

Willi Steckelberg, Michael Bloch und Hans Musso

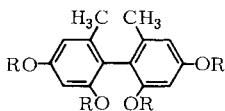
Notiz zur Antipodentrennung von Biphenylderivaten durch Chromatographie

Aus der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum und dem Institut für Organische Chemie der Universität Marburg¹⁾

(Eingegangen am 1. November 1967)

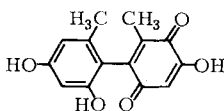
Zur Synthese optisch aktiver Orceinfarbstoffe wurden optisch reine Antipoden der Biphenylderivate **2** und **3** benötigt²⁾. Da bereits in einigen Fällen reine Antipoden durch Chromatographie der Racemate an optisch aktiven Adsorbentien erhalten werden konnten^{3–5)}, lag es nahe, die präparative Trennung von **2** und **3** in die Antipoden chromatographisch zu probieren.

Aus den hier beschriebenen Versuchen mit den Biphenylderivaten **1–6** an Kartoffelstärke⁶⁾ und Cellulose-2¹/₂-acetat⁷⁾ geht hervor, daß in allen Fällen eine Anreicherung der beiden Antipoden in der Spitzen- bzw. Endfraktion erfolgt. Die Auftrennung der hydrophilen Tetrahydroxyverbindung **2** in wäßrigem Puffer an Stärke liefert die reinen Antipoden, während der in unpolaren Lösungsmitteln gut lösliche Tetramethyläther **1** an Cellulose-2¹/₂-acetat in Benzol nur schwach aktiviert wird. Die Racemate der Hydroxy-biphenyl-dichinone **4** und **5** lassen sich an beiden Adsorbentien spalten. In wäßrigem Puffer (pH 7) an Stärke fallen wie beim Hydroxy-biphenyl-monochinon **3** die reinen Antipoden an, die in Lösung bei Raumtemperatur langsam racemisieren; an Cellulose-2¹/₂-acetat in Benzol/Essigester ist der Trenneffekt gering.

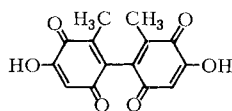


1: R = CH₃

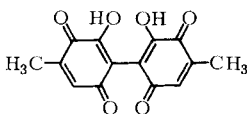
2: R = H



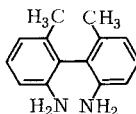
3



4



5



6

1) Derzeitige Anschrift: 355 Marburg (Lahn), Bahnhofstraße 7.

2) H. Musso und W. Steckelberg, Chem. Ber. **101**, 1510 (1968), vorstehend.

3) H. Musso, Chem. Ber. **91**, 349 (1958).

4) W. Mayer und F. Merger, Liebigs Ann. Chem. **644**, 65 (1961).

5) H. Krebs und W. Schumacher, Chem. Ber. **99**, 1341 (1966).

6) H. Krebs, J. A. Wagner und I. Diewald, Chem. Ber. **89**, 1875 (1956).

7) A. Lüttringhaus und K. C. Peters, Angew. Chem. **78**, 603 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 593 (1966). Zuerst mitgeteilt von A. Lüttringhaus auf der Bürgenstock-Konferenz f. Stereochemie 1965.

Auf diesem Wege lassen sich einige 100 mg der Antipoden von **2** und **3** erhalten, deren optische Reinheit durch die Überführung in die β -Komponenten des Orceins bewiesen wird²⁾. Alle Versuche, von den Hydroxyverbindungen **2**–**4** kristallisierte diastereomere Salze oder Ester herzustellen, mißlingen, so daß die Chromatographie bisher der einzige Weg ist, diese Racemate zu spalten.

Ferner sei bemerkt, daß der Trenneffekt bei einem Durchlauf durch Verlängern der Säulen über ca. 1.2 m hinaus nicht mehr verbessert wird.

Professor Dr. A. Lüttringhaus und der Firma M. Woelm, Eschwege, danken wir für die Überlassung von Cellulose-2¹/₂-acetat.

Beschreibung der Versuche

Polarimeter: Perkin-Elmer 141, alle $[\alpha]$ -Werte bei $25^\circ \pm 5\%$; Schmpp.: Kofler-Heiztischmikroskop. Bei **2** und **3** wurden in mehreren Versuchen günstige Bedingungen ermittelt; die Angaben bei **1** und **4**–**6** haben nur qualitativen Charakter.

2.4.2'.4'-Tetramethoxy-6.6'-dimethyl-biphenyl³⁾ (**1**) an Cellulose-2¹/₂-acetat⁷⁾: Säule 90×2.5 cm, 500 mg in Benzol, 27 Fraktionen zu 10 ccm. Die höchsten Drehwerte erhielt man in Frakt. Nr. 10 mit $[\alpha]_{365}$: -2° und Nr. 14/15 mit $[\alpha]_{365}$: $+0.5^\circ$ ($c = 0.5$ und 1.0 in Äthanol). Ein zweiter Versuch mit 900 mg an einer längeren Säule (290×2.6 cm) ergab in 190 Fraktionen zu 2 ccm keine stärkere Aktivierung; Frakt. Nr. 122 $[\alpha]_{365}$: -1° ; Nr. 185–187 $[\alpha]_{365}$: $+1^\circ$ ($c = 0.9$, Benzol).

2.4.2'.4'-Tetrahydroxy-6.6'-dimethyl-biphenyl³⁾ (**2**) an Kartoffelstärke (116×4.4 cm): 600 mg wurden in 10 ccm 0.2 m Phosphatpuffer pH 7.0 und 7 ccm Puffer pH 9.0 aufgegeben und mit Puffer pH 7.0 nachgewaschen. Bei 260 Torr Überdruck erhielt man in ca. 110 Stdn. 34 Frakt. zu 25 ccm; Frakt. Nr. 5/6 $[\alpha]_D$: $+38^\circ$; Nr. 25/26 $[\alpha]_D$: -31° ($c = 0.4$, Äthanol). Aus den am höchsten drehenden Fraktionen isolierte man 243 mg mit $[\alpha]_D$: $+26.5^\circ$ und 192 mg mit $[\alpha]_D$: -28° . Die Lösungen dieser Produkte in wenig Wasser schieden nach Animpfen etwas kristallisiertes Racemat ab; die Abdampfrückstände der Mutterlaugen ergaben nach Chromatographie an SiO₂ mit Benzol/Essigester (2:9) 152 mg mit $[\alpha]_D$: $+36.2^\circ$ und 122 mg mit $[\alpha]_D$: -36.7° ($c = 0.5$, Äthanol). Auf anderem Wege²⁾ optisch rein erhaltenes **2** zeigte $[\alpha]_D$: $+39.4^\circ$. Schmpp. vgl. I.c.²⁾.

Hydroxy-biphenyl-monochinon³⁾ (**3**) an Kartoffelstärke (80×3.9 cm): 364 mg wurden in 8 ccm 0.2 m Phosphatpuffer pH 9.0 aufgegeben, mit Puffer pH 7.0 nachgewaschen und 47 Frakt. zu 6–15 ccm aufgefangen; Frakt. Nr. 22–24 $[\alpha]_D$: $+35^\circ$, Nr. 43–46 $[\alpha]_D$: -48° ($c = 0.04$ und 0.03 , Essigester). Auf der Säule trennte sich scharf eine Vorzone ab, die ca. 50 mg racemisches **3** enthält; die Racematspaltung war deutlich an der Intensitätsabnahme zwischen zwei gleich starken rotbraunen Hauptzonen zu erkennen. Die am stärksten drehenden Fraktionen ergaben nach Chromatographie an SiO₂ mit Essigester 91 mg mit $[\alpha]_D$: $+32^\circ$ und 64 mg mit $[\alpha]_D$: -39° ($c = 0.1$, Essigester). Ein Versuch mit 750 mg **3** ergab in der Spitzenfraktion 95 mg optisch reinen (+)-Antipoden.

Hydroxy-biphenyl-dichinon³⁾ **4**

a) An Cellulose-2¹/₂-acetat (290×2.6 cm): 160 mg wurden in 60 ccm Essigester und 20 ccm Benzol aufgegeben, mit Benzol/Essigester (5:1) nachgewaschen und in ca. 6 Tagen 240 Frakt. zu 15–25 ccm gesammelt; Frakt. Nr. 35–40 $[\alpha]_D$: -17° , Nr. 235–239 $[\alpha]_D$: $+24^\circ$ ($c = 0.05$, Benzol). Dann wurde die Trennung abgebrochen, da die Säule oben verklebte.

b) An Kartoffelstärke (114×3.9 cm): 402 mg wurden in 10 ccm 0.2 m Phosphatpuffer pH 9.0 aufgetragen, mit Puffer pH 7.0 eluiert und bei 200 Torr Überdruck in 2.7 Stdn.

27 Fraktionen zu 20 ccm aufgefangen. Eine deutlich abgesetzte Vorzone enthielt inaktives Material; Frakt. Nr. 19/20 $[\alpha]_D$: $+39^\circ$, Nr. 25/26 $[\alpha]_D$: -52° ($c = 0.2$, Essigester). Die nach a) und b) erhaltenen Produkte racemisierten in Benzol und in Essigester bei Raumtemperatur in 2 Tagen zu 30–50%.

Phoenicin (**5**) an Cellulose-2 $\frac{1}{2}$ -acetat (124 \times 3.8 cm): 145 mg wurden in 100 ccm Essigester und 30 ccm Benzol aufgegeben, mit Benzol/Essigester (5:1) eluiert und 49 Fraktt. zu 25 ccm aufgefangen; Frakt. Nr. 2–7 $[\alpha]_D$: -34° ($c = 0.04$, Benzol). Die Trennung wurde abgebrochen, da die Säule am oberen Ende durch den Essigester verklebte und **5** sich langsam zersetzte. **5** racemisierte in Benzol bei Raumtemperatur mit $t_{1/2}$ von ca. 24 Stdn.

2,2'-Diamino-6,6'-dimethyl-biphenyl (**6**) an Kartoffelstärke (100 \times 5 cm): 410 mg wurden in 10 ccm 50proz. Essigsäure aufgetragen und mit 2*n* CH₃CO₂H nachgewaschen. Nach Durchlauf von ca. 4 l wurde die Substanz in 33 Fraktionen zu 70 ccm eluiert. Frakt. Nr. 1 enthielt 16 mg mit $[\alpha]_{365}$: -80° und Nr. 26 6.5 mg mit $[\alpha]_{365}$: $+8.5^\circ$ ($c = 0.3$ und 0.13, Aceton). Frakt. Nr. 1 ergab aus Cyclohexan 3 mg mit Schmp. 150–156° und $[\alpha]_{365}$: -348° , entsprechend einer optischen Reinheit von 85%; der reine Antipode von **6** zeigte $[\alpha]_{365}$: -408° ($c = 0.2$, Aceton) und Schmp. 159–160°.

[487/67]