

SYNTHESE EINES NEUEN CHIRALEN SELEKTORS FÜR DIE DÜNN- SCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE ENANTIOMERENTRENNUNG NACH DEM LIGANDENAUSTAUSCHPRINZIP

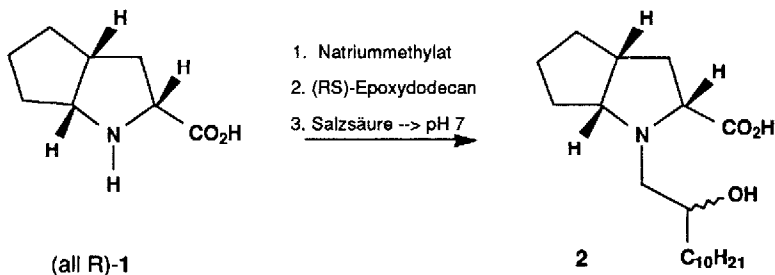
Jürgen Martens*, Stefan Lübben und Ravi Bhushan

Fachbereich Chemie (Organische Chemie) der Universität Oldenburg
Ammerländer Heerstraße 114-118, D-2900 Oldenburg i. O.

Summary : The chiral selector **2** is synthesized from (all R)-**1**. **2** is used as a copper(II) complex for the impregnation of RP 18-TLC plates. The impregnated plates have been used in the TLC enantiomeric solution of racemic imino acids.

Die Methode der dünn-schichtchromatographischen Enantiomerentrennung nach dem Ligandenaustauschprinzip wurde kürzlich von Günther und Martens entdeckt¹. Dabei diente ein Kupfer(II)-Komplex des (2S,4R,2'RS)-1-(2'-hydroxydodecyl)-4-hydroxyprolins² als enantioselektiver Selektor. Inzwischen sind solche DC-Platten unter den Handelsnamen Chiralplate® und CHIR® käuflich. Die Verwendung von Chiralplate® und CHIR® für die Racematspaltung von α -Aminosäuren, Dipeptiden und α -Hydroxycarbonsäure wurde mit zahlreichen Beispielen belegt³. In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese eines neuen chiralen Selektors, die Belegung von hydrophobierten DC-Platten mit einem Kupfer(II)-Komplex des neuen Selektors und die Anwendung der belegten DC-Platten zur Enantiomerentrennung von zwei unnatürlichen racemischen Iminocarbonsäuren.

Zur Synthese des neuen ACE-Inhibitors Ramipril ist die Racematspaltung des Benzylesters der (1RS, 3RS, 5RS)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure **1** notwendig. Für die Wirkstoffsynthese wird nur die sterisch einheitliche Iminocarbonsäure (all S)-**1** benötigt⁴. Das Enantiomere (all R)-**1** ist ein Abfallprodukt, für das es noch keine Verwendung gibt und dessen Recycling durch Racemisierung praktisch auszuschließen ist.



Synthese von **2** : Wir haben ausgehend von (all R)-**1** den neuen chiralen Selektor **2** synthetisiert. Dazu wird (all R)-**1** HCl mit Natriummethylat (2 Eq.) in abs. Methanol ins Natriumsalz von

(all R)-**1** überführt. Anschließend wird mit (RS)-1,2-Epoxydodecan (1,1 Eq., 3-4 h Rückfluß) versetzt, bei 20°C mit Salzsäure neutralisiert und durch Zugabe von Methyl-tert.-butylether wird dann das Produkt als Diastereomeregemisch **2** zum Auskristallisieren (Ausbeute 81 %) gebracht.

Belegung der DC-Platten : Eine mit hydrophobierter Kieselsäure beschichtete Glasplatte (RP 18-TLC ; Macherey-Nagel) wird in eine 0.25%ige Kupfer(II)acetat-Lsg. (Methanol/Wasser v:v = 9:1) getaucht und anschließend bei 20°C getrocknet. Die Platte wird nun in eine 0.8%ige methanolische Lösung des chiralen Selektors **2** getaucht und bei 70°C getrocknet. Die so imprägnierte Platte ist für die dünn-schichtchromatographische Enantiomerentrennung nach dem Ligandenaustauschprinzip gebrauchsfertig.

Tabelle 1. Dünn-schichtchromatographische Enantiomerentrennung von Iminocarbonsäuren auf Platten, imprägniert mit dem Kupfer(II)-Komplex von **2**. Vergleich zu Chiralplate®

Iminosäure	R _f -Wert	
	RP-18-Platte mit 2	Chiralplate®
(all S)- 1	0.60 ^b	0.62 ^c
(all R)- 1	0.51 ^b	0.52 ^c
(RS)-5,5-Dimethyl-3-thiazolin-4-essigsäure ^a	0.16 ^d und 0.32 ^d	0.51 ^e und 0.60 ^e

^a Synthese dieser β-Iminocarbonsäure: Lit.⁶ - ^bLaufmittel : Acetonitril/Methanol/Wasser v:v:v=5:3:3. - ^cLaufmittel : Acetonitril/Methanol/Wasser v:v:v=4:1:1. - ^dLaufmittel : Acetonitril/Methanol/Wasser v:v:v=3:5:5.

Die dünn-schichtchromatographische Enantiomerentrennung der (RS)-5,5-Dimethyl-3-thiazolin-4-essigsäure ist das erste Beispiel für die erfolgreiche Trennung einer β-Iminocarbonsäure.

Literatur und Anmerkungen

- 1) K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **96** (1984) 514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 506.
- 2) J. Martens, H. Weigel, E. Busker, R. Steigerwald [Degussa AG] DE-OS 31 43 726 (1982).
- 3) K. Günther, M. Schickedanz, J. Martens, *Naturwissenschaften* **72** (1985) 149; K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **98** (1986) 284; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 278; K. Günther, M. Schickedanz, K. Drauz, J. Martens, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **32** (1986) 297; J. Martens, R. Bhushan, *Chem.-Ztg.* **112** (1988) 367; K. Günther, *J. Chromatogr.* **448** (1988) 11; J. Martens, R. Bhushan, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1989** im Druck.
- 4) V. Teetz, R. Geiger, H. Gaul, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4479; V. Teetz, R. Geiger, R. Henning, H. Urbach, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **34** (1984) 1399; H. Urbach, R. Henning, *Heterocycles* **28** (1989) 957. Wir danken der Hoechst AG für Muster von **1**.
- 5) **2** : (1R, 3R, 5R, 2'RS)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-2-(2'-hydroxydodecyl)-3-carbonsäure, Fp(Diastereomeregemisch) 100-132°C, IR (KBr) ν=3200 (OH), 1680(C=O) cm⁻¹.
- 6) J. Martens, J. Kintscher, W. Arnold, S. Lübben, *Angew. Chem.* **101** (1989) im Druck.

(Received in Germany 15 September 1989)