mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde durch Umkristallisieren (aus Äthanol—Wasser oder Benzol—Petroläther) oder präparative *DC* (in Benzol oder Benzol—Äthanol, 15 : 1) gereinigt.

Die *IR*-Spektren (in  $\text{CCl}_4$  oder  $\text{CHCl}_3$ ) sind durch folgende Banden charakterisiert: NH (um 3340)\*, C=O (um 1745) und S=O (um 1350 und 1135  $\text{cm}^{-1}$ ). Die *NMR*-Spektren aller Verbindungen (aufgenommen in  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) sind mit den Strukturen in Einklang.

Die entsprechenden *N*-Ferrocensulfonyl-(*S*)- $\alpha$ -Aminosäuren **5** (R' = H) wurden, wie bei **4** (R =  $\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ , R' = H) beschrieben, durch Verseifung der Ester bei Raumtemp. dargestellt.

Die *IR*-Spektren (in  $\text{CHCl}_3$  oder KBr) zeigen folgende charakteristische Banden: NH (um 3320)\*, C=O (um 1730) und S=O (um 1340 und 1130  $\text{cm}^{-1}$ ).

Tab. 3 gibt eine Übersicht über Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysendaten der dargestellten Derivate **5** von (*S*)- $\alpha$ -Aminosäuren und ihren Äthylestern.

\* Fehlt bei den Derivaten von Prolin und Hydroxyprolin.