

ERMITTLUNG DER ENANTIOMEREN REINHEIT CHIRALER CARBONSÄUREN UND AMINE
MITTELS HOCHDRUCK-FLÜSSIGKEITSSCHROMATOGRAPHIE

R.Eberhardt, C.Glotzmann, H.Lehner und K.Schlögl*

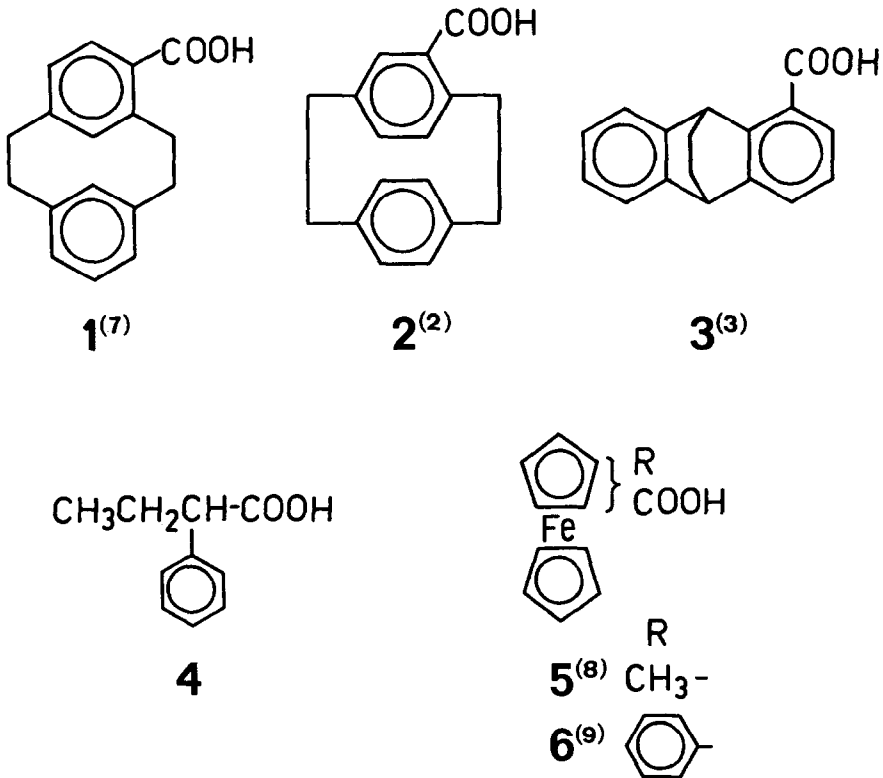
Lehrkanzel für Organische Chemie der Universität, A-1090 Wien

(Received in Germany 17 October 1974; received in UK for publication 31 October 1974)

Das am häufigsten verwendete und leistungsfähigste Verfahren zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit chiraler Carbonsäuren, Alkohole und Amine ist die Umwandlung in diastereomere Derivate und Ermittlung des gebildeten Produktverhältnisses (1). Während die Darstellung geeigneter Derivate meist problemlos verläuft, liegt die Grenze der Leistungsfähigkeit bei der analytischen Bestimmung der Diastereomeren: Kernresonanzspektroskopische Methoden scheitern oft an der Überlagerung der Indikatorsignale durch andere Signale oder an den zu geringen Differenzen der chemischen Verschiebungen der Diastereomeren (2,3). Chirale Verschiebungs-Reagenzien, mit deren Hilfe die notwendige Diastereomenbeziehung bereits in Lösung der Enantiomeren erfolgt, erfordern die Löslichkeit in halogenierten Kohlenwasserstoffen (meist in CCl_4) (4). Die Anwendbarkeit ist daher auf genügend lösliche Stoffe beschränkt. Die Gaschromatographie verlangt zumeist hohe Temperaturen und kann daher bei thermisch oder optisch labilen Verbindungen bzw. bei zu geringer Flüchtigkeit der Diastereomeren nicht angewendet werden. Aus diesen Gründen basieren die ermittelten chiroptischen Eigenschaften vieler optisch aktiver Verbindungen lediglich auf einer "erschöpfenden Spaltung" (2,3), einer jedoch manchmal unzuverlässigen Methode.

Für die quantitative Analyse von Diastereomeregemischen und damit zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit (1) sollte die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie - vor allem wegen ihrer schonenden Anwendungsbedingungen - besonders geeignet sein (5,6). Es war unser Ziel, mit ihrer Hilfe möglichst universelle Bedingungen für planar- und zentro-chirale Säuren und Amine sowie für chirale Metallocene aufzufinden. Damit sollten dann auch die bisher nicht gesicherten enantiomeren Reinheiten von 2 und 3 (2,3) überprüft werden.

Die Trennungen wurden mit dem Flüssigkeitschromatographen UFC 1000/06 (Hupe & Busch) bei 20°C ausgeführt, der Nachweis erfolgte mit dem UV-Monitor bei 254nm, wobei wir uns vergewisserten, daß die Diastereomeren bei dieser Wellenlänge identische ϵ -Werte aufweisen. Zur Probenaufgabe wurden 0.1-proz. Lösungen der Amide in dem als Eluens verwendeten Lösungsmittel am Kopf der Säule injiziert ("on column injection") und die Trennfaktoren Q mit Hilfe der Beziehung $Q = 2 \cdot \frac{t_2 - t_1}{w_1 + w_2}$ ermittelt (vgl.5), wobei t_1 und t_2 die Retentionszeiten, w_1 und w_2 die Basisbreiten der peaks der zu trennenden Komponenten 1 und 2 sind.



Bei den Carbonsäuren 1 - 6 erwiesen sich bezüglich der Trennbarkeit die Amide des α -Naphthyl-äthylamins jenen des α -Phenyl-äthylamins oder Amphetamins deutlich überlegen (10). Für die Trennung der Naphthyl-äthylamide von 1 - 4 ist die Adsorption an Kieselgel (Korngröße 20-30 μ) und Elution mit n-Hexan (+ 2.5% CHCl_3) günstig, für die Amide der Ferrocen-carbonsäuren 5 und 6 Vertei-

lungschromatographie an Carbowax 400 auf Corasil im System Isooctan/n-Butanol (0.5%) besser geeignet (vgl. die Tabelle).

Für die enantiomeren Reinheiten der Carbonsäuren 2 und 3 ergab sich ^{II}Übereinstimmung mit den Literatur-annahmen (2,3; vgl. Tabelle), womit jetzt die chiroptischen Größen der chiralen Derivate des [2,2] Paracyclophans (2) und 9,10-Dihydro-9,10-äthano-anthracens (3) gesichert sind.

Die Ergebnisse der Analysen sowie Trennbedingungen für die α -Naphthyl-äthylamide der Carbonsäuren 1 - 6 sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit von chiralen Aminen scheint die Acylierung mit α -Phenyl-n-buttersäure (4) aufgrund des besonders großen Trennfaktors ihrer diastereomeren Amide ($Q = 4$) recht gut geeignet.

TABELLE. Trennungen und Trennbedingungen diastereomerer α -Naphthyl-äthylamide der Carbonsäuren 1 - 6; enantiomere Reinheiten von 1 - 6

Amid* von	Säulen- länge (m)	Druck (kp/cm ²)	E l u t i o n s -			[α] _D ^{max} der Säure		
			-Geschw. (ml/min)	-Volum. (ml)	Q	Gef.*	Lit.()	Lösgsm.
<u>1</u>	3	30	0.4	85/105	1.2	$\sim 10^{\circ}$ **	$\sim 9^{\circ}$ (7)	CHCl ₃
<u>2</u>	3	40	0.7	20/25	1.3	162°	164°(2)	CHCl ₃
<u>3</u>	1	64	0.8	5/8	1.5	183°	185°(3)	Äthanol
<u>4</u>	3	140	1.2	20/36	4.0	96°	96°(11)	Benzol
<u>5</u>	2	40	0.4	10/15	1.6	53°	53°(8)	Äthanol
<u>6</u>	2	40	0.4	17/23	1.7	136°	130°(9)	Äthanol

*Zur Darstellung der Amide wurden die Carbonsäuren (mit bekannten [α]_D- bzw. $\Delta\epsilon$ -Werten) mit PCl₅ in Benzol/Pyridin in die Chloride umgewandelt und diese mit einem Überschuß von α -Naphthyl-äthylamin, [α]_D -60° (p = 98%), umgesetzt. Aus dem Diastereomerenverhältnis berechnete man die enantiomere Reinheit ([α]_D^{max}) unter Berücksichtigung der Reinheit des Amins (vgl. 1,8). Die Fehlergrenzen der Bestimmung (max. $\pm 3\%$) werden umso enger, je (optisch) reiner die eingesetzten Säuren sind.

**Wegen des kleinen [α]_D-Wertes wurden hier auch die $\Delta\epsilon$ -Werte in Äthanol bestimmt: Gef. 1.75; Lit.(7) 1.70.

Auf eine Korrelation der Retentionsvolumina der α -Naphthyl-äthylamide von 1 - 6 mit den (bekannten) absoluten Konfigurationen (2,3,7,8,9) haben wir wegen der unseres Erachtens nicht völlig gesicherten Konfiguration von α -Naphthyl-äthylamin (12) verzichtet.

DANK

Dem Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftl. Forschung danken wir für die Mittel zum Ankauf des Hochdruck-Flüssigkeitschromatographen.

LITERATUR und FUSSNOTEN

1. M. Raban und K. Mislow, Topics in Stereochemistry, Bd. 2, 199; Interscience, New York (1967).
2. D.J. Cram und N.L. Allinger, J.Amer.Chem.Soc. 77, 6289 (1955);
H. Falk, P. Reich-Rohrwig und K. Schlögl, Tetrahedron 26, 511 (1970).
3. J. Paul und K. Schlögl, Monatsh.Chem. 104, 274 (1973).
4. Siehe z.B.: M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick und G.M. Whitesides, J.Amer.Chem.Soc. 96, 1038 (1974).
5. J.J. Kirkland (Hrsg.), Modern Practice of Liquid Chromatography; Wiley-Interscience, New York (1971).
6. Zur Trennung isomerer und homologer Metallocene mittels LLC siehe: R. Eberhardt, H. Lehner und K. Schlögl, Monatsh.Chem. 104, 1409 (1973).
7. B. Kainradl, E. Langer, H. Lehner und K. Schlögl, Liebigs Ann.Chem. 766, 16 (1972); für chiroptische Eigenschaften siehe: E. Langer und H. Lehner, Monatsh.Chem. 104, 644 (1973).
8. P. Reich-Rohrwig und K. Schlögl, Monatsh.Chem. 99, 1752 (1968); (Bestimmung der enantiomeren Reinheit von 5 mit der Isotopenverdünnung).
9. H. Lehner und K. Schlögl, Monatsh.Chem. 101, 895 (1970).
10. Die Trennung diastereomerer Amide mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie wurde von G. Helmchen, R. Ott und K. Sauber (Tetrahedron Letters 1972, 3873) in einer Fußnote kurz erwähnt.
11. A. Horeau, Tetrahedron Letters 1961, 506.
12. Zur Konfigurationszuordnung für α -Naphthyl-äthylamin [(+)-(R)] mittels ORD siehe: H. Wolf, E. Bunnenberg und C. Djerassi, Chem.Ber. 97, 533 (1964). Bei Versuchen zur kinetischen Racematspaltung ergaben sich Diskrepanzen zwischen α -Phenyl-äthylamin (gesicherter Konfiguration) und Naphthyl-äthylamin: H. Brockmann jr. und J. Bode, Liebigs Ann.Chem. 748, 20 (1971).