

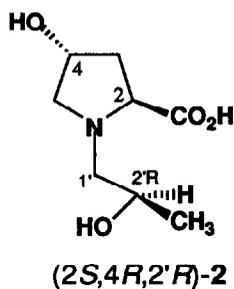
DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE ENANTIOMERENTRENNUNG NACH DEM LIGANDENAUSTAUSCHPRINZIP : SYNTHESE UND STRUKTUR EINES CHIRALEN MODELLKOMPLEXES

Stefan Lübben, Jürgen Martens*,
Detlev Haase, Siegfried Pohl und Wolfgang Saak

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

Summary : The new chiral selector 2 is synthesized from (2*S*,4*R*)-hydroxyproline (1). 2 is used as a ligand in the synthesis of the copper(II) complex 3. X-ray investigations of the crystal structure of the model complex 3 are carried out.

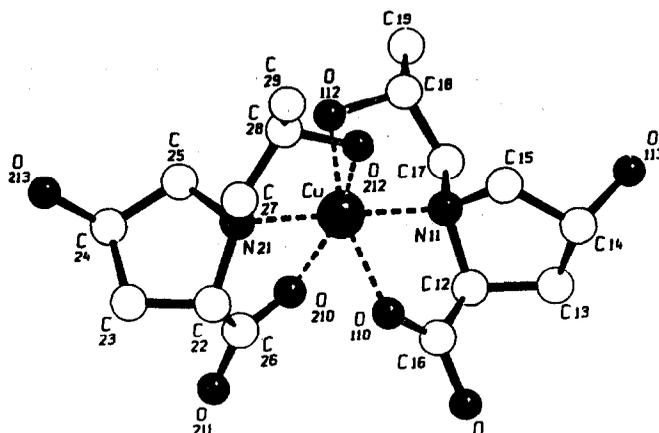
Die dünn-schichtchromatographische Enantiomerentrennung nach dem Prinzip des Ligandenaustauschs wurde von Günther und Martens entwickelt.¹ Seit kurzem sind gebrauchsfertige DC-Platten zur direkten Enantiomerentrennung unter den Handelsnamen Chiralplate® und CHIR® käuflich. Das Trennprinzip besteht dabei in der reversiblen Bildung von Komplexen zwischen Kupfer(II)-Ionen und chiralen Liganden. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir unsere ersten Ergebnisse zur Aufklärung der



Struktur des Ligandenaustauschkomplexes. Von (2*S*,4*R*,2'*RS*)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxydodecyl)prolin – dem Diastereomerenmischung, das bei Chiralplate® und CHIR® als Ligand dient – konnten wir keinen kristallinen Cu²⁺-Komplex erhalten. Daher haben wir einen strukturell ähnlichen *sterisch einheitlichen* Liganden (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 mit *kurzer* Alkylkette aus natürlichem (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin 1 und (*R*)-Epoxypropan synthetisiert.² Den Cu²⁺-Komplex 3 des Modellchelatligen (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 konnten wir kristallin erhalten.³ Der Cu²⁺-Komplex 3 kristallisiert im orthorhombischen Kristallsystem, Raumgruppe P2₁2₁2₁, a = 1141.9 (1), b = 1306.7 (1), c = 1346.5 (1), in Form hellblauer Plättchen aus. Das zentrale

Kupfer(II)-Atom wird von zwei dreizähligen Liganden (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 chelatisiert. Die Komplexbildung erfolgt über das Sauerstoffatom der Carboxylgruppe (O110 und O210), das Stickstoffatom im Pyrrolidinring (N11 und N21) und überraschenderweise die Hydroxygruppe (O112 und O212) in der Seitenkette. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert. Dagegen ist die Hydroxygruppe am Pyrrolidinring an der Koordination nicht beteiligt.

Die Beantwortung der Frage, ob bei den in der Ligandenaustauschchromatographie gebildeten gemischten Komplexen aus (2*S*,4*R*,2'*R*)-2, einer Aminosäure – z. B. (*S*)-Alanin – und dem Kupfer(II)ion die Hydroxygruppe in der Seitengruppe des chiralen Selektors (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 an der Komplexbildung des Kupfers beteiligt ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.



SCHAKAL-Darstellung von 3 im Kristall

Dank : Wir danken dem Fonds der chemischen Industrie und der Degussa AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur und Anmerkungen

- 1) Günther, K.; Martens, J.; Schickedanz, M. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 506.
- 2) Synthese von (2*S*,4*R*,2'*R*)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxypropyl)prolin [(2*S*,4*R*,2'*R*)-2]: 1 Eq. 1 wird mit Natriummethylat (2 Eq.) in abs. Methanol in das Natriumsalz überführt. Anschließend wird mit (*R*)-Epoxypropan (1,1 Eq., 6 h Rückfluß) versetzt, bei 20°C mit schwach saurem Ionenaustauscher (Bayer AG, CNP 80), in der H⁺-Form vorliegend, neutralisiert, und nach dem Einengen wird durch Zugabe von Methyl-tert.-butylether dann das Produkt (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 zum Auskristallisieren (Ausb. 57%) gebracht. Fp.: 129-130°C (farblose Schmelze). $[\alpha]_D^{20} = -108.6^\circ$ ($c = 0.85$, Methanol). IR (KBr): $\nu = 3300$ (OH), 1695, 1660 (C=O) cm⁻¹. ¹H-NMR (CD₃OD): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 2.13-2.24 (m, 1H, H-3), 2.37-2.47 (m, 1H, H-3), 3.18-3.35 (m, 3H, 2xH-1' und H-5), 3.88 (dd, $J = 4.5$ und 12.4 Hz, 1H, H-5), 4.03-4.13 (m, 1H, H-2'), 4.22 (dd, $J = 7.6$ und 10.3 Hz, 1H, H-2), 4.49-4.56 (m, 1H, H-4). ¹³C-NMR (CD₃OD): $\delta = 21.2, 39.5, 49.3, 61.4, 63.8, 64.8, 71.0, 173$ (CO₂H).— Analog haben wir aus 1 und (*S*)-Epoxypropan den zu (2*S*,4*R*,2'*S*)-2 diastereomeren Chelatliganden (2*S*,4*R*,2'*S*)-2 in 77 proz. Ausbeute synthetisiert. Physikalische Daten von (2*S*,4*R*,2'*S*)-4-Hydroxy-1-(2'-hydroxypropyl)prolin [(2*S*,4*R*,2'*S*)-2]: Öl, ¹H-NMR (CD₃OD): $\delta = 1.205$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 2.1-2.23 (m, 1H, H-3), 2.36-2.46 (m, 1H, H-3), 3.12 (dd, $J = 10$ und 12.8 Hz, 1H, H-1'), 3.21-3.28 (m, 1H, H-5), 3.39 (dd, $J = 2.5$ und 2.9 Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, $J = 4.5$ und 12.6 Hz, 1H, H-5), 4.03-4.13 (m, 1H, H-2'), 4.19 (dd, $J = 7.8$ und 10.1 Hz, 1H, H-2), 4.47-4.56 (m, 1H, H-4).
- 3) Herstellung des Cu²⁺-Komplexes 3: Zu einer wäßrigen methanolischen Lösung von zwei Äquivalenten (2*S*,4*R*,2'*R*)-2 gibt man bei 20°C ein Äquivalent Kupfer(II)-acetat-Monohydrat als gesättigte wäßrige methanolische Lösung. Die entstehende tiefblaue Lösung wird im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand in wenig DMSO aufgenommen und mit einigen Tropfen THF überschichtet. Beim Stehenlassen des geöffneten Gefäßes bei 20°C bilden sich nach einigen Tagen blaue Kristalle 3. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°): N11-Cu 1.982 (2), O110-Cu 2.165 (2), O112-Cu 2.227 (3), N21-Cu 1.985 (3), O210-Cu 2.201 (3), O212-Cu 2.171 (2), O110-Cu-N11 79.3 (1), O112-Cu-N11 81.5 (1), O112-Cu-O110 160.1 (1), N21-Cu-N11 177.7 (1), N21-Cu-O110 98.6 (1), N21-Cu-O112 100.5 (1), O210-Cu-N11 100.0 (1), O210-Cu-O110 82.9 (1), O210-Cu-O112 95.4 (1), O210-Cu-N21 78.8 (1), O212-Cu-N11 98.3 (1), O212-Cu-O110 96.4 (1), O212-Cu-O112 91.5 (1), O212-Cu-N21 82.7 (1), O212-Cu-O210 161.2 (1). Weitere Einzelheiten können auf Anfrage vom Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemistry Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB 2 1EW, erhalten werden.