

## 225. Über die Enantiomerentrennung durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen

3. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Selektivität der lipophilen Weinsäureester für chirale Ammonium-Salze verschiedener Konstitution und Konfiguration

von Vladimir Prelog\*, Stjepan Mutak und Krunoslav Kovačević

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

(10.VIII.83)

---

#### Separation of Enantiomers by Partition between Liquid Phases

3. Communication

#### Selectivity of Lipophilic Tartaric Acid Esters for Chiral Ammonium Salts of Different Constitution and Configuration

##### Summary

Several methods are described which allow determination on a small scale of the enantiomer distribution constant  $Q$ , and the affinity coefficient  $P$ , which characterize the enantioselectivity and the affinity of a lipophilic phase for ammonium salts of different constitution and configuration.

The influence of concentration of the tartaric acid ester, temperature, concentration and type of the lipophilic anion on  $Q$  and  $P$  was investigated to find out favourable experimental conditions for resolutions of racemates by iterative processes, e.g. partition chromatography.

The relationship between  $Q$  and the configuration of aminoalcohols **1–12** was explored and the observed regularities are pointed out.

In addition it was found that lipophilic tartaric acid esters are enantioselective to salts of *threo*-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine **13**, and to phenylglycine and its derivatives **14–16**.

---

Die in früheren Mitteilungen dieser Reihe [1] [2] beschriebenen Untersuchungen wurden fortgesetzt, um die Bedingungen für die Enantiomerentrennung durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen besser kennenzulernen und das Anwendungsgebiet des Verfahrens zu erweitern.

Um möglichst viele racemische Gemische auf ihre Spaltbarkeit zu prüfen, wurde durch Verteilungsversuche im analytischen Maßstab der Quotient  $Q = k_A/k_B$  von Ver-

---

<sup>1)</sup> 2. Mitteilung: s. [1].

teilungskoeffizienten der enantiomeren Ammonium-Salze zwischen der lipophilen und der wässrigen Phase ( $k_A$  ist der grössere,  $k_B$  der kleinere davon) nach einer oder mehreren der folgenden drei Methoden bestimmt. Bei der früher in [2] beschriebenen *Methode A* wird die Konzentration des gesamten Ammonium-Salzes in der wässrigen Phase vor ( $c^o$ ) und nach der Verteilung ( $c^{aq}$ ) und die Konzentration des Enantiomerenüberschusses in der wässrigen Phase ( $\Delta c$ ) bestimmt. Der Quotient ist dann

$$Q = \frac{(c^{lp} + \Delta c)(c^{aq} + \Delta c)}{(c^{lp} - \Delta c)(c^{aq} - \Delta c)}; \quad c^{lp} = c^o - c^{aq}$$

Die Konzentration lässt sich dabei z. B. durch Absorption im UV und der Enantiomerenüberschuss durch CD messen. Dieses Verfahren setzt die Verfügbarkeit eines leistungsfähigen Dichrographen voraus und die untersuchte Verbindung muss im messbaren Gebiet einen im Verhältnis zur Absorption starken *Cotton*-Effekt aufweisen.

Wenn beide Enantiomeren des untersuchten Ammonium-Salzes erhältlich sind, dann kann man stattdessen nach der *Methode B* die Verteilungskoeffizienten  $k_A$  und  $k_B$  gesondert durch vier Konzentrationsmessungen ( $c_A^o$ ,  $c_A^{aq}$ ,  $c_B^o$ ,  $c_B^{aq}$ ) direkt bestimmen. In diesem Falle ist

$$Q = \frac{c_A^{lp} c_B^{aq}}{c_A^{aq} c_B^{lp}}; \quad c_A^{lp} = c_A^o - c_A^{aq} \quad c_B^{lp} = c_B^o - c_B^{aq}$$

Besonders breites Anwendungsgebiet hat die *Methode C*, bei der man die Verteilungskoeffizienten des leichter zugänglichen Enantiomeren des Ammonium-Salzes mit den enantiomeren (*R,R*)- und (*S,S*)-Weinsäureester desselben Alkohols bestimmt. Man braucht dazu nur drei Konzentrationsmessungen: die Bestimmung der Anfangskonzentration des Ammonium-Salzes  $c^o$  und der Konzentration  $c_{RR}^{aq}$  und  $c_{SS}^{aq}$  in wässriger Phase nach dem Ausschütteln der wässrigen Phase mit den enantiomeren (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-Weinsäureestern.

Wenn

$$c_{RR}^{lp} > c_{SS}^{lp}, \quad \text{so ist} \quad Q = \frac{c_{RR}^{lp} \cdot c_{SS}^{aq}}{c_{RR}^{aq} \cdot c_{SS}^{lp}},$$

oder wenn

$$c_{SS}^{lp} > c_{RR}^{lp}, \quad \text{so ist} \quad Q = \frac{c_{SS}^{lp} \cdot c_{RR}^{aq}}{c_{SS}^{aq} \cdot c_{RR}^{lp}}$$

Die *Methoden B* und *C* eignen sich auch für die Untersuchungen solcher Ammonium-Salze, deren Absorptionskoeffizienten ( $\epsilon$ ) hoch und deren *Cotton*-Effekte ( $\Delta\epsilon$ ) im Verhältnis dazu klein sind, oder für solche, die keine geeignete Absorption im UV aufweisen. Die *Methode C* lässt sich auch dann anwenden, wenn kein Racemat, sondern nur ein Enantiomer zur Verfügung steht, was bei Naturstoffen oft der Fall ist. Es ist auch in solchen Fällen möglich, festzustellen, ob das racemische Gemisch der betreffenden Verbindung durch Verteilung spaltbar wäre.

Neben der Konstante  $Q$ , welche die Enantioselektivität charakterisiert, ist für die Racematspaltungen der Koeffizient  $P = (c^{lp}/c^o)$  wichtig, der die Affinität der lipophilen Phase für das Ammonium-Salz anzeigt. Für praktische Trennungen von Enantiomeren muss das Ammonium-Salz genügend löslich in der lipophilen Phase sein.

Die  $Q$ - und die  $P$ -Werte sind von Versuchsbedingungen abhängig. Am Beispiel der Verteilung von Norephedrin-hydrochlorid  $1 \cdot \text{HCl}$  (NEP) mit Weinsäure-di(5-nonyl)ester (D5NT) in Gegenwart von  $\text{NaPF}_6$  wurde die Abhängigkeit von der Konzentration des Esters, die Abhängigkeit von der Temperatur und die Abhängigkeit von der Konzentration des Salzes des lipophilen Anions untersucht. Beide Werte wachsen zuerst mit der Konzentration des Weinsäureesters und bleiben, nachdem sie ihr Maximum bei 1 M Lösung erreicht haben, praktisch unverändert (Fig. 1, vgl. [2]). Beide Werte sind stark temperaturabhängig (Fig. 2). Es ist deshalb vorteilhaft, bei möglichst

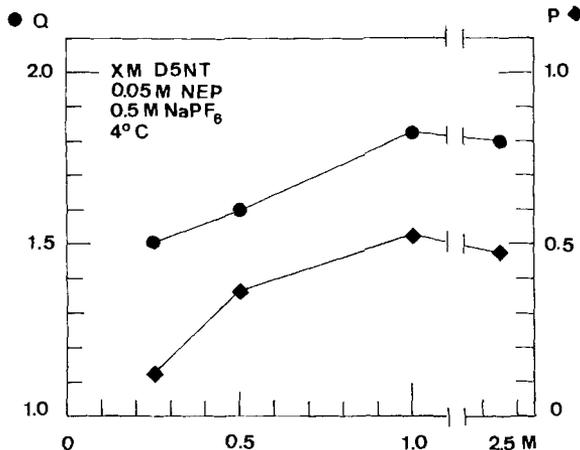


Fig. 1. Abhängigkeit der  $Q$ - und  $P$ -Werte von der Konzentration des Weinsäure-di(5-nonyl)esters

tiefen Temperaturen zu verteilen; die untere Grenze ist durch die Einfriertemperatur der wässrigen Phase gegeben. Die Konzentration des lipophilen Anions in der wässrigen Phase übt praktisch keinen Einfluss auf die  $Q$ -Werte aus; die  $P$ -Werte wachsen mit steigender Konzentration beträchtlich (Fig. 3). Man hat in der Variation dieser Konzentration ein willkommenes Mittel, um diesen Wert nach Bedarf zu ändern.

Als Salz des lipophilen Anions wurde bei den bisher in dieser Mitteilung beschriebenen Versuchen  $\text{NaPF}_6$  verwendet. Dieses ist sehr gut wasserlöslich und ist deshalb in hohen Konzentrationen verwendbar. Es hat aber auch gewisse Nachteile: Es ist hygroskopisch und in feuchtem Zustand zersetzlich, die älteren Präparate reagieren stark sauer, die sauren Lösungen führen zu etwas höheren  $P$ -Werten. Statt  $\text{NaPF}_6$  kann man  $\text{KPF}_6$  verwenden, das nicht hygroskopisch, aber auch weniger wasserlöslich ist; bei  $0^\circ$  sind noch 0.25 M Lösungen verwendbar. Neben diesen Salzen und den in [2] erwähnten  $\text{NaBF}_4$  und  $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$  wurden noch  $\text{NaAsF}_6$  und  $\text{NaSbF}_6$ , sowie  $\text{Cl}_3\text{CCOONa}$  als Salze von lipophilen Anionen geprüft (Tab. I). Während  $\text{NaAsF}_6$  mit Norephedrinium-Ion etwas grössere  $P$ -Werte als  $\text{NaPF}_6$  liefert, gibt  $\text{NaSbF}_6$  überraschenderweise sehr kleine  $P$ -Werte und ist deshalb nicht brauchbar.  $\text{Cl}_3\text{CCOONa}$  gibt zwar etwas ungünstigere  $Q$ - und  $P$ -Werte als  $\text{NaPF}_6$ , dürfte jedoch für präparative Versuche in grösserem Maßstab wegen seiner geringeren Korrosivität und Toxizität Vorteile bieten.

Es wurde schon in [2] hervorgehoben, dass die  $Q$ -Werte der Weinsäureester höherer Alkohole ähnlich sind; stärker sind die Unterschiede der  $P$ -Werte. Die bisher beschriebenen Versuche wurden mit Weinsäure-di(5-nonyl)estern (D5NT) durchgeführt, deren

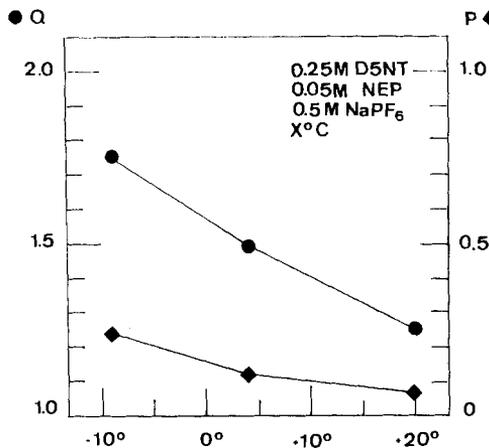


Fig. 2. Abhängigkeit der Q- und P-Werte von der Temperatur

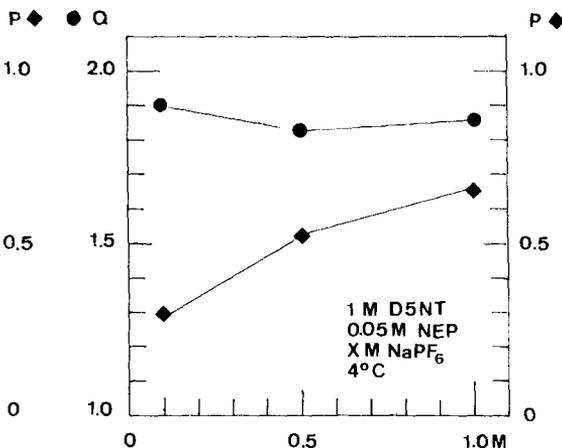


Fig. 3. Abhängigkeit der Q- und P-Werte von der Konzentration des NaPF<sub>6</sub>

Vorteile in [2] erwähnt wurden. Für präparative Versuche, für die man grössere Mengen des Weinsäureesters braucht, lässt sich der Ester des teureren 5-Nonanols durch den Ester des billigeren racemischen 2-Octanols ersetzen, dessen *Q*- und *P*-Werte in der *Tabelle 1* angegeben sind.

*Tabelle 1.* Einfluss der Art des lipophilen Anions auf die *Q*- und *P*-Werte des Norephedrin-hydrochlorids, bestimmt nach der Methode A oder C. Lipophile Phase: 1,0M Weinsäureester in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl; wässrige Phase: 0,03–0,05M Lösung von racem. 1 · HCl (Methode A) oder von (–)-(1*R*, 2*S*)-1 · HCl (Methode C) in m Lösung des Salzes des lipophilen Anions; 4°.

Salz	M	Q	P	Methode
Di(5-nonyl)ester (D5NT)				
NaPF <sub>6</sub>	0,5	1,83	0,53	A
NaPF <sub>6</sub>	0,5	1,71	0,50; 0,63	C
KPF <sub>6</sub>	0,25	1,91	0,38	A
KPF <sub>6</sub>	0,2	1,85	0,31; 0,45	C
NaAsF <sub>6</sub>	0,5	1,90	0,72	A
NaAsF <sub>6</sub>	0,5	1,90	0,72; 0,83	C
Cl <sub>3</sub> CCOONa	0,2	1,53	0,28	A
Di(2-octyl)ester (D2OT)				
NaPF <sub>6</sub>	0,5	1,60	0,72	A
KPF <sub>6</sub>	0,033	1,63	0,29	A
NaAsF <sub>6</sub>	0,025	1,63	0,38	A

Um den Einfluss der Konstitution und Konfiguration der chiralen Ammonium-Salze auf die Trennbarkeit ihrer Enantiomeren durch Verteilung zu untersuchen, wurden zuerst die *Q*- und *P*-Werte der Salze von  $\alpha$ -Aminoalkoholen 1–12 unter vergleichbaren Bedingungen gemessen. Aus den in *Tabelle 2* zusammengefassten Ergebnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen.

Von (*R,R*)-Weinsäureestern werden allgemein Enantiomeren mit (*S*)-Konfiguration des stereogenen C-Atoms, das die OH-Gruppe trägt, und Enantiomeren mit (*R*)-Konfiguration des stereogenen C-Atoms, das die Amino-Gruppe trägt, bevorzugt: das

Tabelle 2. Enantioselektivität des (R, R)-Weinsäure-di(5-nonyl)esters gegenüber den Verbindungen 1–16. Wässrige Phase: 0,5 M NaPF<sub>6</sub>, 0,05 M Amin-hydrochlorid in H<sub>2</sub>O, 4°.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup> CH(OH)CH(NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup> )R <sup>2</sup>				
				Rel. Konfiguration	Q	P	Abs. Konfiguration <sup>a)</sup>	
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>erythro</i>	1,8 <sup>b)</sup>	0,53	(1 S, 2 R)
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>threo</i>	1,5 <sup>b)</sup>	0,53	(1 S, 2 S)
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<i>erythro</i>	1,7 <sup>c)</sup>	0,37	(1 S, 2 R)
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<i>threo</i>	1,2 <sup>c)</sup>	0,43	(1 S, 2 S)
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<i>erythro</i>	1,3 <sup>b)</sup>	0,29	(1 S, 2 R)
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<i>threo</i>	1,1 <sup>b)</sup>	0,42	(1 S, 2 S)
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H		1,8 <sup>b)</sup>	0,49	(S)
8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H		1,2 <sup>b)</sup>	0,24	(R)
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<i>erythro</i>	1,5 <sup>c)</sup>	0,26	(1 S, 2 R)
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<i>threo</i>	1,2 <sup>c)</sup>	0,34	(1 R, 2 R)
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>erythro</i>	1,3 <sup>c)</sup>	0,59	(1 S, 2 R)
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>threo</i>	< 1,1 <sup>c)</sup>	0,70	(1 R, 2 R)
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH(NH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				<i>threo</i>	2,2 <sup>b)</sup>	0,52	(1 S, 2 S)
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH					1,4 <sup>b)</sup>	0,08	(R)
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOCH <sub>3</sub>					1,3 <sup>c)</sup>	0,09	(R)
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CONH <sub>2</sub>					1,5 <sup>b)</sup>	0,13	(R)

a) Konfiguration des von (R, R)-Weinsäureester bevorzugten Enantiomeren.

b) Lipophile Phase: 1,0 M Weinsäure-di(5-nonyl)ester in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

c) Lipophile Phase: 0,025 M Weinsäure-di(5-nonyl)ester in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

(S)-Enantiomer von **7**, die (R)-Enantiomeren von **8**, **14**, **15** und **16**, die (1 S, 2 R)-Enantiomeren der *erythro*-Diastereomeren **1**, **3**, **5**, **9** und **11**. Eine weitere Folge davon ist, dass die Enantiomeren der *erythro*-Diastereomeren stärker diskriminiert werden als diejenigen der *threo*-Diastereomeren. Von den *threo*- $\alpha$ -Aminoalkoholen mit einer primären Amino-Gruppe **2**, **4** und **6** und dem *threo*-Diamin **13** werden die (1 S, 2 S)-Enantiomeren und von den *threo*- $\alpha$ -Aminoalkoholen mit sekundären und tertiären Amino-Gruppen **10** und **12** werden die (1 R, 2 R)-Enantiomeren vorgezogen.

Alle diese Regelmässigkeiten können als eine Stütze für die Annahme betrachtet werden, dass die Enantioselektivität der Weinsäureester gegenüber den Verbindungen **1** bis **16** auf einem analogen Mechanismus beruht. In [2] wurde angenommen, dass die Ammonium-Salze solcher Verbindungen mit O-Atomen des Weinsäureesters drei H-Brücken bilden. Bei *N,N*-Dimethylaminoalkoholen **11** und **12**, bei denen nur zwei solche H-Brücken möglich sind, könnte es sich bei der postulierten dritten Wechselwirkung um eine Ladung-Dipol-Wechselwirkung zwischen dem Ammonium-Ion und dem Carbonyl-O-Atom des Esters handeln.

Die relativ grossen Unterschiede der Q-Werte der *erythro*- und *threo*-Diastereomeren **3** und **4** erlauben sowohl die Diastereoselektivität als auch die Enantioselektivität des Weinsäure-di(5-nonyl)esters gegenüber diesen Verbindungen mit NMR zu bestimmen.

Die (1:1)-Gemische von (1 S, 2 R)-**3** und (1 R, 2 R)-**4** sowie von (1 R, 2 S)-**3** und (1 R, 2 R)-**4** wurden unter Standardbedingungen [2] zwischen einer wässrigen Lösung von NaPF<sub>6</sub> und einer Lösung des Weinsäureesters in ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl verteilt. Die Konzentration des Ammonium-Salzes in der wässrigen Phase vor und nach der Verteilung

wurde spektrophotometrisch im UV und das (*erythro/threo*)-Verhältnis durch Auswertung der NMR-Spektren der, nach der Verteilung, aus den wässrigen Lösungen isolierten Basen in  $\text{CDCl}_3$  bestimmt.

Daraus wurden

$$Q_1 = \frac{c_{SR}^{lp} \cdot c_{RR}^{aq}}{c_{SR}^{aq} \cdot c_{RR}^{lp}} = 2,42 \quad \text{und} \quad Q_2 = \frac{c_{RS}^{lp} \cdot c_{RR}^{aq}}{c_{RS}^{aq} \cdot c_{RR}^{lp}} = 1,38$$

errechnet, deren Quotient

$$Q = \frac{c_{SR}^{lp} \cdot c_{RS}^{aq}}{c_{SR}^{aq} \cdot c_{RS}^{lp}} = 1,75$$

mit dem nach *Methode A* erhaltenen Wert 1,74 gut übereinstimmt.

Die Salze des Phenylglycins **14** und seiner Derivate **15** und **16** besitzen sehr kleine *P*-Werte. Trotz des kleinen *P*-Wertes seiner Salze lässt sich das racemische Phenylglycin, wie die in *Tabelle 3* zusammengefassten Daten zeigen, durch Verteilungschromatographie bei  $-10^\circ$  in seine Enantiomeren spalten.

*Tabelle 3. Verteilungschromatographie von 100 mg rac. Phenylglycinhydrochlorid bei  $-10^\circ$ . Stationäre, wässrige Phase: 40 ml 1 M Lösung  $\text{NaPF}_6$  aufgetragen auf 60 g Kieselguhr (*Hyflo Super Cel*). Mobile lipophile Phase: 0,35 M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester in  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ . Sonstige Versuchsbedingungen wie in [2].*

Eluat [ml]	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH} \cdot \text{HCl}$			
	[mg]	ee [%]	( <i>R</i> ) [%]	( <i>S</i> ) [%]
600–690	19	99 ( <i>R</i> )	> 99	< 1
690–750	24	68 ( <i>R</i> )	84	16
750–820	24	47 ( <i>S</i> )	27	73
820–980	21	83 ( <i>S</i> )	8	92

Den Herren *René Dohner* und *Hans Ulrich Hediger* verdanken wir die zahlreichen CD-Messungen.

### Experimenteller Teil

Die verwendeten Weinsäureester wurden nach [2] hergestellt. Die Herkunft der racemischen und der optisch aktiven  $\alpha$ -Aminoalkohole **1–10** ist in [3] angegeben. (–)-**11** war bei *Fluka* erhältlich, (±)-**11** und (±)-**12** sowie (+)-**12** wurden aus (±)-**9**, (±)-**10** bzw. (+)-**10** durch Hydrierung mit Pt/C-Katalysator in Gegenwart von Formaldehyd [4] hergestellt. (±)-**13** wurde nach [5] erhalten und die Enantiomeren mit Weinsäure getrennt [6] [7]. (±)-**14** und (+)-**14** waren Präparate von *Fluka*, die auch als Ausgangsmaterial für die Derivate **15** und **16** dienten.

Die Ausführung der Verteilungsversuche und die Verteilungschromatographie sind eingehend in [2] beschrieben.

### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *B. Doman, K. Hostettmann, K. Kovačević & V. Prelog*, *J. Chromatogr.* **250**, 149 (1982).
- [2] *V. Prelog, Ž. Stojanac & K. Kovačević*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 377 (1982).
- [3] *V. Prelog & S. Mutak*, *Helv. Chim. Acta* **66**, 2274 (1983).
- [4] *A. Skita & F. Keil*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **62**, 1142 (1929).
- [5] *O. F. Williams & J. C. Bailar*, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4464 (1959).
- [6] *I. Lifschitz & J. G. Bos*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **59**, 173 (1940).
- [7] *R. Meric & J.-P. Vigneron*, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2059.