

QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER VIER KONFIGURATIONISOMEREN VON 4-PENTENTRIOL DURCH GASCHROMATOGRAPHIE AN D- UND L-CHIRASIL-VAL

Bernhard Koppenhoefer,^{*a} Michael Walser,^a Detlef Schröter,^b
Brigitte Häfele^b und Volker Jäger^{*b}

^aInstitut für Organische Chemie der Universität, Auf der Morgenstelle 18
D-7400 Tübingen 1, FRG

^bInstitut für Organische Chemie der Universität, Am Hubland
D-8700 Würzburg, FRG

(Received in Germany 28 October 1986; in revised form 10 February 1987)

Abstract: The composition and the identity of the four 4-pentenetriol stereoisomers have been established by GC with both D- and L-Chirasil-Val stationary phases which allows to assess the respective 'asymmetric epoxidation' and 'chiral pool' routes in detail.

Fast alle Verfahren zur Gewinnung von Verbindungen hoher Enantiomerenreinheit verwenden Naturstoffe als Edukte ('Chiral Pool'-Synthese) oder chirale Hilfsstoffe (diastereoselektive Reaktionen bzw. Trennung racemischer Gemische).¹ Mit zunehmenden Ansprüchen an die Enantiomerenreinheit der Produkte wächst daher der Bedarf nach direkten, empfindlichen Methoden zur Bestimmung der Stereoisomeren-Zusammensetzung von Edukten, Reagentien und Produkten.² Hierzu wurde kürzlich vorgeschlagen,^{3a} durch chromatographische Analyse an beiden Enantiomer-Phasen sowohl quantitative Bestimmung wie auch Erkennung und Identifizierung von Konfigurationsisomeren (Enantiomere und Diastereomere) wesentlich zu verbessern und zu vereinfachen.³ Dies ließ sich nun, wie im folgenden am Beispiel der 4-Pententriole **5**⁴ gezeigt wird, durch Kapillar-GC-Analyse an D- und L-Chirasil-Val-Stationärphasen⁵ realisieren.

Das Triol **5** enthält zwei Asymmetriezentren und bildet ein Quartett von Stereoisomeren (zwei Enantiomerenpaare), die nach verschiedenen Routen mit unterschiedlichen Anteilen erhalten worden waren⁴ (s. Schema 1): (A), (B) aus Divinylcarbinol⁶ **1** durch asymmetrische Epoxidierung⁷ und Hydrolyse der intermediären Epoxyallylalkohole **2**; (C) aus D-Ribonolacton **3**;⁴ (D) aus 2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd (D-IGA) **4**.⁴ Das Diastereomerenverhältnis war jeweils NMR-spektroskopisch (z.B. für **2** d.r. >95:5), das Enantiomerenverhältnis von **2** bzw. **5** nach mehrstufiger Umwandlung durch Drehwert-Vergleich kristalliner Relais-Proben (Acetonid-1-tosylat von **5**) als ca. 97:3 abgeleitet worden.⁴ **2** war nicht rein erhältlich;^{4,6} **5** - flüssig, hygroskopisch, niedriges Drehvermögen - erschien für genaue Bestimmungen nicht geeignet.^{2a}

Diese Ergebnisse - qualitativ erfreulich (z.B. für Synthese-Anwendungen⁶), aber für quantitative Aussagen unbefriedigend - veranlaßten uns, ein präziseres Verfahren zur Analyse der nach Schema 1 erhaltenen Gemische von **2** bzw. **5** zu entwickeln. Versuche der Trennung der Epoxyalkohole **2** durch Gaschromatographie an Chirasil-Val gelangen nicht, so daß wir uns der Analytik der Hydrolyseprodukte **5** zuwandten. Die freien Pententriole **5** wiederum ließen sich nicht unzersetzt eluieren. Als aussichtsreichste Strategie zur Derivatisierung wurde nun die Perfluoracylierung eingehend untersucht. **5** steht als Vinyltriol⁸ strukturell zwischen einfachen aliphatischen Diolen, deren Diester bisher nicht in die Enantiomeren getrennt werden konnten,^{9b} und Pentiten bzw. Hexiten, bei denen dies nach Trifluoracetylierung möglich war.¹⁰ Im Einklang damit wurde bei den Triestern von **5** erst nach Variation der Acylgruppen und Optimierung der chromatographischen Parameter eine vollständige Trennung aller Stereoisomeren erzielt. Dabei fanden wir, daß die besonders schwierig zu

Schema 1. Synthese von 4-Pententriol-Stereoisomergemischen

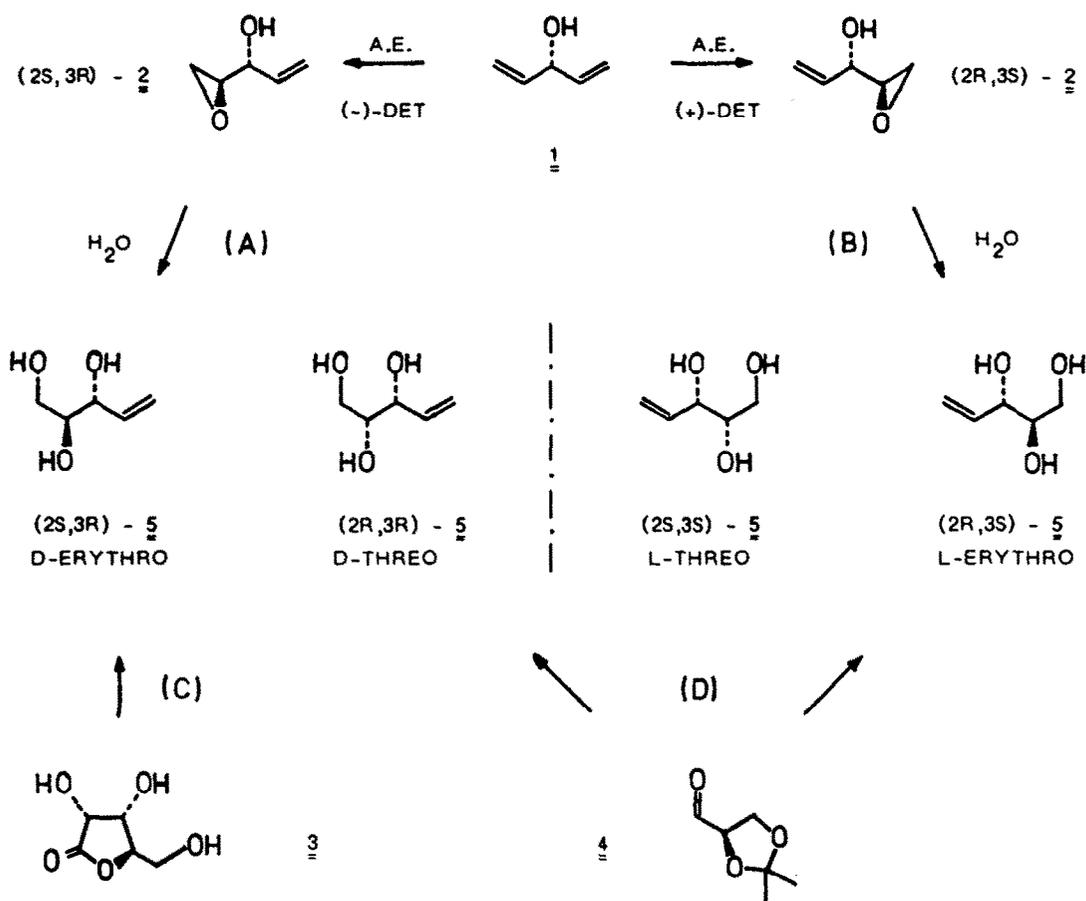


Tabelle 1. Zusammensetzung von 4-Pententriol-Stereoisomergemischen durch Kapillar-Gaschromatographie der Tris(heptafluorbuttersäureester) von 5 an D- und L-Chirasil-Val-Stationärphasen [a].

Route	Stereoisomergehalt [%]								
	D-Phase				L-Phase				
	Pik-Nr.	1	2	3	4	1	2	3	4
Zuordnung	(2S,3R)	(2R,3S)	(2R,3R)	(2S,3S)	(2R,3S)	(2S,3R)	(2S,3S)	(2R,3R)	
(A)	92.14	3.79	3.86	0.20	4.01	92.18	0.17	3.64	
(B)	3.88	92.21	0.54	3.37	92.18	4.02	3.30	0.50	
(c)	>99.9	<0.1	<0.02	<0.01	<0.3	>99.5	<0.1	<0.1	
(D)	<0.1	62.48	37.43	<0.05	62.1	<0.1	<0.1	37.7	
τ_{rel} [b]	1.0	1.045	1.25	1.38	1.0	1.042	1.26	1.38	

[a] Quarz-Kapillarsäulen, isotherm bei 63°C (D-Chirasil-Val) bzw. 55°C (L-Chirasil-Val); vgl. Exper. Teil.

[b] Typische Retentionszeiten und Trennfaktoren siehe Exper. Teil.

Abb. 1. GC-Analyse von 5. a), e): Route (A). - b), f): Route (B). - c), g): Route (C). - d), h): Route (D).

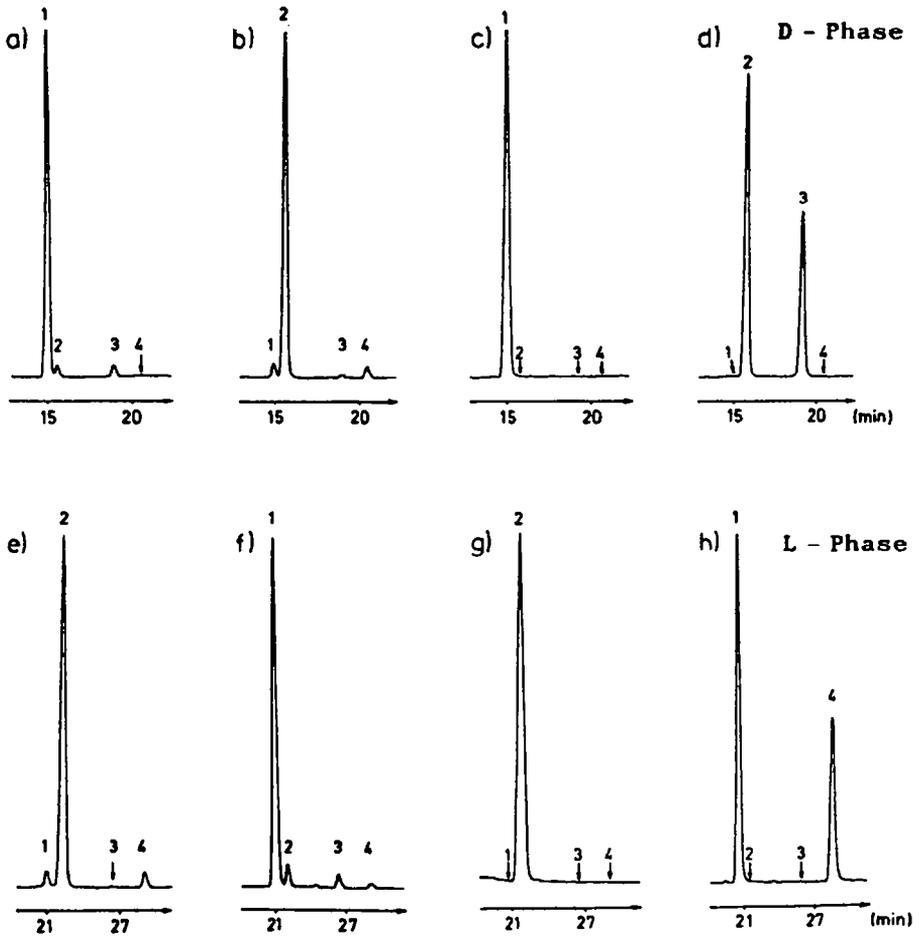
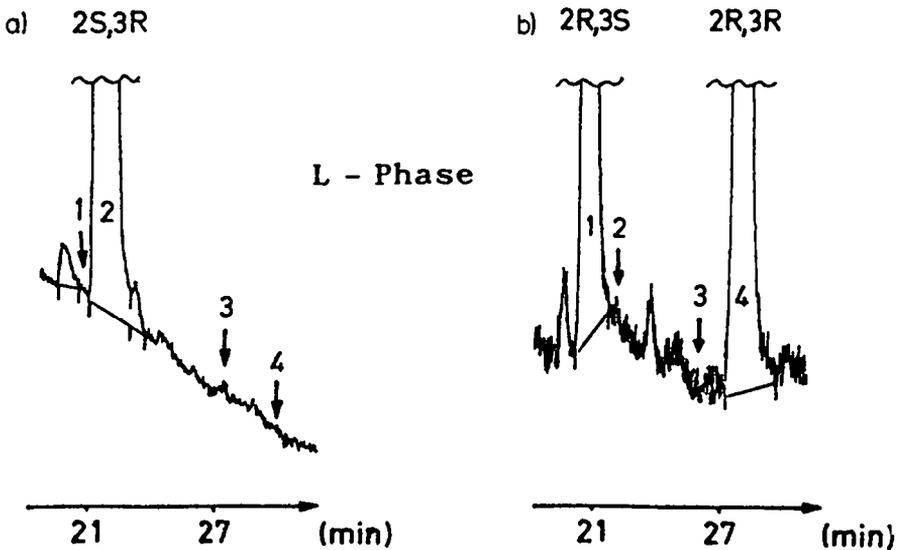


Abb. 2. GC-Feinanalyse von 5 (mittels Rohdatenspeicherung, s. Exper. Teil)

a) Nach Route (C) aus D-Ribonolacton 3. - b) Nach Route (D) aus D-IGA 4.



trennenden Paks 1 und 2 (s. Abb. 1) bei zunehmender Größe des Acyl-Restes günstigere Trennfaktoren aufweisen [$\alpha_{1,2}$ =1.050 für Trifluoracetyl (TFA), 1.058 für Perfluorpropionyl (PFP) und 1.060 für Heptafluorbutyryl (HFB); bei 50° C auf der besten verfügbaren Kapillarsäule]. Ähnlich wie bei den Diestern von Arylethandiolen^{2b} beobachtet, dürfte die unterschiedliche Retention durch das π -System in 5 verstärkt werden.^{9b} Die Identität der Paks 1 - 4 wurde am Beispiel der besonders vorteilhaften HFB-Derivate durch GC/MS-Kopplung sichergestellt, wobei im Rahmen der üblichen Abweichungen identische Massenspektren registriert wurden.

Damit sind erstmals^{2c,6} wesentlich weitergehende und detaillierte Aussagen zum stereochemischen Ablauf der jeweiligen Routen möglich (s. Tab. 1 und Abb. 1): Die (-)-DET-Version, Weg (A), ergab ein 92.2 : 3.9 : 3.7 : 0.2-Produktgemisch. Der Einsatz von (+)-DET, Weg (B), lieferte nahezu identische Zahlenverhältnisse, unter Platztausch der Paks 1/2 und 3/4. Die GC-Analysen an der L-Enantiomer-Phase zeigten ebenfalls die entsprechenden Platzwechsel (Abb. 1a,b und 1e,f), bei gleichbleibenden Zahlenwerten. Dies gestattet, die Enantiomer- bzw. Diastereomer-Beziehung beider Paare festzulegen: die Diastereoselektivität der Epoxidierung wird zu 96:4 (erythro/threo) ermittelt, wobei die Enantiomeren im Verhältnis 96:4(± 0.2)/91:9 (± 5)¹¹ anfallen.¹² Das aus D-Ribonolacton 3 nach (C) erhaltene Triol 5 erwies sich zu >99.7% stereoisomerenrein (Abb. 1c,g und 2a; Tab. 1). Damit ist die absolute Konfiguration der nach (A) und (B) erhaltenen Hauptprodukte bestätigt und zugleich gesichert, daß alle Schritte der Ribonolacton-Route (C) ohne nachweisbare Stereomerisierung verlaufen.⁴ Der D-IGA-Weg (D) ergab in $\geq 99.8\%$ Reinheit 5 als 62.3 : 37.5 (± 0.2)-Isomerenpaar, das laut GC-Analyse auf D- und L-Phase in diastereomerer Beziehung steht (Abb. 1d,h). Dem Hauptprodukt - enantiomer zu dem aus D-Ribonolacton 3 hergestellten Pententriol (2S,3R)-5 - kommt die 2R,3S-Konfiguration (L-erythro) zu, das Nebenprodukt wird als (2R,3R)-5 erkannt. Bemerkenswert erscheint uns die Enantiomerenreinheit dieser Diastereomeren (s. Tab. 1 und Abb. 2b), die zeigt, daß (i) D-IGA 4 nach dem Dumont-Pfander-Verfahren hoch-enantiomerenrein zugänglich ist,^{13,14} und (ii) eine Grignard-Addition an 4 mit $\leq 0.2\%$ Racemisierung durchgeführt werden kann.^{2c,14}

Ein grundsätzlicher Vorteil in der Verwendung enantiomerer Paare chiraler Chromatographie-Phasen besteht darin, daß sich die sonst übliche, oft aufwendige Synthese zusätzlicher racemischer Referenz-Substanzen erübrigt. Die Analyse enantiomer-angereicherter Produkte aus 'Asymmetrischen Synthesen' wird dadurch wesentlich vereinfacht: So sind bei dem vorliegenden Fall 5 bereits zwei Proben, d.h. die nach (B) und (D) erhaltenen Gemische, ausreichend, um durch kombinierte GC/¹³C-NMR-Analyse alle vier Diastereomeren zu erfassen, die Enantiomerenpaare zu erkennen und jedes zweifelsfrei zu identifizieren. Die Bestimmung aller Diastereomeren, hier für drei konzeptionell verschiedene Routen durchgeführt, sollte für den speziellen Fall 1-2-5 zum Verständnis der beteiligten Übergangszustands-Konformationen bei der Sharpless-Epoxidierung beitragen^{7c} und dürfte allgemein bei der Auswahl der jeweils geeigneten Strategie zur Synthese einer enantiomerenreinen^{1a} Zielverbindung hilfreich sein. Dazu sei betont, daß die genaue Enantiomeren-Zusammensetzung handelsüblicher Edukte und Reagentien für die 'Asymmetrische Synthese' i.a. (noch) nicht angegeben wird.^{1a}

EXPERIMENTELLER TEIL

Referenzsubstanzen

Die eingesetzten Proben der Pententriole 5 wurden gemäß Lit. 4, 14, 15 erhalten. Nach Route (A): [α]_D¹⁸ +24.2 (c=0.574, CH₃OH). - Nach Route (B): [α]_D¹⁸ -28.4 (c=1.049, CH₃OH); bei verschiedenen anderen Präparaten zwischen -25.4 und -25.9. - Nach Route (C): [α]_D¹⁸ +27.6 (c=0.89, CH₃OH). - Nach Route (D): L-erythro/D-threo-Gemisch, nach ¹³C-NMR 60:40 (± 3), nach GC 62.3 : 37.5 (± 0.2); [α]_D¹⁸ +1.1 (c=2.6335, CH₃OH).

Derivatisierung

In einem 1 ml Reactival (Macherey-Nagel, Düren/FRG) werden ca. 3 mg der Proben von 5 mit einem Überschuß des Perfluoracylanhydrids (ca. 100 μ l) versetzt und bei Raumtemp. 10 min stehen gelassen. Nach gründlichem Abblasen des überschüssigen Derivatisierungsmittels und des Nebenproduktes Perfluoralkylcarbonsäure in einem schwachen Strom von trockenem Stickstoff (Vorsicht, das Derivat

ist ebenfalls relativ flüchtig!) wird der Rückstand in 50 µl Dichlormethan gelöst; Einspritzmenge ca. 0.2 µl. Aufgrund der Hydrolyse-Empfindlichkeit der O-Perfluoracylgruppierung ist es ratsam, nur Dichlormethan zu verwenden, das frisch über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert wurde.

Gaschromatographie

Fused-silica Quarzkapillaren (25m x 0.22 mm, Chrompack, Middelburg, NL) wurden statisch belegt mit einer Lösung von 0.4% (w/w) D- bzw. L-Chirasil-Val in n-Pentan. Die Gaschromatographie wurde durchgeführt auf einem Carlo Erba Fractovap 2080 mit Wasserstoff als Trägergas, 0.6 bar, Splitverhältnis 1:50, Arbeitsweise isotherm zwischen 50 und 65° C. Die in Tab. 1 und Abb. 1, 2 gezeigten Resultate mit HFB-Triestern von 5 wurden bei 63° C (D-Chirasil-Val) bzw. 55° C (L-Chirasil-Val) erhalten. Typische Retentionszeiten: $t_R = 14.9$ min für (2S,3R) auf D-Phase, $t_R = 21.0$ min für (2R,3S) auf L-Phase, Totzeit $t = 0.9$ min; typische Trennfaktoren der Enantiomerenpaare auf D-Phase $\alpha = 1.045$ und $\alpha = 1.104$. Die Trennfaktoren sind geringfügig abhängig von der chemischen und stereochemischen Einheitlichkeit der stationären Phase sowie der Vorgeschichte der Kapillare (s. Lit. 16).

Die Datenauswertung erfolgte durch Rechromatographie der Rohdaten auf dem Laborcomputer Trilab II (Trivector Scientific, Sandy, SG19 1RB, UK).

GC/MS-Analysen

Durchgeführt auf einem Gerät MAT 112 mit Wasserstoff als Trägergas.

DANKSAGUNG

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und Bayer AG (Wuppertal-Elberfeld), weiter Herrn Prof. Dr. E. Bayer und Herrn Prof. Dr. V. Schurig, Tübingen, für Unterstützung und Hinweise.

LITERATUR & FUSSNOTEN

1. a) J.D. Morrison (Hrsgb.), *Asymmetric Synthesis*, 5 Bde., Academic Press, New York 1983/5; b) S.a. A.I. Meyers (Hrsgb.), *Synthesis of Chiral Non-Racemic Compounds*, Tetrahedron Symposium-in-Print Nr. 15, Tetrahedron **1984**, 40; T. Mukaiyama (Hrsgb.), *Control of Acyclic Stereochemistry*, Tetrahedron Symposium-in-Print Nr. 16, Tetrahedron **1984**, 40.
2. S. z.B. V. Schurig in Ref. 1a, Bd. 1, S. 59 (1983); Kontakte (Darmstadt) **1985** (1), 54 und **1986** (1), 3; b) Vgl. Bestimmung von Weinsäure-Stereoisomeren als Bisacetonid durch GC an L-Chirasil-Val: B. Koppenhoefer, H. Allmendinger, G. Nicholson, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 48; c) Reinheit von D-Glycerinaldehyd-Folgeprodukten s. z.B. N. Minami, S.S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1109 (nach HPLC optische Reinheit $\geq 98\%$); R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 814 (nach $^1\text{H-NMR}$ optische Reinheit $>96\%$); J. Mulzer, P. de Lasalle, A. Freibler, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1152 (ee $>98\%$ nach HPLC).
3. a) E. Bayer, H. Allmendinger, G. Enderle, B. Koppenhoefer, *Fresenius' Z. Anal. Chem.* **1985**, 321; b) Frühere Beispiele zur Analyse von Enantiomeren an D- und L-Stationärphasen: V. Schurig *Angew. Chem.* **1977**, 89, 113; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 110; W.A. Bonner, N.E. Blair, *J. Chromatogr.* **1979**, 169, 153.
4. B. Häfele, D. Schröter, V. Jäger, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 87; s.a. V. Jäger, I. Müller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrlert, B. Häfele, D. Schröter, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1985**, 8, 79.
5. L-Chirasil-Val: H. Frank, G.J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 363. D-Chirasil-Val: s. Lit. 3a.
6. Diese Epoxidierung wurde ebenfalls beschrieben von S. Hatakeyama, K. Sakurai, S. Takano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1759. Aus Drehwerten und GC-Werten der Endprodukte (Brevicomine) wurde e.r. = 90:10 (erythro-Verbindungen) und d.r. = 97:3 (erythro/threo) abgeleitet. - Vgl. auch S. Hatakeyama, K. Sakurai, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4485; R.E. Babine, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5791.
7. a) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974; b) V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237; c) Neuere Übersichten: M.G. Finn, K.B. Sharpless in Ref. 1a, Bd. 5, S. 247, **1985**; B.E. Rossiter in Ref. 1a, Bd. 5, S. 193, **1985**.

8. GC-Trennungen von Triolen sind u.W. nicht beschrieben, von chiralen Alkoholen, Diolen und Polyolen nach unterschiedlichen Strategien gelungen. Zu Arbeiten der Gruppen Bayer, König, Koppenhoefer und Schurig s. Lit. 2a,b, 9, 10.
9. Diol-Trennungen: a) W.A. König, E. Steinbach, K. Ernst, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 516; *Angew. Chem.* **1984**, 23, 257; b) V. Schurig, D. Wistuba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5633; c) B. Koppenhoefer, M. Walser, E. Bayer, S. Abdalla, *J. Chromatogr.* **1986**, 358, 159.
10. W.A. König, I. Benecke, *J. Chromatogr.* **1983**, 269, 19.
11. Es ist nicht völlig sicher, wie das mit geringstem Anteil gefundene threo-Isomere [ca. 0.2% (2S,3S)-5 bei (A), ca. 0.5% (2R,3R)-5 bei (B)] gebildet wird. Die verwendeten Weinsäure-diethylster enthielten ≥ 99.8 oder $\geq 99.9\%$ des einen und zwischen ≤ 0.03 und 0.17% des anderen Enantiomeren; meso-Anteil $\leq 0.05\%$: B. Koppenhoefer, M. Walser, unveröffentlichte Versuche 1986.
12. Vgl. Ergebnisse mit sekundären chiralen Allylalkoholen in Ref. 7b. Bei DIPT-Epoxidierungen von Allylalkohol und 1-Nonen-3-ol wurde Stereoselektion von 95:5 bzw. 97.5:2.5 beobachtet: R.M. Hanson, S.Y. Ko, Y. Gao, H. Masamune, J.M. Klunder, K.B. Sharpless, zur Publikation eingereicht. b) Wir danken Herrn Prof. Sharpless für Kommentare, Anregungen und Vorabdrucke.
13. R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 814; vgl. B. Häfele, V. Jäger, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
14. a) B. Häfele, Dissertation, Würzburg 1987 (geplant); b) D. Schröter, Dissertation, Würzburg 1987 (geplant).
15. Herstellung und weitere Umsetzungen der Epoxide **2** werden an anderer Stelle detailliert; vgl. Vortrag V. Jäger, ORCHEM '86, Bad Nauheim, Okt. 1986.
16. M. Walser, Dissertation, Tübingen 1987 (geplant).