

merksamkeit entgegengebracht; es besteht jedoch ein Mangel an geeigneten Modellmembranen für die Aggregation, ein Umstand, der einem Verständnis dieses Vorgangs lange Zeit im Wege gestanden haben könnte. Die hier vorgestellten einkettigen Systeme und ihre durch fluorierte Ketten induzierten außergewöhnlichen Aggregationseigenschaften können dabei helfen, einen Einblick in die Wechselwirkungen zwischen amphiphilen Oberflächen zu erhalten.

Eingegangen am 30. November 1992 [Z 5713]

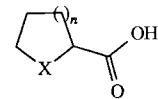
- [1] H. Eibl, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 247–262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 257–271.
- [2] T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3860–3861.
- [3] H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 117–162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 113–158.
- [4] T. Kunitake, Y. Okahata, M. Shimomura, S. Yasunami, K. Takarabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5401–5413.
- [5] J. A. Bouwstra, H. E. J. Hofland, G. S. Gooris, H. E. Jundgiger in *Emulsions – A Fundamental and Practical Approach* (Hrsg. J. Sjöblom), Kluwer, Dordrecht, **1992**, S. 227–238.
- [6] H. Fukuda, K. Kawata, H. Okuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1635–1637.
- [7] W. R. Hargreaves, D. W. Deamer, *Biochemistry* **1978**, *17*, 3759–3768.
- [8] R. Benz, W. Praß, H. Ringsdorf, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 388–389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 368–369; *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 869–880.
- [9] M. P. Krafft, J. P. Rolland, P. Vierling, J. G. Riess, *New J. Chem.* **1990**, *14*, 869–875.
- [10] Ein Tropfen der Dispersion wurde auf ein Kohlenstoff-beschichtetes Gitter aufgetragen, nach 1 min mit Filterpapier getrocknet und anschließend 1 min mit Phosphorwolframsäure (2%, pH bei 7 eingestellt) gefärbt wie bei R. R. C. New in *Liposomes: A Practical Approach* (Hrsg.: R. R. C. New), University Press, Oxford, **1990**, S. 140, beschrieben. Die Proben wurden mit einem Philips-Mikroskop (CM 12) bei 80 KV und einer Vergrößerung von 30 000 bis 60 000 betrachtet.
- [11] Beobachtungen mit dem Polarisationsmikroskop (Olympus BHS) wurden an dünnen Schichten der Dispersionen zwischen gekreuztem Polarisator und Analysator entsprechend J. R. Bellare, H. T. Davis, W. G. Miller, G. E. Scriver, *J. Colloid Interface Sci.* **1990**, *136*, 305–326, durchgeführt.
- [12] C. Santaella, P. Vierling, J. G. Riess, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 584–586; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 567–568; J. G. Riess, C. Santaella, P. Vierling, *Jorn. Comun. Com. Esp. Deterg.* **1991**, *22*, 157–171.
- [13] R. B. Pansu, B. Arrio, J. Roncin, J. Faure, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 796–801.
- [14] J. Marra, J. N. Israelachvili, *Biochemistry* **1985**, *24*, 4608–4621.
- [15] Y. Murakami, J. I. Kikuchi, T. Takaki, K. Uchimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3373–3374.
- [16] J. Fuhrhop, P. Schnieder, J. Rosenberg, E. Bockema, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3387–3390.
- [17] J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, *470*, 185–201.

## Destillative Diastereomerentrennung – ein neues Verfahren zur Darstellung von optisch aktiven heterocyclischen Carbonsäuren\*\*

Von Elke Fritz-Langhals\*

Zur Darstellung optisch aktiver Carbonsäuren durch Racematspaltung wurde bisher üblicherweise die zu trennende racemische Carbonsäure mit einem optisch aktiven Amin umgesetzt und die gebildeten diastereomeren Salze durch fraktionierende Kristallisation getrennt. Nach dieser Standardmethode wurden auch die optisch aktiven heterocyclischen Carbonsäuren **1a–d** gewonnen. Beispielsweise wurde die Racematspaltung von 2-Tetrahydrofurancarbonsäure **1a** ( $X = O, n = 1$ ) mit Brucin; Cinchonidin<sup>[11]</sup>, Chinin<sup>[12]</sup> oder

den nicht kommerziell erhältlichen, optisch aktiven Aminen 4-Brom- oder 4-Chlor-1-phenylethylamin<sup>[13]</sup> durchgeführt. Die dabei erzielten Ausbeuten sind jedoch mäßig oder gering, vor allem wenn Präparate mit hoher optischer Reinheit hergestellt werden sollen. Zudem bereitet die Isolierung des zweiten Enantiomers aus der Mutterlauge erhebliche Schwierigkeiten, weshalb die Verwendung eines weiteren optisch aktiven Amins erforderlich ist. Mit denselben Problemen behaftet sind die Racematspaltungen bei den analogen heterocyclischen Carbonsäuren, wie der 2-Tetrahydrothiophencarbonsäure **1b** ( $X = S, n = 1$ )<sup>[2, 4]</sup> oder der 2-Tetrahydropyran-carbonsäure **1c** ( $X = O, n = 2$ )<sup>[2]</sup>.



**1a:**  $X = O, n = 1$ ; **1b:**  $X = S, n = 1$   
**1c:**  $X = O, n = 2$ ; **1d:**  $X = S, n = 2$

Die Nachteile der klassischen Racematspaltung stehen der Darstellung größerer Substanzmengen im Wege und schränken die Möglichkeit der Anwendung von optisch aktiven heterocyclischen Carbonsäuren in Medikamenten<sup>[15]</sup>, z.B. Terazosin, einem Blutdrucksenker<sup>[16]</sup>, oder als Synthesesteine für Flüssigkristalle<sup>[7]</sup> ein. Wünschenswert wäre es insbesondere, daß beide Enantiomere in einem Verfahrensschritt gewonnen werden könnten. Wir stellten uns daher die Frage, ob anstelle der Löslichkeitsunterschiede nicht auch Siedepunktsdifferenzen bei Diastereomerpaaren für eine einfache präparative Trennung genutzt werden können. Dazu verknüpften wir die genannten racemischen heterocyclischen Carbonsäuren mit verschiedenen optisch aktiven Aminosäureestern über eine Amidbindung. Die gebildeten diastereomeren Carbonsäureamide **2** (Tabelle 1) zeigten ungewöhnlich große Siedepunktsdifferenzen von bis zu 7 K, die eine destillative Trennung ermöglichten.

Tabelle 1. Destillative Trennung der Diastereomerpaare *(R,S)*-**2** und *(S,S)*-**2**.

2	R	R'	<i>t</i> , [a]	Kp [b]	Diastereomerpaar <b>2</b>		Ausb. [e]
					Typ/l [c]	de [%] [d]	
<b>2a</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	1. 16.68	98	FKK/1	>99 ( <i>R,S</i> )	80
			2. 17.58	103	FKK/1	>99.5 ( <i>S,S</i> )	49
<b>2a'</b>	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	1. 16.68	103	DBK/1	>99 ( <i>R,S</i> )	80
			2. 17.28	107	DBK/1	98 ( <i>S,S</i> )	81
<b>2a''</b>	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	1. 18.57	108	DBK/1	99.8 ( <i>R,S</i> )	87
			2. 19.07	115	DBK/1	95.1 ( <i>S,S</i> )	53
<b>2b</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	1. 21.06	110	FKK/0.4	91 ( <i>R,S</i> )	34
			2. 22.19	ca. 130 [f]	FKK/0.4	68 ( <i>S,S</i> )	46
<b>2c</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	1. 21.06	ca. 103	FKK/0.6	70 ( <i>R,S</i> )	83
			1. 21.06	110	DBK/1	>99.9 ( <i>R,S</i> )	60
<b>2d</b>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	1. 18.62	77	DBK/1	78 ( <i>R,S</i> )	54
			2. 19.08	82	DBK/1	80 ( <i>S,S</i> )	45

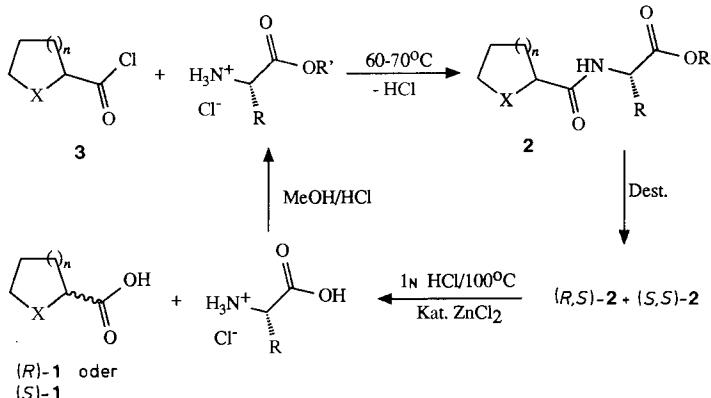
[a] GC-Retentionszeit auf Carbowax 20M, 25-m-Quarzkapillare, 70–230 °C mit Aufheizgeschwindigkeit von 8 °C min<sup>-1</sup> bis 230 °C. [b] Siedetemperatur [°C] bei einem Druck von ca. 0.01 Torr. [c] Kolonnentyp, FKK: Füllkörperkolonne mit 5 cm Durchmesser, 4-mm-Glasspiralen als Füllkörper, Rücklauf ca. 5:1 bis 10:1; DBK: Drehbandkolonne, Rücklauf ca. 20:1, Länge *l* in m. [d] Diastereomerenüberschuß bei präparativer Trennung; die Konfiguration (in Klammern) wurde nach Hydrolyse der angereicherten Diastereomere anhand der Literaturdrehwerte zugeordnet. [e] In Prozent bezogen auf ein Diastereomer. [f] Druck ca. 0.05 Torr.

So wurde beispielsweise das Säurechlorid **3a** der racemischen 2-Tetrahydrofurancarbonsäure **1a** mit (*S*)-Valinmethylester (*ee* > 99.9%)<sup>[18]</sup> zu den diastereomeren Amiden **2a** ( $X = O, n = 1$ ,  $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2, R' = \text{CH}_3$ ) umgesetzt (Schema 1) und diese an einer 1-m-Füllkörperkolonne destillativ

[\*] Dr. E. Fritz-Langhals  
Consortium für Elektrochemische Industrie GmbH  
Zentrale Forschung der Wacker-Chemie GmbH  
Zielstattstraße 20, W-8000 München 70

[\*\*] G. Schütz, S. Spiegel und A. Vierl danke ich für ihre Mitarbeit.

getrennt (Tabelle 1). Aus den beiden Fraktionen „(R,S)“ und „(S,S)“ wurden dann durch saure Hydrolyse die beiden Enantiomere von **1a** ohne Verlust an optischer Reinheit freigesetzt. (S)-Valin kann ebenfalls weitgehend racemisierungsfrei (*ee* > 96.6 %) zurückgewonnen werden. Die hier beschriebene Trennung ist einfach und liefert beide Enantiomere in hohen Ausbeuten und in hoher optischer Reinheit. Im Labor können in einem Ansatz bequem Mengen zwischen 0.5 und 1 kg hergestellt werden.



Schema 1.

Wie Tabelle 1 zeigt, können anstelle von (S)-Valin auch (S)-Alanin oder (S)-Leucin in Form ihrer Methyl- oder Ethylester verwendet werden. Außer den bereits in optisch aktiver Form bekannten heterocyclischen Carbonsäuren **1a–e** kann auch die bislang nicht in optisch aktiver Form zugängliche 2-Tetrahydrothiopyrancarbonsäure **1d** (X = S, n = 2) nach diesem Verfahren gewonnen werden. Natürlich läßt sich die optische Reinheit bei der destillativen Diastereomerentrennung durch Vergrößerung des Rücklaufverhältnisses oder Erhöhung der Bodenzahl noch weiter steigern. Eine grobe Abschätzung des jeweils erforderlichen Aufwands ist mit Hilfe der Unterschiede in den GC-Retentionszeiten möglich.

Im Gegensatz zu den voranstehend beschriebenen Amiden zeigen diastereomere Ester aus heterocyclischen Carbonsäuren und verschiedenen optisch aktiven Alkoholen<sup>[9]</sup> nur geringfügige Siedepunktsunterschiede von weniger als 1 K. Dies verdeutlicht, daß man wie bei der Racematspaltung durch Kristallisation letztendlich ausprobieren muß, welche Derivate für eine destillative Trennung geeignet sind. Im Gegensatz zur Racemattrennung über Kristallisation läßt sich diese Entscheidung bei der hier vorgestellten Destillationsmethode jedoch sehr rasch und zuverlässig über eine einfache GC-Messung treffen, da die Unterschiede in den Retentionszeiten der Diastereomere ein brauchbares Maß für die Siedepunktsunterschiede sind.

### Experimentelles

Heterocyclische Carbonsäureamide **2**: Zu einer Suspension von 0.98 mol (S)-2-Aminocarbonsäureesterhydrochlorid [10] in 350 mL Toluol werden bei 50–70 °C 0.89 mol heterocyclisches Carbonsäurechlorid **3** (aus den Carbonsäuren **1a**, **1b** [4a], **1c** [11] oder **1d** [12] durch Umsetzung mit Thionylchlorid erhalten) unter Rühren zugetropft. Man röhrt in diesem Temperaturbereich bis zum Ende der HCl-Entwicklung weiter (ca. 20 h). Anschließend wird mit wenig Wasser ausgeschüttelt und destilliert. Repräsentative Ausbeuten: **2a** 94 %, **2a**“ 87 %, **2b** 79 %, **2c** 80 %, **2d** 73 %. Die erhaltenen Diastereomerengruppen werden durch Destillation getrennt, siehe Tabelle 1.

(R)-**1a**: 100 g (0.437 mol) (R,S)-**2a** mit einem Diastereomerengruppenverhältnis (R,S):(S,S) = 98.7:1.3 werden in 400 mL 1 N HCl bei 100 °C unter Zusatz von ca. 3 g (22 mmol) ZnCl<sub>2</sub> ca. 4 d gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand mit Methyl-*tert*-butylether (MTBE) digeriert. Die filtrierte MTBE-Phase wird fraktionierend destilliert. Man erhält 36 g (78%) (R)-**1a** mit

K<sub>p</sub> = 83 °C/0.3 Torr (Lit. [10] K<sub>p</sub> = 97–100 °C/1.05 Torr); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +33.3 (c = 1.23, CHCl<sub>3</sub>; Lit. [1]: –30.1 (c = 1.21, CHCl<sub>3</sub>) für das (S)-Enantiomer), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +33.5, [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +35.1 (c = 1.07, CHCl<sub>3</sub>; Lit. [1]: +30.4 (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>)). Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses wird die Substanz mit LiAlH<sub>4</sub> zum Tetrahydrosulfurylalkohol reduziert und dieser gaschromatographisch [13] untersucht. Es ergibt sich R:S = 98.7:1.3. Der Filterrückstand der MTBE-Phase, der aus (S)-Valinhydrochlorid besteht, wird im Vakuum getrocknet und wiegt dann 43 g (70%). Die optische Reinheit des zurückgewonnenen Valins wird nach Umsetzung mit Methanol/HCl und mit Trifluoresigsäureanhydrid gaschromatographisch auf Chiral-XE-60-S-Val bestimmt. Es ergibt sich S:R = 98.3:1.7.

Eingegangen am 12. Dezember 1992 [Z 5750]

- [1] P. C. Bélanger, H. W. R. Williams, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1383–1386.
- [2] O. Červinka, O. Bajanzulyn, A. Fábryová, A. Šačkus, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 404–407.
- [3] H. Nodaira, O. Osada, M. Kondo, A. Takebayashi, JP-P01 216962, **1989**, *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 158 037h.
- [4] a) G. Claeson, H.-G. Jonsson, *Ark. Kemi* **1967**, *26*, 247–257; b) G. Stork, A. F. Kreft III, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3851–3853.
- [5] a) H. Merz, K. Stockhaus, H. Wick, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 844–846; b) V. Valenta, J. Holubek, E. Svátek, V. Müller, M. Vlková, M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 2534–2544.
- [6] Übersichtsartikel: a) D. Descours, D. Festal, J. M. Leger, A. Carpy, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1757–1763; b) Z. L. Chang, J. F. Bauer, *Anal. Profiles Drug Subst.* **1991**, *20*, 693–727; c) S. Titmarsh, J. P. Monk, *Drugs* **1987**, *33*, 461–477.
- [7] W. Hemmerling, H.-R. Dübel, C. Escher, G. Illian, Y. Inoguchi, I. Müller, M. Murakami, D. Ohlendorf, R. Wingen (Hoechst AG) DE-A 3827 600, **1990**, *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, P 106 578m.
- [8] Es wurde (S)-Valin der Fa. Degussa verwendet. Die optische Reinheit des Methylesters wurde nach Überführung in das Trifluoracetat gaschromatographisch [13] bestimmt.
- [9] Untersucht wurden 2-Tetrahydrofurancarbonsäuremethylester, -bornylester, -fenchylester, 2-butylester und mehrere (S)-Milchsäureester.
- [10] a) K. Freudenberg, W. Kuhn, I. Burmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2380–2390; b) R. Schwyzer, B. Iselin, H. Kappeler, B. Riniker, W. Rittel, H. Zuber, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1272.
- [11] D. J. Pasto, M. P. Serve, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1515–1521.
- [12] a) D. M. Roush, E. M. Prie, L. K. Templeton, D. H. Templeton, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2971–2981; b) G. B. Brown, C. W. H. Partridge, *ibid.* **1944**, *66*, 839; c) H. T. Clarke, E. R. Taylor, *Organic Syntheses. Collective Volume I*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1941**, S. 115–116.
- [13] Chiral-XE-60-S-Val, 50 m Quarzkapillare (Fa. Chrompak, München).

### Hypothetische Kohlenstoffmodifikationen mit Zeolith-analogen Strukturen\*\*

Von Reinhard Nesper\*, Karlheinz Vogel und Peter E. Blöchl\*

Professor Hartmut Bärnighausen  
zum 60. Geburtstag gewidmet

Eine große Zahl von theoretischen und experimentellen Arbeiten ist durch die Entdeckung der Fullerene, insbesondere von C<sub>60</sub>, in den letzten Jahren stimuliert worden<sup>[1, 2]</sup>. Zunehmende Aufmerksamkeit fand dabei die Möglichkeit, auf diesem Weg exotische Kohlenstoffmodifikationen mit ungewöhnlichen und zum Teil überraschenden Eigenschaften erzeugen zu können. Neueste Studien haben sich weitgehend auf Graphit-ähnliche Materialien wie Fullerene, graphitische mikrotubuläre Systeme und Netze mit negativer

[\*] Prof. Dr. R. Nesper, Dr. K. Vogel  
Laboratorium für Anorganische Chemie  
der Eidgenössischen Technischen Hochschule  
Universitätsstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/252-8935

Dr. P. Blöchl  
IBM Research Division, Forschungslaboratorium Zürich  
Säumerstrasse 4, CH-8803 Rüschlikon (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.