

Zur absoluten Konfiguration von chiralen Ferrocenderivaten

(Kurze Mitteilung)

*Concerning the Absolute Configuration of Chiral Ferrocene Derivatives
(Short Communication)*

Von

H. Falk und K. Schlögl

Aus der Lehrkanzel für Organische Chemie der Universität Wien

(Eingegangen am 2. November 1970)

Unsymmetrisch substituierte Ferrocene sind chiral und können daher optisch aktiv erhalten werden¹. 1965 haben wir erstmals über die Ermittlung der absoluten Konfiguration eines Ferrocenderivates [(+)-**1**] berichtet².

Dazu wurde *Horeaus* Methode der kinetischen Racematspaltung von racem. α -Phenylbuttersäureanhydrid auf das von (+)-**1** abgeleitete *exo*-Carbinol angewendet. Wie später dann an anderen Ferrocenen, wie Methylderivaten von **1** (vgl. **2**)³ und an verwandten Metallocen-ketonen^{1, 4} gezeigt werden konnte, ist diese empirische Methode in der Metallocenreihe genauso verlässlich anwendbar, wie bei vielen anderen Stoffklassen (z. B. Aryl-alkyl-carbinolen!)*.

Später wurden dann die (+)-Methyl- α - und - β -ferrocencarbonsäuren (**3**, **4**) über (—)-**7** eindeutig miteinander chemisch verknüpft³; das dabei

* Ein kürzlich erhobener Einwand⁵, die *Horeaux*methode wäre hier unverlässlich, weil es sich bei der vorliegenden Acylierung „nicht um Paare korrespondierender Reaktionen“ handelt, ist nach den Ergebnissen (s. auch unten) nicht relevant; die Nichtbeschreibbarkeit eines empirischen Zusammenhanges (der *Horeaux*schen Methode) durch einen Formalismus — das stereochemische Analogiemodell⁶ — kann für die Brauchbarkeit oder gar die Grenzen dieser Methode nach unserer Ansicht nicht bestimmend sein.

¹ K. Schlögl, in: „Topics in Stereochem.“, hrsg. von N. L. Allinger und E. L. Eliel, Bd. I, S. 39, Interscience, New York 1967.

² H. Falk und K. Schlögl, Mh. Chem. **96**, 266 (1965).

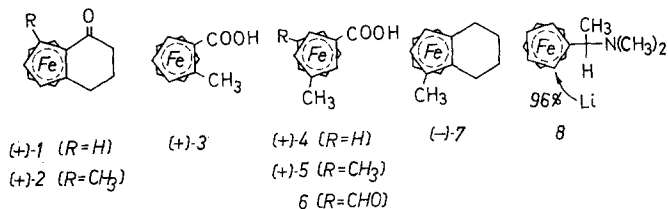
³ G. Haller und K. Schlögl, Mh. Chem. **98**, 2044 (1967).

⁴ S. G. Cottis, H. Falk und K. Schlögl, Tetrahedron Letters **1965**, 2857.

⁵ D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann und I. Ugi, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 5389 (1970).

⁶ Siehe z. B.: E. Ruch und I. Ugi, in: „Topics in Stereochem.“, hrsg. von N. L. Allinger und E. L. Eliel, Bd. IV, S. 99, Interscience, New York 1969.

anfallende Methylderivat **2** (von **1**) zeigte eine Rotationsdispersion, die mit jener von **1** praktisch identisch war. Außerdem wurde — wie erwähnt — die Konfiguration von **2** auch nach *Horeau* bestimmt.



Mit **3** bekannter optischer Reinheit⁷, * sind alle (etwa 220) bisher beschriebenen optisch aktiven Ferrocene bezüglich ihrer Konfiguration korreliert.

Ein *ORD*-Vergleich entsprechender β -substituierter Methyl- und 1,1'-Dimethylferrocene (Carbonsäuren **4** und **5**, Äthynyl- und Vinyl-derivate) ließ dann den uns sicher erscheinenden Schluß auf die gleiche Konfiguration von **4** und **5** (jeweils gleicher Drehungsrichtung) zu⁸, **.

Weiters wurden die angeführten Ergebnisse noch durch die kinetische Racematspaltung von Methylmetallocen- α -carbonsäuren (einschließlich **3**) mit (—)- α -Phenäthylamin gestützt¹¹. Bei den entsprechenden Cymantren- und Benchrotrenderivaten wurden die Resultate röntgenographisch bestätigt¹².

* Nach ⁵ wären die von uns beschriebenen Verbindungen (wie **3**) nur zu 86% optisch rein, wie aus der Drehung von Vinylmethylferrocen geschlossen wurde. Nun sind gerade Vinyl-derivate dieses Typs wegen ihrer chemischen Instabilität für den Vergleich der Drehungen wenig geeignet; überdies ist auf Grund vieler Fehlerquellen (vgl. hiezu⁷) ein Vergleich optischer Reinheiten auf ± 10 Rel.% problematisch.

** Es wurde eingewendet⁵, diese optischen Vergleiche seien deshalb zweifelhaft, weil die Rotation der Ringe durch die zusätzliche Methylgruppe nicht mehr ungehindert wäre. Zweifellos ist aber der Einfluß einer Methylgruppe auf die Rotationsbarriere zu gering (vgl.⁹), um die Chiralität (und damit die Drehungsrichtung) wesentlich zu beeinflussen. Dies geht auch daraus hervor, daß Gruppen wie Acetyl oder Vinyl in *hetero*-Position keinen großen Einfluß auf die $[\alpha]_D$ -Werte *homo*anular disubstituierter Ferrocene ausüben⁸. Wird, wie z. B. bei den Ferrocenophanen, der *hetero*anulare Substituent durch eine Brücke fixiert, so nimmt durch diese zusätzliche Chiralität die optische Aktivität um eine Größenordnung zu¹⁰.

⁷ P. Reich-Rohrwig und K. Schlögl, Mh. Chem. **99**, 1752 (1968).

⁸ G. Haller und K. Schlögl, Mh. Chem. **98**, 603 (1967).

⁹ M. Rosenblum und R. B. Woodward, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5443 (1958); A. Haaland und J. E. Nilson, Chem. Comm. **1968**, 88; S. Sorriso und H. Lumbroso, Tetrahedron **26**, 2695 (1970).

¹⁰ H. Falk, O. Hofer und K. Schlögl, Mh. Chem. **100**, 624 (1969).

¹¹ H. Falk und K. Schlögl, Mh. Chem. **99**, 578 (1968).

¹² M. A. Bush, T. A. Dullforce und G. A. Sim, Chem. Comm. **1969**, 1491.

Die Ermittlung der Absolutkonfiguration von (—)-**5** mit Hilfe der anomalen Röntgenbeugung¹³ ließ schließlich die Konfiguration aller optisch aktiven Ferrocenderivate als bewiesen erscheinen.

Trotzdem wurden in einer kürzlich erschienenen Arbeit alle diese Befunde als unzureichend erachtet⁵.

Aus den Ergebnissen der asymmetrischen Lithionierung des Ferrocenderivates **8** (mit *einem* Chiralitätszentrum) wurde die Konfiguration der sich ergebenden Planarchiralität auf Grund der plausiblen Stereochemie des bevorzugten Übergangszustandes abgeleitet; dafür wurde der Begriff „stereorelating synthesis“ eingeführt⁵. Dieses Prinzip haben wir schon 1965 bei der stereoselektiven Cyclisierung der (+)-(*S*)- α -Phenyl- γ -ferrocenylbuttersäure angewendet, wobei praktisch nur ein Diastereomeres gebildet wurde¹⁴. Bezüglich der Konfiguration des Produktes haben wir uns jedoch nicht auf die (gleichfalls plausible) Diskussion des Übergangszustandes verlassen, sondern sie auch durch chemische Korrelation bewiesen¹⁴.

Es wäre von Interesse gewesen, das Lithionierungsprodukt von **8** — etwa durch Umwandlung in die optisch aktive Säure **3** — mit der großen Zahl α -disubstituierter Ferrocene konfiguratativ zu korrelieren, wie dies japanische Autoren bei der analogen asymmetrischen Lithionierung von (+)-1-Ferrocenylmethyl-2-methyl-piperidin getan haben¹⁵.

Um die letzten „Unsicherheiten“⁵ bezüglich der Konfiguration chiraler Ferrocene zu beseitigen, haben wir nun die optisch aktive Säure **4** wie folgt in **5** (röntgenographisch gesicherter Konfiguration) umgewandelt:

Der Methylester von (+)-**4** ($p = 53\%$) wurde mit Dichlormethylmethyläther/ AlCl_3 (*heteroanular*) formyliert (vgl. ¹⁶) und der gebildete Aldehyd (Methylester von **6**) nach *Clemmensen* reduziert. Der dabei (mit einer Gesamtausbeute von 89% d. Th.) erhaltene 1,1'-Dimethylferrocen- β -carbonsäuremethylester (Ester von **5**) war rechtsdrehend und nach *DC*, *MS* und *NMR* mit einer authentischen Probe⁸ identisch.

Die entsprechende Säure **5** zeigte ein $[\alpha]_D$ von $+17,0^\circ$ (d. i. 32° für $p = 100\%$; Lit.⁸ 36°) und positive *ORD*-Extrema um 490 und 450 nm in Übereinstimmung mit authentischem **5**⁸.

Damit wurde — erwartungsgemäß — die früher durch optischen Vergleich hergeleitete absolute Konfiguration^{3, 8} von **4** bestätigt. Somit sind auch (durch eindeutige Korrelation von **3**, **4** und **5**) die Konfigurationen aller 220 beschriebenen optisch aktiven Ferrocene (entsprechend den Ergebnissen unserer bisherigen Untersuchungen) endgültig gesichert (vgl. hierzu auch die Formelübersicht).

¹³ O. L. Carter, A. T. McPhail und G. A. Sim, J. Chem. Soc. **1967**, A, 365.

¹⁴ H. Falk und K. Schlögl, Mh. Chem. **96**, 1065 (1965).

¹⁵ T. Aratani, T. Gonda und H. Nozaki, Tetrahedron Letters **1969**, 2265.

¹⁶ A. Rieche, H. Gross und E. Höft, Org. Syn. **47**, 1 (1967); P. L. Pauson und W. E. Watts, J. Chem. Soc. **1962**, 3880.

Experimenteller Teil

30,6 mg (0,126 mMol) **4**, $[\alpha]_D = +17,5^\circ$, wurden in üblicher Weise mit CH_2N_2 verestert, und der Methylester in 3 ml trockenem CH_2Cl_2 zusammen mit 125 mg (1,1 mMol) $\text{CH}_3\text{—O—CHCl}_2$ gelöst. Diese Mischung wurde unter Rühren zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 132 mg (1 mMol) AlCl_3 in 3 ml trockenem CH_2Cl_2 getropft (5 Min.). Die dunkle Lösung wurde anschließend 10 Min. bei Raumtemp. gerührt (N_2), in eiskalte Na-ascorbinat— NaHCO_3 -Lösung eingegossen, ausgeäthert, mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und abgedampft. Am DC (Kieselgel G, Merck) lag ein einheitlicher Fleck (Aldehyd!) vor.

Dieses Rohprodukt wurde sofort in Benzol—Methanol—konz. HCl (je 5 ml) mit 2 g amalgam. Zn nach *Clemmensen* reduziert (10 Min. kochen). Übliche Aufarbeitung und Reinigung durch präparative DC lieferte 30,5 mg (89% d. Th.) des Methylesters von **5**: Die Identität mit authent. Material⁸ wurde durch DC-Vergleich, MS (Varian MAT-CH-7; für die Aufnahme danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov) und $^1\text{H-NMR}$ (Varian A-60 A) bewiesen.

Verseifung (methanol. KOH, 40° , 30 Min.) lieferte die Säure **5**; $[\alpha]_D = +17,0^\circ$ (Äthanol, $c = 1,0$). Ihre ORD-Kurve (vgl.¹⁷) war deckungsgleich mit der bei ⁸ beschriebenen.

¹⁷ H. Falk und G. Haller, Allgem. Prakt. Chem. **19**, 160 (1968).