

1, 13249-60-0; **1a**, 4588-18-5; **1b**, 5698-48-6; **2**, 67964-36-7; **2a**, 89794-39-8; **2b**, 137040-96-1; **3**, 137040-91-6; **3a**, 37156-89-1; **4**, 137040-92-7; **4a**, 137040-95-0; **5**, 137040-93-8; **5a**, 58143-70-7; Me_4FeLi_2 , 42582-70-7; Me_4MnLi_2 , 62358-47-8; $n\text{Bu}_4\text{MnLi}_2$, 137040-94-9.

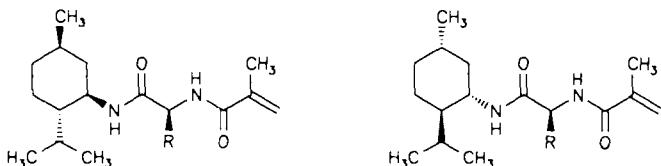
- [1] T. Kauffmann, T. Möller, H. Rennefeld, S. Welke, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* 97 (1985) 351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 348.
 [2] T. Kauffmann, K. Abel, W. Bonrath, M. Kolb, T. Möller, C. Pahde, S. Raedeker, M. Robert, M. Wensing, B. Wichmann, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5351.
 [3] T. Kauffmann in H. Werner, G. Erker (Hrsg.): *Organometallics in Organic Synthesis*, 2, Springer, Berlin 1989, S. 161.
 [4] T. Kauffmann in U. Schubert (Hrsg.): *Advances in Metal Carbene Chemistry*, Kluwer, Dordrecht 1989, S. 359.
 [5] D. Schlosser, *Dissertation*, Universität Münster 1991.
 [6] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, K.-U. Voß, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 507.
 [7] T. Kauffmann, G. Hopp, B. Laarmann, D. Stegemann, D. Wingbermühle, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 514.
 [8] D. Stach, *Dissertation*, Universität Münster 1991.
 [9] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem.* 94 (1982) 133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 135.
 [10] B. Capon, S. P. McManus: *Neighboring Group Participation*, Vol. 1, Plenum, New York 1976.
 [11] S. Winstein, C. R. Lindegren, H. Marshall, L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 147.
 [12] T. Kauffmann, D. Stach, unveröffentlicht.

Neue chirale stationäre Polyamid-Phasen für die chromatographische Enantiomerentrennung

Von Dieter Arlt, Bruno Bömer, Rolf Grosser und Walter Lange *

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei vielen Wirkstoffen ist man heute daran interessiert, sie in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Chirale stationäre Phasen (CSP) können nicht nur eine zuverlässige Enantiomeranalytik gewährleisten, sondern auch die rasche Verfügbarkeit beider Enantiomere eines Wirkstoffracemats zu einem sehr frühen Zeitpunkt des biologischen Screenings ermöglichen. Voraussetzung dafür sind natürlich CSP, an denen präparative Trennungen bei vertretbarem Aufwand möglich sind. Hierfür haben sich bisher nur wenige Typen von CSP bewährt. Neben Cellulosetriacetat und -tribenzoat^[1-3] und den neueren Celluloseurethanen^[4] sind dies *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)aminosäure-Phasen^[5] und Polyamid-Phasen aus optisch aktiven *N*-(Meth)acryloyl-Monomeren^[6-8]. Wir berichten hier über neue, hochselektive Polyamid-Phasen aus den optisch aktiven Aminosäureamiden **1** und **2** für die chromatographische Enantiomerentrennung.



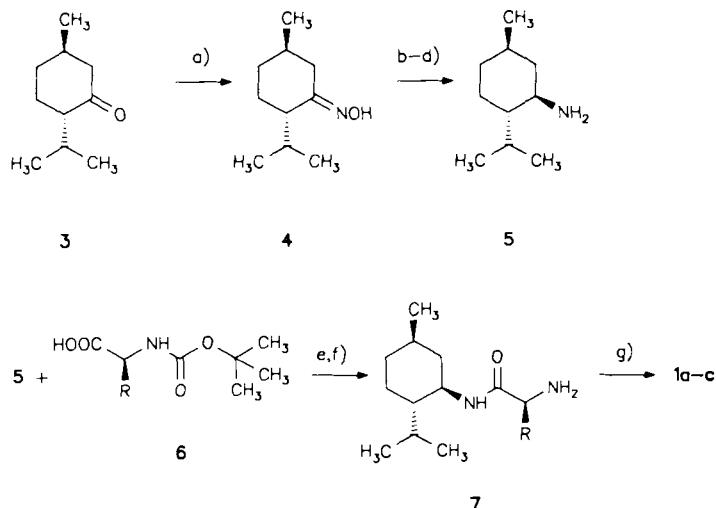
1a-c
a, $\text{R}=\text{CH}_3$; **b**, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **c**, $\text{R}=(\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$

[*] Dr. W. Lange, Prof. Dr. D. Arlt, Dr. B. Bömer, Dr. R. Grosser
 Bayer AG
 Zentrale Forschung und Entwicklung, ZF-FGF; Gebäude Q18
 W-5090 Leverkusen

Gute Trennergebnisse mit Poly(meth)acrylamiden ließen erwarten, daß neue Polyamid-Adsorbentien die Möglichkeiten der direkten Enantiomerentrennung ohne vorhergehende Derivatisierung verbessern würden. Es sollten zudem nicht nur analytisch einsetzbare HPLC-Phasen^[9, 10], sondern auch vernetzte Perlpolymerisate für präparative Trennungen zugänglich sein^[6-8]. Poly-(*N*-acryloyl-(*S*)-phenylalaninethylester)^[7] zeigt für einige Racemate gute Enantioselektivitäten^[6, 11], insbesondere für polarere Wirkstoffe sind jedoch breiter anwendbare CSP mit höherer Enantioselektivität wünschenswert.

Dazu schien es uns erstens notwendig, durch den Einbau einer weiteren Amid-Funktion und eines sterisch anspruchsvollen Rests die konformative Beweglichkeit des Monomermoleküls stark einzuschränken. Dies reduziert die Zahl energetisch gleichwertiger Konformere mit möglicherweise gegensätzlicher Enantioselektivität. Zweitens sollte die Verwendung eines starren, sterisch anspruchsvollen und zusätzlich chiralen Rests prinzipiell eine weitere Steigerung der Enantioselektivität durch doppelte Stereodifferenzierung ermöglichen.

Unsere neuen CSP enthalten einen Aminosäure-Baustein, der eine rationelle Synthese und die Umsetzung der genannten Kriterien ermöglicht. Über eine Peptid-Bindung ist die höhere Starrheit in der unmittelbaren Umgebung des Stereozentrums der Aminosäure gewährleistet. Als rigiden, sterisch anspruchsvollen und zusätzlich chiralen Rest wählten wir das bei uns bewährte optisch aktive Menthylamin, das in beiden enantiomeren Formen aus (-)-Menthon **3** bzw. (+)-Menthol verfügbar ist. (-)-Menthon **3** läßt sich mit wäßriger Hydroxylamin-Lösung in Gegenwart geringer Mengen eines Emulgators bei Raumtemperatur in das (-)-Menthonoxim **4** überführen (Schema 1). Die hochdiastereoselektive

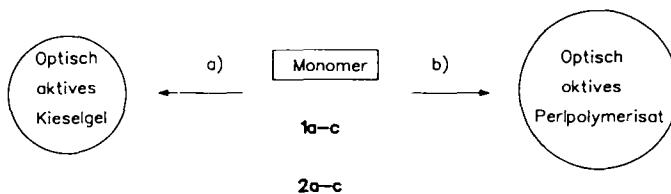


Schema 1. Synthese optisch aktiver Monomere für CSP. a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Na_2CO_3 , Natriumlaurylsulfat (15proz. in H_2O , katalytische Mengen), H_2O , Raumtemperatur (RT), 48 h; 95%; b) Na , EtOH , Rückfluß; c) Wasserdampfdestillation, konz. HCl ; d) NaOH , H_2O , 0 °C, 1 h; 75% für b-d; e) NEt_3 , ClCOOEt , THF , -15 °C bis RT, 30 min; 85-95%; f) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , 0 °C bis RT, 2 h, NaOH ; 90-95%; g) Methacryloylchlorid, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C bis RT, 1 h; 75-85%.

Reduktion des Oxims gelingt auch im kg-Maßstab leicht nach den Bedingungen von Wallach^[12] mit Natrium in Ethanol. Durch Umkristallisation des Hydrochlorids gelangt man zu > 98% epimerenreinem (-)-Menthylamin **5**. Die Verknüpfung mit einer optisch aktiven, z. B. durch einen *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-Rest geschützten Aminosäure **6** gelingt

nach der in der Peptid-Chemie üblichen Aktivierung der Carboxy-Funktion. Nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan gelangt man mit Methacryloylchlorid in Gegenwart von Triethylamin zu den Endprodukten **1**. Analoge Umsetzungen ausgehend von (+)-Menthol liefern die Monomere **2**. Die Diamide **1a-c** und **2a-c** lassen sich durch Umkristallisation in einer Diastereomerenreinheit von > 99:1 erhalten^[13].

Aus den optisch aktiven *N*-Methacryloylverbindungen können analytische HPLC-Phasen durch kovalente Bindung an modifiziertes Kieselgel unter den Bedingungen einer radikalischen Polymerisation hergestellt werden (Schema 2).



Schema 2. Herstellung chiraler stationärer Phasen. a) Vinylsilica 5 μ m: Monomer = 1:1, AIBN (isobutyronitril) (AIBN, katalytische Mengen), Toluol, 80 °C, 45 min oder Chloroform, Rückfluß, 2 h; 10–15 % Polymerbelegung; b) Monomer, 10–15 % Ethylenglycoldimethacrylat, Chloroform, AIBN (katalytische Mengen), Polyvinylalkohol, Wasser, 55 °C, 14 h; 75–93 % Perlen der Korngröße 20–80 μ m.

Als Basis kann ein methacrylatmodifiziertes Diol-Kieselgel^[9, 10, 14] oder besser Vinylsilica^[15, 16] dienen. Die so hergestellten CSP sind druckunempfindlich, chemisch außerordentlich inert und ohne Einschränkungen unter beliebigen Elutionsbedingungen zu betreiben. Durch Perlpolymerisa-

tion in Gegenwart eines Vernetzers wie Ethylenglycoldimethacrylat können aus den Methacrylamiden CSP für präparative Anwendungen erhalten werden^[7, 8, 13]. Diese Perlpolymerate sind unter Niederdruckbedingungen betreibbare Gele, die wegen ihrer höheren Beladbarkeit und des geringeren Lösungsmittelbedarfs den HPLC-Phasen bei präparativen Trennungen eindeutig überlegen sind. Beispielsweise lassen sich 0.4 g **9** an 32 g Perlpolymerat aus **2b** in einem Lauf vollständig in die Enantiomere trennen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Trennungen mehrerer Racemate an den neuen CSP. Es ist bemerkenswert, daß solche hohen Enantioselektivitäten ohne Arenwechselwirkungen erzielt werden! Dies gilt als Indiz dafür, daß die zu Beginn genannten Kriterien für die Enantiomerendiskriminierung Gültigkeit haben.

Tabelle 1. Enantioselektivitätswerte α [a] für die Racemate **8–13** [b] an CSP [c] aus den Monomeren **1a–c**, **2a–c** und (–)-Menthylacrylamid [17].

CSP aus Monomer	Amino-säure	Menthyl-rest	8	9	10	11	12	13
1a	(S)-Ala	(–)	2.62	2.05	—	3.13	—	1.98
2a	(S)-Ala	(+)	1.34	1.56	1.29	—	—	—
1b	(S)-Leu	(–)	4.05	2.27	—	11.40	—	2.91
2b	(S)-Leu	(+)	1.68	2.34	1.14	6.12 [d]	1.11	2.60
1c	(S)-Ile	(–)	1.37	4.00	—	5.77	—	2.28
2c	(S)-Ile	(+)	2.60	3.31	1.18	3.56	1.26	1.89
(–)-Menthylacrylamid	(–)		1.43	—	—	—	—	1.83

[a] $\alpha = (k'_{(2)})(k'_{(1)})^{-1}$, $k'_{(1,2)} = (t_{(1,2)} - t_0)(t_0)^{-1}$, t_0 = Totzeit. [b] Eluenten waren *n*-Heptan/THF-Mischungen im Verhältnis 1:2 für **8** und **9**, 3:2 für **10–12** und 1:1 für **13**, so daß sich ein k'_1 -Wert zwischen 0.5 und 4 ergibt. [c] 10–15 % optisch aktives Polymer auf Vinylsilica (5 μ m) [16]. Säulen: 25 \times 0.46 cm; Fluß: 1 mL min^{-1} ; $T = 20$ °C. [d] Fluß: 2 mL min^{-1} .

Der Einfluß des zusätzlich zum Stereozentrum der Aminosäure vorhandenen optisch aktiven Menthylrests wird in einigen Fällen durch wesentlich bessere Trennungen deutlich. So trennen alle angeführten CSP aus den (S)-(+)–Diastereomeren **2a–c** Ketoprofen **10** in die Enantiomere, während dies an den zuvor untersuchten (S)-(–)-Kombinationen **1a–c** sowie an der CSP aus (–)-Menthylacrylamid nicht gelingt. Für das Biphenyl-Derivat **11** (Abb. 1) gilt um-

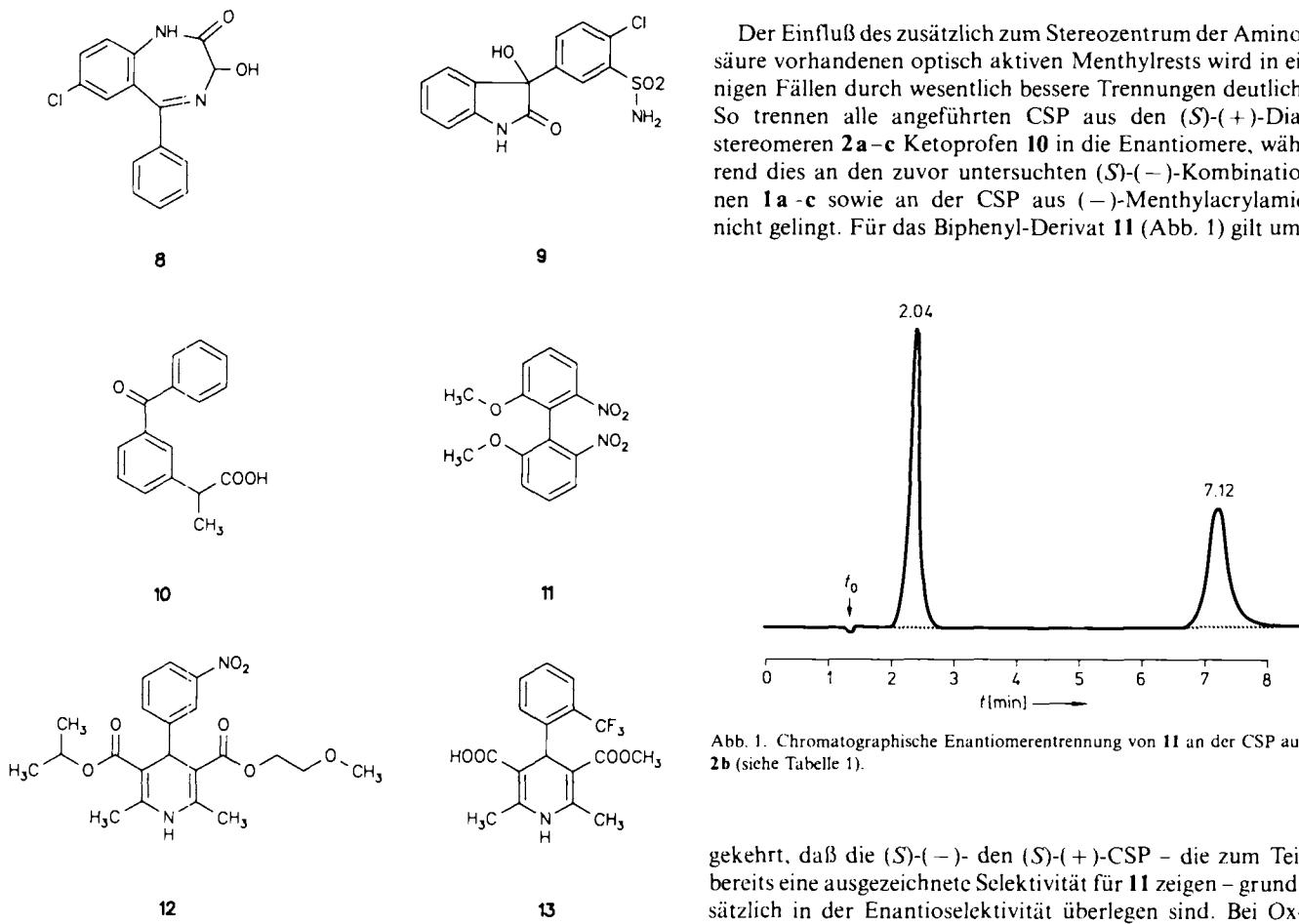


Abb. 1. Chromatographische Enantiomerentrennung von **11** an der CSP aus **2b** (siehe Tabelle 1).

gekehrt, daß die (S)-(–)- den (S)-(+)-CSP – die zum Teil bereits eine ausgezeichnete Selektivität für **11** zeigen – grundsätzlich in der Enantioselektivität überlegen sind. Bei Ox-

azepam **8** und Chlorthalidon **9** sind solche Gesetzmäßigkeiten nicht zu erkennen, doch zeigt mindestens eines der Diastereomere eine deutlich höhere Selektivität bei diesen Racematen als das einfache Polymer aus (–)-Menthylacrylamid. Überraschend ist die Trennung der Nimodipin-Enantiomere

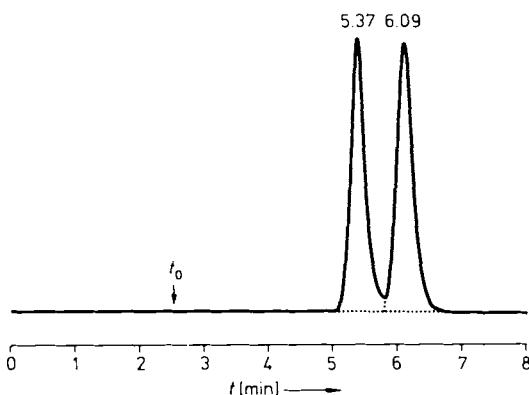


Abb. 2. Chromatographische Enantiomerentrennung von **12** an der CSP aus **2c** (siehe Tabelle 1).

12 (Abb. 2) an den CSP aus den (*S*)-(+)-Diastereomeren mit einem größeren Aminosäurealkylrest (**2b** und **2c**), da in **12** eine gute wasserstoffbrückenbildende Funktion in der Nähe des Stereozentrums fehlt.

Eingegangen am 13. Juni 1991 [Z. 4704]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

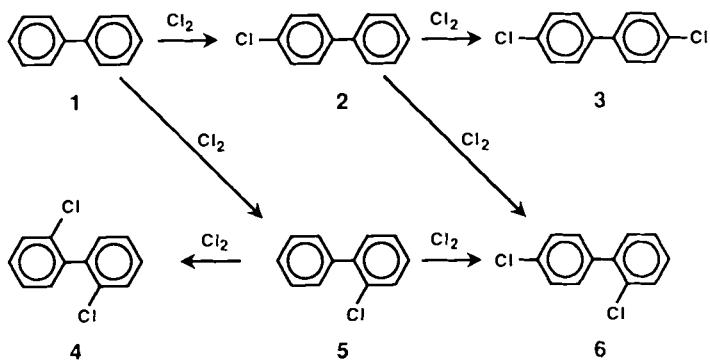
- [1] G. Hesse, R. Hagel, *Chromatographia* 6 (1973) 277–280.
- [2] A. Mannschreck, H. Koller, R. Wernicke, *Kontakte (Darmstadt)* 1985, 40–48.
- [3] E. Francotte, R. M. Wolf, *Chirality* 3 (1991) 43–55.
- [4] Überblick: Y. Okamoto, R. Aburatani, *Polym. News* 14 (1989) 295–301.
- [5] Überblick: W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* 89 (1989) 347–362.
- [6] Überblick: G. Blaschke, *Chromatogr. Sci.* 40 (1988) 179–198.
- [7] a) G. Blaschke, A. Schwanghart, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1967–1975; b) Vertrieb als analytische HPLC-Phase unter Chiraspher® durch E. Merck, Darmstadt.
- [8] U. Schwartz, R. Grosser, K. E. Piejko, B. Bömer, D. Arlt, EP-B 218099 (1987), Bayer AG.
- [9] G. Blaschke, W. Bröker, W. Fraenkel, *Angew. Chem.* 98 (1986) 808–810; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 830–831.
- [10] B. Bömer, R. Grosser, U. Schwartz, D. Arlt, K. E. Piejko, EP-B 282770 (1988), Bayer AG.
- [11] a) D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1303–1318; b) U. Gerlach, T. Haubenreich, S. Hüning, N. Klauzner, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 103–104; c) A. Hallberg, R. Isaksson, A. R. Martin, J. Sandström, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4387–4392.
- [12] O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 276 (1893), 296–327.
- [13] Herstellungsbeispiele: W. Lange, B. Bömer, R. Grosser, D. Arlt, EP-A 379917 (1990), Bayer AG.
- [14] Geeignete sind z. B. LiChrosorb®-DIOL 5 µm von E. Merck, Darmstadt, und Nucleosil®-OH 5 µm von Macherey und Nagel, Düren. Arbeitsvorschrift siehe beispielsweise [9, 13].
- [15] H. Engelhardt, H. Löw, W. Eberhardt, M. Mauß, *Chromatographia* 27 (1989) 535–543.
- [16] Wir danken den Herren Prof. Dr. H. Engelhardt, Dr. H. Löw und Dipl.-Chem. W. Götzinger, Universität Saarbrücken, für Diskussionen und die Überlassung von Vinylsilicium.
- [17] Herstellung von Vinylsilicium: 10 g bei 120 °C im Hochvakuum getrocknetes Kieselgel (Si 100, 5 µm) suspendierte man in 100 mL Toluol, versetzte mit 7 g Trichlorvinylsilan und erhitzte zum Siedepunkt. Nach Zugabe von 12.4 g Triethylamin in 30 mL Toluol rührte man 16 h bei 110 °C. Nach dem Waschen mit Toluol, Methanol und Dichlormethan trocknete man das Vinylsilicium bei 70 °C im Hochvakuum. Ausbeute: 10.6 g; C-H-Analyse: 3% C, 0.8% H. Herstellung der CSP: 3 g Monomer, 3 g Vinylsilicium und 60 mg AIBN wurden mit 15 mL Chloroform unter Stickstoff 2 h bei 65 °C gerüttelt. Man saugte ab, wusch sukzessiv mit Chloroform, Dimethylformamid und 2-Propanol und trocknete bei 25 °C im Hochvakuum. Ausbeute: 3.1–3.2 g, Polymerbelegung: 10–15%.

Selektive *para*-Chlorierung von Biphenyl in L-Zeolithen**

Von Artur Botta*, Hans-Josef Buysch und Lothar Puppe

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

4,4'-Dichlorbiphenyl **3** gilt als interessantes Vorprodukt für Hochleistungspolymeren^[1, 2]; eine einfache, direkte Synthese dieser Verbindung als Basis für eine technische Produktion stand bisher jedoch noch aus^[3, 4]. Herkömmliche Chlorierungsmethoden mit Lewis-Säuren als Katalysatoren führen bei Biphenyl **1** zu Gemischen, die hauptsächlich die *o*- und *p*-Chlorisomere **2**, **4**–**6** enthalten (Schema 1) und aus denen das nur in geringen Mengen vorhandene Zielprodukt **3** aufwendig rein isoliert werden muß^[1]. Bis zu ihrem kürzlichen Verbot wurden daher nur die polychlorierten Biphenyle (PCB) als Isolier- und Hydrauliköle technisch genutzt.



Schema 1. Produkte der Chlorierung von Biphenyl **1**.

Für die angestrebte 4,4'-Dichlorierung von Biphenyl sollten bestimmte Zeolithe aufgrund ihrer formselektiven^[5] Eigenschaften als Katalysatoren besonders geeignet sein. Einige Zeolithtypen verschieben bei der Chlorierung von substituierten Benzolen wie Toluol und Chlorbenzol mit unterschiedlichen Chlorierungsmitteln das Isomerenverhältnis gegenüber dem der Fe-Katalyse mehr^[6] oder weniger deutlich^[7] zugunsten der *p*-Substitution. Insbesondere gilt dies für den Zeolith L (Strukturtyp LTL)^[8]. Zeolithkatalysierte Chlorierungen von **1** waren bisher nicht beschrieben.

In der Schmelze durchgeführte Chlorierungen von **1** zeigten mit sauren sowie mit metallausgetauschten Zeolithen unterschiedlicher Struktur und Porenweite (Auswahl in Tabelle 1) bei Umsätzen um 100 % bezogen auf **1** eine höhere *p*-Selektivität als FeCl₃ oder saure Schichtsilicate (z. B. Tonsil K 10%). Selektivitäten über 60 % bezüglich **3** erzielten wir mit Zeolith L. Dabei spielt die Art des Kations eine entscheidende Rolle, wie der Vergleich von K-L mit H-L zeigt (Tabelle 1)^[9].

Aus den Ergebnissen der Chlorierungen von **1** in Gegenwart von Zeolithen unterschiedlicher Strukturen, vor allem von Zeolith L mit verschiedenen Kationen, kann man schließen, daß bei der zeolithkatalysierten Chlorierung aromatischer Kohlenwasserstoffe ein neuer Selektivitätstypus vorliegt. Die Vorstellung zur geometriebezogenen „Form-

[*] Dr. A. Botta, Dr. H.-J. Buysch
Bayer AG, ZF-FGF, R 79
W-4150 Krefeld 11
Dr. L. Puppe
Bayer AG, PK-F, R 20
W-5090 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert.