

1. Über die Enantiomerentrennung durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen

4. Mitteilung¹⁾

Enantioselektivität der diastereoisomeren Weinsäure-dimethylester gegenüber α -Aminoalkohol-Salzen

von Vladimir Prelog* und Miljenko Dumić

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

(6.XII.85)

Separation of Enantiomers by Partition between Liquid Phases. Enantioselectivity of Diastereoisomeric Dimethyl Tartarates towards α -Aminoalcohol Salts

The enantioselectivity of the easily obtainable diastereoisomeric dimethyl tartarates **I** and **II** towards the salts of a series of α -aminoalcohols **1–10** was investigated by partition between aqueous and lipophilic phase. The measured enantiomer distribution constants $Q (= k_A/k_B)$ confirm the previously observed configurational relationships between the lipophilic tartarates and the preferentially extracted enantiomer of the hydrophilic ammonium salt. However, the (*R,R*)-ester **I** is appreciably more selective than its (*S,S*)-diastereoisomer **II** or other previously investigated esters. The tartarates **I–III** transport norephedrin salts through bulk lipophilic membranes with enantioselectivity comparable to that observed in partition experiments. The most enantioselective ester **I** can be used as an efficient mobile phase for preparative separation of norephedrine enantiomers by flash partition chromatography.

In den Mitteilungen [1–3] dieser Reihe haben wir über die Enantioselektivität lipophiler Weinsäure-ester für α -Aminoalkohol-Salze verschiedener Konstitution und Konfiguration berichtet. Die diastereoisomeren Ester der chiralen Alkohole 2-Octanol und Borneol zeigten gegenüber dem Standard-Substrat Norephedrin-hexafluorophosphat nur geringe Enantioselektivitätsunterschiede [2]. Offenbar spielt die chirale Alkohol-Komponente dieser Ester für ihre Enantioselektivität eine nur geringe Rolle. Im Gegensatz dazu zeigen die in dieser Mitteilung untersuchten diastereoisomeren Weinsäure-dimethylester gegenüber den α -Aminoalkohol-Salzen beachtenswerte Unterschiede in der Enantioselektivität.

In der *Tab. 1* sind die *Q*- und *P*-Werte [1] einer Reihe von α -Aminoalkoholen zusammengestellt, die nach dem Standard-Verfahren mit (+)-(*R,R*)- bzw. (–)-(*S,S*)-Weinsäure-estern des (–)-(*1R,2S,5R*)-Menthols erhalten worden sind. Die beiden Ester sind bekannte, kristalline Verbindungen [4], die aus dem wohlfeilen natürlichen Alkohol nach dem in [2] beschriebenen allgemeinen Verfahren leicht herstellbar und nach dem Gebrauch regenerierbar sind. Zum Vergleich sind in der *Tab. 1* die *Q*- und *P*-Werte für den Ester des achiralen 5-Nonanols angegeben.

¹⁾ 3. Mitteilung: s. [1].

Tab. 1. *Verteilung. Lipophile Phase: I: 1M (R,R)-Weinsäure-di(1R,2S,5R)-menthyllester; II: 1M (S,S)-Weinsäure-di(1R,2S,5R)-menthyllester; III: 1M (R,R)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester, alle in ClCH₂CH₂Cl bei 4°. Wässrige Phase: I und II: 0,05M Hydrochlorid des α -Aminoalkohols in ges. (etwa 0,5M) wässr. Lösung KPF₆; III: stat KPF₆ 0,5M NaPF₆.*

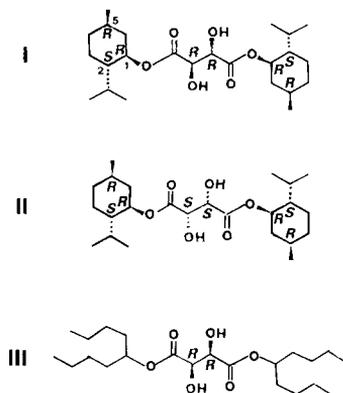
	R ₁ CH(OH)CH(NHR ₃)R ₂			I			II			III			
	R ¹	R ²	R ³	Konfiguration	Q	P	Konfiguration ^{a)}	Q	P	Konfiguration ^{a)}	Q	P	Konfiguration ^{a)}
1	C ₆ H ₅	H	H	–	2,0	0,38	1S	1,3	0,34	1R	1,8	0,49	1S
2	C ₆ H ₅	CH ₃	H	erythro (u)	2,2	0,26	1S,2R	1,5	0,26	1R,2S	1,8	0,53	1S,2R
3	C ₆ H ₅	CH ₃	H	threo (l)	1,6	0,43	1S,2S	1,2	0,41	1R,2R	1,5	0,53	1S,2S
4	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	erythro (u)	2,0	0,42 ^{b)}	1S,2R	1,2	0,28 ^{b)}	1R,2S	1,5	0,26 ^{c)}	1S,2R
5	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	threo (l)	~ 1	0,40 ^{b)}	–	1,4	0,29 ^{b)}	1S,2S ^{d)}	1,2	0,34 ^{c)}	1R,2R ^{d)}
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	erythro (u)	1,9	0,73	1S,2R	~ 1	0,76	–	1,7	0,37 ^{c)}	1S,2R
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	threo (l)	1,2	0,83	1S,2S	~ 1	0,84	–	1,2	0,43 ^{c)}	1S,2S
8	CH ₃	C ₆ H ₅	H	erythro (u)	1,25	0,17	1S,2R	1,2	0,16	1R,2S	1,3	0,29	1S,2R
9	CH ₃	C ₆ H ₅	H	threo (l)	< 1,1	0,31	1S,2S	1,1	0,28	1R,2R	1,1	0,42	1S,2S
10	H	C ₆ H ₅	H	–	< 1,1	0,22	2R	1,1	0,19	2R ^{d)}	1,2	0,24	2R

a) Abs. Konfiguration der in der lipophilen Phase überwiegenden Enantiomeren.

b) 0,05M KPF₆.

c) 0,25M Weinsäure-di(5-nonyl)ester.

d) Von den Regeln abweichende Enantioselektivität!



Aus den angegebenen Q -Werten folgt, dass die Konfiguration am C(1) des in der lipophilen Phase im Überschuss vorliegenden enantiomeren α -Aminoalkohols durch die Konfiguration der Weinsäure bestimmt ist: die (1*S*)- α -Aminoalkohole werden stärker von (*R,R*)-Weinsäure-estern gebunden und *vice versa*: in bezug auf C(1) handelt es sich also um eine *u*-Selektivität [5]. Diese Selektivität ist merklich grösser bei *erythro*- (= *u*) als bei *threo*- (= *l*) α -Aminoalkoholen; die Unterschiede sind besonders ausgeprägt bei Verbindungen mit einer Phenyl-Gruppe am C(1). Die Enantioselektivitäten der diastereoisomeren Menthylderivate unterscheiden sich demnach in qualitativer Hinsicht nicht von anderen untersuchten Estern; der (1*R*,2*S*,5*R*)-Dimenthylderivat der (*R,R*)-Weinsäure ist jedoch beträchtlich stärker enantioselektiv als sein (*S,S*)-Diastereoisomer oder die anderen bisher untersuchten Ester der achiralen Alkohole. Die chirale Alkohol-Komponente des Esters spielt hier eine wichtige Rolle.

Die Enantioselektivität der lipophilen Weinsäure-ester bei Verteilungsversuchen hat uns veranlasst, zu prüfen, wie enantioselektiv sie sich als Ionophoren beim Transport von chiralen α -Aminoalkohol-Salzen durch lipophile Phasen ('bulk lipophilic membranes') verhalten.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Ionenselektivität und besonders auch die Enantioselektivität von Ionophoren beim Transport von hydrophilen Ionen durch lipophile Phasen experimentell von mehreren Forschergruppen eingehend untersucht (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen [6] sowie neuere Abhandlungen [7]). Wir konnten uns, was die Methodik betrifft, auf ihre Erfahrungen stützen. Um bei Transportversuchen durch 'dicke' lipophile Phasen reproduzierbare und interpretierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es vorteilhaft, sowohl die verwendete Apparatur, als auch die Versuchsbedingungen so zu gestalten, dass ein annähernd stationärer Transport stattfindet.

Das von uns verwendete Gerät ist in *Fig. 1* abgebildet²⁾. Im Abteil B wird die Lösung (10 ml) des Ionophoren (Weinsäure-esters) in einem lipophilen Lösungsmittel ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) vorgelegt, die vor dem Transportversuch durch Rühren mit einer wässrigen Lösung des racemischen Ammonium-chlorids (Norephedrin-hydrochlorids) unter Zusatz des Salzes eines lipophilen Anions (KPF₆) mit dieser ins Gleichgewicht gebracht worden war. Das Abteil A wird dann mit einer frischen wässrigen Lösung der gleichen

²⁾ Geräte, welche auf gleichem Prinzip beruhen, wurden mehrmals beschrieben [8].

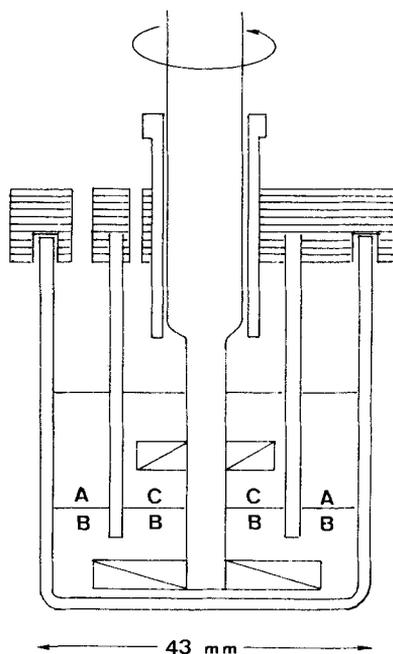


Fig. 1. Apparatur für Transportversuche. Volumina: A und B 10 ml, C 5 ml. Kontaktflächen A/B 7,7 cm², B/C 3,4 cm². Rührer 150 Umdrehungen min⁻¹.

Zusammensetzung (10 ml) und das Abteil C mit 0,001M HCl (5 ml) beschickt. Diese letztere Lösung wird nach 1 bzw. 2 h erneuert. Nach insgesamt 3 h intensivem Rühren werden die drei Lösungen aus C und die Lösung aus A auf die Menge und Enantiomerenzusammensetzung des Ammonium-Salzes analysiert.

Die auf diese Weise mit den beiden diastereoisomeren Weinsäure-dimethylestern **I** und **II** und dem (*R,R*)-Weinsäure-ester **III** des achiralen 5-Nonanols erhaltenen Ergebnisse sind in Fig. 2 graphisch dargestellt. Es folgt daraus, dass unter unseren Versuchsbedingungen (0°, Konzentrationen vgl. Tab. 2) die Enantioselektivität der lipophilen chiralen Phase während des Versuchs praktisch konstant bleibt, obwohl 25 bis 42% des

Tab. 2. Transport. Lipophile Phase in B: **I**: 1M (*R,R*)-Weinsäure-di[(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl]ester; **II**: 1M (*S,S*)-Weinsäure-di[(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl]ester; **III**: 1M (*R,R*)-Weinsäure-di(5-nonyl)ester, alle in ClCH₂CH₂Cl bei 0°.

Abt.	h	ml	μmol Norephedrin 2								
			I			II			III		
			1R + 1S	1S	1R	1R + 1S	1R	1S	1R + 1S	1S	1R
A ^{a)}	0	10	981	491	491	998	499	499	984	492	492
A	3	10	785	—	—	773	—	—	620	—	—
B	0	10	230	147	83	233	136	97	389	230	159
C	1	5	99,5	61,9	37,6	95	53,3	41,7	146	81,9	64,3
C	2	5	78,5	49,6	29,0	79	44,7	34,3	146	83,5	62,5
C	3	5	78,0	49,8	28,2	80	45,8	34,2	125	71,3	53,7

^{a)} Ca. 0,1M rac. Norephedrin · HCl in wässr. 0,2M-Lösung von KPF₆.

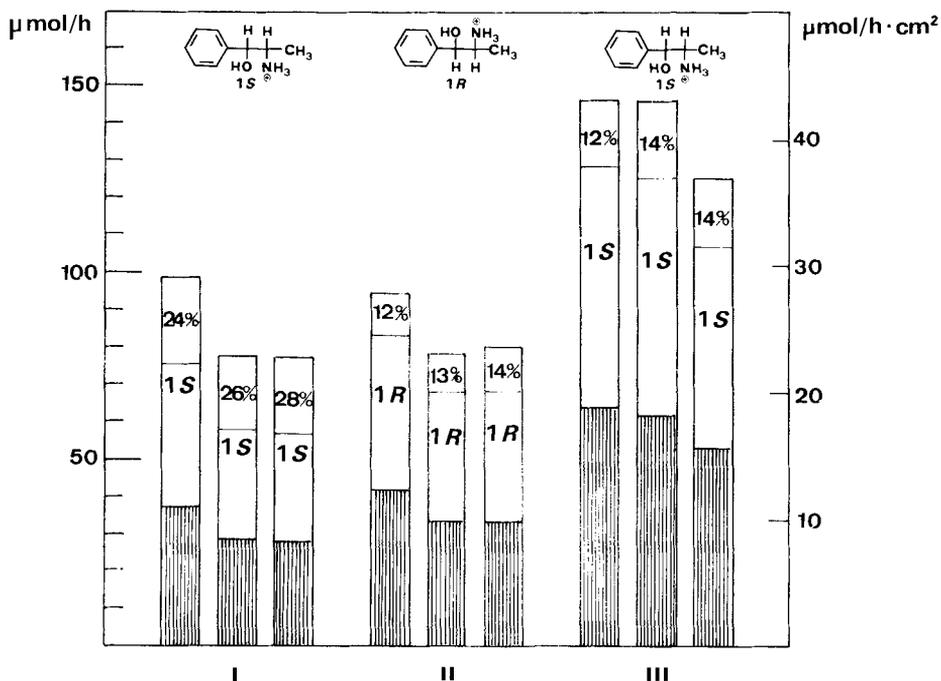


Fig. 2. Die von den Weinsäure-estern I-III transportierten Mengen und die Enantiomerenzusammensetzung von Norephedrin in Lösungen aus C nach 1, 2 und 3 h

Ammonium-Salzes von A in C transportiert worden sind. Die Menge des aus A wegtransportierten Salzes, wie aus Tab. 2 folgt, ist annähernd gleich der Summe der in drei Lösungen aus C gefundenen Mengen, woraus man schliessen kann, dass der Transport praktisch stationär ist. Aus Fig. 2 lässt sich weiter entnehmen, dass dasjenige Enantiomer des Norephedrins, das den stabileren Komplex in lipophiler Phase bildet, rascher transportiert wird, und dass das Enantiomerenverhältnis des transportierten Salzes in ungefährr demjenigen der lipophilen Phase in B entspricht. Bei dem enantioselektivsten Ester I beträgt der Enantiomerenüberschuss bis 28%.

Die theoretische Behandlung des diffusionsabhängigen Ionentransportes durch flüssige Phasen zeigt, dass die maximale Transportgeschwindigkeit eines Ions, *ceteris paribus*, der Stabilitätskonstante seines Komplexes mit dem Ionophor in der lipophilen Phase proportional ist [9] [10]. Diese maximale Transportgeschwindigkeit wird durch die Beladung, d. h. durch das Verhältnis des gebundenen und des freien Ionophoren, mehr oder weniger herabgesetzt. Behr *et al.* [10] schreiben dazu: 'The rate of transport of a substrate does not follow uniformly its affinity for the carrier nor its concentration'. Je kleiner die Beladung, um so mehr nähert sich die Transportgeschwindigkeit ihrem Maximalwert an.

Die Weinsäure-ester, die wegen der relativ kleinen Stabilität ihrer Komplexe in hoher Konzentration dem Verhältnis zur derjenigen ihrer Substrate verwendet werden, und demnach wenig beladen sind, liefern deshalb bei Transportversuchen Ergebnisse, die im Verhältnis der Stabilitätskonstanten ihrer diastereoisomeren Komplexe in der lipophilen Phase proportional sind.

Wegen seiner leichten Zugänglichkeit und seiner beachtlichen Enantioselektivität nahmen wir an, dass sich der Weinsäure-ester **1** zur Spaltung von gewissen racemischen α -Aminoalkoholen durch iterative Verfahren eignen wird, was deshalb interessant ist, weil zu dieser Stoffgruppe zahlreiche Naturstoffe und wichtige Arzneimittel gehören, von denen sich die beiden Enantiomeren stark in ihrer biologischen Wirksamkeit unterscheiden wie z. B. Ephedrin und Norephedrin.

Die Versuche von *Bowman et al.* [11], die Weinsäure-ester zur Trennung von Enantiomeren durch Verteilung zwischen flüssigen Phasen zu verwenden, waren nicht sehr ermutigend (vgl. dazu [12]). Verschiedene Weinsäure-ester wurden mit mässigem Erfolg auch für GC-Spaltungen von racemischen Gemischen eingesetzt [13]. Die Mentylester sind dafür nicht geeignet, da sie sich bei höheren Temperaturen zersetzen [14]. Bei unseren früheren Versuchen, bei welchen der Weinsäure-di(5-nonyl)ester als bewegliche Phase bei Verteilungschromatographie verwendet wurde [1][2] gelangen nur partielle Trennungen, was eine spektrophotometrische Verfolgung des Trennungsvorgangs erforderte.

Tatsächlich gelingt es unter den Bedingungen der 'flash'-Verteilungschromatographie [1][15], das racemische Norephedrin in präparativem Maßstab mit dem Weinsäure-ester **1** vollständig zu spalten. In diesem Fall lässt sich die Enantiomerentrennung durch DC verfolgen, was die Racematspaltung in kurzer Zeit mit einfachen Mitteln gestattet.

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

Experimenteller Teil

Die Verteilungsversuche erfolgten nach der in [2] beschriebenen *Methode A*. Die Versuchsbedingungen sind in der *Tab. 1* angegeben.

Die Transportversuche wurden in der in *Fig. 1* dargestellten Apparatur ausgeführt, die mit einem Kühlmantel aus Acrylglas, der mit einem *Colora*-Kryostaten verbunden war, auf 0° gekühlt wurde. Die Glasteile wurden wegen besserer Benetzbarkeit silyliert. Es ist wichtig, dass das Rühren intensiv, aber nicht turbulent ist, was unter anderem durch den verschiedenen Helicitätsinn der Rührblätter erreicht wurde. Die Analyse wurde wie bei den Verteilungsversuchen ausgeführt, indem die Konzentration der wässr. Lösungen aus A und C im UV spektrometrisch und die Enantiomerenzusammensetzung durch CD-Messung bestimmt wurden.

Die Trennung der Enantiomeren von Norephedrin **2** mit (*R,R*)-Weinsäure-di[(1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl]ester durch 'flash'-Verteilungschromatographie wurde mit geringen Änderungen nach dem in [2] beschriebenen Verfahren ausgeführt: 35 g des mit 1M HCl, H₂O und MeOH gewaschenen und bei 170° getrockneten *Celite* wurden in 450 ml ClCH₂CH₂Cl unter energischem Rühren tropfenweise mit 21,5 ml H₂O versetzt und die Suspension in das Chromatographierohr eingegossen. Die Säule wurde nach dem Entfernen des überschüssigen Lsgm. mit einer Lsg. von 158 mg rac. Norephedrin-hexafluorophosphat (80,4 mg Base) in 2 ml einer 1M Lsg. von Weinsäure-ester in ClCH₂CH₂Cl beladen. Das Chromatographierohr wurde dann mit 850 ml einer 0,3M Lsg. von Weinsäure-ester in ClCH₂CH₂Cl gefüllt und auf -2° abgekühlt, worauf man bei 0,1 bar Überdruck (300 ml/h Durchflussgeschwindigkeit) eluierte. Es wurden Fraktionen von 10 ml gesondert aufgefangen, von welchen je ein Tröpfchen auf Kieselgel-60 *F₂₅₄*-Fertigplatte (*Merck*) aufgetragen wurde. Nach der Entwicklung mit CHCl₃/MeOH/25% NH₃ (90:9,5:0,5) wurde das Norephedrin mit Ninhydrin nachgewiesen. Die Fraktionen 22–40 enthielten das (1*S*)-Enantiomer, die Fraktionen 41, 42 waren leer, das (1*R*)-Enantiomer befand sich in den Fraktionen 43–81. Zur Isolierung der Enantiomeren und zur Feststellung ihrer optischen Reinheit wurden die vereinigten Fraktionen 22–40 bzw. 43–81 mit 0,1M HCl extrahiert, die Extrakte wurden mit CH₂Cl₂ gewaschen und zur Trockene eingedampft. Die Rückstände, die Fe(III)-Ionen (aus dem *Celite*) enthielten, welche die spektrometrischen Bestimmungen störten, wurden in je 25 ml H₂O gelöst und mit 1 g Ionenaustauscher *A-26* (OH-Form) geschüttelt. Der abfiltrierte Ionenaustauscher wurde mit 20 ml H₂O nachgewaschen, die Waschwasser wurden mit dem Filtrat vereinigt und mit 0,1M HCl auf 50,0 ml aufgefüllt. Die so gereinigten Lsg. wurden spektrometrisch im UV auf ihren Gehalt und durch CD-Messung auf ihre optische Reinheit untersucht. Die Fraktionen 22–40 enthielten 39 mg (1*S*)-Norephedrin mit > 99% e.e., die Fraktionen 43–81 36 mg (1*R*)-Norephedrin mit 99% e.e.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Prelog, S. Mutak, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2279.
- [2] V. Prelog, Z. Stojanac, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 377.
- [3] B. Domon, K. Hostettmann, K. Kovačević, V. Prelog, *J. Chromatogr.* **1982**, *250*, 149.
- [4] T. S. Patterson, F. Taylor, *J. Chem. Soc.* **1905**, *87*, 33; T. S. Patterson, J. Kaye, *ibid.* **1906**, *89*, 1854.
- [5] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696.
- [6] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 8; b) J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 85; c) J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 979; d) D. J. Cram, in 'Selectivity, A Goal for Synthetic Efficiency', Eds. W. B. Bartmann und B. M. Trost, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, S. 42; e) F. Vögtle, E. Weber, Eds., 'Host Guest Complex Chemistry, Macrocycles', Springer, Berlin, 1895, S. 26, 37, 290ff; f) J. M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849.
- [7] a) J. S. Bradshaw, B. A. Jones, R. B. Davidson, J. J. Christensen, J. D. Lamb, R. M. Izatt, F. G. Morin, D. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3364; *ibid.* **1984**, *49*, 353; b) M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 787; c) A. V. Bogatski, N. G. Luk'yanenko, N. Yu. Nazarova, S. S. Basok, A. V. Lobach, T. V. Kuzmina, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1984**, *275*, 633 (*Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 1058564); d) K. Naemura, I. Ebashi, M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 767; e) K. Yamamoto, K. Noda, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1065; f) T. Yamaguchi, K. Nishimura, T. Shinbo, M. Sugiura, *Chem. Lett.* **1985**, 1549.
- [8] a) Y. Kobuke, K. Hanji, K. Horiguchi, M. Asada, Y. Nakayama, J. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7414; b) J. J. Christensen, J. D. Lamb, S. R. Izatt, S. E. Starr, G. C. Weed, M. S. Astin, B. D. Stitt, R. M. Izatt, *ibid.* **1978**, *100*, 3219; c) J. D. Lamb, J. J. Christensen, S. R. Izatt, K. Bedke, M. S. Astin, R. M. Izatt, *ibid.* **1980**, *102*, 3399; d) J. M. Lamb, J. J. Christensen, J. L. Oscarson, B. L. Nielsen, B. W. Asay, R. M. Izatt, *ibid.* **1980**, *102*, 6820; e) M. Nakazaki, K. Yamamoto, T. Ikeda, T. Kitsuki, Y. Okamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 787.
- [9] W. E. Morf, Privatmitteilung (Laboratorium für organische Chemie, ETHZ, CH-8092 Zürich).
- [10] J. P. Behr, M. Kirch, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 241.
- [11] N. S. Bowman, G. T. McCloud, G. K. Schweitzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3848.
- [12] Y. Dobashi, S. Hara, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3406.
- [13] N. Oi, H. Kitahara, T. Doi, *J. Chromatogr.* **1981**, *207*, 252; *Sumimoto Chemical Co., Ltd.*, Jap. Pat. 82 58 632 (*Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 144 388).
- [14] G. Berrod, J. Bourdon, J. Dreux, R. Longera, M. Moreau, P. Schifter, *Chromatografia* **1979**, *12*, 150.
- [15] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.