

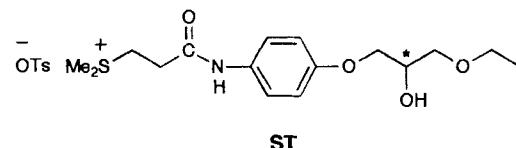
- [3] C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1621.  
 [4] C. M. Huwe, O. C. Kiehl, S. Blechert, *Synlett* **1996**, 65.  
 [5] Siehe etwa: J.-E. Bäckvall, H. E. Schink, Z. D. Renko, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 826, zit. Lit.  
 [6] Siehe etwa: C.-H. Wong, L. Provencher, J. A. Porco, 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

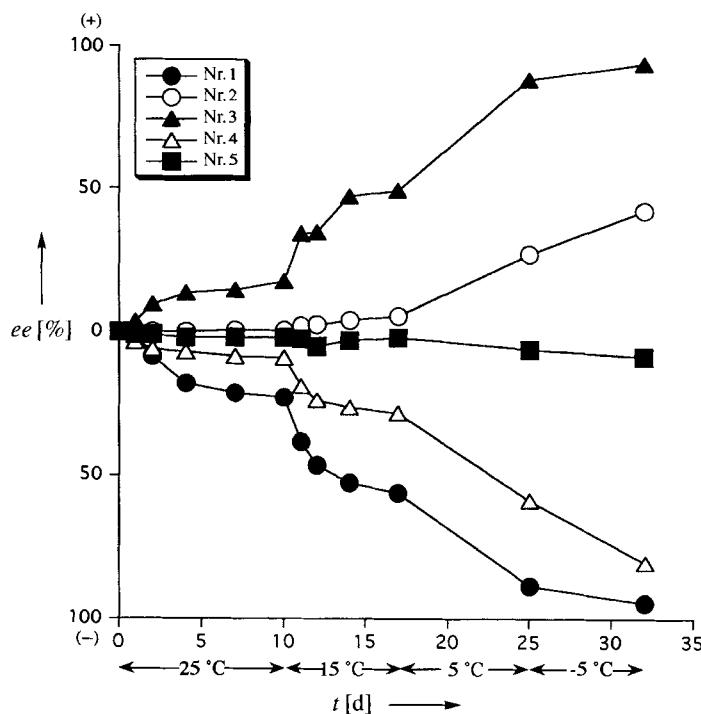


Abb. 1. Enantiomeranreicherung von ST in den Mutterlauen, die während der wiederholten Kristallisation von ( $\pm$ )-ST aus der gleichen Charge gesammelt wurden; es wurden fünf Versuche (Nr. 1–5) gleichzeitig durchgeführt. Der Grad der Enantiomeranreicherung variiert bei jedem Mal, da er wahrscheinlich davon abhängt, wie viel und wie schnell Mischkristalle einerseits und die racemische Verbindung andererseits ausfallen. Der Enantiomerüberschuß (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-ProOH (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.

Chiralitätsumkehr in den ausgefallenen Kristallen auftritt, wenn schwach optisch aktives ST umkristallisiert wurde (Abb. 2). Diese regelmäßige Chiralitätsumkehr bei der Umkristallisation, die naturgemäß von der Anreicherung des jeweils anderen Enantiomers in der Mutterlauge begleitet ist, ist reproduzierbar, so lange optisch aktives ST mit bis zu 30 % ee für die Umkristallisation verwendet wird. In der Praxis wurden, ähnlich wie in Abbildung 2 gezeigt, nach schrittweiser Umkristalli-

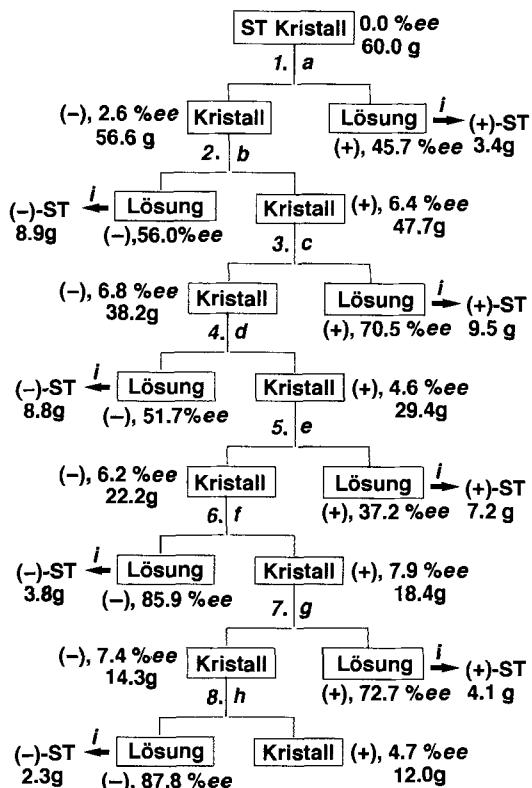


Abb. 2. Wiederholte Umkristallisation von  $(\pm)$ -ST, die zur Umkehr der Chiralität der resultierenden Kristalle und zur Enantiomerenanreicherung in den Mutterlau- gen führte. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC-Analyse bestimmt. Kristallisation *a* aus einem Lösungsmittelgemisch (120 mL EtOH und 60 mL  $iPr_2O$ ) 18 h bei 5 °C, *b* aus EtOH (100 mL) 18 h bei 5 °C, *c* aus EtOH (80 mL) 3 d bei 5 °C, *d* aus EtOH (60 mL) 3 d bei 5 °C, *e* aus EtOH (50 mL) 15 h bei 5 °C, *f* aus einem Lösungsmittelgemisch (50 mL EtOH und 25 mL  $iPr_2O$ ) 18 h bei 5 °C, *g* aus EtOH (40 mL) 2 d bei 5 °C, *h* aus einem Lösungsmittelgemisch (30 mL EtOH und 30 mL  $iPr_2O$ ) 14 h bei 5 °C, *i* Entfernen des Lösungsmittels.

sation des schwach optisch aktiven ST, das mit dem  $(-)$ -Enantiomer angereichert war (8.2 % ee), aus EtOH bei 5 °C und anschließend viermal bei  $-30$  °C 4.45 g (41.1 % bezogen auf die ursprüngliche Menge an Enantiomer) und 2.96 g (32.2 %) stark optisch aktiver  $(+)$ - bzw.  $(-)$ -ST-Kristalle mit jeweils 96–98 % ee durch Sammeln der Mutterlau- gen gleicher Chiralität, gefolgt von einer Kristallisation nach teilweisem Entfernen des Lösungsmittels, erhalten.

Einen Einblick in den Mechanismus dieser ungewöhnlichen Enantiomerentrennung sollten Strukturanalysen von ST-Kristallen liefern. Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von ST zeigte, daß das Racemat als eine stabile, racemische Verbindung kristallisiert (Abb. 3 A)<sup>[11a]</sup>, während der Kristall der reinen Enantiomere chiral ist<sup>[11b]</sup>. Unter den Bedingungen der Umkristallisation bildet ST Mischkristalle der Enantiomere mit einer großen Bandbreite der Enantiomerenreinheit. So führte die Kristallisation von ST mit unterschiedlichen Enantiomerenreinheiten (0 bis 90 % ee) in 2-PrOH bei 25 °C durch Impfen mit Kri-

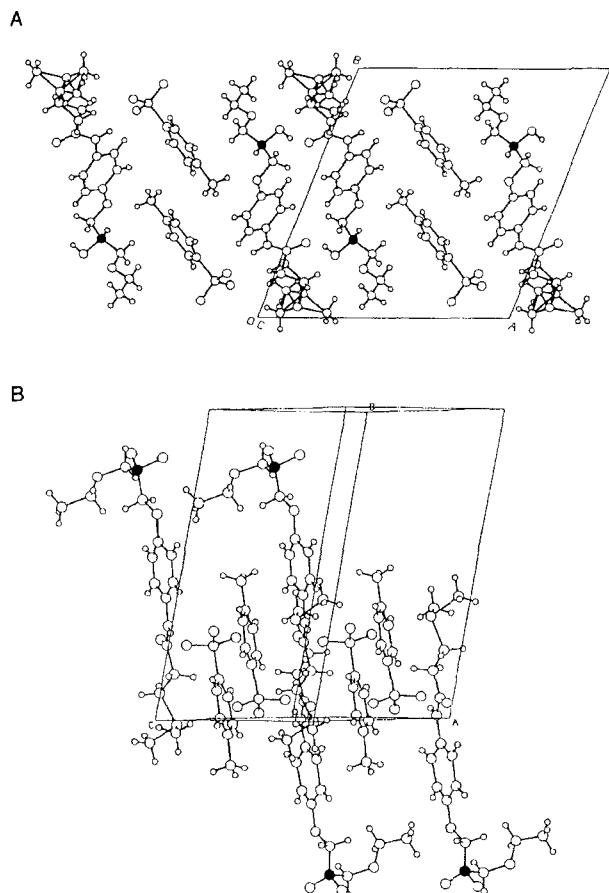


Abb. 3. Molekül- und Kristallstruktur A) der racemischen Verbindung  $(\pm)$ -ST und B) eines Mischkristalls der Enantiomere von ST (ca. 1 % ee). Schwarze Kreise stellen die asymmetrischen Kohlenstoffatome dar. Die Sauerstoffatome im Mischkristall unterlagen einer Orientierungsfehlordnung mit Besetzungsfaktoren, aus denen die ee-Werte abgeschätzt wurden.

stallen der reinen Enantiomere zum Auskristallisieren von Mischkristallen gleicher Chiralität und Enantiomerenreinheit wie in der ursprünglichen Lösung. Kristallographische Parameter sowie Molekül- und Kristallstrukturen der so erhaltenen Mischkristalle unterschiedlicher Enantiomerenreinheit<sup>[11c]</sup> sind fast identisch mit denen der Enantiomerkristalle, mit der Ausnahme, daß die C-OH-Gruppe in den Mischkristallen fehlgeordnet ist (Abb. 3 B)<sup>[11]</sup>. Die Kristallisation von  $(+)$ -angereichertem ST niedriger Enantiomerenreinheit (weniger als 30 % ee) in 2-PrOH führte durch Impfen mit Kristallen der racemischen Verbindung  $(\pm)$ -ST zum Auskristallisieren der fast racemischen Verbindung (leicht  $(-)$ -angereichert) mit weniger als 10 % ee sowie zur Anreicherung des  $(+)$ -Enantiomers von ST in der Mutterlauge, wie durch Röntgenpulver- und HPLC-Analyse bestätigt wurde. Da in diesem Fall die Enantiomerenreinheit des  $(+)$ -angereicherten ST, das für die Umkristallisation verwendet wurde, auf mehr als 50 % ee erhöht wurde, kristallisierten verstärkt Mischkristalle mit fast derselben Enantiomerenreinheit [ $(+)$ -angereichert] wie die ursprüngliche Lösung aus und nur in geringem Maße Kristalle der racemischen Verbindung. Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, daß 1) die racemische Verbindung von ST Polymorphismus aufweist<sup>[12]</sup>, d. h. stabile, racemische Kristalle und metastabile Mischkristalle mit 0 % ee bildet, 2) ST stabile Mischkristalle über einen weiten Bereich von Enantiomerenreinheiten bildet und 3) die Mischkristalle gleicher Chiralität und Enantiomerenreinheit wie die Mutterlauge sowie die enantiomeren Kristalle mit weniger als

10% ee dazu neigen, bei der Umkristallisation auszufallen. Daher wird angenommen, daß das Schmelzpunktphasendiagramm von ST zwei eutektische Temperaturen bei ungefähr 10% ee zeigen sollte: die Schnittpunkte der beiden Phasendiagramme (der racemischen und der Mischkristall-Form; siehe Abb. 4).

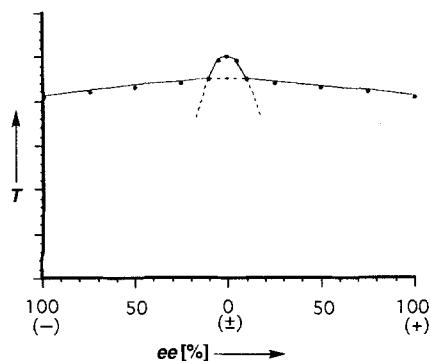


Abb. 4. Erwartetes Schmelzpunktphasendiagramm von ST. T = Schmelzpunkt (Temperaturen am Ende des Schmelzvorgangs). ee = Enantiomerenüberschuß.

Es ist offensichtlich, daß der Mechanismus der ungewöhnlichen Enantiomerentrennung von ST ganz anders als der der „bevorzugten Kristallisation“ von Konglomeraten verläuft; bei der jeder der ausgefallenen Kristalle enantiomerenrein und die Mutterlauge nicht so stark an einem Enantiomer angereichert ist<sup>[1,3]</sup>; aber auch die Enantiomerenanreicherung in der Mutterlauge, die auf das Ausfallen der racemischen Verbindung während der Kristallisation des Nicht-Racemats normaler chiraler Verbindungen zurückzuführen ist und bei der die ausgefallenen Kristalle nicht das Phänomen der Chiralitätsumkehr zeigen, unterscheidet sich von dieser neuen Art der Enantiomerentrennung. Es muß noch betont werden, daß unter den gewählten Umkristallisationsbedingungen nie eine spontane Isomerisierung eines Enantiomers in das andere eintrat. Der genaue Mechanismus der Enantiomerentrennung von ST ist noch zu erforschen; er könnte mit dem einzigartigen Polymorphismus der ST-Kristalle zu tun haben. Falls dies so wäre, könnte diese Methode auch zur Enantiomerentrennung organischer Racemate mit ähnlichem Polymorphismus angewendet werden, bei der nebeneinander Kristalle der racemischen Verbindung und Mischkristalle gebildet werden.

Eingegangen am 26. Februar,  
veränderte Fassung am 28. Mai 1996 [Z 8863]

**Stichworte:** Enantiomerentrennung · Kristallisation · Mischkristalle · Racemische Verbindungen

- [1] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442.
- [2] M. Gernez, *C. R. Hebdo. Séances Acad. Sci.* **1866**, *63*, 843.
- [3] a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**, S. 217; b) A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 215.
- [4] P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Vol. 1–3, Optical Resolution Information Center, New York, **1978**, **1981**, **1984**.
- [5] F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 43.
- [6] *Asymmetric Synthesis*, Bd. 5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, USA, **1985**.
- [7] K. Mori, Y. Funaki, *Tetrahedron* **1988**, *41*, 2369.
- [8] *Chromatographic Chiral Separations* (Hrsg.: M. Zief, L. J. Crane), Marcel Dekker, New York, **1988**.
- [9] A. Koda, Y. Yanagihara, N. Matsuura, *Agents Actions* **1991**, *34*, 369.
- [10] T. Ushio, K. Yamamoto, *J. Chromatogr. A* **1994**, *684*, 235.

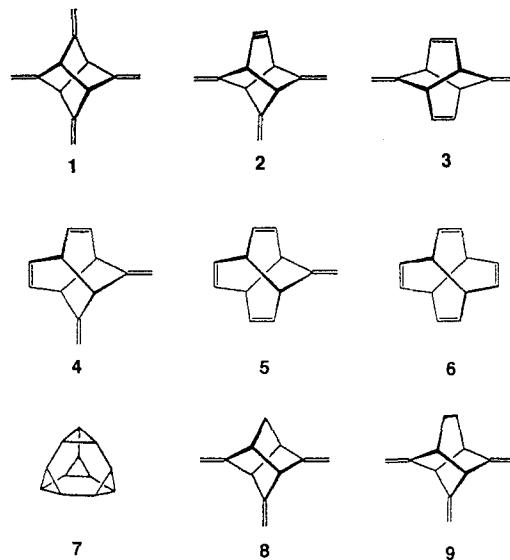
- [11] a) *P1*,  $Z = 2$ ,  $a = 14.638(2)$ ,  $b = 15.681(2)$ ,  $c = 6.2281(6)$  Å,  $\alpha = 100.32(1)$ ,  $\beta = 99.781(9)$ ,  $\gamma = 66.258(9)^\circ$ ,  $V = 1280(6)$  Å<sup>3</sup>,  $R = 0.052$ ,  $Rw = 0.049$ ; b) für (–)-Isomer: b) *P1*,  $Z = 2$ ,  $a = 10.762(3)$ ,  $b = 15.615(2)$ ,  $c = 8.223(2)$  Å,  $\alpha = 100.41(2)$ ,  $\beta = 108.50(2)$ ,  $\gamma = 85.73(2)^\circ$ ,  $V = 1289(1)$  Å<sup>3</sup>,  $R = 0.043$ ,  $Rw = 0.044$ ; c) Mischkristall mit ca. 1% ee: *P1*,  $Z = 2$ ,  $a = 10.764(5)$ ,  $b = 15.618(3)$ ,  $c = 8.225(2)$  Å,  $\alpha = 100.44(2)$ ,  $\beta = 108.47(3)$ ,  $\gamma = 85.62(3)^\circ$ ,  $V = 1289.6(8)$  Å<sup>3</sup>,  $R = 0.044$ ,  $Rw = 0.042$ . Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur(en) wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-107“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. + 1223/336-033; E-mail: tecched@chemrys.cam.ac.uk).

- [12] Polymorphismus zwischen den racemischen Kristallen einer Verbindung und den racemischen Mischkristallen ist relativ selten, siehe Lit. [3], S. 137. Zum Polymorphismus zwischen racemischen Verbindungen und Konglomeraten siehe: M. Leclercq, A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 821; E. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 161.

## Synthese und Eigenschaften von 2,7,9-Trimethyltricyclo[4.3.0.0<sup>3,8</sup>]non-4-en\*\*

Thilo Herb und Rolf Gleiter\*

Aus der großen Zahl an C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>-Kohlenwasserstoffen<sup>[1]</sup> ragt eine Gruppe von Tetraenen **1–6** heraus, die ein tricyclisches Grundgerüst aufweisen, über das mehrere 1,5-Hexadien-Einheiten fixiert sind. Die Doppelbindungen sind in diesen Käfigverbindungen entweder endo- oder exocyclisch angeordnet. An den Synthesen dieser sechs C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>-Kohlenwasserstoffe besteht großes Interesse. Nicht nur aus ästhetischen Gründen sind sie eine Herausforderung für Synthetiker. Auch die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen den nicht konjuguierten π-Systemen<sup>[2]</sup> ist ein vornehmliches Ziel. Ein weiteres Hauptaugenmerk liegt auf den möglichen intramolekularen Umlagerungen sowie den eventuell ablaufenden intermolekularen Fölgereaktionen. In der Literatur sind einige erfolglose Versuche erwähnt, das Stellatetraen **1**<sup>[4]</sup> sowie **6**<sup>[5]</sup> zu synthetisieren. (Die systemati-



[\*] Prof. Dr. R. Gleiter, Dipl.-Chem. T. Herb  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Im Neuenheimer Feld 270, D-69120 Heidelberg  
Telefax: Int. + 6221/544205

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, finanziell unterstützt.