



werte, die dreimal so hoch sind wie die Literaturwerte und nach erneuter Chromatographie dieser Proben weiter ansteigen. Wie an **2** wird auch an den Phenylethylamin-Derivaten **3a, b** jeweils (+)-Chloroquin stärker zurückgehalten. Somit war die optische Reinheit der früher hergestellten Präparate<sup>1)</sup> und die Aussage der pharmakologischen Tests in Frage gestellt.

### Chromatographische Racemattrennung des Chloroquins

Um eine Probe optisch reinen (–)-Chloroquins zu erhalten, wurde das Racemat portionsweise chromatographiert. Die linksdrehenden Anfangsfraktionen faßte man zusammen und erhielt nach insgesamt fünf Chromatographiestufen eine Probe mit  $[\alpha]_D = -97^\circ$ , wobei sich der spezifische Drehwert nach erneuter Chromatographie nicht mehr änderte und damit eine optisch reine Probe anzeigte. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der öligen Probe stimmte bis auf Signale von Lösungsmittelresten mit dem Spektrum racemischen Chloroquins überein. Für eine Abtrennung dieser Verunreinigungen durch Destillation und nachfolgende genaue Bestimmung des  $[\alpha]_D$ -Werts reichte die Substanzmenge nicht aus.

Die optische Reinheit der früher als Enantiomere beschriebenen Präparate hatte somit höchstens 12% betragen. Da die chromatographische Racemattrennung einer größeren Menge Chloroquins zu mühsam gewesen wäre, suchte man nach einem ergiebigeren Weg zur Gewinnung der Chloroquin-Enantiomeren.

### Chloroquin-Enantiomere durch Synthese

Versuche zur Racemattrennung mit den üblichen<sup>4)</sup> optisch aktiven Säuren blieben erfolglos, da sich stets ölige oder wachsartige diastereomere Salze bildeten. Auf diese Schwierigkeiten ist bereits hingewiesen worden<sup>1)</sup>. Optisch aktives **1** wurde daher aus optisch aktivem Amin **4** in Anlehnung an die Synthese des Racemats<sup>5)</sup> hergestellt. *racem.* **4** wurde mit *d*- und *l*-Mandelsäure in Enantiomere getrennt, deren optische Reinheit durch chirale Verschiebungsreagenzien NMR-spektroskopisch abgesichert ist. Das (+)- und (–)-Amin **4** setzte man jeweils mit 4,7-Dichlorchinolin (**5**) zu (+)- und (–)-**1** in 65proz. Ausbeute um. Der Betrag der  $[\alpha]_D$ -Werte beider Proben (108.0 und –108.2°) liegt im Bereich der Spitzenfraktion chromatographisch getrennten Chloroquins. Die optische Reinheit von Chloroquinpräparaten ist mit chiralen Verschiebungsreagenzien wegen zu starker Verbreiterung der NMR-Signale nicht zu bestimmen. Eine teilweise Racemisierung bei der Synthese oder Aufarbeitung von **1** ist auszuschließen, da unter veränderten Reaktionsbedingungen stets Produkte mit gleichen  $[\alpha]_D$ -Werten erhalten wurden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen, der Fa. Knoll AG für optisch aktive Mandelsäure und Fräulein H. Walterbusch für experimentelle Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

*Chromatographische Racemattrennung von 1:* Die Suspension von 100 g Poly[(*S*)-*N*-acryloylphenylalanin-ethylester], vernetzt mit 1,2-Ethandiol-diacrylat (**2**)<sup>3)</sup>, in Benzol/Cyclohexan (1:1) wurde in eine Glassäule des inneren Ø von 4.3 cm gefüllt und ergab eine Schichthöhe von 26.5 cm. Bei der Chromatographie von 300 mg Chloroquin = 7-Chlor-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)chinolin (**1**) im gleichen Fließmittel fing man nach einem Vorlauf von 460 ml 20-ml-Fraktionen auf.

<sup>4)</sup> S. H. Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, S. 22, University of Notre Dame Press, Notre Dame, London 1972.

<sup>5)</sup> N. L. Drake, H. J. Creech, D. Draper, J. A. Garman, S. Haywood, R. M. Peck, E. Walton und J. O. van Hook, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1214 (1946); I. G. Farben (Erf. H. Andersag, S. Breißner und H. Jung), D.R.P. 683692 (1937) [Chem. Abstr. **36**, 4973 (1942)].

| Fraktion:                    | 1-2   | 3     | 4    | 5    | 6-7  | 8-11 | 12-17 |
|------------------------------|-------|-------|------|------|------|------|-------|
| Abdampfrückstand (mg):       | 33.5  | 59.7  | 58.7 | 46.6 | 51.1 | 30.5 | 10.0  |
| $[\alpha]_D^{22}$ (Ethanol): | -38.3 | -14.0 | -6.6 | 4.8  | 16.2 | 30.8 | 36.0  |

Bei Chromatographie von **1** an **2**, an Poly[(*S*)-*N*-(1-phenylethyl)acrylamid] (**3a**) und an Poly[(*S*)-*N*-(1-phenylethyl)methacrylamid] (**3b**) in Benzol/Dioxan (4:1) wurde ebenfalls (+)-Chloroquin stärker zurückgehalten. Bei allen Chromatographieversuchen erhielt man die aufgebene Substanzmenge praktisch vollständig und bis auf Lösungsmittelreste ohne Verunreinigungen zurück.

Zur präparativen Isolierung von (-)-**1** wurden in 6 Versuchen jeweils 400 mg **1** an 86 g **2** mit Benzol/Cyclohexan (1:1) chromatographiert, wobei man die Anfangsfractionen in Drehwertintervallen von -38 bis -26.5°, -26.5 bis -19° und -19 bis -11° vereinigte. Der Rest wurde vereinigt und wiederum in 400-mg-Portionen an **2** chromatographiert, wobei linksdrehende Fractionen in gleichen Drehwertintervallen vereinigt und obigen Proben zugefügt wurden. Für die nachfolgenden Chromatographieversuche füllte man das Adsorbens in eine Säule des inneren  $\varnothing$  von 2.0 cm um. An dieser längeren Säule chromatographierte man die drei linksdrehenden Fractionen, wobei Fractionen mit  $[\alpha]_D$ -Werten von < -51.5° (369.9 mg), -51 bis -38° (361.9 mg) und -38 bis -26.5° gesammelt wurden. Dreimalige Chromatographie dieser Proben lieferte 28.3 mg mit  $[\alpha]_D^{22} = -97^\circ$  (Ethanol) als farbloses Öl.

*Racemattrennung des Amins 4:* 70.0 g (0.46 mol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Diethyl-1,4-pentandiamin (**4**) wurden mit der Lösung von 70.0 g (0.46 mol) (*R*)-(-)-Mandelsäure in 300 ml Ethanol vermischt. Das in farblosen Nadeln auskristallisierte (-)-**4**-(-)-Mandelat wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 44.4 g (63%) des Salzes vom Schmp. 123.5°C,  $[\alpha]_D^{22} = -73.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{365}^{22} = -271^\circ$  (2proz. in Wasser).

$C_9H_{23}N_2 \cdot C_8H_7O_3$  (310.4) Ber. C 65.77 H 9.74 N 9.02 Gef. C 65.83 H 9.89 N 9.08

Aus den Mutterlaugen wurde das Amin rückisoliert und mit äquimolaren Mengen (*S*)-(+)-Mandelsäure versetzt. Aus Ethanol umkristallisiert, erhielt man 36.2 g des (+)-**4**-(+)-Mandelats vom Schmp. 123.5°C,  $[\alpha]_D^{22} = 73^\circ$ ,  $[\alpha]_{365}^{22} = 273^\circ$  (2proz. in Wasser).

Die aus den Salzen freigesetzten öligen Basen wurden i. Hochvak. destilliert. Die Enantiomerenreinheit beider Präparate ist durch NMR-Spektren in Gegenwart von Tris[3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)-*d*-camphorato]europium gesichert.  $[\alpha]_D^{22} = 15.2/-15.3^\circ$  (unverdünt).

*Synthese der Chloroquin-Enantiomeren:* 9.9 g (50 mmol) 4,7-Dichlorchinolin (**5**), 6.9 g (50 mmol) (+)-**4** und 7.6 g (60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin wurden 8 h im Luftbad auf 140°C erhitzt. Man versetzte mit einem Überschuß Natronlauge, entfernte flüchtige Verunreinigungen durch Wasserdampfdestillation, isolierte das Diphosphat des (+)-Chloroquins analog zur Synthese des Racemats<sup>5)</sup>, destillierte das erhaltene Öl i. Hochvak. bei 215°C im Kugelrohr und erhielt 8.8 g (65%) (+)-Chloroquin als zähes Öl, welches langsam zu einer weißen Masse erstarrte. Entsprechend wurde aus (-)-**4** (-)-Chloroquin erhalten. Diphosphat:  $[\alpha]_D^{22} = 86.9/-86.9^\circ$  (2.1 proz. in Wasser), Schmp. 202°C.

$C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2 H_3PO_4$  (515.9) Ber. N 8.14 Gef. N 8.01 (+)-Form Gef. N 8.04 (-)-Form

Chloroquin-Base:  $[\alpha]_D^{22} = 108.0/-108.2^\circ$  (1proz. in Ethanol), Schmp. 68-69°C.

$C_{18}H_{26}ClN_3$  (319.9) Ber. C 67.59 H 8.19 N 13.14 Gef. C 66.97 H 8.28 N 13.06 (+)-Form