

ZUR CHROMATOGRAPHISCHEN SPALTUNG VON RACEMISCHEN VERBINDUNGEN

G. KARAGOUNIS, E. CHARBONNIER UND E. FLÖSS

Physikalisch-chemisches und Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br. (Deutschland)

PROBLEMSTELLUNG

Lässt man durch eine Tswett'sche Adsorptionssäule, die mit einem optisch aktiven Adsorbens gefüllt ist, die Lösung eines Racemates durchgehen, so beobachtet man, wie eine Reihe von Autoren gezeigt hat¹, eine Aktivierung der Lösung unter teilweiser Spaltung in die optischen Antipoden. Diese Spaltungen wurden durch die Annahme gedeutet, dass die Oberfläche des optisch aktiven Adsorbens eine selektive Adsorption für die beiden Antipoden aufweist, was zu einer Aktivierung der Racematlösungen führt*. In allen bisher untersuchten Fällen ist jedoch keine im präparativen Sinne ergiebige Spaltung erzielt worden.

In der vorliegenden Arbeit haben wir den Versuch unternommen, den Bereich der optisch aktiven Adsorbentien dadurch zu erweitern, dass wir ein optisch inaktives Adsorbens von grosser spezifischer Oberfläche, wie das Al_2O_3 für chromatographische Zwecke, mit einer dünnen Schicht von nur einigen Moleküllagen einer optisch aktiven Verbindung belegten, um es als Trennmittel in der chromatographischen Säule zu verwenden.

Durch dieses Verfahren, das wir zum ersten Male beim Versuch, ein racemisches, freies Radikal zu spalten, zur Anwendung brachten⁵, wird ausser der grossen Ersparnis an optisch aktivem Material die erforderliche grosse Oberfläche durch das Aluminiumoxyd, über welchem die aktive Verbindung ausgebreitet ist, geschaffen. Durch Pulverisieren des kompakten, optisch aktiven Materials dagegen kann nicht leicht eine grosse spezifische Oberfläche erreicht werden. Nur im Falle der Stärke, die von KREBS und Mitarbeitern erfolgreich zur Spaltung von Racematen herangezogen worden ist, herrschen bezüglich der spezifischen Oberfläche günstige Verhältnisse. Ein

* SCHWAB UND WAHL² haben mitgeteilt, dass sie bei der Wiederholung unserer Versuche, durch welche am Beispiel eines Cr-Komplexsalzes und optisch aktivem Quarz als Adsorptionsmittel, zum ersten Male die chromatographische Aktivierung einer racemischen Lösung demonstriert wurde, keine Drehung beobachten konnten. Bei der Durchsicht der dieser Mitteilung zugrundeliegenden Dissertation von WAHL³ erkennt man jedoch, dass die genannten Autoren Bedingungen anwandten, unter welchen keine Drehung festgestellt werden kann. Die verwandte Menge des optisch aktiven Quarzpulvers, dessen Feinheitgrad nicht angegeben wird, war nur ein Zehntel des von uns benutzten. Überdies haben SCHWAB UND WAHL das aktive Quarzpulver mit Salpetersäure vorbehandelt. Diese Prozedur verursacht eine leichte Peptisation des Quarzes, das sich nachträglich als amorphes SiO_2 an der Oberfläche der aktiven Kristalle niederschlägt und so die an und für sich geringe Selektivität der optisch aktiven, kristallinen Oberfläche auf Null herabdrückt. Bezüglich einer von zweiter Seite erfolgreichen Spaltung derselben Chromkomplexsalze an optisch aktivem Quarzpulver, siehe: SCHWEITZER UND TALBOTT⁴.

weiterer Vorteil der hier vorgeschlagenen Arbeitsweise besteht in der Möglichkeit, durch geeignete Wahl das zu spaltende Racemat stereochemisch an die gespreiteten, optisch aktiven Verbindungen anzupassen.

VERSUCHE

Die Versuche wurden in einer Säule von 2.5 cm lichter Weite und 1 m Höhe durchgeführt. Die Belegung des Al_2O_3 mit der optisch aktiven Substanz erfolgte dadurch, dass die in Lösung befindliche Verbindung mit der zur Bildung einer bimolekularen Schicht erforderlichen Menge Al_2O_3 zusammengebracht, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und die Mischung zwecks Ausbreitung der Verbindung auf der Aluminiumoxydoberfläche einige Stunden auf erhöhter Temperatur gehalten wurde. Mit diesem optisch aktiven Adsorbens wurde die Tswett'sche Säule gefüllt und durch diese die racemischen Lösungen hindurchgeleitet. Die Filtrate wurden in Fraktionen von ca. 25 ml nach Durchgang durch die Säule aufgefangen und polarimetriert. Nachdem das gesamte Lösungsvolumen zugegeben war, wurde mit einem geeigneten Lösungsmittel solange eluiert, bis nach Möglichkeit die gesamte Menge der zu spaltenden Verbindung aus der Säule wieder herausgewaschen war. Auch die Eluate wurden in Fraktionen von je 25 ml aufgefangen und polarimetriert.

Bei der Wahl der Lösungs- bzw. Elutionsmittel musste die Bedingung erfüllt sein, dass die zu spaltenden chemischen Verbindungen in den angewandten Lösungsmitteln mässig löslich, dagegen die als Belegung dienenden optisch aktiven Verbindungen, an deren Oberfläche die Spaltung erfolgen soll, unlöslich sind. Durch diese Forderung wird natürlich die Zahl der Stoffkombinationen eingeschränkt. Trotz der im blinden Versuch erwiesenen Unlöslichkeit der Belegungen in den angewandten Lösungsmitteln, wanderten sie in einigen Fällen in geringen Mengen mit den Lösungsmitteln, ein Verhalten, welches wohl der Wanderung von anorganischen Salzen mit organischen Lösungsmitteln in der Papierchromatographie an die Seite zu stellen ist⁶. In solchen Fällen wurde das Eluat bis zur Trockene eingedampft und zwecks Polarimetrierung in einem Lösungsmittel aufgenommen, in welchem nur die mehr oder minder aktiven racemischen Verbindungen löslich waren. Nach der beschriebenen Methode wurde eine Reihe von Spaltungen erzielt, die an den folgenden Beispielen erläutert seien.

dl-Mandelsäure wurde durch selektive Adsorption an *d*-Weinsäure, die über Aluminiumoxyd in etwa mono- bis bimolekularer Schicht ausgebreitet war, bis zu einem Betrag von 13% in die Antipoden gespalten. Die spezifische Oberfläche des Aluminiumoxyds wurde nach der Impfmethode⁷ zu $314 \text{ m}^2/\text{g}$ ermittelt. Unter der Annahme, dass die *d*-Weinsäure auf der Aluminiumoxydoberfläche einen Flächenbedarf von 20 \AA^2 besitzt, wurden 0.45 g *d*-Weinsäure auf 1 g Aluminiumoxyd ausgebreitet. Die Bedingung für die Spreitung einer Substanz über eine feste Oberfläche ist durch die Gleichung gegeben:

$$\gamma_{\text{fest}} - (\gamma_{\text{fest.rl.}} + \gamma_{\text{rl.}}) > 0$$

d.h. die spezifische freie Oberflächenenergie der festen Substanz soll grösser sein als

die Summe der Grenzflächenspannung fest-flüssig und der Oberflächenspannung der zu spreitenden Flüssigkeit. Diese Bedingung ist wohl beim Al_2O_3 und den angewandten polaren organischen Verbindungen erfüllt.

Durch diese aktive Säulenfüllung liessen wir eine 7%ige *dl*-Mandelsäurelösung in einer Mischung von Aceton und leicht siedendem Petroläther (1:1) durchgehen.

TABELLE I

BEOBACHTETE DREHUNGEN AN FRAKTIONEN VON 25 ml

Proben No.	Drehung	Proben No.	Drehung
1	— 0.25°	8	+ 1.32°
2	— 0.75°	9	+ 1.03°
3	— 0.41°	10	+ 0.88°
4	— 0.52°	11	+ 0.83°
5	— 1.20°	12	+ 0.70°
6	— 0.25°	13	+ 0.69°
7	+ 0.65°		

Nachdem 200 ml der Lösung hindurchgegangen waren, wurde mit reinem Aceton eluiert. Tabelle I enthält die bei den einzelnen Fraktionen beobachteten Drehungen für die Wellenlänge $\lambda = 5200 \text{ \AA}$. Die Genauigkeit der Ablesung schwankte zwischen $\pm 0.01^\circ$ und $\pm 0.02^\circ$.

Aus dem Verlauf der beobachteten Drehungen muss man schliessen, dass die *l*-Mandelsäure stärker an die *d*-Weinsäure adsorbiert wird als ihre Antipode. Die Fraktionen mit gleichem Drehungssinn wurden vereinigt, zur Trockene eingedampft, mit absolutem Benzol extrahiert, um eventuell mitgegangene *d*-Weinsäure auszuschliessen, der Extrakt wieder zur Trockene eingedampft und zur Bestimmung der spezifischen Drehung in Wasser aufgenommen. Es wurden spezifische Drehungen von $[\alpha] = +13.5^\circ$ bzw. $[\alpha] = -12.1^\circ$ gemessen. Da die spezifische Drehung der *d*-Mandelsäure $+193.4^\circ$ beträgt, war die relative Anreicherung des Racemates für jede der beiden Antipoden etwa 6.5% womit eine 13%ige Spaltung der angewandten Mandelsäure durch selektive Adsorption erreicht wurde. Ein Versuch mit *dl*-Mandelsäure in einer Chloroform-Acetonmischung (3:1) als Lösungsmittel führt im Endergebnis zu der gleichen 13%igen Spaltung der Mandelsäure.

Als zweites Beispiel sei die Aktivierung einer *dl*-Menthollösung durch Adsorption an Aluminiumoxyd, welches mit *L*-glutaminsäurem-Natrium, $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COONa}$ belegt war. Die Lösungen zeigten nach dem Eluieren mit Petroläther die Drehwerte von $+0.25^\circ$ bzw. -0.27° , was, berechnet auf die angewandte Mentholmenge, etwa einer 1%igen Spaltung entspricht. In analoger Weise ist mit der anderen Stoffkombination verfahren worden.

In Tabelle II sind die Versuche zusammengestellt, welche zu einer teilweisen Spaltung der Racematlösung führten. Tabelle III enthält die Substanzkombinationen, bei welchen keine nachweisbare Spaltung beobachtet werden konnte. In der letzten Rubrik ist der wahrscheinliche Grund für das Ausbleiben der Aktivierung für den jeweiligen Versuch angeführt.

TABELLE II

SUBSTANZKOMBINATIONEN, DIE ZU EINER RACEMATRENNUNG FÜHRTEN

Adsorbens Al_2O_3 belegt mit:	g aktive Subst. pro g Al_2O_3	Racemat	Lösungsmittel	Extr. mittel	Max. abgcl. Drehung	Spez. Drehung	% Spaltung
<i>d</i> -Weinsäure	0.45	<i>dl</i> -Mandelsäure 7.5% Lösg.	Petroläther + Aceton (1:1)	Aceton	+ 1.45° — 1.31°	+ 13.5°	13
<i>d</i> -Weinsäure	0.45	<i>dl</i> -Mandelsäure 4% Lösg.	Chloroform + Aceton (3.5:1)	Chloroform + Aceton (4:1)	+ 1.29° — 0.49°	+ 12.5° — 13.0°	13
<i>d</i> -Weinsäure	0.40	<i>dl</i> -Mandelsäure 8% Lösg.	Petroläther + Aceton (3:2)	Petroläther + Aceton (2:1)	+ 0.37° — 3.66°	+ 8.5° — 12.0°	10.5
D-Glukose	0.42	<i>dl</i> -Mandelsäure 6% Lösg.	Petroläther + Äther (0.3:1)	Petroläther + Äther	+ 0.16° — 0.39°	+ 5.7° — 2.2°	9.0
<i>d</i> -Weinsäure	0.43	<i>dl</i> -Mandelsäure- methylester 15% Lösg.	Benzol	Benzol	+ 0.82° — 0.77°	+ 1.2° — 1.5°	1.4
<i>d</i> -Weinsäure	0.43	<i>dl</i> - α -Aminophenyl- essigsäuremethyl- ester 10% Lösg.	Benzol + Ligroin (1:2)	Benzol + Lig. Benzol Äther	— 1.09°	— 10.9°	6.0
L-Glutaminsäures Natrium	0.35	<i>dl</i> -Menthol 3% Lösg.	Petroläther	Petroläther	+ 0.25° — 0.27°	+ 0.5° — 0.54°	1.0
D-Laktose	0.39	<i>dl</i> -Dinitrodi- phensäuredime- thylester 9% Lösg.	Petroläther + Benzol (1:9)	Petroläther + Benzol (1:9)	+ 0.20° — 0.10°		
<i>d</i> -Fenchon		<i>dl</i> - α -Aminophenyl- essigsäure	Wasser	Wasser	+ 0.12° — 1.108°		8.0

TABELLE III

SUBSTANZKOMBINATIONEN, DIE ZU KEINER RACEMATRENUNG FÜHRTEN

Adsorbens <i>Al₂O₃</i> belegt mit:	<i>g</i> akt. Subst. pro <i>g</i> <i>Al₂O₃</i>	Racemat	Lösungsmittel	Elut. mittel	Vermuteter Grund für die Nichtaktivierung
<i>l</i> -Menthol	0.35	<i>dl</i> -Mandelsäure 14% Lösg.	Wasser	Wasser	4/5 der Mandelsäure waren nicht mehr zu eluieren. Ungenügende Spreitung des Menthols auf <i>Al₂O₃</i> .
<i>L</i> -Glutaminsaures Natrium	0.37	<i>dl</i> -Menthol 17% Lösg.	Aceton + Wasser (3:1)	Wasser + Aceton (1:3)	Keine Adsorption. Wasserhülle um Glutaminsaures Natrium verhindert Wechselwirkung zwischen Adsorbens und Adsorbendum.
<i>d</i> -Weinsäure	0.58	<i>dl</i> - α -Naphthylpropionsäure 6% Lösg.	Petroläther	Petroläther	Adsorption fand statt. Keine Selektivität.
<i>d</i> -Weinsäure	0.54	<i>dl</i> -Tropasäure 8% Lösg.	Petroläther + Aceton (3:2)	Petroläther + Aceton	Adsorption fand statt. Keine Selektivität.
<i>d</i> -Weinsäure	0.45	<i>dl</i> -Campher 17% Lösg.	Petroläther	Petroläther	Keine Adsorption wegen grosser Löslichkeit in allen Lösungsmitteln.
<i>D</i> -Laktose	0.39	<i>dl</i> -Dinitrodi- phensäure 6.8% Lösg.	Petroläther + Aceton (4:1)	Petroläther + Aceton, Methanol	Nebenreaktion wahrscheinlich Veresterung.
<i>L</i> -Glutaminsaures Natrium	0.37	<i>dl</i> -Tropasäure 2.5% Lösg.	Benzol + Äther (1:2)	Benzol, Äther, Alkohol	Zu starke Adsorption. Keine Elution möglich.
<i>D</i> -Glukose		<i>dl</i> -Phenylbenzyl- methylcarbinol	Petroläther	Petroläther	Keine Adsorption.
<i>d</i> -Weinsäure		<i>dl</i> -Phenylbenzyl- methylcarbinol	Petroläther	Petroläther	Keine Adsorption.
<i>d</i> -Weinsäure		<i>dl</i> -Dibrenztraubensäurepentaerythrit	Petroläther	Petroläther	Starke Adsorption, keine Selektivität.

Bereits die hier angeführten Beispiele lassen einen Zusammenhang zwischen dem sterischen Bau der Racemate und den optisch aktiven Adsorbentien erkennen. Eine eingehende Diskussion möchten wir jedoch verschieben, bis ein umfangreicheres Material vorliegt.

DANK

Dem Fond der Chemischen Industrie möchten wir auch an dieser Stelle bestens für die Gewährung von Mitteln danken.

ZUSAMMENFASSUNG

Es ist experimentell an Hand von 9 aus insgesamt 19 versuchten Fällen gezeigt worden, dass eine Spaltung von Racematen in die optischen Antipoden durch selektive Adsorption an einem optisch inaktiven Adsorbens, wie Aluminiumoxyd, über welchem jedoch eine optisch aktive Substanz in Schichten von wenigen Moleküllagen ausgebreitet ist, möglich ist. Die vorgeschlagene experimentelle Methode erlaubt durch Anpassung der optisch aktiven Verbindung an das zu spaltende Racemat eine grössere Variation der Spaltung gelangenden Stoffe.

SUMMARY

Experiments, which were successful in 9 out of 19 cases, have shown that it is possible to resolve racemates into the optical antipodes by selective adsorption on an optically inactive adsorbent (such as aluminium oxide) coated with an optically active substance in layers a few molecules in thickness. By adapting the optically active substance to the racemate it is possible to resolve a fairly large variety of racemates with the proposed experimental method.

LITERATUR

- ¹ G. KARAGOUNIS UND G. COUMOULOS, *Prakt. Akad. Athenon*, 13 (1938) 414; *Nature*, 142 (1938) 162;
- G. M. HENDERSON UND H. G. RULE, *J. Chem. Soc.*, (1939) 1568;
- V. PRELOG UND P. WIELAND, *Helv. Chim. Acta*, 27 (1944) 1127;
- G. KARAGOUNIS, *Helv. Chim. Acta*, 32 (1949) 1840;
- G. K. SCHWEITZER UND C. K. TALBOTT, *J. Tenn. Acad. Sci.*, 25 (1950) 143;
- R. CURTI UND U. COLOMBO, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 3961;
- N. GRUBHOFFER UND L. SCHLEITH, *Naturwiss.*, 40 (1953) 508; *Z. physiol. Chem.*, 296 (1954) 262;
- H. KREBS UND R. RASCHE, *Z. anorg. u. allgem. Chem.*, 276 (1954) 236;
- H. KREBS, J. A. WAGNER UND J. DIEWALD, *Chem. Ber.*, 89 (1956) 1875;
- H. KREBS UND J. DIEWALD, *Z. anorg. u. allgem. Chem.*, 287 (1956) 98.
- ² G. M. SCHWAB UND B. WAHL, *Naturwiss.*, 43 (1956).
- ³ B. WAHL, *Dissertation*, München, 1956.
- ⁴ G. K. SCHWEITZER UND C. K. TALBOTT, *J. Tenn. Acad. Sci.*, 25 (1950) 143.
- ⁵ G. KARAGOUNIS, *Helv. Chim. Acta*, 32 (1949) 1840; vergl. auch W. THEILACKER, in HOUBEN-WEYL, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Auflage, Thieme, 1954, S. 509.
- ⁶ E. LEDERER UND M. LEDERER, *Chromatography*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1957, S. 115-125.
- ⁷ G. KARAGOUNIS, *Helv. Chim. Acta*, 36 (1953) 282, 1681; 37 (1954) 805.

Eingegangen den 11. Juli 1958