

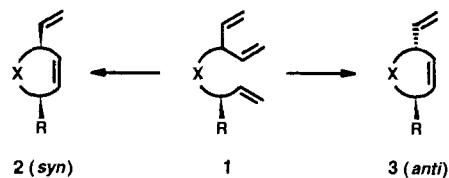
- [8] F. Loyd, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1878**, 192, 80–89.  
 [9] a) T. Purdie, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2238; b) L. Claisen, L. Crismer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 129–144; c) C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1876–1879; d) C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 437–439.  
 [10] Übersicht zur Oxa-Michael-Addition: A. Berkessel, *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952· Vol. E21e, **1995**, S. 4818–4856.  
 [11] a) S. Thaisirvongs, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7407–7413; b) J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner, I. Jibril, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 726–727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 704–705; c) A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1987–1998; d) S. Cardani, C. Scolastico, R. Villa, *ibid.* **1990**, 46, 7283–7288; e) A. Dondoni, A. Marra, P. Merino, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3324–3336; f) T. Hosokawa, T. Yamanaka, M. Itoh, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6159–6167.  
 [12] a) T. Kitazume, T. Ikeya, K. Murata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1331–1333; b) M. A. Findeis, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2838–2848.  
 [13] a) S. S. Ko, L. L. Klein, K.-P. Pfaff, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4415–4418; b) C. Iwata, K. Hattori, S. Uchida, T. Imanishi, *ibid.* **1984**, 25, 2995–2998; c) B. D. Roth, W. H. Roark, *ibid.* **1988**, 29, 1255–1258; d) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6682–6690; e) V. S. Martin, M. T. Nuñez, M. A. Ramirez, M. A. Soler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 763–766; f) T. Mandai, M. Ueda, K. Kashiwagi, M. Kawada, J. Tsuji, *ibid.* **1993**, 34, 111–114; g) J. M. Palazón, M. A. Soler, M. A. Ramirez, V. S. Martin, *ibid.* **1993**, 34, 5467–5470; h) M. A. Soler, J. M. Palazón, V. S. Martin, *ibid.* **1993**, 34, 5471–5474; i) D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446–2453; j) S. D. Burke, K. W. Jung, J. R. Phillips, R. E. Perri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 703–706.  
 [14] Die spektroskopischen Daten des Auxiliars stimmen mit denen aus der Literatur überein: a) R. Vilvala, T. Haapanen, *Acta Pharm. Fenn.* **1980**, 89, 253–257; b) B. D. Berrang, A. H. Lewin, F. I. Carroll, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2643–2647; c) I. A. Al-Meshal, M. Nasir, F. S. El-Ferally, *Phytochemistry* **1986**, 25, 2241–2242.  
 [15] Einkristalle wurden bei Raumtemperatur aus Ether/Hexan-Gemischen gewonnen: monoklin, Raumgruppe  $P2_1$  (Nr. 4),  $a = 7.392(1)$ ,  $b = 8.984(6)$ ,  $c = 12.202(1)$  Å,  $\beta = 106.728(6)^\circ$ ;  $V = 776.04$  Å $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $M_{\text{ber.}} = 280.33$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.200$  g cm $^{-3}$ ; Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle 300; Enraf-Nonius-CAD4-Vierkerndiffraktometer, Mo $K_\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator,  $\lambda = 0.71069$  Å); Strukturlösung durch Direkte Methoden (GEN-SIN, GENTAN aus XTAL3.2 [16]), Positionen der Wasserstoffatome wurden berechnet; 1576 beobachtete Reflexe [ $I > 2\sigma(I)$ ], 181 Parameter verfeinert,  $R = 0.053$ ,  $R_w = 0.034$ ; maximale Restelektronendichte  $\pm 0.3$  e Å $^{-3}$ ; die Konfiguration an C2 wurde unter Verwendung der bekannten Konfigurationen an C3 und C4 festgelegt. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-91“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemcrys.cam.ac.uk).  
 [16] S. R. Hall, H. D. Flack, J. M. Stewart *XTAL3.2 Reference Manual*, Universities of Western Australia, Genf, Maryland, Lamb: Perth **1992**.  
 [17] E. Keller, *Chem. Unserer Zeit* **1986**, 20, 178–181.  
 [18] a) M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *Synthesis* **1987**, 713–714; b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1699–1702.  
 [19] L. F. Tietze, A. Dölle, K. Schiemann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1366–1367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1372–1373.  
 [20] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543–2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512–519.  
 [21] Alle neuen Verbindungen wurden IR-, NMR- und massenspektroskopisch untersucht und lieferten korrekte Elementaranalysen.

## Eine katalysatorspezifische, stereokontrollierte Ringschlüssemetathese \*\*

Christoph M. Huwe, Janna Velder und Siegfried Blechert\*

Ringschlüsse-Olefinsmetathesen werden zunehmend zur Synthese ungesättigter Carbo- und Heterocyclen eingesetzt<sup>[1]</sup>. Diastereoselektive Ringschlüssemetathesen wurden dabei unseres Wissens bisher nicht untersucht<sup>[2]</sup>. Wir haben uns kürzlich mit der Synthese chiraler,  $\alpha$ -substituierter Heterocyclen aus Aminosäurederivaten beschäftigt<sup>[3, 4]</sup> und das Chiralitätszentrum für stereokontrollierte Folgereaktionen der durch die Metathese erzeugten Doppelbindung zur Naturstoffsynthese genutzt<sup>[3]</sup>.

Natur- oder Wirkstoffe wie einige Pheromone oder Glycosidaseinhibitoren enthalten  $\alpha, \alpha'$ -disubstituierte Pyrrolidin- oder Piperidineinheiten<sup>[5, 6]</sup>. Wir interessierten uns daher für Ringschlüssemetathesen, bei denen ein vorhandenes Chiralitätszentrum die Cyclisierung mit einer prochiralen Dieneinheit steuert, um so selektiv *syn*- oder *anti*- $\alpha, \alpha'$ -disubstituierte Verbindungen wie **2** oder **3** zu erhalten (Schema 1). Bei diesen Untersuchungen fanden wir bei einer Fünfringcyclisierung eine unerwartete Katalysatorspezifität, bei der die acyclische Vorstufe **1** wahlweise bevorzugt zum *syn*- oder *anti*-Produkt reagiert.

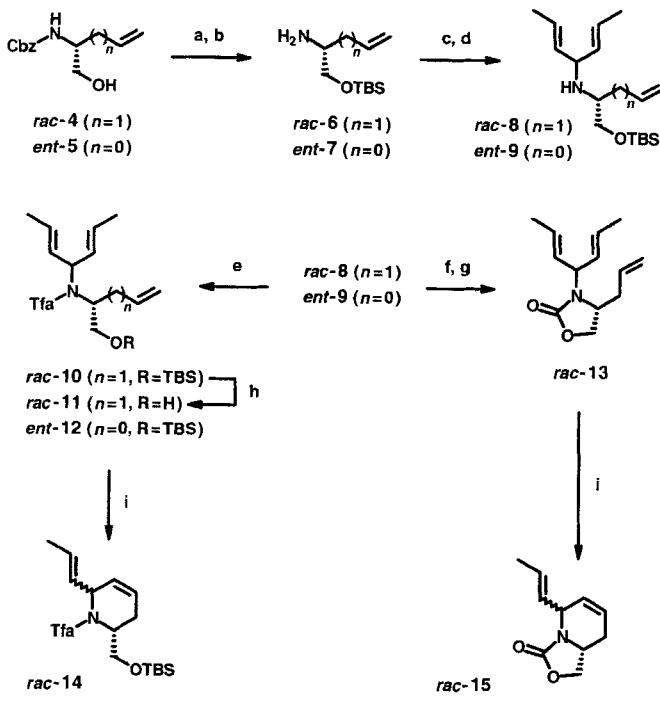


Schema 1. Prinzip der Generierung eines neuen Stereozentrums durch Ringschlüssemetathese.

Das Konzept unserer diastereoselektiven Olefinmetathese setzt voraus, daß die beiden Olefine am Prochiralitätszentrum nicht miteinander reagieren und daß der primäre Angriff des Katalysators an der Doppelbindung des Chiralitätszentrums erfolgt. Bei den von uns verwendeten Grubbs-Ruthenium-<sup>[7]</sup> (abgekürzt: [Ru],  $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$ , Cy = Cyclohexyl) und Schrock-Molybdän-Katalysatoren<sup>[8]</sup> (abgekürzt: [Mo],  $[\text{PhMe}_2\text{CCH}=\text{Mo}=\text{N}\{2,6-(i\text{Pr})_2\text{C}_6\text{H}_3\}-\{\text{OCMe}(\text{CF}_3)_2\}_2]$ ) können sterische Effekte die Metathese deutlich verlangsamen<sup>[1c]</sup>. Wir haben deshalb die prochiralen Olefine mit einer zusätzlichen Methylgruppe versehen und durch Verwendung eines 1,4-Diens den Ringschlüsse zwischen diesen beiden Doppelbindungen ausgeschlossen. Synthetisiert wurden die in die Metathese eingesetzten Triene ausgehend von den bekannten Cbz-Aminoalkoholen **4**<sup>[4]</sup> und **5**<sup>[9]</sup> (Schema 2). Die prochirale Diallyleinheit ließ sich durch Addition von Propinylboran bzw. -borat<sup>[10]</sup> an das Tetrolimin und anschließende Birch-Reduktion leicht herstellen. Die Ausbeute an **8** und **9** betrug 53 bzw. 60%. Da eine Ringschlüssemetathese mit den eingesetzten Katalysatoren nicht in Gegenwart eines basischen Amins gelingt, wurden die Trifluoracetamide **10** und **12** sowie das 2-Oxazolidinon **13** hergestellt. Der Einsatz des Heterocyclus könnte dabei zu

[\*] Prof. Dr. S. Blechert, Dipl.-Chem. C. M. Huwe, Dr. J. Velder  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin  
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin  
Telefax: Int. +30/314-23619  
E-mail: sibl@wap0105.chem.tu-berlin.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken dem Land Berlin für ein Promotionsstipendium (C.M.H.).



Schema 2. Synthese der Metathesepreursor 10–13, Sechsring-Metatheseversuche. a) TBSCl, Imidazol, DMF, 11 h, Raumtemperatur (RT) 4: 88%, 5: 96%; b) Na, NH<sub>3</sub> (fl.), tBuOH, 40 min, 4: -60 °C, 83%; 5: -40 °C, 77%; c) 1. CH<sub>3</sub>-C≡C-CHO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Molsieb 5 Å, 19 h, RT; 2. Li-C≡C-CH<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O, THF, 1 h, -78 °C, dann 1.5 h, RT, 6: 80%; 7: 85%; d) Na, NH<sub>3</sub> (fl.), tBuOH, 1.5 h, -60 °C, 6: 91%; 7: 95%; e) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8: 20 min, -30 °C, 99%; 9: 2 h, RT, 99%; f) (CCl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.5 h, RT, 83%; g) Bu<sub>4</sub>NF, THF, 2 h, RT, 72%; h) Bu<sub>4</sub>NF, THF, 2 h, RT, 65%; i) siehe Tabelle 1. Cbz = Benzyloxycarbonyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Tfa = Trifluoracetyl.

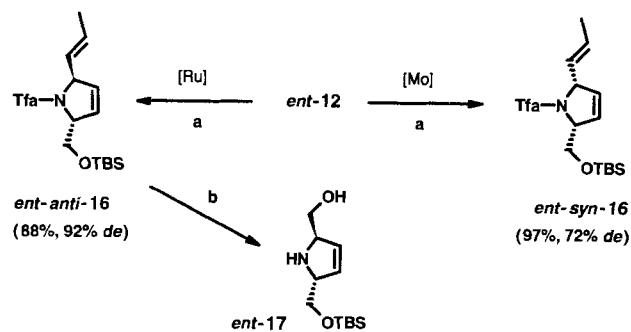
anderen stereochemischen Resultaten bei der Cyclisierung führen. Die O-entschützte Verbindung 11 zeigte bei den Cyclisierungsversuchen keinen Umsatz. Die anderen Ringschlüsse ließen sich mit guten Ausbeuten sowohl mit dem Ruthenium- als auch mit dem Molybdän-Katalysator durchführen<sup>[11]</sup>. Bei der rutheniumkatalysierten Cyclisierung zu den Sechsringen 14 und 15 wurde gaschromatographisch nahezu kein Diastereomerenüberschuss beobachtet (siehe Schema 2 und Tabelle 1). Molybdänkatalysiert erhielten wir hingegen aus 10 bestensfalls ein *syn/anti*-Produktverhältnis von 26:74. Die Temperaturerhöhung um ca. 60 °C führte zu einer mäßigen Selektivitätserhöhung. Der Einsatz des konformativ weniger flexiblen 2-Oxazolidinons 13

Tabelle 1. Zusammenfassung der Metatheseversuche.

Nr.	Edukt	Produkt	Kat. (Mol-%)	Bedingungen [a]	<i>syn/anti</i> [b]	Ausbeute [%]
1	rac-10	rac-14	[Ru] (5)	RT	20 h	48:52
2	rac-10	rac-14	[Ru] (5)	80 °C	1 h	48:52
3	rac-10	rac-14	[Mo] (10)	RT	22 h	34:66
4	rac-10	rac-14	[Mo] (10)	80 °C	20 h	26:74
5	rac-13	rac-15	[Ru] (5)	RT	2 h	50:50
6	rac-13	rac-15	[Mo] (5)	RT	1 d	36:64
7	rac-13	rac-15	[Mo] (5)	80 °C	12 h	40:60
8	ent-12	ent-16	[Ru] (10)	RT	2 d	4:96
9	ent-12	ent-16	[Ru] (10)	80 °C	4 d	8:92
10	ent-12	ent-16	[Mo] (5)	RT	1 d	84:16
11	ent-12	ent-16	[Mo] (10)	80 °C	3 d	86:14

[a] Lösungsmittel Benzol. [b] Bestimmt durch GC. [c] Bezogen auf 25% Umsatz.  
[d] Bezogen auf 62% Umsatz.

erbrachte keine Verbesserung. Die Cyclisierung zum Fünfring erforderte offenbar aufgrund stärker ausgeprägter sterischer Wechselwirkungen deutlich längere Reaktionszeiten bei teilweise unvollständigem Umsatz. Die verlangsamte Cyclisierung ging jedoch mit einer wesentlichen Selektivitätssteigerung einher (Schema 3 und Tabelle 1). Überraschenderweise liefert dabei



Schema 3. Fünfring-Metatheseversuche. a) siehe Tabelle 1; b) 1. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; 2. LiAlH<sub>4</sub>, THF, RT, 18 h; 79%.

der Ruthenium-Katalysator im günstigsten Fall mit einem Diastereomerenüberschuß von 92% bevorzugt das *anti*-Produkt 16, während der Molybdän-Katalysator bevorzugt (72% *de*) zum *syn*-Produkt führt. Wir vermuten, daß diese Katalysatorspezifität auf der unterschiedlichen räumlichen Anordnung der Liganden bei der Cyclisierung beruht. Mit Modellbetrachtungen ist jedoch keine zweifelsfreie Erklärung und Voraussagbarkeit der beobachteten Selektivitäten möglich. Am Beispiel des *anti*-Produktes 16 wurde schließlich die Unterscheidbarkeit der Doppelbindungen des Metatheseproduktes demonstriert, denn vorsichtige, dünnenschichtchromatographisch verfolgte Ozonolyse von *anti*-16 ergab nach reduktiver Aufarbeitung mit Lithiumaluminiumhydrid in 79% Ausbeute das einfache geschützte Aminodiol 17, das zahlreiche Möglichkeiten für Folgeschritte eröffnet.

### Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift für stereoselektive Ringschlußmetathesen am Beispiel von *ent-syn*-16 (Tabelle 1, Nr. 11): 50 mg (0.13 mmol) *ent*-12 wurden in 9.2 mL wasserfreiem Benzol unter Argon vorgelegt, 4.9 mg (6.4 µmol, 5 Mol-%) [Mo] zugegeben und 3 d bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel mit *tert*-Butylmethylether/Petrolether 1:40 als Laufmittel gereinigt. Auf diese Weise wurden 44 mg (97%) Cyclisierungsprodukt (72% *de*, GC) als gelbes Öl erhalten. Ausgewählte spektroskopische Daten: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Zwei Amid-Isomere, Summenspektrum: δ = 0.05 (s, 6 H), 0.88 und 0.89 (s, 9 H), 1.68 und 1.69 (dd, 3 H, J = 1.5, 6.5 Hz), 3.82 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 4.76–4.97 (m, 2 H), 5.11–5.45 und 5.59–5.95 (m, 4 H). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Zwei Amid-Isomere, Summenspektrum: δ = -5.5 (CH<sub>3</sub>), -5.4 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C<sub>q</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (CH), 67.1 (CH), 68.2 (CH), 68.4 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 153.2 (C<sub>q</sub>). HR-MS (C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>): ber. 334.1450, gef. 334.1450. IR (CCl<sub>4</sub>): 1/λ = 1686 cm<sup>-1</sup>. Elementaranalyse (C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si): ber. C 54.99 H 7.50 N 4.01, gef. C 55.09 H 7.50 N 4.24.

Eingegangen am 15. Mai 1996 [Z 9120]

**Stichworte:** Asymmetrische Synthesen · Heterocyclen · Katalyse · Metathese

[1] a) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833; b) U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, *43*, 809; c) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.

[2] Über eine Ringschlußmethathese mit einem chiralen Molybdänkomplex wurde kürzlich berichtet: O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499.

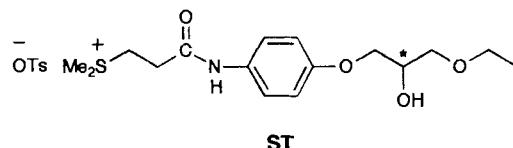
- [3] C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1621.  
 [4] C. M. Huwe, O. C. Kiehl, S. Blechert, *Synlett* **1996**, 65.  
 [5] Siehe etwa: J.-E. Bäckvall, H. E. Schink, Z. D. Renko, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 826, zit. Lit.  
 [6] Siehe etwa: C.-H. Wong, L. Provencher, J. A. Porco, Jr., S.-H. Jung, Y.-F. Wang, L. Chen, R. Wang, D. H. Steensma, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1492, zit. Lit.  
 [7] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039.  
 [8] J. S. Murdzek, R. R. Schrock, *Organometallics* **1987**, 6, 1373.  
 [9] a) B. M. Trost, R. C. Bunt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 70; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 99; b) Y. Ohfune, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1071.  
 [10] M. Wada, Y. Sakurai, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1083.  
 [11] Die Stereochemie der Cyclisierungsprodukte wurde mit NOE-Differenzmessungen bestimmt. Alle Produkte wurden vollständig charakterisiert (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, HR-MS und/oder Elementaranalyse).

## Ungewöhnliche Phänomene bei der Racematspaltung durch Umkristallisation einer racemischen Verbindung\*\*

Takanori Ushio, Rui Tamura\*, Hiroki Takahashi, Nagao Azuma und Keiji Yamamoto

Nachdem Pasteur<sup>[1]</sup> im Jahre 1848 entdeckt hatte, daß eine Mischung von (+)- und (-)-Kristallen einer Verbindung (ein racemisches Konglomerat) getrennt werden kann, und wenig später von Gernez<sup>[2]</sup> die Technik der „bevorzugten Kristallisation“ entwickelt worden war, wurden dies die wichtigste Methode zur Enantiomerentrennung. Im Gegensatz dazu wurde die Enantiomerentrennung durch Umkristallisation von Kristallen, die aus einer regelmäßigen Packung von (+)- und (-)-Molekülen zusammengesetzt sind (racemische Verbindungen), als undurchführbar angesehen<sup>[3–8]</sup>. Wir haben nun eine erstaunliche Ausnahme gefunden: Einfache Umkristallisation racemischer Kristalle des antiallergenen Wirkstoffes ( $\pm$ )-[2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylethyl]dimethylsulfonium-*p*-toluolsulfonat ( $\pm$ )-ST<sup>[9, 10]</sup>] führte zu einer bemerkenswerten Enantiomeranreicherung (bis zu 100% ee) in der Mutterlauge. Wenn die schwach optisch aktiven Kristalle, die durch einmalige Umkristallisation von ( $\pm$ )-ST erhalten wurden, erneut und ohne zusätzlichen chiralen Einfluß umkristallisiert wurden, wiesen die nun erhaltenen Kristalle entgegengesetzte Chiralität auf, das in der Mutterlauge verbliebene ST war in hohem Maße mit dem Enantiomer angereichert, das von vornherein im Überschuß vorlag. Eine effiziente Enantiomerentrennung gelang, indem die Mutterlauge mit jeweils dem

gleichen Enantiomer im Überschuß gesammelt wurden. Hier brachten wir über diese ungewöhnliche Enantiomerentrennung und über die Eigenschaften der ST-Kristalle.



Die Kristallisation von ( $\pm$ )-ST aus 25fach übersättigter 2-Propanol-Lösung führte zu einer Enantiomeranreicherung bis zu 100% ee in der Mutterlauge (Abb. 1). Im Laufe der Kristallisation bei 25 °C erhöhte sich die optische Reinheit von ST in Lösung und konnte durch Erniedrigung der Temperatur noch gesteigert werden. Ein Großteil der ausgefallenen Kristalle enthielt wie zu erwarten das andere Enantiomer in geringem Überschuß (Abb. 2). Nach mehr als zwanzig Umkristallisationsreihen (mit unterschiedlichen Chargen an ( $\pm$ )-ST und unterschiedlichen Lösungsmitteln), die aus jeweils fünf Kristallisationen bestanden, schlossen wir, daß diese Enantiomerentrennung reproduzierbar ist und daß die Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes Enantiomer nach einer Reihe von Umkristallisationen im Überschuß in der Mutterlauge anzutreffen, 0,5 beträgt, sogar wenn dieselbe Charge an ( $\pm$ )-ST verwendet wurde. Typische Beispiele des Zeitverlaufs der Enantiomeranreicherung in der Mutterlauge während der Kristallisation von ( $\pm$ )-ST zeigt Abbildung 1. Noch wichtiger ist, daß eine regelmäßige

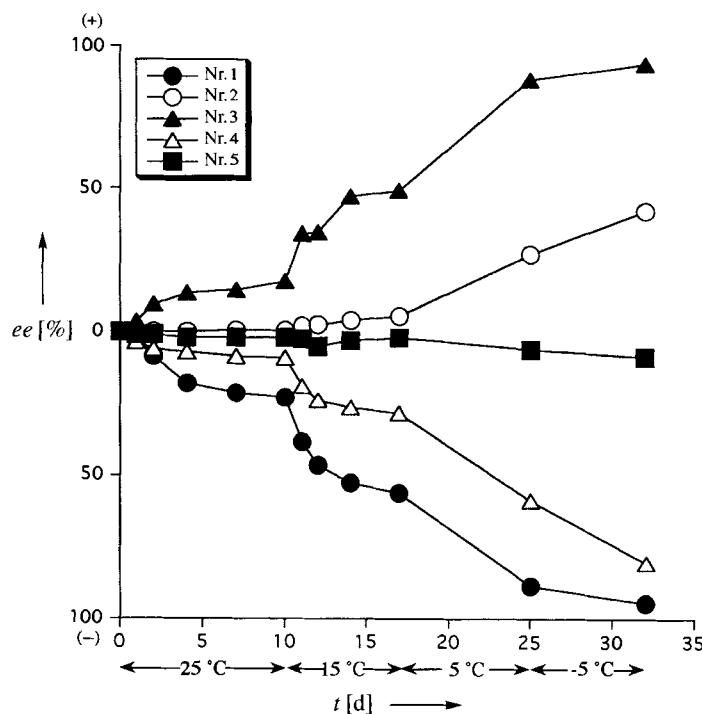


Abb. 1. Enantiomeranreicherung von ST in den Mutterlauen, die während der wiederholten Kristallisation von ( $\pm$ )-ST aus der gleichen Charge gesammelt wurden; es wurden fünf Versuche (Nr. 1–5) gleichzeitig durchgeführt. Der Grad der Enantiomeranreicherung variiert bei jedem Mal, da er wahrscheinlich davon abhängt, wie viel und wie schnell Mischkristalle einerseits und die racemische Verbindung andererseits ausfallen. Der Enantiomerenüberschuß (ee) [%] wurde durch HPLC-Analyse mit chiraler, stationärer Phase (Daicel Chiralcel OD-H, Hexan/EtOH/CF<sub>3</sub>COOH/Et<sub>2</sub>NH, 800:200:5:1) bestimmt. Bedingungen: ST (1.0 g) in 2-Pro (4 mL) 10 Tage bei 25 °C, 7 Tage bei 15 °C, 8 Tage bei 5 °C und 7 Tage bei -5 °C.

[\*] Dr. R. Tamura, H. Takahashi  
 Laboratory of Organic Chemistry, Division of Material Science  
 Graduate School of Environmental Earth Science  
 Hokkaido University, Sapporo 060 (Japan)  
 Telefax: Int. +11/757-5995  
 E-mail: tamura-r@kyoyo.hig.hokudai.ac.jp

T. Ushio  
 Taiho Pharmaceutical Co. (Japan)

Prof. N. Azuma  
 Department of Chemistry, Faculty of Science  
 Ehime University (Japan)

Prof. K. Yamamoto  
 Faculty of Pharmaceutical Sciences  
 Chiba University (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde teilweise durch Mittel des Programms „Wissenschaftliche Forschung auf Prioritätsgebieten“ (Nr. 07231222) des japanischen Ministeriums für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.