

- Al(1)-Al(3) 259.7, Al(2)-I(3) 291.9, Al(2)-I(4) 305.3, Al(3)-I(3) 292.2, Al(3)-I(4) 305.4, Al(4)-I(4) 268.4, Al(5)-I(3) 282.0, Al(4)-Al(5) 256.4, Al(2)-Al(3) 333.0; Al(2)-Al(1)-Al(3) 79.8, I(4)-Al(4)-Al(5) 114.2, Al(4)-Al(5)-I(3) 100.2;  $\delta(\text{H}_{\text{Al}(4)}) = -0.02$ ,  $\delta(\text{H}_{\text{Al}(2)}) = 0.09$ ,  $\delta(\text{H}_{\text{Al}(3)}) = 0.09$ ,  $\delta(\text{Al}(1)) = 0.40$ ,  $\delta(\text{Al}(2)) = 0.04$ ,  $\delta(\text{Al}(3)) = 0.04$ ,  $\delta(\text{Al}(4)) = 0.28$ ,  $\delta(\text{Al}(5)) = 0.35$ ,  $\delta(\text{I}(3)) = -0.03$ ,  $\delta(\text{I}(4)) = -0.05$ ,  $\delta(\text{I}(5)) = -0.24$ ,  $\delta(„\text{Al}_2“) = -0.05$ ,  $\delta(„\text{Al}_2“) = 0.05$ ; d. h., **1c** ist als Donor-Acceptor-Komplex zu betrachten, da keine Ladungstrennung zwischen den Al-Einheiten auftritt und die Brücken-Iodatome nur schwach geladen sind. –  $\text{Al}_2\text{I}_6 + 3 \text{AlH} \rightarrow \text{H}_3\text{Al}_3\text{I}_6$ :  $\Delta E = -438 \text{ kJ mol}^{-1}$ . –  $\text{Al}_2\text{I}_6 + 3 [\text{CpAl}] \rightarrow [\text{Cp}_3\text{Al}_3\text{I}_6]$ :  $\Delta E = -199 \text{ kJ mol}^{-1}$ . – a) K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 240, 283–290; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 242, 652–660; b) R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 162, 165–169; c) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571–2577. d) Eine ähnliche Polarisierung wird auch für  $\text{Al}_2\text{I}_6$  berechnet: Donor-Acceptor-Komplex;  $D_{2h}$ -Symmetrie; Al-I<sub>Brücke</sub> 270.7, Al-I<sub>terminal</sub> 250.2, Al-Al 367.8;  $\delta(\text{I}_{\text{Brücke}}) = -0.05$ ,  $\delta(\text{I}_{\text{terminal}}) = -0.21$ ;  $\delta(\text{Al}) = 0.47$ .
- [10] a) A. Ecker, E. Baum, M. A. Friesen, M. A. Junker, C. Üffing, R. Köppe, H. Schnöckel, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, 624, 513–516; b) A. Ecker, H. Schnöckel, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [11] Im  $^{27}\text{Al}$ -NMR-Spektrum kann monomeres  $[\text{Cp}^*\text{Al}]$  im Gleichgewicht neben  $[(\text{Cp}^*\text{Al})_4]$  erst ab ca.  $60^\circ\text{C}$  nachgewiesen werden, denn die Energie für die Tetramerisierung zu  $[(\text{Cp}^*\text{Al})_4]$  beträgt ca.  $-150 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>[1]</sup>
- [12] Das NMR-Spektrum eines  $[(\text{Cp}^*\text{Al})_4]/\text{Al}_2\text{I}_6$ -Gemisches in Deuterotoluol zeigt Signale bei folgenden Verschiebungen:  $^1\text{H}$ -NMR (Bruker-AC-250-Spektrometer (250.134 MHz); Raumtemperatur; Referenz:  $\delta(\text{C}_7\text{D}_8\text{H})$ ):  $\delta = 2.09$ ;  $^{27}\text{Al}$ -NMR (Bruker-AMX-300-Spektrometer; Raumtemperatur; externe Referenz:  $\delta([\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+})$ :  $\delta = 0$ . Nach einer Reaktionszeit von wenigen Tagen bei  $-20^\circ\text{C}$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = 2.07$  (10), 2.03 (10) (beide mit geringer Intensität), 1.93 (2), 1.85 (3), 1.78 (3), 1.60 (3) (letzte im Verhältnis von ca. 3:3:2);  $^{27}\text{Al}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = 110$  (br., schwach),  $-21$  (550),  $-83$  (260). Nach ca. einem Monat bei  $-20^\circ\text{C}$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = 1.85$  (2), 1.74 (2), 1.60 (2) (im Verhältnis von ca. 2:3:4);  $^{27}\text{Al}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = 110$  (br. schwach),  $-21$  (520),  $-82$  (260). Nach ca. drei Monaten und zwischenzeitlichem Tempern bei  $120^\circ\text{C}$ :  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = 1.57$  (scharf, s);  $^{27}\text{Al}$ -NMR:  $\delta(\omega_{1/2}[\text{Hz}]) = -19$  (500, schwach),  $-81$  (360),  $-114$  (sehr schwach,  $[\text{Cp}^*\text{Al}]^+$ ).<sup>[2a]</sup> Diese NMR-spektroskopischen Ergebnisse deuten auf einen komplexeren Reaktionsablauf im Vergleich zur Umsetzung zwischen  $[(\text{Cp}^*\text{Al})_4]$  und  $\text{AlCl}_3$  hin.<sup>[2a]</sup>
- [13] Siehe z. B. die elektrochemische Reduktion von  $\text{Al}^{\text{III}}$ -Spezies zu elementarem Aluminium oder die Herstellung von einfachen organischen Aluminium(III)-Verbindungen aus Aluminium und Alkylhalogeniden: K. Ziegler, H. Lehmkuhl, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1956**, 283, 414–424; W. Kautek, W. Fromberg, J. A. de Hek, *Metalloberfläche* **1992**, 46, 67–74; J. Fischer, *Metalloberfläche* **1996**, 50, 183–184; A. Ecker, H. Schnöckel, *VDI-Nachrichten* **1996**, 50, 22; H. Köhnlein, H. Schnöckel, *Aluminium* **1997**, 73, 766–767.
- [14] Durch deren anschließende Disproportionierung würden zusätzliche  $\text{Al}^{\text{III}}$ -Spezies gebildet, was zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Entstehung der gewünschten Endprodukte führen sollte.

## Racematspaltungen mit Substanzfamilien\*\*

Ton Vries,\* Hans Wynberg,\* Erik van Echten, Jan Koek, Wolter ten Hoeve, Richard M. Kellogg, Quirinus B. Broxterman,\* Adri Minnaard, Bernard Kaptein, Sietse van der Sluis,\* Lumbertus Hulshof und Jaap Kooistra

Die Racematspaltung von Traubensäure durch Louis Pasteur ist ein Meilenstein der Stereochemie.<sup>[1,2]</sup> Diese Umsetzung eines Racemats mit einem chiralen Auxiliar als Reagens zur Racematspaltung und die Trennung der gebildeten Diastereomere sind als „klassische Racematspaltung“ bekannt.<sup>[3]</sup> Auch 150 Jahre später wird dieses „Trial-and-error“-Verfahren noch angewendet.<sup>[4]</sup> Trotz zahlreicher Versuche<sup>[3]</sup> mit computergestützten Modellen,<sup>[5]</sup> genauer Untersuchungen der Kristallstrukturdaten diastereomerer Salze<sup>[6]</sup> oder ihrer Energiedifferenzen<sup>[7]</sup> sowie empirischer Korrelationen<sup>[8]</sup> gelang es bisher nicht, eine Hypothese oder gar eine Theorie zu entwickeln, die als Basis für eine verlässliche Methode zur Racematspaltung dienen könnte.

Auf der Suche nach einem effizienten und verlässlichen Verfahren zur Racematspaltung wandten wir uns einem kombinatorischen Ansatz zu, da diese Methode sich in letzter Zeit als vielversprechend für die Leitstruktursuche bei Pharmazeutika erwiesen hat.<sup>[9]</sup> Schon eine elementare Form dieses Ansatzes führte zu den hier beschriebenen, beachtlichen Erfolgen.

Beim klassischen Standardverfahren zur Racematspaltung wird ein chirales Reagens zum Racemat gegeben und die Kristallisation eines der beiden diastereomeren Salze abgewartet. Wir hofften daher, daß durch die gleichzeitige Zugabe mehrerer Reagentien zur Racematspaltung die langwierige Suche nach einem geeigneten Reagens verkürzt würde. Ferner könnte die Zugabe mehrerer Reagentien zum Ausfallen des schwerstlöslichen diastereomeren Salzes führen, womit die Notwendigkeit entfallen würde, den Trennprozeß mit jeweils einem Reagens zur Racematspaltung zu wiederholen. Zu unserer großen Überraschung bildete sich nach der gleichzeitigen Zugabe mehrerer Reagentien aus einer „Familie“ (zur Definition siehe unten) zur Lösung eines Racemats gewöhnlich sehr schnell ein kristalliner Niederschlag eines diastereomeren Salzes. Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten waren dabei gut bis sehr gut. Die Ergebnisse eines Teils der mehr als 200 erfolgreichen Trennungen,<sup>[10]</sup> die wir während des vergangenen Jahres durchgeführt haben, sind in Tabelle 1 und 2 wiedergegeben. Fast immer sind sowohl die Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuß (*ee*) höher als

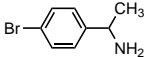
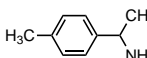
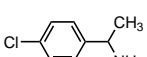
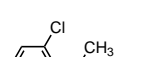
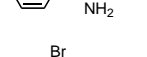
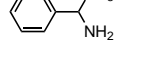
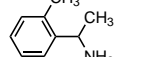
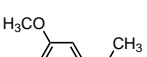

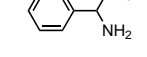
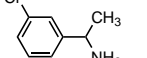
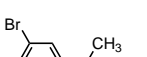
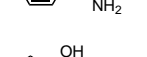
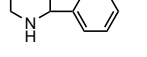
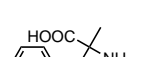
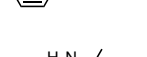
[\*] Dr. T. Vries, Prof. Dr. H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, Dr. W. ten Hoeve, Prof. Dr. R. M. Kellogg  
Syncom BV  
Nijenborgh 4, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)  
Fax: (+31) 50-363-4875  
E-mail: T.Vries@chem.rug.nl

Dr. Q. B. Broxterman, Dr. A. J. Minnaard, Dr. B. Kaptein  
Organic Chemistry & Biotechnology Section, DSM Research,  
P.O. Box 18, 6160 MO Geleen (Niederlande)

Dr. S. van der Sluis, Prof. Dr. L. Hulshof, Dr. J. Kooistra  
DSM Andeno, P.O. Box 81, 5900 AB Venlo (Niederlande)

[\*\*] Dr. Ton Vries ist der Entdecker dieser neuen Methode.

Tabelle 1. Racematspaltungen mit Gemischen aus verwandten Reagentien.

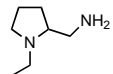
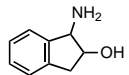
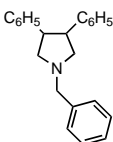
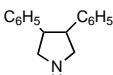
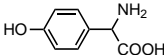
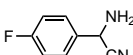
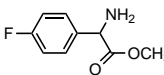
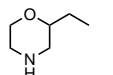
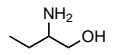
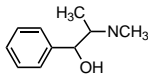
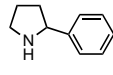
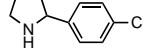
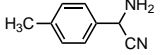
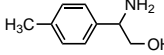
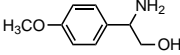
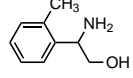
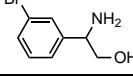
Nr.	Substrat	Reagens- gemisch	Lösungs- mittel <sup>[a]</sup>	Zahl der Umkristall. (Lösungsm.)	ee [%]	HPLC <sup>[b]</sup>	Reagens- verhältn. <sup>[c]</sup>
1		<b>M</b>	A	1 (A)	96	1	1:5:0
2		<b>P</b>	A	1 (C)	98	1	— <sup>[e]</sup>
3		<b>M</b>	C	1 (D)	94	1	1:5:0
4		<b>P</b>	A	1 (A/B)	99	1	20:0:1
5		<b>M</b>	A/C	1 (C)	90	1	1:1 <sup>[d]</sup>
6		<b>M</b>	A/C	1 (A/C)	90	2 <sup>[g]</sup>	1:1 <sup>[d]</sup>
7		<b>M</b>	A/C	1 (A/C)	94	1	1:10 <sup>[d]</sup>
8		<b>P</b>	A/C	1 (C)	99	1	5:5:1
9		<b>M</b>	A/C	1 (C)	99	1	1:4 <sup>[d]</sup>
10		<b>M</b>	A/C	1 (C)	99	1	1:4 <sup>[d]</sup>
11	 <i>cis</i>	<b>T</b>	C	1 (C)	99		5:1:1
12		<b>P</b>	B	1 (C)	92	1	4:1:2
13		<b>P</b>	A	1 (A)	98	1	2:1:3
14	 <i>cis/trans</i>	<b>P</b>	A	1 (A/D)	98	1	4:1:0
15		<b>P</b>	A/D	1 (A/D)	66	2 <sup>[f]</sup>	1:1:2
16		<b>T</b>	D	1 (D/G)	98	2	1:10:4

beim klassischen Verfahren (siehe Nr. 53 und 55).

Überraschenderweise enthält der Niederschlag in allen bisher untersuchten Fällen mehr als eine Komponente des Reagentengemisches, wie durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie, HPLC oder GC quantitativ nachgewiesen wurde. Ebenso erstaunlich war, daß die nichtstöchiometrische Zusammensetzung dieser ungewöhnlichen Salze selbst nach mehrmaligem Umkristallisieren erhalten blieb. So war das Verhältnis der beiden als Reagens zur Racematspaltung eingesetzten Mandelsäuren im gemischten Salz (Nr. 25) nach fünfmaligem Umkristallisieren 1:3.7 (1:3.1 nach nur einmaligem Umkristallisieren). Erst nach wiederholtem Umkristallisieren (manchmal mehr als zehnmal) begann sich die Zusammensetzung in Richtung auf das übliche Verhältnis von 1:1 zwischen nur einer Säure- und einer Basenkomponente zu ändern. Einige Salze waren auch nach 20maligem Umkristallisieren noch nichtstöchiometrisch zusammengesetzt. Beispielsweise betrug das Verhältnis der drei Phosphorsäuren im gemischten Salz (Nr. 26) selbst nach 20 Umkristallisationen 1:14:55.

Nach dem Zufallsprinzip zusammengesetzte Reagensgemische lieferten allerdings im allgemeinen nur mäßig gute Resultate. Vor 12 Jahren war bereits die Nützlichkeit chiraler Phosphorsäuren als Reagentien zur Racematspaltung erkannt worden.<sup>[11]</sup> Wir hatten eine ganze „Familie“ dieser sauren Agentien vorrätig, wodurch wir auf das Prinzip der „Familien von Reagentien zur Racematspaltung“ stießen. Dabei sind Mitglieder einer Familie im allgemeinen strukturell ähnlich aufgebaute und stereochemisch homogene Verbindungen (homochiral innerhalb der Familie und enantiomerenrein bezüglich der einzelnen Verbin-

Tabelle 1. (Fortsetzung).

Nr.	Substrat	Reagens- gemisch	Lösungs- mittel <sup>[a]</sup>	Zahl der Umkristall. (Lösungsm.)	ee [%]	HPLC <sup>[b]</sup>	Reagens- verhältn. <sup>[c]</sup>
17		<b>P</b>	A	2 (A/C)	89	2 <sup>[f]</sup>	4:1:0
18	 <i>cis</i>	<b>PGA</b>	F	1 (F/A)	96	4	1:1.8:0.8
19	 <i>trans</i>	<b>T</b>	C	1 (C)	97	2	6:1:1
20		<b>T</b>	A	1 (A/D)	99	2 <sup>[g]</sup>	1:3:3
21		<b>P</b>	B/G	1 (B/G)	95	1	1:2:3
22		<b>P</b>	A	1 (A)	98	2	20:2:1
23		<b>P</b>	A	1 (B)	94	1	15:3:2
24		<b>T</b>	B	2 (B)	96	2 <sup>[g]</sup>	0:2:1
25		<b>M</b>	A	1 (A)	98	2 <sup>[g]</sup>	1:3.1 <sup>[d]</sup>
26	 <i>erythro</i>	<b>P</b>	C	1 (C)	98	1	1:1.2:1.1
27		<b>P</b>	C	1 (C)	93	1	— <sup>[e]</sup>
28		<b>P</b>	C	1 (C)	96	2 <sup>[g]</sup>	2:7:4
29		<b>P</b>	B/G	—	95	1	10:1:1
30		<b>P</b>	A	1 (B)	91	1	10:1:1
31		<b>P</b>	C	—	97	1	7:1:1
32		<b>M</b>	A	—	99	1	1:4:1
33		<b>P</b>	C	—	99	1	1:0:0 <sup>[h]</sup>

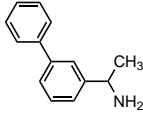
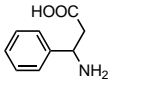
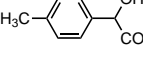
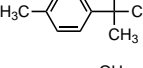
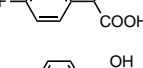
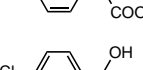
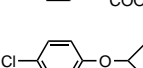
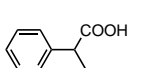
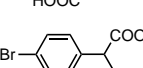
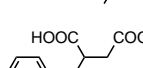
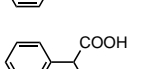
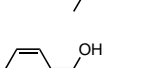
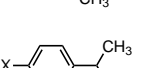
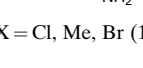
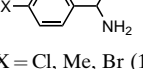
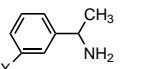
dung). Die hier eingesetzten Gemische von Reagentien zur Racematspaltung, deren Komponenten jeweils zu einer Familie gehören, werden im nachfolgenden als kodierte „Gemische“ bezeichnet, deren Zusammensetzungen in Schema 1 dargestellt sind. In der Regel unterscheiden sich die einzelnen Verbindungen einer Familie durch das Substitutionsmuster am aromatischen Ring.<sup>[12]</sup> Eine Ausnahme ist das Gemisch **PE-III**, deren Mitglieder unterschiedliche Seitenketten aufweisen.

Diese Definition einer Familie ist offensichtlich unvollständig und viele weitere Familien sind möglich: Eliel und Wilen<sup>[13]</sup> listeten mehr als 100 Reagentien zur Racematspaltung auf, von denen viele als Stammverbindung neuer Familie dienen könnten. Man beachte, daß Weinsäure nicht zur Familie der Benzoylweinsäuren gehört.<sup>[14]</sup>

Die wohl wichtigste und erstaunlichste Eigenschaft dieser neuen Methode zur Racematspaltung ist die gemessen an Ausbeute und Enantiomerenüberschuß außerordentlich hohe Erfolgsquote im ersten Anlauf. Wir haben im letzten Jahr über 100 Racemate, vor allem Säuren und Basen, trennen können. Nur drei Trennversuche schlugen fehl, offenbar allein deshalb, weil es nicht zur Salzbildung kam. Gründe können sterische Hinderung oder die niedrige Acidität bzw. Basizität des Racemats sein, die die Salzbildung mit den relativ schwach basischen bzw. sauren Reagentien zur Racematspaltung verhindert. Dieses Problem kann durch die Wahl einer Familie stärkerer Basen bzw. Säuren umgangen werden.

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen sind:  
a) Bei Zugabe von zwei oder mehreren Reagentien

Tabelle 1. (Fortsetzung).

Nr.	Substrat	Reagens- gemisch	Lösungs- mittel <sup>[a]</sup>	Zahl der Umkristall. (Lösungsm.)	ee [%]	HPLC <sup>[b]</sup>	Reagens- verhältn. <sup>[c]</sup>
34		<b>P</b>	A	1 (C)	86	3	— <sup>[e]</sup>
35		<b>P</b>	A	—	98	1	5:4:1
36		<b>PE-II</b>	A/D	1 (B/D)	99	2	1:4
37		<b>PE-I</b>	F	1 (F)	97	2	— <sup>[e]</sup>
38		<b>PE-II</b>	A	—	99	2	— <sup>[e]</sup>
39		<b>PE-II</b>	A	1 (A/D)	99	2	15:1:0
40		<b>PE-II</b>	A	1 (A/D)	95	2	35:1:0
41		<b>PE-I</b>	E	1 (E)	88	2	— <sup>[e]</sup>
42		<b>PG</b>	C	1 (B)	97	3	— <sup>[e]</sup>
43		<b>PE-II</b>	A	1 (C)	95	2	1:0:0
44		<b>PE-II</b>	A	1 (C)	88	3	2:2:1
45		<b>PG</b>	C	1 (C)	93	2	— <sup>[e]</sup>
46		<b>TA</b>	H	—	82	3	1:1
47		<b>M2/M3</b>	B	1 (B)	98	1	1:1:1 (Amine), 1:1 (Säuren)
48		<b>M2/PhCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H</b>	B	1 (B/G)	98	1	1:1:1, enthält beide Säuren
49		<b>M2</b>	B	—	98	1	2:4:4

[a] A: 2-Butanon; B: Ethanol; C: 2-Propanol; D: Methanol; E: Ethylacetat; F: Toluol; G: Wasser; H: Hexan.  
 [b] HPLC-Säulen: 1: Crownpak Cr; 2: Chiralpak AD; 3: Chiralcel OD; 4: Chiralcel OB; 5: Chiralcel OJ; 6: R,R-Whelk; 7: Ultron ESOMV. [c] Die Reihenfolge der Angabe entspricht der Reihenfolge der Nennung der Komponenten jedes Gemisches in *Experimentelles*. [d] Nur mit **M1/M2**. [e] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nicht exakt bestimmbar, es wurden allerdings drei Komponenten nachgewiesen. [f] HPLC-Analyse des Benzoats. [g] HPLC-Analyse des Tosylats. [h] **P2** und **P3** wurden spektroskopisch (<sup>1</sup>H-NMR, 200 MHz) nicht nachgewiesen.

aus einer Familie zu einem Racemat kristallisiert schnell und in guter bis exzellenter Ausbeute ein Salz mit unterschiedlichen Reagentien aus. Der Enantiomerenüberschuß des im Salz enthaltenen Enantiomers liegt in vielen Fällen sofort, meist aber nach nur einmaligem Umkristallisieren bei annähernd 100% (siehe Tabelle 1). Wir verweisen diesbezüglich auf die interessante Arbeit von Lahav et al.<sup>[15]</sup> Das Lösungsverhalten der Salzgemische bedarf noch weiterer Untersuchungen.

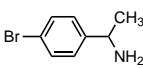
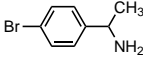
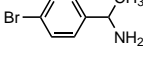
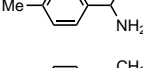
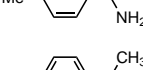
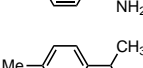
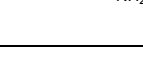
b) Wegen der hohen Erfolgsquote ist unser Verfahren für kommerzielle Anwendungen von Bedeutung. Unsere Methode der Racematspaltung, einschließlich der Rückgewinnung der Reagentien, ist identisch mit den gegenwärtig in Labor und Industrie angewendeten Verfahren, der einzige Unterschied besteht im gleichzeitigen Einsatz mehrerer Reagentien. Die ersten Versuche mit einem neuen Racemat nahmen wir mit einem 1:1- oder einem 1:1:1-Gemisch aus Reagentien einer Familie vor.

c) Potential und Komplexität des Verfahrens werden dadurch verdeutlicht, daß als Reagentien zur Racematspaltung auch Racemate (Tabelle 2, Nr. 51 und 52), Verbindungen mit umgekehrter absoluter Konfiguration (Nr. 54) und sogar achirale Agentien (Nr. 56) eingesetzt werden können.

d) Die Methode ist auch auf Trennungen durch Bildung von Molekülkomplexen beispielsweise mit TADDOL-Derivaten (Nr. 46) anwendbar.<sup>[16]</sup>

e) Mischungen aus mehreren Racematen können mit einem (Nr. 49) oder mehreren Reagentien (Nr. 47 und 48) zu Gemischen aus reinen Enantiomeren gespalten werden. Die Zusammensetzung der

Tabelle 2. Racematspaltungen mit Gemischen, die racemische oder achirale Reagentien oder solche mit entgegengesetzter Konfiguration enthalten.

Nr.	Racemat	Säure	Säure	ee (Säure) [%]	ee (Amin) [%]	Verhältnis der Säuren
50		<b>M1</b> ( <i>S</i> )	<b>M2</b> ( <i>S</i> )	–	84	1:1
51		<b>M1</b> ( <i>S</i> )	<b>M2</b> (rac.)	95 ( <i>S</i> )- <b>M2</b>	90	4:3
52		<b>M1</b> (rac.)	<b>M2</b> ( <i>S</i> )	95 ( <i>S</i> )- <b>M1</b>	99	3:4
53		<b>M1</b> ( <i>S</i> )	<b>M2</b> ( <i>S</i> )	–	87	1:4
54		<b>M1</b> ( <i>R</i> )	<b>M2</b> ( <i>S</i> )	–	90	1:6
55		–	<b>M2</b> ( <i>S</i> )	–	57	–
56		–	<b>M2</b> ( <i>S</i> ) (0.5 Äquiv.) PhCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H (0.5 Äquiv.)	–	90	enthält beide Säuren

diastereomeren Salze muß noch näher untersucht werden. Die Kristallstruktur des gemischten Salzes aus (+)-(1*S*,2*R*)-Ephedrin (100 %), (–)-(1*R*)-Phencyphos **P1** (52.5 %) und (–)-(1*S*)-Chlocyphos **P2** (47.5 %) wurde bestimmt. Es liegt eine zufällige Verteilung der beiden Reagentien vor, man erhält eine gemittelte Elementarzelle.

Offensichtlich existieren einige Parallelen zwischen der ungewöhnlichen und unvorhersagbaren nichtstöchiometrischen Zusammensetzung der diastereomeren Salze und Beobachtungen auf anderen Gebieten.<sup>[17]</sup> So ähnelt die zunehmende Anwendung von Arzneimittel-„Cocktails“ unserem Ansatz zur Racematspaltung. Walkinshaw hatte schon früh auf die enge Analogie zwischen nichtbindenden Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkungen und denen bei der Racematspaltung hingewiesen.<sup>[6]</sup>

Das Prinzip der Racematspaltung mit Gemischen aus Reagentien einer Familie ist also ein großer Fortschritt bei der Entwicklung effizienter, routinemäßig durchführbarer Trennverfahren. Damit wird aus der Trial-and-error-Methode der Racematspaltung ein gut und auch routinemäßig anwendbares Verfahren. Ob dieser neuartige Ansatz auch in anderen Gebieten mit Erfolg angewendet werden kann, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

### Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Racematspaltung von Aminen oder Säuren mit Reagentien im mmol-Maßstab: Zur Lösung eines racemischen Substrats (3 mmol) in einem geeigneten Lösungsmittel wurde ein Äquivalent eines Reagentienmischungs (1 mmol jeder Komponente, z. B. **P1**–**P3**) gegeben. Die Mischung wurde zum Sieden erhitzt und wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Salz wurde abfiltriert, seine Zusammensetzung <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt und der Enantiomerenüberschuß des Substrats per HPLC ermittelt. Das Rohprodukt wurde solange

umkristallisiert, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die Mischung wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und das Salz erneut analysiert.

Synthese der Reagentienmischungen: Wenn nicht anders angegeben, wurden immer Gemische enantiomerenreiner Reagentien eingesetzt.

Gemisch **P**: Phencyphos **P1** (2-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-oxo-4-phenyl-1,3,2-dioxaphosphorin), Chlocyphos **P2** (4-(2-Chlorphenyl)-2-hydroxy-5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorin) und Anicyphos **P3** (2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorin) wurden nach Standardverfahren synthetisiert und in die Enantiomere getrennt.

Gemisch **T**: Dibenzoylweinsäure **T1** und Di-*p*-toluoylweinsäure **T2** wurden von der Firma Aldrich bezogen, Di-*p*-anisoylweinsäure **T3** wurde nach Standardverfahren synthetisiert.

Gemisch **M**: Mandelsäure **M1** wurde von der Firma Aldrich bezogen, *p*-Methylmandelsäure **M2** und *p*-Brommandelsäure **M3** wurden aus den entsprechenden Acetophenonen synthetisiert und mit Phenylethylamin in die Enantiomere getrennt.

Gemisch **PE-I**: 1-(*p*-Chlorphenyl)ethylamin **PE2**, 1-(*p*-Bromphenyl)ethylamin **PE3** und 1-(*p*-Methylphenyl)ethylamin **PE4** wurden durch Leuckart-Synthese aus den kommerziell erhältlichen Acetophenonen hergestellt. Zur Enantiomerenentrennung siehe Nr. 47 und 48 in Tabelle 1.

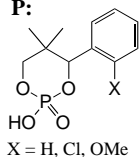
Gemisch **PE-II**: Durch Nitrierung von enantiomerenreinem 1-Phenylethylamin mit HNO<sub>3</sub> wurde ein Gemisch erhalten, das 1-Phenylethylamin **PE1**, 1-(*o*-Nitrophenyl)ethylamin **PE5** und 1-(*p*-Nitrophenyl)ethylamin **PE6** in gleichen Mengen enthielt.

Gemisch **PG**: Enantiomerenreines 2-Amino-2-phenylethanol **PG1** wurde durch Reduktion von Phenylglycinmethylester erhalten. Racemisches 2-Amino-2-(*p*-methylphenyl)ethanol **PG2** und 2-Amino-2-(*p*-methoxyphenyl)ethanol **PG3** wurden durch Reduktion der entsprechenden Arylglycine synthetisiert und mit Phencyphos **P1** in die Enantiomere getrennt.

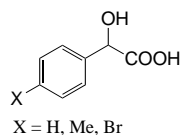
Gemisch **PE-III**: 1-Phenylethylamin **PE1** wurde von der Firma Aldrich bezogen. *α*-Isopropylbenzylamin und *α*-Ethylbenzylamin wurden durch Leuckart-Synthese aus den entsprechenden Ketonen hergestellt. Das Gemisch **PE-III** wurde durch Enantiomerenentrennung mit Phencyphos **P1** enantiomerenrein erhalten.

Gemisch **PGA**: Die *N*-Benzoylphenylglycine wurden durch Schotten-Baumann-Acylierung von (*S*)-Phenylglycin mit Benzoyl-, *p*-Toluoyl- und *p*-Anisoylchlorid synthetisiert.

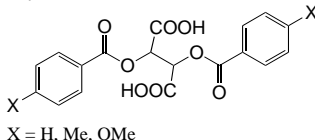
**P:**



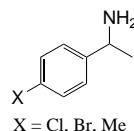
**M:**



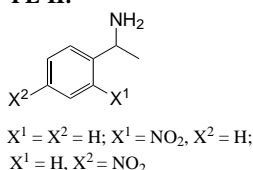
**T:**



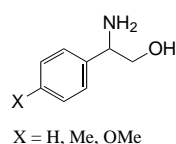
**Pe-I:**



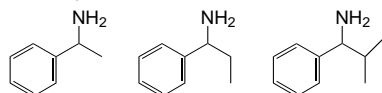
**PE-II:**



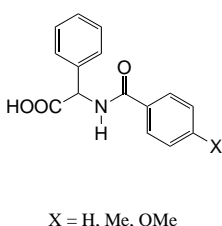
**PG:**



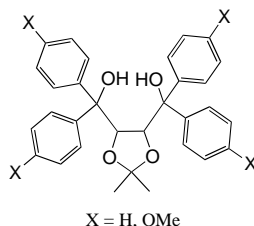
**PE-III:**



**PGA:**



**TA:**



Schema 1. Racematspaltung mit Reagensgemischen. Zur Trennung eingesetzte Substanzgemische: **P**: *ortho*-substituierte Phenylphosphorsäuren; **M**: *para*-substituierte Mandelsäuren; **T**: *para*-substituierte Benzoyltartrate; **PE-I**: *para*-substituierte Phenylethylamine; **PE-II**: nitrierte Phenylethylamine; **PG**: *para*-substituierte 2-Amino-2-phenylethanol; **PE-III**:  $\alpha$ -Alkylbenzylamine; **PGA**: *para*-substituierte *N*-Benzoylphenylglycine; **TA**: *para*-substituierte Bis(hydroxydiphenylmethyl)dioxolane. Zur Synthese siehe Experimentelles.

Gemisch **TA**: (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) **TA1** und (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetra(*p*-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol **TA2** wurden nach Standardverfahren synthetisiert.

Eingegangen am 21. April 1998 [Z11763]

**Stichwörter:** Chirale Erkennung • Chiralität • Enantiomertrennung • Kombinatorische Chemie

Leipzig, **1932**; E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York, **1962**; J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, **1981**; E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**; in dem zuletzt genannten Werk findet sich auch die umfassendste Beschreibung der Racematspaltung (167 Seiten, Kap. 7).

- [4] R. A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, **1993**, Kap. 6.
- [5] A. D. van der Haest, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 111–118; A. D. van der Haest, H. Wynberg, F. J. J. Leusen, H. J. Bruins, J. H. Noordik, A. Bruggink, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 13–18.
- [6] R. O. Gould, M. D. Walkinshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7840–7842; R. O. Gould, A. M. Gray, P. Taylor, M. D. Walkinshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5921–5927. Hier wird bei der Diskussion nichtbindender Wechselwirkungen der Ausdruck „a small family of related crystal structures“ verwendet. Nach unserem Verständnis beinhaltet der Begriff „Familie“ implizit eine Verwandtschaft. Siehe auch R. O. Gould, R. Kelly, M. D. Walkinshaw, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1985**, 847–852.
- [7] S. P. Zingg, E. M. Arnett, A. T. McPhail, A. A. Bother-By, W. R. Gilkerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1565–1580; A. D. van der Haest, H. Wynberg, F. J. J. Leusen, A. Bruggink, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 523–528.
- [8] E. Fogassi, F. Faigl, M. Acs, K. Simon, E. Kozsda, B. Podányi, M. Czugler, G. Reck, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 1385–1392, und frühere Veröffentlichungen.
- [9] *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29* (Sonderheft; Hrsg.: A. W. Czarnik, J. A. Ellman).
- [10] Die Tabellen 1 und 2 enthalten weniger als die Hälfte der Racematspaltungen, die wir im vergangenen Jahr durchgeführt haben, die Ergebnisse der restlichen Versuche sind aus patentrechtlichen Gründen zur Zeit noch vertraulich. Etwa die Hälfte aller Racematspaltungen wurde im 3-mmol-Maßstab, der Rest im 5- bis 500-g-Maßstab durchgeführt. Der Enantiomerenüberschuß wurde in allen Fällen bestimmt, die Ausbeute dagegen nur bei der Trennung größerer Mengen. Die Ausbeute betrug stets mehr als 20 % (Maximalwert 50 %) und häufig, sogar ohne vollständige Optimierung, 40–45 %. Das Verfahren wurde patentiert: T. R. Vries, H. Wijnberg, E. van Echten, L. Hulshof, Q. B. Broxterman (DSMN), NL 1004346, **1996**.
- [11] W. ten Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4508–4514.
- [12] Ausnahmen sind bereits bekannt. So war nach der Anwendung eines Gemisches aus Aminosäuren als Reagentien zur Racematspaltung nur eine dieser Aminosäuren im diastereomeren Salz enthalten. Der Austausch der Aminogruppe einer Aminosäure gegen Benzoylchlorid führte zur Bildung einer „Familie“ (Gemisch **PGA**).
- [13] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**, S. 329–343.
- [14] Weinsäure, Äpfelsäure und Milchsäure bilden ebenfalls keine Familie.
- [15] L. Addadi, J. Van Mil, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1249–1251.
- [16] Siehe beispielsweise F. Toda, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *140*, 43–51.
- [17] K. Mikami, S. Matsukawa, T. Volk, M. Terada, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2936–2939; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2768–2771.