

Fig. 2. Enantiomerentrennung von Menthon 5, Menthol 3 und Isomenthon 6 an Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutyryl-(1R)-campherat] (0.08 M in Methylsilicon OV 101) bei 133 °C; Trägergas: 1.0 bar N<sub>2</sub>; Duranglaskapillare 37 m × 0.25 mm.

aus komplexen Naturstoffgemischen möglich<sup>[4]</sup>. Die Enantiomerentrennung flüchtiger chiraler Alkohole und Ketone durch Komplexierungs-Gaschromatographie ist der kürzlich beschriebenen Trennung als Urethan-, Acyl- oder Oximderivate<sup>[5]</sup> überlegen, da die Nachteile der Derivatisierung (Probenvorbereitung, unvollständige Umsetzung, Auftreten von Neben-, Isomerisierungs- und Racemisierungsprodukten) umgangen werden.

Eingegangen am 18. Mai 1983 [Z 388]

Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:  
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1130-1137

- [1] g) Vgl. dazu V. Schurig, W. Bürkle, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7573 und zit. Lit.
- [3] a) D. A. Cronin, *J. Chromatogr.* 97 (1974) 263; b) G. Schomburg, J. Husmann, F. Weeke, *Chromatographia* 10 (1977) 580.
- [4] V. Schurig, R. Weber, D. Klimetzek, U. Kohlme, K. Mori, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 602; V. Schurig, R. Weber, G. J. Nicholson, A. C. Oehlschlager, H. Pierce Jr., A. M. Pierce, J. H. Borden, L. C. Ryker, *ibid.* 70 (1983) 92; R. Weber, V. Schurig, F. Jöttner, unveröffentlicht.
- [5] W. A. König, W. Francke, I. Benecke, *J. Chromatogr.* 239 (1982) 227; W. A. König, I. Benecke, K. Ernst, *ibid.* 253 (1982) 267.

### Quantitative Trennung der deuterierten Tetrahydrofurane $C_4H_{4(\beta)}H_{4-n(\alpha)}D_{n(\alpha)}O$ durch Komplexierungs-Gaschromatographie an einem Cobalt(II)-Komplex\*\*

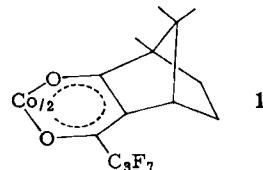
Von Volker Schurig\* und Dorothee Wistuba

Die Komplexierungs-Gaschromatographie<sup>[1]</sup> nutzt die schnelle und reversible Koordinationswechselwirkung zwischen mobilem Substrat und stationärem Metallkomplex

zur Lösung besonders schwieriger analytischer Trennprobleme. Während bisher die Enantiomerentrennung chiraler Donormoleküle mit koordinationsfähigen Heteroatomen (O, S, N) im Vordergrund des Interesses stand<sup>[1b]</sup>, untersuchen wir nunmehr die Leistungsfähigkeit der Methode bei der quantitativen Trennung von Protio/Deutero-Isothenen mit der Massendifferenz 1 für Lewis-Basen.

Selektive Trennungen von Isotopomeren durch Komplexierungs-Gaschromatographie sind bisher nur für deuterierte Alkene (z. B.  $C_2H_{4-n}D_n$ ) an  $AgNO_3$ /Ethylen glykol<sup>[2a]</sup> und an  $(CO)_2Rh(3\text{-trifluoracetylcampherat})/\text{Squalan}$ <sup>[2b]</sup> bekannt. Über einen geringfügigen Unterschied der Retentionszeiten für 2-Butanol und (2-D)-2-Butanol bei Gaschromatographie an  $Eu(fod)_3/\text{Squalan}$  wurde ebenfalls berichtet<sup>[2c]</sup>. Eine entscheidende Voraussetzung für die vollständige und schnelle Trennung von Isotopomeren, die sich nur um eine Masseneinheit unterscheiden, ist die Weiterentwicklung der Komplexierungs-Gaschromatographie unter Verwendung hochauflösender Glas- oder Quarzkapillartechnik mit Belegungsgüten von ca. 95%<sup>[3]</sup>.

Wie Fig. 1 illustriert, gelang uns die erste Isotopomeren-trennung deuterierter cyclischer Ether bei vollständiger Grundlinienseparation aller fünf Isomere des Tetrahydrofurans (THF)  $C_4H_{4(\beta)}H_{4-n(\alpha)}D_{n(\alpha)}O$ <sup>[4]</sup> durch Komplexierungs-Glaskapillarchromatographie an Cobalt(II)-bis(3-heptafluorbutyrylcampherat) 1 in weniger als 30 min bei 70 °C. Die Trennfaktoren  $\alpha$  sind logarithmisch additiv ( $\alpha(70^\circ\text{C}) = (1.03)^n$ ,  $n$  = Zahl der Deuteriumatome,  $\alpha = t_D/t_H$ ,  $t$  = Nettoretentionszeit). Die Trennung beruht auf einem beträchtlichen „inversen“ ( $K_D > K_H$ ) sekundären Isotopeneffekt, dessen thermodynamische Parameter für  $(D_0)$ -THF und  $(\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'-D_4)$ -THF an 1 (0.1 M in Squalan) zu  $\Delta_{D,H}\Delta H^\circ = -0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  und  $\Delta_{D,H}\Delta S^\circ = -0.4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  zwischen 50 und 80 °C bestimmt<sup>[1a]</sup> wurden und der mit der Distanz zum koordinierenden Sauerstoffatom rasch abnimmt (keine Trennung von  $(D_8)$ -THF und  $(\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'-D_4)$ -THF).



Die Wahl von Cobalt als Zentralatom in 1 erwies sich als optimal, da der entsprechende Nickelkomplex eine zu starke und der Mangankomplex eine zu schwache Koordinationswechselwirkung  $K$  mit cyclischen Ethern eingeht<sup>[5]</sup>. Von  $(2,5-D_2)$ -THF gibt es drei Konfigurationsisomere. Bis-

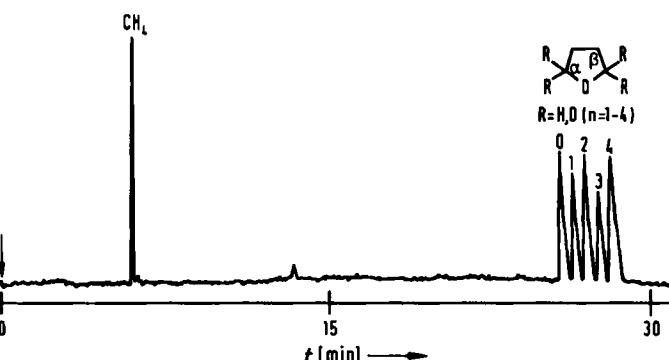


Fig. 1. Komplexierungs-Gaschromatogramm  $\alpha$ -deuterierter Tetrahydrofurane (0.1 M 1 in Methylsilicon OV 101, deaktivierte [3] Glaskapillare 60 m × 0.25 mm, 70 °C; Trägergas: 1.9 bar N<sub>2</sub>; Split 1:50). Elutionsreihenfolge:  $(D_0)$ -THF,  $(\alpha-D_1)$ -THF,  $(D_2)$ -THF (alle Isomere),  $(\alpha,\alpha,\alpha'-D_3)$ -THF,  $(\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'-D_4)$ -THF (die Peakbezeichnung entspricht der Anzahl der Deuteriumatome in  $\alpha$ -Position). Peakzuordnung mittels GC-MS (Varian MAT 112 S).

her wurde weder eine Spaltung des *meso/rac*-Diastereomerenpaars noch eine Enantiomerentrennung der *rac*-Form am enantiomerenreinen Cobaltkomplex (1*R*)-1 beobachtet (vgl. Fig. 1, Peak 2).

Ähnliche „inverse“ sekundäre Isotopeneffekte fanden wir auch bei der Komplexierung  $\alpha$ -deuterierter Tetrahydropyrane und deuterierter Dioxane an 1. Eine Verdopplung der Trennfaktoren ist für tritierte Substrate zu erwarten. Aus den vorliegenden Befunden geht hervor, daß die Einführung der chemischen Selektivität in den chromatographischen Trennprozeß ein nützlicher Parameter zur Erzielung hoher Trennleistungen ist.

Eingegangen am 4. März 1983 [Z 302]  
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

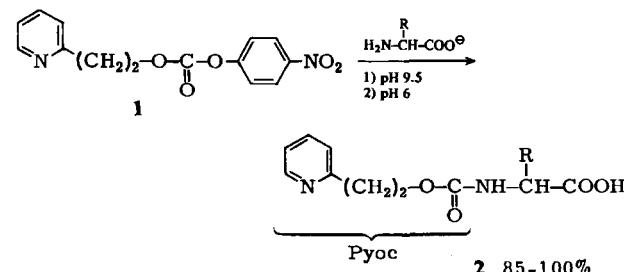
- [1] a) V. Schurig, *Chromatographia* 13 (1980) 263, zit. Lit.; b) V. Schurig, W. Bürkle, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7573.  
 [2] a) J. G. Atkinson, A. A. Russell, R. S. Stuart, *Can. J. Chem.* 45 (1967) 1963, zit. Lit.; b) V. Schurig, *Angew. Chem.* 88 (1976) 336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 304; c) J. J. Books, R. E. Sievers, *J. Chromatogr. Sci.* 11 (1973) 303.  
 [3] V. Schurig, R. Weber, *Angew. Chem.* 95 (1983) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 10.  
 [4] Die isotopenmarkierten Tetrahydrofurane wurden via säurekatalysierten Ringschluß deuterierter 1,4-Butandiole, die durch Reduktion der entsprechenden Carbonylverbindung mit  $\text{LiAlD}_4$  oder einem  $\text{LiAlD}_4/\text{LiAlH}_4$ -Gemisch gewonnen werden, synthetisiert (E. R. Bissell, M. Finger, *J. Org. Chem.* 24 (1959) 1259). Charakterisiert wurden die Verbindungen durch Massenspektrometrie.  
 [5] V. Schurig, R. C. Chang, A. Zlatkis, B. Feibush, *J. Chromatogr.* 99 (1974) 147.

## Der 2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl-(Pyoc-)Rest – eine säure- und basestabile, hydrophile Schutzgruppe für die Aminofunktion bei der Peptidsynthese\*\*

Von Horst Kunz\* und Regina Barthels

Professor Theodor Wieland zum 70. Geburtstag gewidmet

Auf der Suche nach polarophilen, sicher handhabbaren und dennoch leicht abzulösenden Amino-Schutzgruppen für die Peptid- und Glycopeptidsynthese<sup>[1]</sup> fanden wir die 2-(2-Pyridyl)ethoxycarbonyl(Pyoc)-Gruppe. Zu ihrer Einführung setzt man am günstigsten das Hydrochlorid des 2-(2-Pyridyl)ethyl-*p*-nitrophenyl-carbonats 1, das aus 2-(2-Pyridyl)ethanol und Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester einfach zu gewinnen ist, mit den Aminosäuren in Acetonitril/Wasser 1:1 bei pH 9.5 um. Man isoliert die Pyoc-Aminosäuren 2<sup>[2]</sup> in guten Ausbeuten, indem man das Nitrophenol bei pH 6 mit Ether extrahiert und die wäßrigen Lösungen eindampft. Die hydrophoberen Verbindungen Pyoc-Leucin und Pyoc-Phenylalanin, aber auch Pyoc-Alanin, werden vom Natriumchlorid durch Umkristallisieren

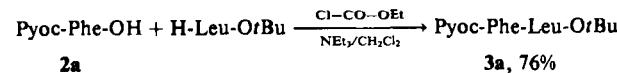


[\*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. R. Barthels  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Postfach 3980, D-6500 Mainz

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

aus Aceton, die hydrophileren, wie Pyoc-Serin, durch Umkristallisieren der Hydrochloride aus Isopropylalkohol getrennt.

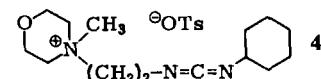
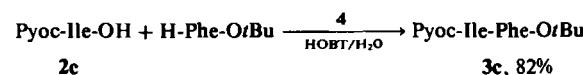
Peptidsynthesen mit Pyoc-Aminosäuren 2 gelingen nach dem Mischanhydrid-Verfahren<sup>[3]</sup> in Dichlormethan. Dazu versetzt man z. B. 2a und Triethylamin bei  $-15^{\circ}\text{C}$  mit äquivalenten Mengen Chlorameisensäureethylester und tropft nach 2 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  wiederum bei  $-15^{\circ}\text{C}$  den Aminosäure-*tert*-butylester zu. Die Pyoc-Dipeptidester wie 3a werden durch Chromatographie an Silicagel (Chloroform/Methanol 12:1) gereinigt.



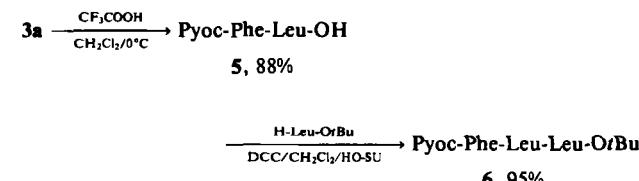
Ebenso geeignet zur Herstellung der Pyoc-Dipeptidester 3 ist das modifizierte Carbodiimid-Verfahren<sup>[4]</sup> mit *N*-Hydroxysuccinimid (HO-SU). Nach Abfiltrieren des Dicyclohexylharnstoffs werden Reste davon und unumgesetzte Aminosäureester an Silicagel chromatographisch abgetrennt.



Die gut wasserlöslichen Pyoc-Aminosäuren 2 ermöglichen eine effektive Peptidsynthese in Wasser; als Reagens dient das lösliche Carbodiimid 4 in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT)<sup>[5]</sup>. Chromatographie an Silicagel ergibt die Dipeptidester 3 in guten Ausbeuten.



Die Pyoc-Gruppe vereinigt die Vorteile der Wasserlöslichkeit mit denen der Base- und Säurestabilität. Die *tert*-Butylester-Spaltung, z. B. von 3a mit Trifluoressigsäure im Überschuß in Dichlormethan liefert (nach Neutralisation) glatt die zwitterionischen Pyoc-Dipeptide wie 5. Mit weiterem Aminosäure-*tert*-butylester können sie (z. B. nach<sup>[4]</sup>) zu Tripeptiden wie 6 umgesetzt werden.



Zur Abspaltung wird die „Sicherheitsform“ der Schutzgruppe mit Methyljodid in Acetonitril bei Raumtemperatur in die Pyridiniumform umgewandelt, die in einer mild basisch bewirkten E1cB-Reaktion unter Freigabe der geschützten Aminofunktion zerlegt werden kann (Beispiel: 6  $\rightarrow$  7  $\rightarrow$  8).

Die zunächst unempfindliche, leicht zu handhabende, polarophile Schutzgruppe läßt sich also nach dieser Modifi-