

nyl-C γ -ständiger Hydroxylgruppe besonders groß ist, ermöglicht seine „chemische Nutzung“.

Eine weitere Steigerung beobachtet man bei Verbindungen mit polarer Gruppe in beiden Molekülteilen, siehe (*p*) und (*q*). Auch für diese bezüglich der Trennfaktoren extremen Fälle gelten die Postulate 1–4 im Wortlaut, wenn man die polaren Gruppen formal zur cS-Klasse rechnet.

Trennfaktoren $\alpha > 2$ werden selbst für cyclische Diastereomere selten gefunden. Die Signifikanz solcher Werte für die Praxis muß in Relation zur Bodenzahl des Chromatographiesystems^[2] beurteilt werden. Typische Bedingungen ($k'_2 = 5$) angenommen, benötigt man für eine Grundlinientrennung ($R_S = 1.2$) bei $\alpha = 1.05, 1.2, 1.5, 2.0$ bzw. 5 ca. 15000, 1200, 300, 130 bzw. 50 theoretische Böden^[8]. Trennungen ab $\alpha \approx 2$ können demnach selbst auf primitiven Säulen gut durchgeführt werden.

Eingegangen am 25. Oktober 1978 [Z 122a]

- [1] a) G. Helmchen, H. Völter, W. Schühle, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1417; b) G. Helmchen, W. Strubert, *Chromatographia* 7, 713 (1974), siehe auch Fußnote 13 in [1c]; c) G. Helmchen, R. Ott, K. Sauber, *Tetrahedron Lett.* 1972, 3873.
- [2] Langlebige (> 1 Jahr) präparative Glassäulen (45 x 4 cm; 300 g Kieselgel Merck LiChroprep 15–25 μ m) mit der Testbodenzahl 10000 ± 1000 (Naphthalin, Hexan/Ethylacetat (95:5), 50 ml/min) können auch von Anfängern reproduzierbar hergestellt werden: B. Glatz, G. Helmchen, noch unveröffentlicht. Konventionelle offene Säulen besitzen unter denselben Testbedingungen 50–300, DC-Platten oder Merck-Lobar-Säulen 600–1200 theoretische Böden.
- [3] Einzige Alternative war bisher die Nitrosamidumlagerung der Amide, bei der das Amin zerstört wird: G. Helmchen, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 55, 2599 (1972), speziell S. 2601, 1. Absatz.
- [4] a) G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, M. S. K. Youssef, *Angew. Chem.* 91, 65 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, Nr. 1 (1979); G. Helmchen, G. Nill, *ibid.* 91, 66 (1979) bzw. 18, Nr. 1 (1979).
- [5] Für andere Adsorbentien, insbesondere Umkehrphasen, müssen die Postulate möglicherweise modifiziert werden.
- [6] Es ist uns bewußt, daß diese Aussage zum Widerspruch reizt. Wir haben aber in weit über 100 Fällen keinen damit unvereinbaren Befund erhalten. Der ohne Konformationsbetrachtungen auskommende Ugi-Ruch-Ansatz ist nicht anwendbar; H. Völter, Dissertation, Universität Stuttgart 1978.
- [7] Nach IR- und NMR-Spektren liegt eine solche Wasserstoffbrückenbindung bei keiner der in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen vor.
- [8] L. R. Snyder: *Principles of Adsorption Chromatography*. Marcel Dekker, New York 1968.
- [9] Gegenüber Aluminiumoxid ist die Störwirkung der Arylgruppen geringer; bekanntlich werden Arene an Aluminiumoxid auch stärker als an Kieselgel adsorbiert^[9].

Gezielte präparative Trennung enantiomerer Carbonsäuren und Lactone via Flüssigkeitschromatographie und nachbargruppenunterstützte Hydrolyse diastereomerer Amide^[**]

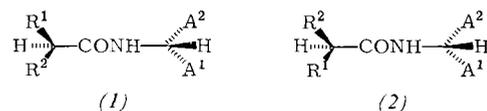
Von Günter Helmchen, Günter Nill, Dieter Flockerzi und Mohamed S. K. Youssef^[*]

Diastereomere Amide (1)/(2) mit OH-Gruppen in γ - oder δ -Stellung zur Carbonylgruppe [R^1 oder $R^2 = (CH_2)_n OH$ und/oder A^1 oder $A^2 = (CH_2)_{n-1} OH$, $n = 2, 3$] weisen bei der Flüssigadsorptionschromatographie besonders hohe, zum Teil extreme Trennfaktoren auf^[1]. Wir berich-

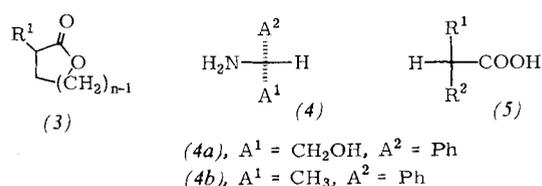
[*] Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. G. Nill, Dipl.-Chem. D. Flockerzi, Dr. M. S. K. Youssef
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Gezielte Trennung von Enantiomeren via Flüssigkeitschromatographie diastereomerer Derivate, 5. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (Projekt He 880/6). – 4. Mitteilung: [1].

ten hier, daß die chemischen Eigenschaften dieser Amide ebenfalls günstig sind: Die Amid-Spaltung findet unter genügend milden sauren Bedingungen statt, so daß auch relativ empfind-



liche Verbindungen bearbeitet werden können, aber nicht unter so milden Bedingungen, daß die Amide bereits auf dem schwach sauren Adsorbens Kieselgel reagieren. In Fällen R^1 oder $R^2 = (CH_2)_n OH$, $n = 2, 3$, werden mit 0.5–1 N Mineralsäure bei 50–90°C Lactone (3), $n = 2, 3$ ^[2], und Amine (4) gebildet. In Fällen A^1 oder $A^2 = (CH_2)_{n-1} OH$, $n = 2, 3$, tritt *N,O*-Acylyltransfer^[3] gefolgt von einer Esterhydrolyse zu Carbonsäuren (5) und Aminen (4) ein. Je nach den Eigenschaften von R^1 und R^2 ist 0.5–3 N Mineralsäure bei ca. 50–100°C erforderlich. Die Ausbeuten sind in der Regel praktisch quantitativ.



Mit diesen Resultaten ist die angestrebte Methode (vgl. ^[1]) zur gezielten Trennung enantiomerer Carbonsäuren oder Amine im Prinzip realisiert, ein Verfahren zur Trennung enantiomerer Lactone ist zusätzlich angefallen:

1. Racemische Carbonsäuren (5) werden über übliche aktivierte Derivate (Acylchloride, -imidazole etc.) mit Aminoalkoholen (4), A^1 oder $A^2 = (CH_2)_n OH$, $n = 1, 2$, zu diastereomeren Amiden (1)/(2) umgesetzt, die man chromatographisch trennt und anschließend hydrolysiert. Als Reagens ist (–)-(R)-Phenylglycinol (4a) ausgezeichnet geeignet, da es UV-aktiv (Detektion), kommerziell erhältlich^[4] und leicht praktisch quantitativ zurückzugewinnen ist (vgl. Tabelle 1 und Arbeitsvorschrift). Auch andere aus Aminosäuren herstellbare Verbindungen, z. B. Phenylalaninol, Alaninol, Valinol, Leucinol und Amide oder Ester des Serins ergeben gute Resultate^[5]. Die Nitrosamidumlagerung, bei extrem empfindlichen Carbonsäuren eine Alternative zur Hydrolyse, kann auch auf die *N*-Acyl-derivate von Aminoalkoholen angewendet werden, vgl. (5d) in Tabelle 1.

2. Racemische Lactone (3) lassen sich mit Aminen (4) direkt zu Amiden (1)/(2), R^1 oder $R^2 = (CH_2)_n OH$, $n = 2, 3$, umsetzen (Katalysator: 2-Hydroxypyridin^[6]). Da diese Amide bereits im Falle apolarer Substituenten A^1, A^2 hohe Trennfaktoren aufweisen^[1], sind schon Amine wie (–)-(S)-1-Phenylethylamin (4b)^[7] gute Trennreagentien. Die Rückspaltung der chromatographisch getrennten Amide ergibt, außer im Falle $R^1 = Ph$, enantiomer reine Lactone (3) (vgl. Arbeitsvorschrift und Tabelle 1).

Derartige Lactone neigen stark zur Racemisierung. Wir haben deshalb die Enantiomerenreinheit des besonders gefährdeten Lactons (3c) folgendermaßen bestimmt: (+)-(3c) (Daten siehe Tabelle 1) wurde mit Bromwasserstoff/Eisessig, danach mit Zink/Eisessig behandelt; die gebildete 2-Benzylbuttersäure war >99.9% enantiomer rein [HPLC diastereomerer Amide mit (4b)^[8]].

3. Enantiomer reine Lactone (3) sind nun erstmals leicht zugänglich. Sie eignen sich aber nicht als Trennreagentien

Tabelle 1. Trennung enantiomerer Lactone (3) und Carbonsäuren (5) durch Chromatographie diastereomerer Amide (1)/(2) (A²=Ph, A¹=CH₂OH oder CH₃) und deren Spaltung unter sauren Bedingungen (vgl. Arbeitsvorschrift).

n	R ¹	R ²	Trenn- reagens	(1)/(2) [a]	Ausb. [%]		[x] _D [°] von (3) oder (5) aus		Konfiguration nach		
					(+)- (3) oder (5) [b]	(-)- [b]	erst- eluiertem Amid [c]	zweit-	Lit.	Regel in [1]	
(3a)	2	CH ₃	(4b)	67	76	67	- 23.1	+	(c=9.7, EtOH, 23°C) [d]	(+)-(R) [d]	(+)-(R)
(3b)	2	n-C ₄ H ₉	(4b)	76	99	99	+ 12.5	-	12.5 (c=5.0, MeOH, 20°C) [e]	(-)-(R) [e]	(-)-(R)
(3c)	2	CH ₂ Ph	(4b)	77	98	99	+ 67.7	-	67.9 (c=5.0, CCl ₄ , 20°C)		(-)-(R)
(3d)	2	(CH ₂) ₃ Ph	(4b)	68	95	95	+ 7.4	-	7.3 (c=10.0, CCl ₄ , 20°C)		(-)-(R)
(3e)	2	CHPh ₂	(4b)	69	100	100	+206	-	210 (c=3.0, CCl ₄ , 20°C)		(+)-(R)
(3f)	3	CH ₂ Ph	(4b)	93	84	82	+ 63.4	-	63.1 (c=3.0, MeOH, 20°C)		(+)-(R)
(5a)		n-C ₃ H ₇	CH ₃ (4a)	97	85	91	- 18.8 (25°C) [f]	+	18.4 (unverd., 16°C) [g]	(+)-(S) [g]	(+)-(S)
(5b)		CH ₂ Ph	CH ₃ (4a)	93	92	98	- 25.2	+	25.4 (unverd., 22°C) [h]	(-)-(R) [h]	(-)-(R)
(5c)		CHPh ₂	CH ₃ (4a)	97	95	94	+ 54.3	-	54.6 (c=1.6, CHCl ₃ , 26.5°C) [i]	(-)-(S) [i]	(-)-(S)
(5d)		Ph	CH ₃ (4a)	92	96			+	86.2 (c=1.2, C ₆ H ₆ , 20°C) [j]	(+)-(S) [j]	(+)-(S)
(5d)					75 [k]			+	94.3 (c=2.5, C ₆ H ₆ , 20°C)		(+)-(S)

[a] Chromatographisch reine Verbindungen; maximaler Unterschied von (1) und (2); 2%. [b] Analysenreine Produkte; Ausb. bezogen auf das Amid. [c] Es ist die Literatur zum jeweils höchsten uns bekannten Drehwert zitiert. [d] T. Kaneko, K. Wakabayashi, H. Katsura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 35, 1149 (1962); [x]_D²⁵ = -21.5° (c=5.5, EtOH). [e] [x]_D²⁵ = -12.8° (c=9.9, EtOH); A. I. Meyers, E. D. Mihelich, J. Org. Chem. 40, 1186 (1975); [x]_D²⁵ = -7.3 (c=9.7, EtOH). [f] P. A. Levene, R. E. Marker, J. Biol. Chem. 98, 5 (1932); [x]_D²⁵ = -18.4° (unverd.). [g] S. Stållberg-Stenhagen, E. Stenhagen, Ark. Kemi 23A, 7 (1947); [x]_D²⁵ = +18.5° (unverd.). [h] A. W. Schrecker, J. Org. Chem. 22, 33 (1957); [x]_D²⁵ = -24.56° (unverd.). [i] H. M. Walborsky, C. G. Pitt, J. Am. Chem. Soc. 84, 4832 (1962); [x]_D²⁵ = -52.6° (c=1.6, CHCl₃). [j] K. Petersen, Ark. Kemi 10, 283 (1956) (Nacharbeitung durch uns); [x]_D²⁵ = +94.2° (c=3.1, C₆H₆). [k] Nitrosamidumlagerung; siehe [1], dort Fußnote 3.

für Amine, da sie bei der direkten Umsetzung zu Amidien partiell racemisieren (Lösung dieses Problems siehe ¹⁹).

Arbeitsvorschrift

(1)/(2) aus (5): 1 mol (5) wird mit Oxalylchlorid in das rohe Acylchlorid umgewandelt und dessen Lösung in wasserfreiem Dioxan unter Rühren zu einer auf 5–10°C gehaltenen Lösung von 1.0 mol (4a) sowie 1.2 mol Triethylamin in Dioxan getropft. Die Amide (1)/(2) werden nach Abdampfen des Lösungsmittels und Zusatz von 1 N Salzsäure mit Dichlormethan extrahiert.

(1)/(2) aus (3): Eine Lösung von 1 mol (3), 2 mol (4a) oder (4b) sowie 1 mol 2-Hydroxypyridin in 0.5 l wasserfreiem Toluol wird unter Inertgas während 25 h zum Sieden erhitzt, dann partiell eingedampft und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und 0.5 N Salzsäure verteilt.

Trennung von (1) und (2): Die (1)/(2)-Rohgemische werden auf den in ¹¹ beschriebenen oder auf Merck-Lobar-Säulen chromatographiert (UV-Detektion, Eluens: Petroether(tief)/Ethylacetat im nach DC optimalen Verhältnis). Alternativ kann unter DC-Kontrolle des Trennerfolgs (in allen Fällen weit getrennte Flecken) fraktionierend kristallisiert werden.

Amidspaltung: Zur Gewinnung von (3) wird die gut gerührte Mischung von 1 mol diastereomer reinem (1) oder (2) und 21 l 1 N H₂SO₄ in Dioxan/Wasser (1:1) während 16 h auf 80–90°C erhitzt. Die extraktive Aufarbeitung mit Dichlormethan ergibt (3) im Neutralteil. Zur Gewinnung von (5) wird analog verfahren, aber im allgemeinen bis 3 N H₂SO₄ verwendet und zum Sieden erhitzt. Der Umsatz wird, da die Reaktionsgeschwindigkeit stark mit der Acylgruppe variiert (wenige min bis mehrere h Reaktionszeit), durch DC kontrolliert. Zur Rückgewinnung (ca. 90%) von (4a) werden die sauren wäßrigen Phasen der extraktiven Aufarbeitung auf pH=9–10 gebracht und 6 mal mit n-Butanol/Ethylacetat/Heptan (2:1:0.02) extrahiert; die organische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen und ungetrocknet eingedampft.

Eingegangen am 25. Oktober 1978 [Z 122b]

- [1] G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, W. Schühle, M. S. K. Youssef, Angew. Chem. 91, 64 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 1 (1979), zit. Lit.
 [2] L. Zürn, Justus Liebig's Ann. Chem. 631, 56 (1960).
 [3] A. P. Phillips, R. Baltzly, J. Am. Chem. Soc. 69, 200 (1947).

[4] Unter den von uns getesteten Handelsprodukten zeichnet sich das der Fa. Sigma durch hohe chemische und Enantiomerenreinheit aus; E.R.=99.2%, bestimmt durch HPLC nach G. Helmchen, W. Strubert, Chromatographia 7, 713 (1974).

[5] Bei den Verbindungen ohne Arylgruppe ist refraktometrische Detektion erforderlich.

[6] H. C. Openshaw, N. Whittaker, J. Chem. Soc. C 1969, 89.

[7] Enantiomer >99.9% reines (-)-(4b) erhält man aus Handelsprodukten (96–99%) durch einmaliges Ausfällen des Salzes mit D-Weinsäure.

[8] Dieses Vorgehen ist eine neue Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit 2- und 3-substituierter Butyrolactone (vermutlich auch Valerolactone); andere Methoden siehe G. Saucy, R. Borer, D. P. Trullinger, J. B. Jones, K. P. Lok, J. Org. Chem. 42, 3206 (1977), zit. Lit.

[9] G. Helmchen, G. Nill, Angew. Chem. 91, 66 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, Nr. 1 (1979).

Gezielte präparative Trennung enantiomerer Amine via Flüssigkeitschromatographie diastereomerer 4-Hydroxybutyramide^[**]

Von Günter Helmchen und Günter Nill^[*]

Wir berichteten, daß sich racemische 2-substituierte Butyrolactone (1), R ≠ Aryl, sehr leicht gezielt in Enantiomere zerlegen lassen, indem man sie mit einem enantiomer reinen Amin (2) zu diastereomeren 4-Hydroxybutyramiden umsetzt, diese Verbindungen flüssigkeitschromatographisch trennt und unter milden sauren Bedingungen in Lacton und Amin zurücksplaltet^[1]. In Anbetracht der praktischen Bedeutung optisch aktiver Amine (2) ist die Umkehrung des Verfahrens, die Trennung enantiomerer Amine durch Umsetzung mit einem enantiomer reinen Lacton (1), von großem Interesse. Jedoch scheiterte die Realisierung dieser Konzeption zunächst an der Tatsache, daß enantiomer reine 2-Alkylbutyrolactone [untersucht an den Fällen: (1), R = CH₂C₆H₅ und n-Butyl] unter dem Einfluß der für die Umsetzung mit Aminen erforderlichen Katalysatoren (z. B. 2-Hydroxypyridin) partiell racemisieren.

[*] Dr. G. Helmchen, Dipl.-Chem. G. Nill
 Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
 Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Gezielte Trennung von Enantiomeren via Flüssigkeitschromatographie diastereomerer Derivate, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (Projekt He 880/6). – 5. Mitteilung: [1b].