

38. Über die Enantiomerentrennung durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen

von Vladimir Prelog, Žarko Stojanac und Krunoslav Kovačević

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(12.XI.81)

Separation of Enantiomers by Partition between Liquid Phases

Summary

Salts of enantiomeric α -aminoalcohols, such as norephedrin, with lipophilic anions, such as hexafluorophosphate ion, can be separated by partition between aqueous and lipophilic phase containing esters of tartaric acid.

Bei elektrochemischen Untersuchungen der Enantiomerenselektivität von Ionophoren werden Membranen mit einem hohen Anteil (bis 2/3) an Weichmachern, wie z. B. *o*-Nitrophenyloctyläther oder Adipinsäure-di(2-äthylhexyl)ester verwendet [1-3]. Wir haben uns gefragt, ob man durch Verwendung von ähnlich gebauten, optisch aktiven Weichmachern, die Enantiomerenselektivität der chiralen Ionophoren erhöhen könnte. Da die optisch aktiven flüssigen Phasen im allgemeinen¹⁾ nicht enantiomerenselektiv sind, haben wir nicht erwartet, dass die Membranen, welche solche Weichmacher enthalten, in Abwesenheit von enantiomerenselektiven Ionophoren die Enantiomeren messbar diskriminieren würden. Zu unserer Überraschung zeigten die elektrochemischen Zellen mit solchen Membranen gegenüber gewissen racemischen Ammonium-Salzen eine verhältnismässig hohe Enantiomerenselektivität. Über diese elektrochemischen Befunde wurde bereits von anderer Seite berichtet [7]. Hier beschreiben wir die Verteilungsversuche zwischen den lipophilen Phasen, welche optisch aktive Weichmacher enthalten, und wässrigen Lösungen von Salzen der racemischen α -Aminoalkohole, bei welchen eine bemerkenswerte Enantiomerenselektivität beobachtet wurde.

Als optisch aktive Weichmacher haben wir die leicht zugänglichen lipophilen Weinsäureester folgender höherer Alkohole hergestellt und untersucht: 1- und 4-Heptanol, Cycloheptanol, 1-Octanol, (2*R*)- und (2*S*)-Octanol, 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Nonanol, (*R*)-Borneol sowie 2- und 6-Undecanol. Zum Vergleich haben wir noch die im Handel erhältlichen, weniger lipophilen Ester, den (*R, R*)-Weinsäure-diäthyl- und den (*R, R*)-Weinsäure-dibutylester untersucht.

¹⁾ Ausnahmen stellen die flüssigen Phasen, welche stark bindende chirale Komponenten wie Ionophore oder Verbindungen, die mit dem zu spaltenden Racematen Salze bilden, enthalten [4-6], dar.

Um die Faktoren zu erforschen, die für die Enantiomerelektivität der lipophilen Weinsäureester relevant sind, haben wir in kleinem Maßstab *analytische Verteilungsversuche* ausgeführt, bei welchen die wässrige Phase das racemische Ammonium-Ion in 0,05-molarer Lösung und eine zweckentsprechende Menge des Natrium-Salzes eines lipophilen Anions, die lipophile Phase den Weinsäureester in einem lipophilen Lösungsmittel enthielt. Die beiden Phasen wurden 2 Std. durchgeschüttelt, worauf von der abgetrennten wässrigen Phase aus dem UV.-Spektrum die Konzentration und aus dem CD.-Spektrum die optische Reinheit des Ammonium-Ions bestimmt wurde.

Aus den auf diese Weise erhaltenen experimentellen Daten (Anfangskonzentration c_0 , Konzentration in der wässrigen Phase nach der Verteilung c_{aq} und Konzentration des Überschusses an einem Enantiomeren Δc) wurden folgende Grössen abgeleitet: 1) das Verhältnis der Konzentrationen des Ammonium-Ions in der wässrigen und in der lipophilen Phase $c_{aq}/c_{lp} = c_{aq}/c_0 - c_{aq} \cdot 2$ und 3) die Enantiomerenüberschüsse (ee = enantiomeric excess) in der wässrigen ee_{aq} und in der lipophilen Phase ee_{lp} ; 4) das Verhältnis der Verteilungskoeffizienten von dem in Überschuss vorliegenden Enantiomeren k_g zu dem in Unterschuss vorliegenden k_k (Gl. 1); 5) den prozentuellen Teil des Racemates $r = 2\Delta c/c_0$, der im betreffenden Versuch in Enantiomere getrennt worden ist.

$$\frac{k_g}{k_k} = \frac{(c_{aq} + \Delta c)(c_{lp} + \Delta c)}{(c_{aq} - \Delta c)(c_{lp} - \Delta c)} \quad (1)$$

Die fünf Grössen, c_{aq}/c_{lp} , ee_{aq} , ee_{lp} , k_g/k_k und r erlauben sowohl die Ergebnisse der einzelnen Versuche als auch die Enantiomerelektivität eines lipophilen Esters für ein Substrat zu beurteilen.

Als Standard-Substrat haben wir bei diesen Versuchen die Salze der racemischen Norephedrins verwendet; mit racemischen Ephedrin-, ψ -Ephedrin- sowie *threo*-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol-Salzen erhielten wir vergleichbare Ergebnisse, bei α -Phenyläthylamin-Salz haben wir dagegen keine Enantiomerelektivität gefunden (Tab. 1). Über die erfolgreichen Trennungsversuche von α -Aminosäure-Derivaten werden wir in einer weiteren Mitteilung berichten.

Tabelle 1. Einfluss der Struktur des (\pm)-Ammonium-Salzes

Nr.	c_{aq}/c_{lp}	ee_{aq}	ee_{lp}	$\frac{k_g}{k_k}$	r
1 ^a) (\pm)-Phenyläthylamin	1,8	0,0	0,0	1,0	0,0
2 ^a) (\pm)-Norephedrin	7,1	2,5 (1R)	17,9 (1S)	1,51	4,4
3 ^a) (\pm)-Ephedrin	1,6	5,4 (1R)	8,6 (1S)	1,33	6,7
4 ^a) (\pm)- ψ -Ephedrin	1,9	2,8 (1S)	5,4 (1R)	1,18	3,7
5 ^b) (\pm)- <i>threo</i> -2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol	3,9	3,4 (1R)	13,2 (1S)	1,39	5,4

^a) Mit 0,25M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester.

^b) Mit 1,0M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester.

Wie Vorversuche zeigten, steigt die Enantiomerelektivität beträchtlich durch die Temperaturerniedrigung (s. Tab. 2); die Verteilungsversuche in kleinem Massstab wurden deshalb im Kühlraum bei 4° durchgeführt.

Die verwendeten lipophilen Lösungsmittel verhielten sich verschieden sowohl in bezug auf das Lösungsvermögen für die Ammonium-Salze als auch durch ihren Einfluss auf die Enantiomerelektivität. Von den geprüften Lösungsmitteln,

Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Trichloräthylen und 1,2-Dichloräthan, hat sich das letzterwähnte am besten bewährt und wurde deshalb als Standard-Lösungsmittel verwendet.

Folgende Natrium-Salze der lipophilen Anionen wurden in Betracht gezogen: Tetraphenylborat, Tetrafluorborat und Hexafluorophosphat (Tab. 2). Durch Zugabe eines Mol-Äquiv. Tetraphenylborat ging das racemische Ammonium-Ion vollständig in die lipophile Phase über. Mit 0,5 Mol-Äquiv. wurde dagegen eine beachtliche Enantiomerentrennung erzielt. Wegen der zu starken Lipophilie eignen sich die Tetraphenylborate der racemischen Ammonium-Ionen nicht für iterative Verfahren. Mit Tetrafluorborat wurden geringere Trenneffekte beobachtet als mit Hexafluorophosphat; deshalb wurden die meisten Versuche mit dem letzteren

Tabelle 2. Einfluss der Temperatur und des lipophilen Anions auf die Enantiomerentrennung

Nr.				c_{aq}/c_{lp}	ee_{aq}	ee_{lp}	$\frac{k_g}{k_k}$	r
1 ^{a)}	0,5M	NaPF ₆	(RT.)	13,9	0,8	11,2	1,27	1,5
2 ^{a)}	0,5M	NaPF ₆	(4°)	7,1	2,5	17,9	1,51	4,4
3 ^{a)}	1,0M	NaPF ₆	(4°)	7,2	3,3	23,3	1,73	5,7
4 ^{a)}	0,025M	NaBPh ₄	(4°)	1,6	7,5	11,9	1,47	9,2
5 ^{a)}	0,5M	NaBF ₄	(4°)	6,8	0,7	4,8	1,11	1,2
6 ^{b)}	0,1M	NaPF ₆	(4°)	2,5	9,1	23,1	1,9	13,0

a) Mit 0,25M (R, R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester.
 b) Mit 1,0M (R, R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester.

Tabelle 3. Einfluss der Alkohol-Komponente des Weinsäure-dialkylesters^{a)} auf die Enantiomerentrennung unter Standard-Bedingungen

Nr.	Alkohol-Komponente	c_{aq}/c_{lp}	ee_{aq}	ee_{lp}	$\frac{k_g}{k_k}$	r
1	Äthanol	12,9	0,6	7,0	1,16	1,0
2	Butanol	2,0	5,0	10,0	1,35	6,6
3	1-Heptanol	4,4	3,1	13,8	1,41	5,1
4	4-Heptanol	5,8	2,7	15,6	1,45	4,6
5	Cycloheptanol	3,9	3,5	13,6	1,41	5,5
6	1-Octanol	6,7	2,6	17,7	1,51	4,6
7	(2R)-Octanol	7,3	3,0	22,1	1,66	5,3
8	(2S)-Octanol	4,1	4,3	17,6	1,54	6,9
9	1-Nonanol	4,0	3,1	12,4	1,36	5,0
10	2-Nonanol	5,8	2,9	16,6	1,48	4,9
11	3-Nonanol	9,8	2,3	22,2	1,65	4,1
12	4-Nonanol	9,3	2,2	20,6	1,59	4,0
13	5-Nonanol	7,1	2,5	17,9	1,51	4,4
14	(2R)-Borneol	8,4	2,2	18,5	1,57	3,9
15 ^{a)}	(2R)-Borneol	5,9	3,8	22,3	1,70	6,5
16	2-Undecanol	7,5	2,6	19,7	1,57	4,6
17	6-Undecanol	10,0	2,0	19,8	1,55	3,6

a) In allen Fällen handelt es sich um den (R, R)-Weinsäureester, ausgenommen der Versuch Nr. 15, der mit dem (S, S)-Weinsäureester ausgeführt wurde.

durchgeführt. Die wässrige Phase war bei diesen Versuchen in bezug auf das NaPF_6 0,5 M. Der Vergleich der unter Standard-Versuchsbedingungen (4° , 0,5 M NaPF_6 , 0,05 M (\pm)-Norephedrin-hydrochlorid und 0,25 M Weinsäureester in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (Tab. 3, Versuche 1-17)) erhaltenen $c_{\text{aq}}/c_{1\text{p}}$ -Werte zeigen, dass sich die Weinsäureester der höheren Alkohole (von C_7 aufwärts) verschiedener Konstitution und Konfiguration in ihrem Lösungsvermögen für das Norephedrinium-hexafluorophosphat unterscheiden; die Werte schwanken zwischen 4 und 10, die k_g/k_k -Werte, welche die Enantiomerelektivität des betreffenden Esters kennzeichnen, variieren dagegen nur wenig (1,4 bis 1,7). Als Folge davon unterscheiden sich die ee_{aq} -Werte wenig, die $ee_{1\text{p}}$ -Werte sind dagegen umso grösser je kleiner die Konzentration $c_{1\text{p}}$ in der lipophilen Phase ist.

Für weitere Untersuchungen wurde schliesslich der Weinsäure-di(5-nonyl)ester gewählt, weil es sterisch einheitlich und genügend lipophil war, bei niedrigeren Temperaturen nicht kristallisierte und PVC-Membranen mit günstigen mechanischen und elektrochemischen Eigenschaften lieferte. Mit diesem Ester wurde der Einfluss seiner Konzentration auf die fünf charakterisierenden Grössen untersucht. Wie *Figur 1* zeigt, hat bei einer ein-molaren Lösung das Verhältnis $c_{\text{aq}}/c_{1\text{p}}$ das Minimum erreicht und sein Wert (~ 1) änderte sich nicht mehr als Lösungsmittelfreier Ester ($\sim 2,5$ M) verwendet worden ist. Bei dieser Konzentration erreichten die beiden Enantiomerenüberschüsse ee_{aq} und $ee_{1\text{p}}$ und der gespaltene Anteil des Racemates r ihren maximalen Wert von etwa 15%, der sich auch durch Verwendung des reinen Esters nicht steigerte.

Der Weinsäure-di(5-nonyl)ester wurde auch für *präparative Versuche* verwendet. Aus den analytischen Versuchen folgt, dass es für die Trennung der Racemate am günstigsten ist, wenn die Mengen des Ammonium-Ions in der wässrigen und in der

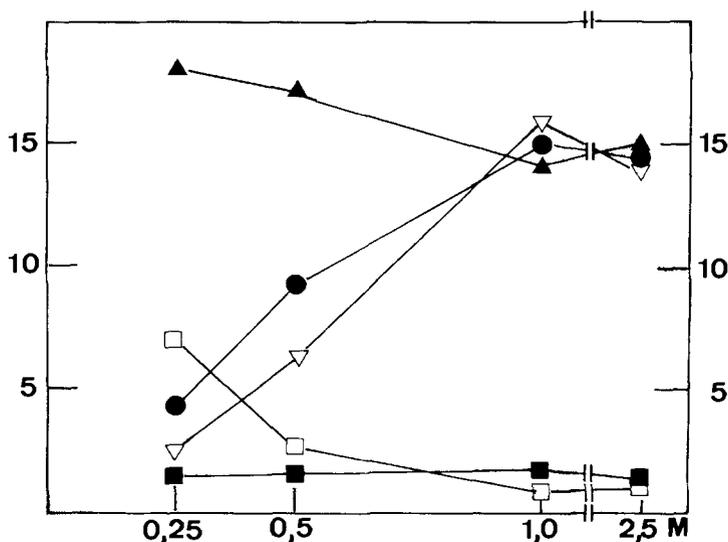


Fig. 1. Abhängigkeit der charakterisierenden Grössen der Norephedrin-Enantiomerentrennung von der Konzentration des Weinsäure-di(5-nonyl)esters. ▲: $ee_{1\text{p}}$; □: $c_{\text{aq}}/c_{1\text{p}}$; ●: r ; ▽: ee_{aq} ; ■: $k_g/k_k (\pm)$

lipophilen Phase ungefähr gleich sind. Dies kann man erreichen, indem man entweder die Konzentration des Weinsäureesters entsprechend hoch wählt oder indem man bei kleineren Konzentrationen das Volumen der lipophilen Phase sinngemäss erhöht. Wir haben für die präparativen Versuche die letztere Variante gewählt.

Bei 2° waren die Mengen des Norephedrin-hydrochlorids in beiden Phasen unter folgenden Versuchsbedingungen ungefähr gleich: die wässrige 0,22-molare Lösung des racemischen Norephedrin-hydrochlorids, die in bezug auf NaPF₆ 2,0 M war, wurde mit dem 5fachen Volumen 0,37 M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester geschüttelt. In der wässrigen Phase wurden unter diesen Bedingungen 27% (1*R*)- und 20% (1*S*)-, in der lipophilen Phase 22% (1*R*)- und 30% (1*S*)-Norephedrin (absolute Konfiguration s. [8]) gefunden. Enantiomerenüberschüsse waren: ee_{aq} 15% und ee_{lp} 15%; etwa 15% des Racemates wurden in Enantiomere gespalten. Aufgrund der analytischen und präparativen Versuchsergebnisse konnte man erwarten, dass sich durch die iterative Extraktion wässriger Lösungen mit Weinsäureestern auch reine Enantiomere erhalten lassen werden. Um dies zu prüfen, haben wir vorläufige Versuche mit *Verteilungschromatographie* unternommen. Nach einigen Vorversuchen wurde eine Kieselguhr-Säule verwendet, die mit 1 M NaPF₆ in Wasser als stationäre Phase beladen war. Als bewegliche Phase diente 0,3 M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester in 1,2-Dichloräthan.

Das racemische Norephedrin-hydrochlorid wurde in wässriger NaPF₆-Lösung, die an eine kleine Menge Kieselguhr gebunden war, auf die Säule gebracht. Die Trennung wurde unter den Bedingungen der «flash»-Chromatographie [9] bei 0° an 100 mg Racemat durchgeführt (Fig. 2). Aus den vereinigten Eluatenvor und nach den beiden Dichtemaxima wurden auf übliche Weise 26 mg des (1*S*)- und 27 mg des (1*R*)-Norephedrin-hydrochlorids isoliert, die praktisch optisch rein waren.

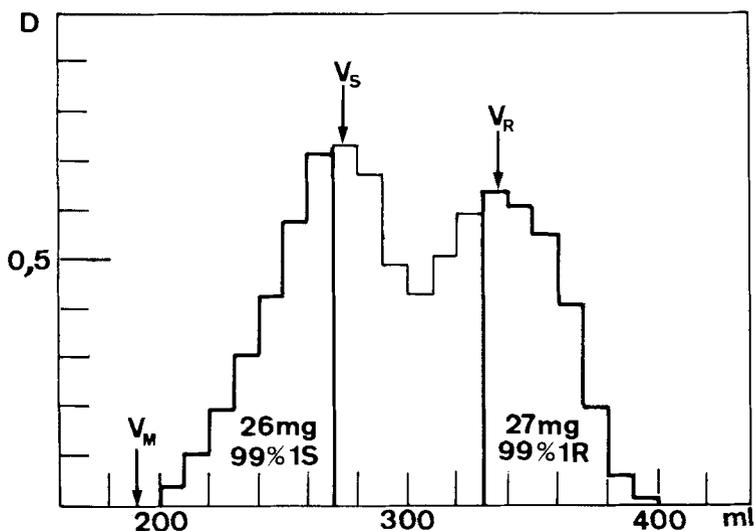
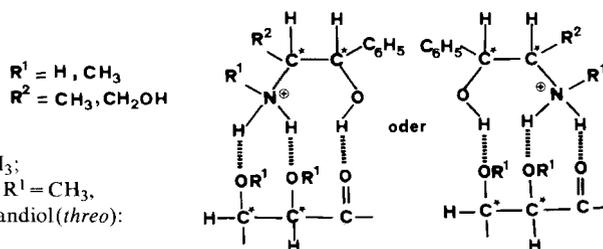


Fig. 2. Optische Dichte *D* der Eluatfraktionen bei der Verteilungschromatographie des (\pm)-Norephedrin-hexafluorophosphats

Das Trennungsverfahren, das mit einfachen apparativen Mitteln und billigen Reagentien arbeitet (der Weinsäureester kann praktisch verlustlos regeneriert werden!) und rasch zum Ziele führt, dürfte Eingang in die allgemeine Laboratoriumspraxis finden. Über andere Versuche zur Enantiomeren-Trennung durch iterative Flüssig/Flüssig-Extraktion werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Zur Erklärung der beobachteten Stereoselektivität nehmen wir an, dass die Weinsäureester in der lipophilen Phase mit den lipophilen Salzen der α -Aminoalkohole H-Brücken bilden und dass dadurch aus den Enantiomeren verschieden stabile diastereomere Komplexe entstehen. Um eine beachtliche Stereoselektivität zu erhalten, sind nach dem Dreipunkt-Postulat von Ogston [10] drei H-Brücken notwendig. Zu Gunsten einer solchen Annahme spricht unsere bisherige Erfahrung, dass nur dort Stereoselektivität beobachtet wird, wo drei H-Brücken zwischen dem Ammonium-Salz und dem Ester möglich sind:



Norephedrin (*erythro*): $R^1 = H, R^2 = CH_3$;
 Ephedrin (*erythro*), ψ -Ephedrin (*threo*): $R^1 = CH_3$,
 $R^2 = CH_3$; 2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (*threo*):
 $R^1 = H, R^2 = CH_2OH$.

Die enantiomeren Salze des Norephedrins, des Ephedrins und des ψ -Ephedrins lassen sich nicht nur durch den Weinsäure-di(5-nonyl)ester, sondern auch durch seinen Dimethyläther (vgl. Tab. 4) trennen, das racemische α -Phenyläthylaminhexafluorophosphat wird dagegen unter unseren Versuchsbedingungen nicht gespalten.

Tabelle 4. Enantiomerentrennungsfaktoren bei Verwendung von (R,R)-2,3-Dimethoxybernsteinsäure-di(5-nonyl)ester

Nr.	c_{aq}/c_{lp}	ee_{aq}	ee_{ep}	$\frac{k_g}{k_k}$	r
18	3,3	2,8	9,2	1,27	4,2

Die Bedingung, dass für eine brauchbare Enantiomerelektivität drei Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Ester notwendig sind, schränkt die Wahl der geeigneten Substrate für das beschriebene Verteilungsverfahren beträchtlich ein. Da sich jedoch unter den trennbaren Racematen die biologisch wichtigen α -Aminoalkohole und α -Aminosäuren befinden, ist das Verfahren trotzdem, auch vom praktischen Standpunkt, interessant. Das 3-H-Brücken-Modell ist jedoch nicht nur bei diesen Verbindungen anwendbar. Es kann dienen, um die lipophilen Verbindungen zur Enantiomerentrennung von anderen hydrophilen Substraten zu entwerfen.

Den Herren René Dohner und Hans Ulrich Hediger verdanken wir die zahlreichen CD.-Messungen, auf welchen diese Arbeit beruht.

Experimenteller Teil

Herstellung der Ester. - Herstellung von (R,R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester. (+)-Weinsäure (45,0 g, 0,3 mol) wurde mit 5-Nonanol (*Fluka purum*, 108,2 g, 0,75 mol) in 600 ml Toluol durch Erhitzen unter Rückfluss mit 3,6 g Methansulfonsäure verestert. Nachdem die erwartete Menge Wasser azeotropisch überdestilliert war, wurde das erhaltene Gemisch mit gesättigtem NaHCO₃- und NaCl-Lösungen und mit Wasser gewaschen. Durch Destillation der (über MgSO₄) getrockneten organischen Phase wurden 103,5 g des farblosen Esters, Sdp. 150°/0,01 Torr, [α]_D = + 12° (c = 1,6, Aceton) erhalten.

Auf analoge Weise wurden folgende weitere Ester hergestellt:

	Sdp./Torr	Smp.	[α] _D (c, in Aceton)
(R,R)-Weinsäure-di(1-heptyl)ester	170°/0,02	35°	+ 14° (1,6)
(R,R)-Weinsäure-di(4-heptyl)ester	155°/0,01		+ 14° (1,9)
(R,R)-Weinsäure-dicycloheptyl-ester	190°/0,01		+ 18° (1,6)
(R,R)-Weinsäure-di(1-octyl)ester	165°/0,015	43-4°	+ 13° (1,3)
(R,R)-Weinsäure-di(2R-octyl)ester	165°/0,03		- 5° (1,6)
(R,R)-Weinsäure-di(2S-octyl)ester	160°/0,02		+ 31° (1,5)
(R,R)-Weinsäure-di(1-nonyl)ester	190°/0,01	49-50°	+ 11° (1,6)
(R,R)-Weinsäure-di(2-nonyl)ester	180°/0,02		+ 10° (2,2)
(R,R)-Weinsäure-di(3-nonyl)ester	170°/0,02		+ 12° (2,1)
(R,R)-Weinsäure-di(4-nonyl)ester	170°/0,02		+ 10° (1,9)
(S,S)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester	170°/0,02		- 12° (1,6)
(R,R)-Weinsäure-di(2R-bornyl)ester	190°/0,02	131-2°	- 5° (1,5)
(S,S)-Weinsäure-di(2R-bornyl)ester	200°/0,02	114-5°	- 67° (1,9)
(R,R)-Weinsäure-di(1-undecyl)ester	200°/0,01	62°	+ 10° (1,7)
(R,R)-Weinsäure-di(2-undecyl)ester	190°/0,01		+ 8° (2,0)
(R,R)-Weinsäure-di(6-undecyl)ester	185°/0,02		+ 9° (1,9)

Herstellung von (R,R)-2,3-Dimethoxybernsteinsäure-di(5-nonyl)ester. Die Lösung von 40,5 g (R,R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester und 24,8 g Dimethylsulfat in 50 ml Äther wurde im Verlaufe von 1 Std. unter mechanischer Rührung zu einer Suspension von 12 g Natriumhydrid (bereitet aus einer 50proz. Suspension von NaH in Paraffinöl, durch Auswaschen mit Äther) in 400 ml Äther getropft, wobei der Äther zum ruhigen Sieden gelang. Es wurde über Nacht weitergerührt, dann der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Äther nachgewaschen, und schliesslich die vereinigten organischen Phasen mit gesättigtem NaHCO₃- und NaCl-Lösungen und mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i.V. destilliert: 44,8 g farbloses Öl, Sdp. 150°/0,02 Torr, [α]_D = + 57° (c = 1,8, Aceton).

Analytische Verteilungsversuche. - *Standard-Bedingungen.* Je 1 ml einer wässrigen Lösung, welche 0,05 mmol Ammonium-Salz und 0,5 mmol Natriumhexafluorophosphat [11] enthielt, wurde mit 1 ml 0,25M Weinsäureester in 1,2-Dichloräthan in einem 3 ml Schliffröhrchen 2 Std. im Kühlraum bei 4° geschüttelt. Dem zentrifugierten Gemisch wurde mit einer Pipette 0,50 ml der wässrigen Phase entnommen, in der mit dem UVIKON 810 Spektrophotometer die Konzentration und mit dem Jobin-Yvon-III Dichrographen die optische Reinheit des Aminoalkohols gemessen wurde. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 wiedergegeben. Von racemischen Aminoalkoholen wurden als Hydrochloride α-Phenyläthylamin, Norephedrin, Ephedrin, ψ-Ephedrin und threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol²⁾ untersucht (Tab. 1).

Der Einfluss der Temperatur und der Art des lipophilen Anions auf die charakterisierenden Grössen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Änderungen der gleichen Grössen durch Variation der Konzentration des (R,R)-Weinsäure-di(5-nonyl)esters sind in Figur 1 dargestellt.

Präparative Verteilungsversuche. - In einem mit KPG-Rührer und Kühlmantel versehenen zylindrischen Scheidetrichter wurden 20 ml einer 0,215M-Lösung von (±)-Norephedrin-hydrochlorid (808 mg) in 2,0M wässrigem Natriumhexafluorophosphat mit 100 ml 0,37M (R,R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester in 1,2-Dichloräthan 2 Std. bei 0° gerührt. In der wässrigen Phase wurden analytisch 386 mg

²⁾ Diese Verbindung und ihr (-)-Enantiomer verdanken wir Professor K. Weinges, Heidelberg.

Norephedrin-hydrochlorid mit 14,7% (*R*)-Enantiomerenüberschuss gefunden. Die lipophile Phase wurde zuerst mit 0,25N NaOH und dann mit 0,1N HCl ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der salzsauren Auszüge blieben 423 mg Norephedrin-hydrochlorid mit 14,8% (*S*)-Enantiomerenüberschuss zurück.

Trennung der Norephedrin-Enantiomeren durch Verteilungschromatographie mit (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester als Eluierungsmittel (Fig. 2). – Da der Trennungserfolg von der Beschaffenheit der Chromatographiesäule abhängig ist, beschreiben wir ihre Bereitung *in extenso*. Das Chromatographierohr, 3 cm Durchmesser, war mit einem N₂-Einleitungsrohr und mit einem an das *Colora*-Kryostat angeschlossenen Kühlmantel versehen.

Zur Herstellung der Säule wurde eine Suspension von 50 g Kieselguhr (*Hyflo Super Cel*)³ in 300 ml 1,2-Dichloräthan unter energischem Rühren tropfenweise mit 30 ml 1,0M wässrigem NaPF₆ beladen. Die Suspension wurde in das Chromatographierohr auf einmal gegossen, worauf man unter gelindem N₂-Überdruck (0,1 bar) das Lösungsmittel abfliessen liess, bis das Kieselguhr gerade noch bedeckt war.

Die so vorbereitete Säule wurde zuerst mit 30 ml Lösungsmittel überschichtet, um das Aufwirbeln des Kieselguhrs beim Eintragen des Chromatographiegutes zu verhindern. Dann wurde eine Suspension von 1 g Kieselguhr in 10 ml 1,2-Dichloräthan mit einer Lösung von 100 mg (\pm)-Norephedrin-hydrochlorid in 0,5 ml 2,0M wässrigem NaPF₆ beladen und der Säule zugefügt. Das Lösungsmittel wurde wieder so weit abfliessen gelassen, dass das Kieselguhr gerade noch bedeckt war, die Säule wurde mit 300 ml 0,3M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester in 1,2-Dichloräthan überschichtet und die Kühlung eingeschaltet. Als der Rohrinhalt nach etwa 10 Min. auf 0° abgekühlt war, wurde mit der Eluierung begonnen. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug bei einem N₂-Überdruck von 0,1 bar 250–300 ml/Std.; es wurden Fraktionen von 10 ml aufgefangen und mit dem *UVIKON-810* Spektrophotometer auf ihre optische Dichte bei 263 nm untersucht. Die Ergebnisse sind in *Figur 2* als Funktion des Eluatvolumens dargestellt. Aus den zusammengeführten Fraktionen vor und nach den beiden Dichtemaxima blieben nach dem Aufarbeiten 26 mg (1*S*)-Norephedrin-hydrochlorid mit 97,7% bzw. 27 mg seines (1*R*)-Enantiomeren mit 97,6% Enantiomerenüberschuss zurück.

Aus den Retentionsvolumina V_S und V_R und dem Totvolumen V_M (190 ml) lässt sich der Trennungsfaktor $a = (V_R - V_M)/(V_S - V_M) = 1,7$ in guter Übereinstimmung mit dem k_g/k_k -Wert von 1,7, der bei dem analytischen Versuch 3 (*Tab. 2*) gefunden worden ist, errechnen. Der Trennungsfaktor ändert sich nicht bei der mehrmaligen Verwendung der gleichen Chromatographiesäule.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. P. Thoma, Z. Cimerman, U. Fiedler, D. Bedeković, M. Güggi, P. Jordan, K. May, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon, *Chimia* 29, 344 (1975).
- [2] A. P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K. H. Schellenberg, D. Bedeković, E. Pretsch, V. Prelog & W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 62, 2303 (1979).
- [3] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 50, 893 (1978).
- [4] S. J. Romano, K. H. Wells, H. L. Rotbart & W. Rieman III, *Talanta* 16, 581 (1969).
- [5] a) L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. H. Hoffman & D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4569 (1978);
b) M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson & D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 4941 (1979) und die darin zitierten Arbeiten.
- [6] J. M. Lehn, A. Moradpour & J. P. Behr, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2532 (1975).
- [7] W. Bussmann & W. Simon, *Helv. Chim. Acta* 64, 2101 (1981), sowie weitere Mitteilungen in Vorbereitung.
- [8] W. Klyne & J. Buckingham, 'Atlas of Stereochemistry', 2nd Ed. Vol. 1, Chapman & Hall, London 1978, S. 25.
- [9] W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43, 2923 (1978).
- [10] A. G. Ogston, *Nature* 162, 963 (1948).
- [11] M. M. Woyski, *Inorg. Synth.* 3, 111 (1959).

³) Wenn das verwendete Kieselguhr Eisen enthält, wird dieses während der Chromatographie eluiert. Dieses Eisen, welches die spektrometrischen Bestimmungen stört, lässt sich vor der Verwendung des Kieselguhrs durch Waschen mit 1N HCl, verdünnter EDTA-Lösung und Wasser entfernen.