

Präparative Enantiomerentrennung von axial- und planarchiralen Benzolderivaten, Metallocenen und Methanoaza[10]annulenen durch Mitteldruckchromatographie an Triacetylcellulose

Karl Schlögl* und Michael Widhalm

Institut für Organische Chemie der Universität Wien,
Währingerstr. 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 26. Januar 1982

Mitteldruckchromatographie (bei 4–6 bar und 6–40°C) an speziell präparierter Triacetylcellulose in Ethanol (oder Ether) ermöglicht eine effiziente präparative Enantiomerentrennung chiraler Benzolderivate, (Benzol)tricarbylchrom-Komplexe (Benchrotrene), Ferrocenderivate und Azaannulene. Die Methode wird an 15 ausgewählten Beispielen wie 1,3-Diferrocenyl-1,3-diphenylallen (**1**), 2,2'-Spirobiindanen (**2**, **3**), Biphenylderivaten (**4**–**8**) und ihren Tricarbylchrom-Komplexen (**9**–**11**), [2.2]Metacyclophanen (**12**–**14**) und 2,7-Methanoaza[10]annulenen (**15**, **16**) sowie an der Trögerschen Base präsentiert. In zehn Fällen gelang eine quantitative Enantiomerentrennung, in zwei erfolgte eine etwa 80prozentige enantiomere Anreicherung und bei drei Verbindungen konnte partielle Trennung erzielt werden.

Preparative Optical Resolution of Axial- and Planar-chiral Benzene Derivatives, Metallocenes, and Methanoaza[10]annulenes by Medium Pressure Chromatography on Triacetylcellulose

Medium pressure chromatography (at 4–6 bar and 6–40°C) on specially prepared triacetylcellulose in ethanol (or ether) renders possible an efficient preparative optical resolution of chiral benzene derivatives, (benzene)tricarbylchromium complexes (benchrotrenes), ferrocenes, and azaannulenes. The method is presented for 15 selected examples such as 1,3-diferrocenyl-1,3-diphenylallene (**1**), 2,2'-spirobiindanes (**2**, **3**), biphenyl derivatives (**4**–**8**) and their tricarbylchromium complexes (**9**–**11**), [2.2]metacyclophanes (**12**–**14**) and 2,7-methanoaza[10]annulenes (**15**, **16**) as well as for Troeger's base. In ten cases a quantitative separation of the enantiomers and in two an appr. 80 percent enantiomeric enrichment was achieved whereas for three compounds only a partial resolution took place.

Im Laufe langjähriger stereochemischer Untersuchungen auf dem Gebiet chiraler Metallocene und topologisch verwandter Aromaten waren wir immer wieder mit dem Problem der Enantiomerentrennung konfrontiert. In vielen Fällen waren zwar klassische Methoden (etwa über diastereomere Salze) – wenn auch oft unter erheblichem experimentellen Aufwand und Materialverlust – erfolgreich, versagten aber beim Fehlen geeigneter funktioneller Gruppen.

Wir hatten deshalb schon früh Versuche zur chromatographischen Racematspaltung unternommen und an partiell acetylierter Cellulose in Benzol bei überbrückten Ferrocen- und Benchrotrenketonen¹⁾, Acetyl-methylferrocen²⁾, Spirobi[3]ferrocenophandion³⁾ und bei Diferrocenylcarbodiimid⁴⁾ mäßige enantiomere Reinheiten (bis zu max. 10%) erzielt.

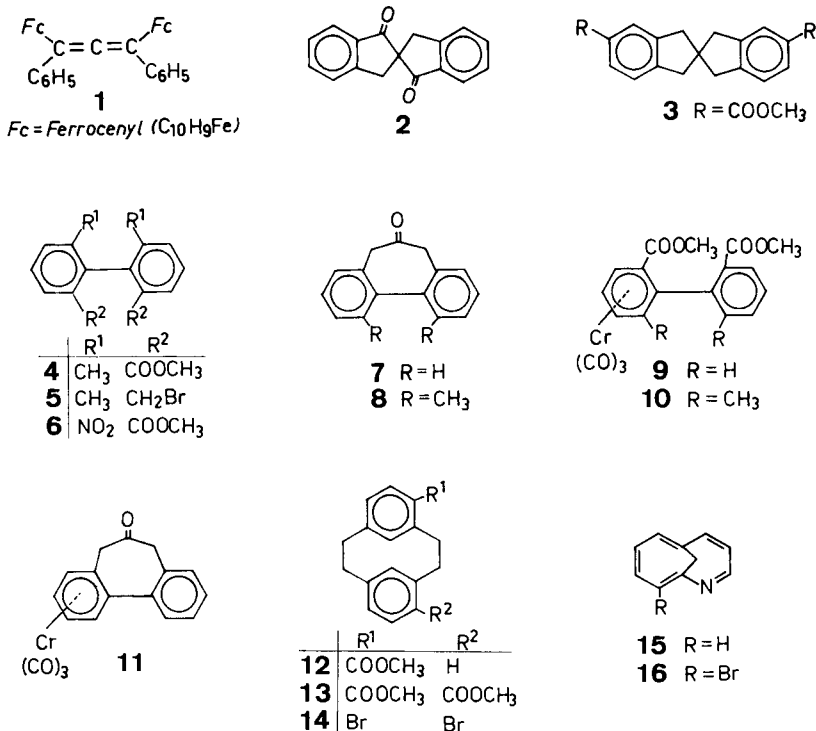
Kürzlich erreichten wir bei 1,3-Diferrocenyl-1,3-diphenylallen (**1**) eine unvollständige Enantiomerentrennung durch Chromatographie an Triacetylcellulose in Ethanol bei 1 bar⁵⁾.

Triacetylcellulose war bereits früher, vor allem von *Hesse* und *Hagel*⁶⁾ sowie *Mannschreck* und *Mitarbb.*⁷⁾, zur Racematspaltung herangezogen worden⁸⁾. Unter den getrennten Verbindungen waren die Trögersche Base^{6a)}, Diaziridine^{7a, b, c)}, Aziridine^{7d)}, Diphenylcyclopropan^{7c)}, Pentatetraene⁹⁾ sowie auch Sn- und Ge-organische Verbindungen, bei denen allerdings nur partielle Enantiomerentrennung gelang¹⁰⁾.

Entsprechend präparierte Triacetylcellulose erwies sich jetzt auch als ausgezeichnetes Adsorbens zur präparativen, sehr oft quantitativen, Enantiomerentrennung verschiedener chiraler Aromaten einschließlich von Metallocenen und Azaannulenen. Nach meist nur kurzen Trennzeiten liegen genügende Mengen der Enantiomeren (wenige bis etwa 20 mg) vor, die zur Ermittlung der chiroptischen und spektroskopischen Daten sowie für weitere Umsetzungen ausreichen; damit werden die stereochemischen Untersuchungen auf den eingangs erwähnten Gebieten, vor allem der Metallocenchemie, wesentlich erleichtert.

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der chromatographischen Enantiomerentrennungen der Verbindungen **1** – **16** sind in Tab. 1 zusammengefaßt, typische Trennungen in Abb. 1 wiedergegeben. Abb. 2 zeigt CD-Spektren der nur partiell getrennten Verbindungen **3**, **5** und **10** (erhalten aus entsprechenden Fraktionen – siehe Abb. 1) sowie die CD-Spektren der Aza[10]annulene **15** und **16**.



Tab. 1. Enantiomertrennungen an Triacetylcellulose (Säule 30×2.5 cm) mit Ethanol bei 4–6 bar

| Verbindung | Nr. | Lit. | Temp. [°C] | α | R_s | V [ml] | k' | $[\alpha]_D^{20}$ [°] | Enantiomere in ($c = 0.2 - 0.4$) | enantiomere Reinheit (%) |
|--|-----|--------|---------------|----------|-------|--------------------|------------|--------------------------|--|--------------------------------|
| Trägersche Base | — | 6c) | 37 | 1.9 | 3.9 | (-)246 (+)383 | 1.7 3.2 | -270 +275 | Hexan | 100 |
| 1,3-Diferrocenyl-1,3-diphenylallen | 1 | 5) | 21 | 1.4 | 1.2 | (+)255 (-)310 | 1.4 1.9 | +561 -556 | Ethanol | 100 (Abb. 1) 100 |
| 2,2'-Spirobindan-1,1'-dion | 2 | 14) | 41 | 2.1 | 3.8 | (+)209 (-)333 | 1.3 2.7 | +235 -240 | Benzol | 100 (Abb. 1) 100 |
| 2,2'-Spirobindan-5,5'-dicarbonsäure- dimethylester | 3 | 15) | 37 | — | — | 179 | 0.9 | — | — | ? (Abb. 1, 2) |
| 6,6'-Dimethyldiphensäure-dimethylester | 4 | 16) | 16 | 1.5 | 1.6 | (-)210 (+)257 | 0.8 1.2 | -43 +40 | Benzol | 100 (Abb. 1) 100 |
| 2,2'-Bis(brommethyl)-6,6'-dimethylbiphenyl | 5 | 16) | 37 | — | — | 249 | 1.7 | — | — | ? (Abb. 1, 2) |
| 6,6'-Dinitrodiphensäure-dimethylester ^{a)} | 6 | 17,18) | 37 | 1.2 | 1.3 | (+)329 (-)376 | 2.6 3.1 | +114 -111 | Essigester | 100 (Abb. 1) 100 |
| 1,11-Dimethyl-5,7-dihydro-6H-dibenzo[a,c]- cyclohepten-6-on | 8 | 18) | 34 | 3.7 | 6.0 | (-)164 (+)354 | 0.7 2.8 | -645 +605 | Isooctan | 100 100 |
| Tricarbonyl(diphensäure-dimethylester)chrom | 9 | 11,19) | 18 | 1.2 | 0.7 | (-)347 (+)384 | 2.0 2.3 | — — | — | ca. 80 ^{b)} ca. 80 |
| Mono(tricarbonylchrom)-Komplex von 4 | 10 | 20) | 16 | — | — | 274 | 1.4 | — | — | ? (Abb. 1, 2) |
| Mono(tricarbonylchrom)-Komplex von 7 | 11 | 20) | 31 | 1.3 | 1.3 | (-)491 (+)593 | 3.3 4.2 | -1079 +978 | Ethanol | 100 (Abb. 1) 100 |
| [2,2]Metacyclophan-4-carbonsäure- methylester | 12 | 21) | 37 | 1.2 | 1.4 | (+)167 (-)181 | 0.8 1.0 | - — | CHCl ₃ | ca. 80 ^{b)} ca. 80 |
| [2,2]Metacyclophan-4,14-dicarbonsäure- dimethylester | 13 | 22) | 37 | 1.4 | 1.4 | (+)172 (-)206 | 0.9 1.2 | +80 -77 | Ethanol | 100 (Abb. 1) 100 |
| 4,14-Dibrom[2,2]metacyclophan | 14 | 22) | 37 | 1.4 | 1.9 | (+)181 (-)215 | 1.0 1.3 | - — | Ethanol | 100 (Abb. 1) 100 |
| 2,7-Methanoaza[10]annulen | 15 | 13) | 41 | 1.4 | 1.4 | (-)206 (+)251 | 1.3 1.8 | -1159 +1098 | Ethanol | 100 (Abb. 1, 2) 100 |
| 3-Brom-2,7-methanoaza[10]annulen | 16 | 24) | 36 | 1.4 | 1.9 | (+)342 (-)439 | 2.6 3.6 | +1073 -1100 | Ethanol | 100 (Abb. 1, 2) 100 |

a) Zur Racematspaltung von Dinitrodiphensäure an Stärke vgl. Lit. 23). — b) Abschätzung aus der Peakform. — ^{c)} Wegen der geringen Konzentration und der niedrigen spezifischen Drehung (für 12: 6°)²¹⁾ war keine exakte Messung möglich.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, gelang in einem weiten Bereich planar- und axial-chiraler Aromaten einschließlich von Metallocenen in zehn der untersuchten Fällen eine quantitative Enantiomerentrennung, in zwei (**9**, **12**) betrug die Anreicherung etwa 80% (abgeschätzt aus der Peakform), und bei den restlichen drei Verbindungen (**3**, **5** und **10**) waren partiell angereicherte Enantiomere durch Schneiden entsprechender Fraktionen (a und b in Abb. 1) – wenn auch in unbestimmter optischer Reinheit – zugänglich. Dort, wo Enantiomere bereits früher mit anderen Methoden erhalten worden waren (**2**, **4**, **6** und **8**), stimmt die $[\alpha]_D$ -Werte (bzw. die CD-Spektren, **12**) sehr gut mit den Literaturangaben überein (Tab. 1).

Für die eher empfindlichen Tricarbonylchrom-Komplexe ist die beschriebene rasche, milde und substanzsparende Enantiomerentrennung von besonderem Interesse; bei **9** hatten wir z. B. mit klassischen Methoden nur eine 8prozentige optische Anreicherung erzielt¹¹). Für Tieftemperatur-Dekomplexierungen und damit zur Darstellung optisch labiler Biphenylderivate (vgl. Lit.¹²) – wie etwa **7** – sind jetzt optisch aktive Benchrotrone (z. B. **11**) gut zugänglich; zusätzlich können auch die zugehörigen Liganden (wie **4** oder **8**) für optische Vergleiche (über CD-Spektren) optisch aktiv erhalten werden, was stereochemische Korrelationen sehr erleichtert oder überhaupt erst ermöglicht.

Schließlich sei auf die erstmalige glatte Enantiomerentrennung von planarchiralen Methanoaza[10]annulenen (**15** und **16**) hingewiesen, die nicht zuletzt wegen der geringen Basizität (pK_a für **15** 3.20)¹³) kaum Chancen für eine klassische Racematspaltung geboten hätten.

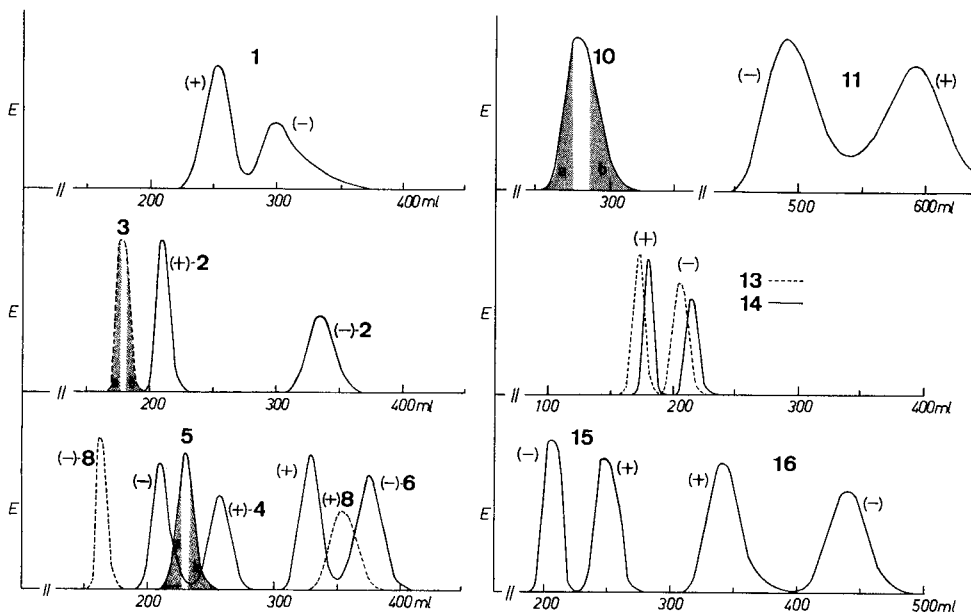


Abb. 1. Enantiomerentrennungen an Triacetylcellulose in Ethanol (Säule 30 × 2.5 cm); Bedingungen siehe Tab. 1

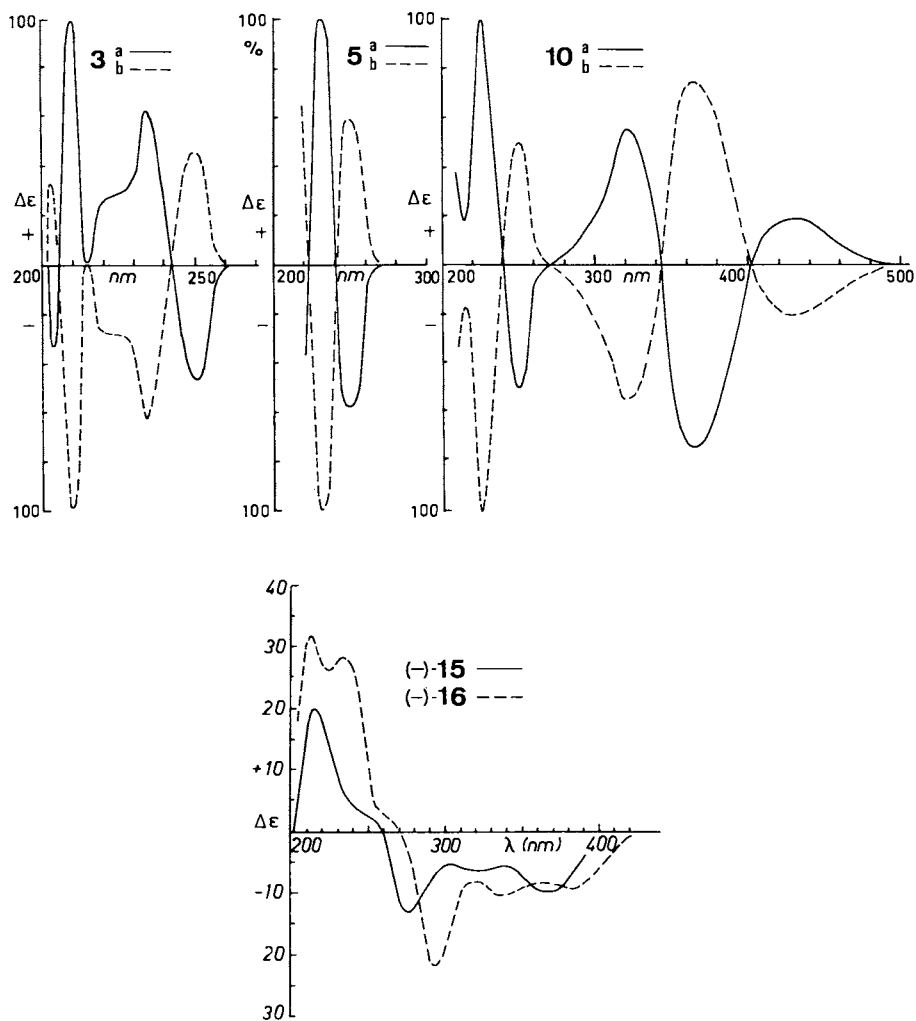


Abb. 2. CD-Spektren von chromatographisch getrennten Enantiomeren (vgl. Abb. 1) in Isooctan (3, 5) bzw. Ethanol (10, 15 und 16); $\Delta\epsilon_{\max} = 100\%$ (3, 5, 10)

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Beispiele stellen nur eine repräsentative Auswahl der von uns an Triacetylcellulose getrennten axial- und planar- (sowie einiger zentro-) chiralen Aromaten dar. Über weitere Ergebnisse soll an anderen Stellen berichtet werden.

Herrn Prof. Dr. E. Vogel (Köln) danken wir bestens für die Überlassung von Azaannulenen. Der Hochschuljubiläumstiftung der Stadt Wien sind wir für großzügige finanzielle Förderung zu großem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Adsorbens (vgl. Lit. ^{6a)}): 200 g mikrokristalline Cellulose (Avicel®) werden nacheinander mit 4 l Benzol, 800 ml Eisessig, 6 ml Perchlorsäure (60%) und 800 ml Acetanhydrid gemischt und 3 Tage bei 33 °C gerührt. Die dunkle Suspension wird zentrifugiert und der gelatinöse Rückstand 3mal gut mit Methanol aufgeschlämmt und zentrifugiert. Das Rohprodukt wird in ca. 2 l Ethanol 15 min unter Rühren zum Sieden erhitzt, und nach Abkühlen die trübe überstehende Lösung dekantiert. Das Auskochen mit Ethanol wird solange wiederholt, bis die Lösung farblos ist, und das restliche Ethanol wird durch Absaugen auf einer Nutsche entfernt. Die reinweiße bis cremefarbene Masse wird bei 50 °C im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz (etwa 5–7 Tage) getrocknet. Die erhaltenen spröden Klumpen werden in einem Schlagwerk (Fa. Braun) zerkleinert und mittels eines Siebsatzes fraktioniert. Wir verwendeten die Fraktion < 56 µm. Die weitere Fraktionierung erfolgte durch Windsichtung: Dazu wird das Pulver aus einem Allihnschen Rohr mittels einer Wasserstrahlpumpe durch drei Waschflaschen gesaugt, von denen die letzte mit Ethanol gefüllt ist und die feinsten Teilchen, die am weitesten transportiert werden, abfängt. Die im Allihnschen Rohr zurückbleibende Fraktion bzw. die in den beiden Waschflaschen gesammelten Anteile (Fraktion I bzw. II) werden als Adsorbens verwendet. Der Vorgang ist beendet, sobald kein sichtbarer Transport mehr stattfindet (4–8 h).

Trennsäule und Bedingungen: Die Ergebnisse (Tab. 1 und Abb. 1) wurden auf einer Glassäule (30mal 2.5 cm) mit verstellbarem Stempel (Quickfit®) mit der Adsorbens-Fraktion II bei Drucken von 4–6 bar erhalten, wobei die Durchflußgeschwindigkeiten 65–85 ml/h für Ethanol betragen. Die Säule wurde mit Hilfe von Calorex®-Schläuchen und einem Umwälzthermostat auf ± 1 °C thermostatisiert. Für die untersuchten Substanzen liegt die günstigste Temperatur zwischen 6–15 °C; zumeist war jedoch höhere Temperatur erforderlich, um die Dauer der Trennung zu verkürzen (vgl. Tab. 1). Die Probenauftragung (5–50 mg) erfolgte über eine Probenschleife (1 ml) mit einem Vierweg-Ventil. Außer Ethanol kann auch Ether als Lösungsmittel verwendet werden, ohne die Trennleistung wesentlich zu verringern.

1-Propanol eluiert langsamer als Ethanol, die höhere Viskosität macht sich störend bemerkbar (Druckabfall!). Ethylacetat führt ebenso wie Benzol zum Verquellen der Säule, was einen starken Druckanstieg zur Folge hat. *n*-Hexan zeigt nur geringe Selektivität. Zur Bestimmung des Totvolumens V_0 wurde das in Lit. ^{6b)} angegebene Verfahren angewendet, wobei eine signifikante Abhängigkeit der Retention von der Temperatur beobachtet wurde, was bei der Bestimmung der k' -Werte berücksichtigt wurde. Diesen sowie den daraus abgeleiteten Trennfaktoren α kommt keine direkte physikalische Bedeutung zu; es handelt sich um Relativwerte zu einer willkürlich gewählten Bezugssubstanz (Chlorophyll).

Die Bodenhöhe H_i variiert mit der Molmasse der zu trennenden Substanz: Bei niedrigen Molmassen (wie **12** oder **15**; 266 bzw. 143) ist H_i 0.16 bzw. 0.15 mm, während bei hoher Molmasse (z. B. **1**, 560) die Bodenhöhe auf das Vierfache ansteigt ($H_i = 0.56$ mm). Die Effizienz der beschriebenen Säule liegt also – je nach Substanz – zwischen 550 und 1900 theoretischen Böden. Die Trennleistung wird mitunter durch ausgeprägte Schwanzbildung (z. B. bei **1** oder **10**) verschlechtert.

Selbst nach mehrmonatigem Dauerbetrieb der beschriebenen Säule war keine Verminderung der Trennleistung festzustellen; man beobachtete eher eine Verbesserung, was mit dem Auswaschen feinsten Adsorbensanteile erklärt werden kann.

Nachweis, Identifizierung, Ermittlung der chiroptischen Eigenschaften: Zum Nachweis der eluierten Verbindungen diente ein UV-Detektor (254 nm; RCT-Thomachrom®) mit angeschlossenen Einkanal-Kompensationsschreiber (Servogor RE 512), die Identifizierung erfolgte durch Massenspektroskopie. In allen Fällen, vor allem aber bei der partiellen Enantiomerentrennung (**3**, **5**, **10**), wurde das Vorliegen der Enantiomeren durch Messung der CD-Spektren (mit dem Gerät

Dichrograph Mark III, Jobin-Yvon) nachgewiesen. Die optischen Rotationen wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 141 (1-dm-Küvette bei $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$) gemessen; Konzentrationsbestimmungen (auch für die CD-Messungen) wurden spektrophotometrisch vorgenommen. In mehreren Fällen wurde bei den CD-Spektren auf Konzentrationsbestimmungen verzichtet, es wurde dann der intensivste $\Delta\varepsilon$ -Wert gleich 100% gesetzt (Abb. 2).

- 1) H. Falk, K. Schlögl und W. Steyrer, *Monatsh. Chem.* **97**, 1029 (1966).
- 2) H. Falk und K. Schlögl, *Tetrahedron* **22**, 3047 (1966).
- 3) H. Falk, W. Fröstl und K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **102**, 1270 (1971).
- 4) K. Schlögl und H. Mechtler, *Angew. Chem.* **78**, 606 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 596 (1966).
- 5) K. Schlögl und M. Widhalm, *Monatsh. Chem.* **112**, 91 (1981).
- 6) G. Hesse und R. Hagel:^{6a)} *Chromatographia* **6**, 277 (1973). – ^{6b)} *Chromatographia* **9**, 62 (1976). – ^{6c)} *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 996.
- 7) ^{7a)} H. Häkli und A. Mannschreck, *Angew. Chem.* **89**, 419 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 405 (1977). – ^{7b)} H. Häkli, M. Mintas und A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **112**, 2028 (1979). – ^{7c)} K. R. Lindner und A. Mannschreck, *J. Chromatogr.* **193**, 308 (1980). – ^{7d)} M. Mintas, A. Mannschreck und M. P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 602. – ^{7e)} H. Albrecht, G. Becker, J. Blecher, H. O. Kalinowski, W. Raab und A. Mannschreck, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2265. – ^{7f)} M. Mintas, A. Mannschreck und L. Klasinc, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 867.
- 8) Für eine Übersicht vgl. G. Blaschke, *Angew. Chem.* **92**, 14 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 13 (1980).
- 9) K. Bertsch, M. A. Rahmann und J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **112**, 567 (1979).
- 10) J. van der Eynde und M. Gielen, *J. Organomet. Chem.* **198**, C-55 (1980).
- 11) K. Schlögl und R. Schölm, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1877.
- 12) M. Eyer, K. Schlögl und R. Schölm, *Tetrahedron* **37**, 4239 (1981).
- 13) M. Schöfer-Ridder, A. Wagner, M. Schwamborn, H. Schreiner, E. Devrout und E. Vogel, *Angew. Chem.* **90**, 894 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 853 (1978).
- 14) H. Falk, W. Fröstl und K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **105**, 574 (1974).
- 15) H. Neudeck und K. Schlögl, *Chem. Ber.* **110**, 2624 (1977).
- 16) G. Wittig und H. Zimmermann, *Chem. Ber.* **86**, 629 (1953).
- 17) P. Newman, Ph. Rutkin und K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 465 (1958).
- 18) K. Mislow, M. A. W. Glass, R. E. O'Brien, Ph. Rutkin, D. H. Steinberg, J. Weiss und C. Dje-rassi, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1455 (1962).
- 19) K. Schlögl und R. Schölm, *Monatsh. Chem.* **111**, 259 (1980).
- 20) M. Eyer, K. Schlögl und A. Werner, unveröffentlichte Versuche.
- 21) B. Kainradl, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, *Liebigs Ann. Chem.* **766**, 16 (1972).
- 22) C. Glotzmann, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **106**, 763 (1975); *Ch. Krieger, H. Lehner und K. Schlögl*, ebenda **107**, 195 (1976); siehe auch H. Lehner, H. Paulus und K. Schlögl, ebenda **112**, 511 (1981).
- 23) H. Hess, G. Burger und H. Musso, *Angew. Chem.* **90**, 645 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 612 (1978).
- 24) M. Schwamborn, Dissertation, Univ. Köln 1980.

[16/82]