

Hoch effiziente, präparative chromatographische Enantiomerentrennung von 2-Phenyl-1,3-dioxin-4-onen an Cellulose-triacetat und Cuprat-Additionen zu β -Hydroxycarbonsäure-Derivaten

Dieter Seebach*, Urs Gysel** und Joachim N. Kinkel***

Abstract. The 2-Phenyl-dioxinones **1** and **2** are resolved on cellulose-triacetate columns (medium pressure, eluent MeOH, separation factors $\alpha = 2.0$ – 2.3 , injection of g amounts). The enantiomerically pure formyl- and acetylacetate derivatives, thus available undergo diastereoselective (97–99% ds) 1,4-additions with CuCl-doped Grignard reagents or with cuprates to give the dioxanones **5**, **9**, and **10**. Eventually, 3-hydroxy-carboxylic acids, esters, and *O*-benzyl-protected acids (**6**, **8**, **11**–**13**) can be prepared with >96% enantiomeric excess; otherwise not readily available derivatives with a tertiary 3-hydroxy group are accessible by this route (see **11**, **12**). Two peculiar stereoselective reactions are reported: *i*) the inversion of configuration upon bromination of the dioxinone **2** ((-)-(R)-**2** \rightarrow (+)-(S)-**4**) and *ii*) the highly diastereoselective (91% ds) cleavage of the 2-phenyl-dioxanone **10** with D_2 /Pd-C (\rightarrow **13**). Configurational assignments are based on nuclear Overhauser effects (NOE) and on chemical correlations.

Vor drei Jahren berichteten wir über die präparative chromatographische Enantiomerentrennung synthetisch nützlicher Acetale an Chiraspher[®], wobei mit 3-Aroyl-2-(*tert*-butyl)oxazolidin-4-onen und dem analogen 3-Carbonsäure-benzylester-Derivat (**A**, für die Aminosäure-Synthese) Trennfaktoren von 2,0–2,4 erreicht wurden [1]. Mit Dioxinonen **B** waren die Trennfaktoren so unbefriedigend ($\alpha = 1,1$ – $1,2$), dass die Herstellung enantiomerenreiner Edukte für Synthesen auf diese Weise nicht in Betracht kam.

Auf Cellulose-triacetat als Säulenmaterial [2] ist es jetzt gelungen, die *rac*-2-Phenyldioxinone **1**–**4** so wirksam zu trennen (analytische α -Werte zwischen 2,4 und 4,5, Eluens MeOH oder EtOH), dass z.B. enantiomerenreine Proben von **1** und **2** in

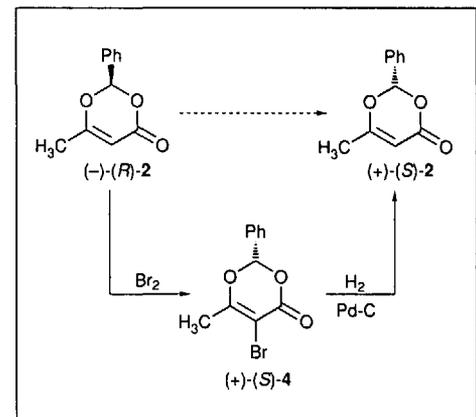
Multigramm-Mengen sogar unter Mittel-druckbedingungen zugänglich wurden (s. Fig. und Exper. Teil).

Aufgrund der unten beschriebenen Korrelation ordnen wir dem jeweils schneller eluierten rechtsdrehenden Enantiomeren von **1**, **2** und **4** den Chiralitätssinn (*S*) zu.

Die Br-substituierten Dioxinone **3** und **4** entstehen bei der Bromierung ($Br_2, CCl_4, 0^\circ$) von **1** bzw. **2**. Mit dem jetzt verfügbaren enantiomerenreinen Methylidioxinonen **2** machten wir eine interessante Beobachtung: Das Bromierungsprodukt **4** von (*R*)-**2** hat den Chiralitätssinn (*S*): bei der hydrogenolytischen Debromierung bildet sich (*S*)-**2** (Schema 1). Durch eine Umacetalisierung auf der Stufe eines diastereoselektiv entstehenden Zwischenproduktes mit Chiralitätszentrum an C(5) und/oder C(6) des Dioxan-

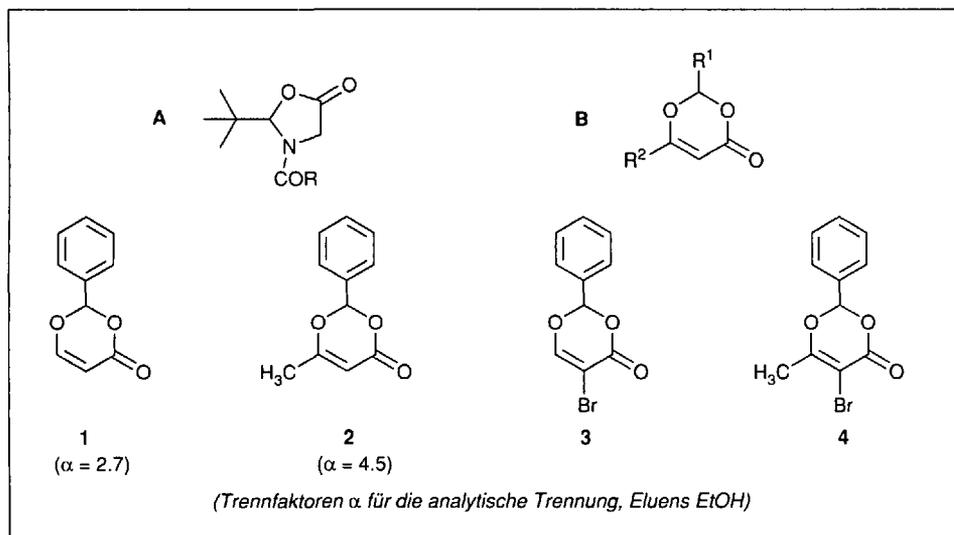
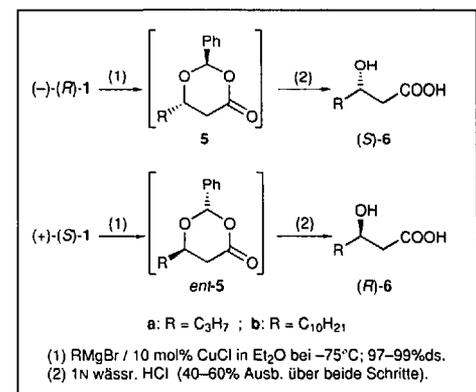
Ringes wird offenbar das auf dieser Stufe stabilere Derivat mit invertierter Konfiguration am Acetal-Zentrum gebildet [3].

Schema 1

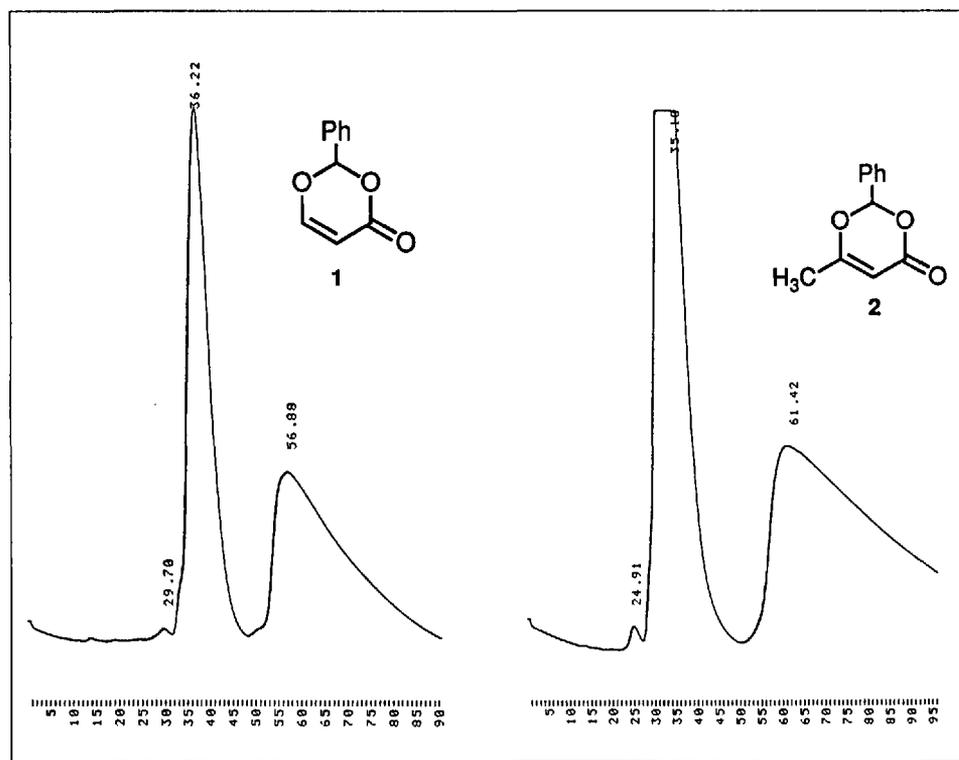


Mit den Dioxinonen (*R*)-**1**, **2** und (*S*)-**1**, **2**, chiralen Derivaten der Formyl- und Acetyl-essigsäure, führten wir einige Reaktionen durch, vor allem 1,4-Additionen an C(6) des Dioxinon-Systems, welche wir schon von dem früher untersuchten, aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure hergestellten (*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-methylidioxinonen kannten [4]. So setzten wir das Dioxinon **1** bei tiefer Temperatur mit Grignard-Reagentien in Gegenwart von CuCl zu den extrem hydrolyseempfindlichen [5] 2-Phenyldioxanonen **5** um, aus denen direkt die 3-Hydroxycarbonsäuren **6** hergestellt wurden (Schema 2), deren Drehsinn durch Vergleich mit Literaturdaten [6] den Chiralitätssinn zuordnen liess ((-)-(R) und (+)-(S)); die Enantiomerenreinheit der vier Säuren (*R*)- und (*S*)-**6a** und **b** wurde durch Veresterung mit CH_2N_2 und Analyse der Ester mit einer chiralen GC-Säule bestimmt. Die Konfigurationszuordnung für das rechts- und linksdrehende Dioxinon **1** beruht also letztlich auf der Annahme, dass die konjugierte Addition wie im Falle von Dimethylcuprat [7] zu den *trans*-Dioxinonen **5** führt [8].

Schema 2



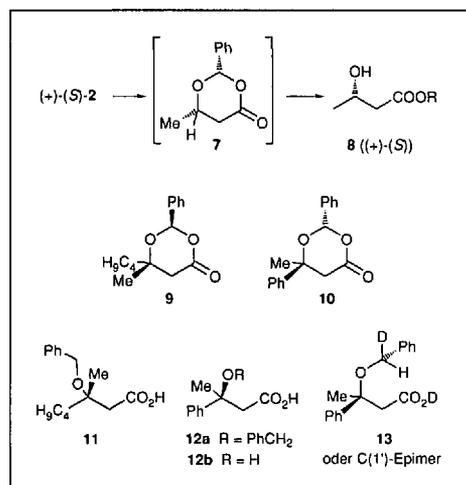
*Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätsstr. 16
CH-8092 Zürich
**Teil der Doktorarbeit von U. Gysel, ETH Zürich 1991.
***E. Merck FO REAG CHROM
Frankfurterstr. 250
D-6100 Darmstadt



Figur. Präparative Trennungen der Phenyldioxinone 1 und 2 an Cellulose-triacetat (450 x 100, 25–40 mm; Eluens: MeOH, Aufgabemenge: 6 g in ca. 10 ml MeOH; Fluss: 150 ml / min, Detektion UV 264 nm)

Mit dem 6-Methyl-2-phenyldioxinon 2 führten wir zunächst eine Hydrierung der (C=C)-Bindung durch (Schema 3), die nach bisherigen Erfahrungen mit anderen Dioxinonen [4] *cis*-Produkte ergibt. Hydrogenolyse des entstandenen sehr labilen Phenyldioxanons 7 zur Säure und Veresterung führte zum bekannten (+)-(*S*)-Methylester 8 (R = CH₃) [9]. Cuprat-Additionen an 2 lieferten in hohen Ausbeuten die gegenüber Hydrolyse stabileren trisubstituierten Dioxanone 9 (aus (*R*)-2 und Bu₂CuLi) und 10 (aus (*S*)-2 und Ph₂CuLi/BF₃ · OEt₂), deren Konfiguration aus NOE-Messungen und – im Falle von 10 – durch Vergleich des Drehsinns der zugrundeliegenden (*S*)-3-Hydroxy-3-phenylbutansäure (12b) mit Literaturangaben [4a] zugeordnet ist. Die katalytische Hydrierung der Dioxanone 9 und 10 über Pd/C konnte auf der Stufe der PhCH₂-geschützten 3-Hydroxy-carbonsäuren 11 und 12a angehalten werden. Interes-

Schema 3



santerweise ergab die Spaltung mit D₂ ein zu 81% deuteriertes Produkt 13, welches zu 91% aus einem Diastereoisomeren bestand. Ohne Beweis, aber in Analogie zu den nucleophilen Öffnungen der Dioxanone an C(2), die alle unter Inversion verlaufen [5], ordnen wir dem Hauptprodukt dieser bemerkenswert stereoselektiven Benzylester-Spaltung die im Formelbild 13 angegebene Konfiguration zu.

Die hier beschriebene einfache Enantiomerentrennung von 2-Phenyldioxinonen eröffnet einen einfachen Zugang zu (*R*)- oder (*S*)-konfigurierten 3-Hydroxycarbonsäuren. Während es zahlreiche andere Wege zu einfachen Vertretern dieser Substanzklasse mit *sec*-Hydroxy-Gruppe gibt [4][5][10], ist die Herstellung von enantiomerenreinen Derivaten mit quaternärem C-Atom in β -Stellung zur Carboxy-Gruppe (mit PhCH₂-geschützter OH-Gruppe, s. 11, 12a und 13!), also formal von Aldol- oder genauer gesagt Reformatsky-Addukten an unsymmetrische Ketone, bisher eher selten realisiert worden [4][11].

Wir danken Herrn M. Keiser für die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Versuche. Die Lonza AG stellte Diketen und Meldrumsäure zur Herstellung von Dioxinonen B zur Verfügung.

Experimentelles

Allgemeines

Die verwendeten Grignard-Reagentien in Et₂O wurden nach [12] hergestellt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach [13]. Schmp.: Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparatur mit 50°-Bereich-Anschütz-Thermometer; nicht korrigiert. Für 'flash'-Chromatographie (FC) [14]: Kieselgel 60 (Fluka, Korngröße 0,040–0,063 mm). [α]_D²⁰: Perkin-Elmer-Polariometer 241 in 1-dm-Zellen. IR-Spektren: Perkin-Elmer

983 (KBr) und Perkin-Elmer 782 (CHCl₃). ¹H-NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (400 MHz), Bruker WM 300 (300 MHz) oder Varian XL-300 (300 MHz). ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (100 MHz) oder Varian XL-300 (75 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in δ-Werten bezüglich TMS (δ = 0), die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Alle Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in CDCl₃ als Lsgm. aufgenommen. MS: Hitachi-Elmer RMU-6M oder VG Tribrid. Angabe von m/z, in Klammern Intensität in % bezüglich des intensivsten Signals. Elementaranalysen zur Ermittlung des Gehalts an C, H, und Br wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH Zürich, durchgeführt.

Herstellung der Edukte

Die Edukte 1 und 2 wurden früher wie beschrieben [1] aus Formylmeldrumsäure [15] bzw. aus Diketen [16] hergestellt. Analog zu B, R¹ = α-Naphthyl, R² = H, B, R¹ = β-Naphthyl, R² = H, B, R¹ = β-Naphthyl, R² = CH₃, in [1] stellten wir noch B, R¹ = PhCH₂CH₂, R² = H, (Ausb. 41%), B, R¹ = CCl₃, R² = H, (Ausb. 2%, Schmp. 99,8–100,4°), B, R¹ = PhCH₂CH₂, R² = CH₃, (Ausb. 32%), B, R¹ = CCl₃, R² = CH₃, (Ausb. 36%, Schmp. 98,6–99,8°) her.

Enantiomerentrennungen

Die anal. Trennungen an Cellulose-triacetat 10 x 250 mm (10 μm) (Merck) wurden auf einer Anlage der Firma Kontron (2 Pumpen, Mischkammer, UV Detektor (Uvikon LCD 75), Programmer 200), gekoppelt mit einem Integrator (Shimadzu-C-R-1B-Chromatopak) durchgeführt (s. Tab.). Die präp. Trennungen von 1 und 2 erfolgten auf einer Anlage bestehend aus folgenden Komponenten: Pumpe: Shimadzu LC-8A, Superformance[®] Säule 500 x 100 mm (Merck, Füllhöhe 450 mm), Knauer-UV-Detektor mit Superpräp. Durchflusszelle und Merck-Hitachi-D2500-Integrator. Um ganz reine Proben zu erhalten, müssen die getrennten Enantiomeren aus Et₂O/Pentan umkristallisiert werden, da beim Eindampfen der methanolischen Lösungen leichte Zersetzung auftritt.

(*S*)-2-Phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on ((*S*)-1). Schmp. 71,2–71,6°, [α]_D²⁰ = +269,0 (c = 1,05, CHCl₃), >99% ee.

(*R*)-2-Phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on ((*R*)-1). Schmp. 70,2–71,4°, [α]_D²⁰ = –263,5 (c = 1,03, CHCl₃), >99% ee. ¹H-NMR-Daten sind identisch mit den in [15] angegebenen Werten.

(*S*)-6-Methyl-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on ((*S*)-2). Schmp. 55,8–56,8°, [α]_D²⁰ = +265,9 (c = 0,51, CHCl₃), >99% ee.

(*R*)-6-Methyl-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on ((*R*)-2). Schmp. 55,4–56,5°, [α]_D²⁰ = –267,5 (c = 0,51, CHCl₃), >99% ee. ¹H-NMR-Daten: identisch mit denjenigen in [16].

Tabelle. Trennfaktoren α einiger Dioxinone B (weitere Eigenschaften s. [1] und unter Herstellung und Einzelbeschreibungen) bestimmt an einer analytischen Cellulose-triacetat-Säule (250 x 10, 10 mm) mit MeOH als Eluens

Dioxinon B		α-Werte
R ¹	R ²	
α-Naphthyl	H	1.11
β-Naphthyl	H	1.00
PhCH ₂ CH ₂	H	1.00
CCl ₃	H	1.21
β-Naphthyl	CH ₃	1.47
PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	1.44
CCl ₃	CH ₃	1.23
Dioxinon 3		2.61
Dioxinon 4		2.37

Einzelbeschreibungen

(*S*)-5-Bromo-6-methyl-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (*S*)-4. Zu einer Lsg. aus (*R*)-2 (250 mg, 1,31 mmol) in CCl₄ (20 ml, filtriert über *Alox* basisch Akt. 1) wurde bei 0° unter Rühren eine Lsg. aus Br₂ (73 ml, 1,41 mmol) in CCl₄ (5 ml) innert 2 min zugegeben. Nach 20 min gab man Et₃N (0,24 ml, 1,71 mmol) zu, rührte noch weitere 10 min, bevor man das ausgefallene Salz durch Filtration abtrennte. Das eingedampfte Filtrat ergab 0,4 g gelbes Öl. Reinigung mittels FC (Hexan/Et₂O 2:1) lieferte 218 mg (62%) farblosen kristallinen Feststoff von Schmp. 124–33°. Umkristallisation aus Et₂O ergab (*S*)-4 (138 mg, 39%). Schmp. 141,6–142,8°. [α]_D²⁰ = +238,8 (*c* = 1,00 CHCl₃). Nicht umgesetztes Edukt 2 (*ca.* 30%) kann leicht in der FC abgetrennt und zurückgewonnen werden. IR (CHCl₃): 3020w, 2900w, 1750s, 1610s, 1460w, 1380s, 1320s, 1170m, 1090m, 1060s, 1030m, 990m, 980m, 690m. ¹H-NMR: 2,34 (s, CH₃); 6,45 (s, H-C(2)); 7,44–7,59 (m, Aromat). ¹³C-NMR: 19,97; 92,71; 100,03; 126,57; 128,74; 130,75; 132,75; 158,46; 169,76. MS: 271 (5, [M+3]⁺), 270 (41, [M+2]⁺), 269 (6, [M+1]⁺), 268 (42, M⁺), 165 (43), 164 (77), 163 (44), 162 (78), 122 (62), 120 (65), 108 (12), 107 (40), 106 (71), 105 (100), 79 (19), 78 (20), 77 (74), 55 (21), 52 (13), 51 (52), 50 (19), 44 (10), 43 (95), 39 (22), 28 (45), 27 (17), 18 (16). Anal. ber. für C₁₀H₉BrO (269,09): C 49,10, H 3,37, Br 29,69; gef.: C 49,00, H 3,29, Br 29,30. Analog wurde (*R*)-4 (Schmp. 141,6–142,8°, [α]_D²⁰ = -232,9 (*c* = 1,00, CHCl₃)), *rac*-4 (Schmp. 106,4–107,0°) und *rac*-5-Bromo-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (3) (Schmp. 75,0–75,2°) hergestellt.

(*S*)-6-Methyl-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on ((*S*)-2) aus (*S*)-4. Einer Lsg. von (*S*)-4 (200 mg, 0,74 mmol) in AcOMe (3 ml) und Et₃N (0,1 ml, 0,81 mmol) wurden Pd/C (7 mg, 10%) zugesetzt und bei RT. unter Normaldruck hydriert. Nach 60 min gab man erneut Pd/C (7 mg, 10%) zu und trennte 20 min später den Katalysator über *Celite* ab. Das nach dem Einengen erhaltene Öl (134 mg) wurde mittels Dickschicht gereinigt und (*S*)-2 (119 mg, 84%) als Feststoff mit [α]_D²⁰ = +219,5 (*c* = 1,00, CHCl₃) erhalten. Umkristallisation aus Et₂O/Pentan ergab farblose Plättchen von (*S*)-2 (88 mg, 62%). [α]_D²⁰ = +249,0 (*c* = 1,00, CHCl₃).

Cu(I)-katalysierte 1,4-Additionen von Grignard-Reagenzien an 1 (allgemeine Arbeitsvorschrift AAV1):

Zur Suspension von CuCl (111 mg, 1,12 mmol) in Et₂O (4 ml) gab man bei -20° bis -25° unter Ar die Grignard-Verbindung (11,2 mmol, 2,2–2,9M in Et₂O) unter Rühren (40 min). Die braunviolette, dichte Suspension wurde bei der gleichen Temp. noch 10 min gerührt. Danach verdünnte man mit Et₂O (a: 14 ml, b: 28 ml), kühlte auf -78° und gab innert 30 min 1 (1,0 g, 5,67 mmol), in Et₂O (15 ml) gelöst, zu. Nach 3 h Rühren bei -78° hydrolysierte man mit 1N HCl (30 ml) und liess unter Zutritt von Luft-O₂ auf 0° erwärmen. Nach der Extraktion mit Et₂O (3 × 100 ml) wusch man die org. Phasen mit 1N HCl (1 × 100 ml) und 1N NaOH (2 × 100 ml). Die vereinigten alkalischen Auszüge wurden mit konz. HCl auf pH 2 angesäuert und mit Et₂O extrahiert (3 × 150 ml). Nach dem Trocknen (MgSO₄) und Eindampfen wurde die β -Hydroxysäure durch Destillation i. HV. oder Umkristallisation (Hexan) gereinigt. Für die ee-Bestimmung wurde eine kleine Probe der rohen Säure mit CH₃N₃ in den entsprechenden Methyl ester überführt und durch GC analysiert. (Permethyliertes β -Cyclodextrin in OV 1701 Vi; hergestellt nach [17], belegte Länge *ca.* 52 m mit einem Innendurchmesser von 0,28 mm).

(*S*)-3-Hydroxyhexansäure ((*S*)-6a). Die Umsetzung von (*R*)-1 nach AAV 1 ergab rohes (*S*)-6a (0,675 g, 90%) als gelbes Öl mit 97,0% ee (GC). Durch Destillation (85–90°, 0,05 Torr) erhielt man (*S*)-6a (0,363 g, 48%), [α]_D²⁰ = +25,6 (*c* = 2,1, CHCl₃); [6a]: [α]_D²⁰ = +30 (*c* = 2, CHCl₃).

(*R*)-3-Hydroxyhexansäure ((*R*)-6a). Die Umsetzung von (*S*)-1 nach AAV 1 ergab rohes (*R*)-6a (0,581 g, 78%) als gelbes Öl mit 97,4% ee (GC). Nach der Umkristallisation (Hexan/Et₂O) erhielt man (*R*)-6a (0,307 g, 41%), weissgelbliche, bei RT. schmelzende Kristalle mit [α]_D²⁰ = -21,1 (*c* = 2,09, CHCl₃). Die nachfolgende Destillation (85–90°, 0,05 Torr) ergab

(*R*)-6a (0,271 g, 36%), [α]_D²⁰ = -26,9 (*c* = 2,16, CHCl₃); [6b]: [α]_D²⁰ = -28 (*c* = 2, CHCl₃).

(*S*)-3-Hydroxytridecansäure ((*S*)-6b). Die Umsetzung von (*R*)-1 nach AAV 1 ergab rohes (*S*)-6b (1,17 g, 90%), [α]_D²⁰ = +12,9 (*c* = 2,14, CHCl₃), 93,7% ee (GC). Nach der Umkristallisation erhielt man (*S*)-6b (0,825 g, 63%), Schmp. 74,9–75,4°, [α]_D²⁰ = +15,6 (*c* = 2,04, CHCl₃); [6c]: [α]_D²⁰ = +16 (*c* = 2, CHCl₃).

(*R*)-3-Hydroxytridecansäure ((*R*)-6b). Die Umsetzung von (*S*)-1 nach AAV 1 ergab rohes (*R*)-6b (1,18 g, 91%), [α]_D²⁰ = -12,5 (*c* = 2,0, CHCl₃), 93,0% ee (GC). Nach der Umkristallisation erhielt man (*R*)-6b (0,844 g, 65%), Schmp. 75,0–75,1°, [α]_D²⁰ = -15,3 (*c* = 2,02, CHCl₃); [6c]: [α]_D²⁰ = -15 (*c* = 2, CHCl₃).

(*S*)-3-Hydroxybuttersäure-methylester (8). Das Dioxinon (*S*)-2 (200 mg, 1,05 mmol) wurde in AcOEt (20 ml) mit Pd/C (10%, 60 mg) 15 h bei RT und einem H₂-Druck von 9 bar hydriert. Den Katalysator entfernte man durch Filtration über *Celite* und dampfte ein. Mit Acetessigsäure verunreinigte Säure (101 mg) wurde erhalten. Nach ¹H-NMR abgeschätzt betrug Ausbeute *ca.* 75%. Zur Bestimmung der Konfiguration und Diastereoselektivität veresterte man einen Teil mit CH₃N₃. Der rohe Ester 8 mit [α]_D²⁰ = +38,9 (*c* = 1,68) ([9] für (*R*)-8: [α]_D²⁰ = -47,6 (*c* = 1,0)) wurde in den Mosher-Ester überführt. Die ee-Bestimmung nach ¹⁹F-NMR ergab 91%, was einer Diastereoselektivität von 95% für die Hydrierung an (*S*)-2 entspricht.

(2*R*,6*S*)-6-Butyl-6-methyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-on (9). Zu CuI (3,10 g, 16,2 mmol), suspendiert in abs. Et₂O (20 ml), tropfte man bei -10° unter Ar während 40 min BuLi (22,3 ml, 32,4 mmol, 1,5 molar in Hexan). Nach 10 min zusätzlichem Rühren wurde die dunkelviolett-schwarze Lsg. auf -78° gekühlt, und während 30 min gab man (*R*)-2 (1,02 g, 5,36 mmol), gelöst in abs. Et₂O (20 ml), zu. Das Gemisch wurde 3 h bei -78° gerührt und anschließend mit konz. NH₃/ges. NH₄Cl im Verhältnis von 1:1 (50 ml) hydrolysiert. Man erwärmte auf 0° und rührte unter Zutritt von Luft-O₂ bis eine Blaufärbung der H₂O-Phase eintrat. Nach der Extraktion mit Et₂O (3 × 200 ml) wurden die vereinigten Et₂O-Phasen getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Man erhielt 9 (1,29 g, 96%) als gelbes Öl. [α]_D²⁰ = +18,8 (*c* = 1,29, CHCl₃). Die Diastereoselektivität nach ¹H-NMR betrug 98%. ¹H-NMR: 0,94 (*t*, *J* = 6,9, CH₃); 1,34–1,46 (*m*, 2CH₂); 1,37 (*s*, CH₃); 1,70–1,79 (*m*, CH₂); 2,64 (*d*, *J* = 16,1, H-C(5)); 2,85 (*d*, *J* = 16,1, H-C(5)); 6,29 (*s*, H-C(2)) (2-*epi*-9 (6,32)); 7,39–7,54 (*m*, Aromat).

(2*S*,6*S*)-2,6-Diphenyl-6-methyl-1,3-dioxan-4-on (10). Zu CuI (2,98 g, 15,6 mmol), suspendiert in abs. Et₂O (40 ml), tropfte man bei 0° unter Ar während 60 min PhLi (9,75 ml, 31,2 mmol, 3,2 molar in Et₂O/Benzol). Die Suspension änderte die Farbe im Laufe der Zugabe von gelb über grün zu rotbraun. Nach 10 min zusätzlichem Rühren wurde mit Et₂O (10 ml) verdünnt und auf -78° abgekühlt. Zuerst gab man während 10 min frisch destilliertes BF₃·Et₂O (2 ml, 15,6 mmol), dann innert 15 min (*S*)-2 (1,00 g, 5,25 mmol) in abs. Et₂O (10 ml) zu. Das Gemisch wurde 3,5 h bei -78° gerührt und mit konz. NH₃/ges. NH₄Cl im Verhältnis von 1:1 (50 ml) hydrolysiert. Man erwärmte auf 0° und rührte unter Zutritt von Luft-O₂ bis eine Blaufärbung der H₂O-Phase eintrat. Nach der Extraktion mit Et₂O (200 ml) wurde die Et₂O-Lsg. getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Man erhielt 10 (1,47 g) als gelbes Öl. Die Diastereoselektivität nach ¹H-NMR betrug 98%. Die Reinigung mittels FC (Hexan/Et₂O 1:1) ergab 10 (1,05 g, 75%) erneut als gelbes Öl. [α]_D²⁰ = +19,5 (*c* = 1,0, CHCl₃). IR (Film): 3060w, 3030w, 2975m, 2925m, 1760s, 1600w, 1500m, 1450m, 1390s, 1380s, 1340m, 1310s, 1240s, 1210s, 1180m, 1080m, 1060m, 1030m, 970s, 850m, 800m, 760s, 700s. ¹H-NMR: 1,69 (*s*, CH₃); 3,13 (*d*, *J* = 16,4, H-C(5)); 3,31 (*d*, *J* = 16,4, H-C(5)); 6,07 (*s*, H-C(2)); 7,23–7,56 (*m*, Aromat). ¹³C-NMR (100 MHz): 32,27; 41,56; 77,74; 98,03; 124,81; 126,40; 128,24; 128,56; 129,10; 129,88; 135,48; 143,55; 168,15. MS: 162 (5), 147 (9), 146 (7), 145 (8), 121 (8), 119 (25), 118 (100), 117 (58), 116 (5), 115 (19), 107 (6), 106 (27), 105 (100), 104 (6), 103 (43), 102 (6), 92 (6), 91 (37), 89 (7), 81 (6), 79 (13), 78 (59), 77 (88), 76 (9), 69 (17), 65

(12), 63 (11), 57 (8), 55 (10), 52 (16), 51 (65), 50 (22), 44 (8), 43 (55), 42 (9), 41 (22), 39 (28), 29 (10), 28 (33), 18 (14). Anal. ber. für C₁₇H₁₉O₃ (268,31): C 76,10, H 6,01, gef.: C 76,08, H 6,03.

Acetal-Öffnungen mit Pd-C/H₂ (AAV2)

Eine Lsg. (*ca.* 0,1 molar) vom entsprechenden 2-Phenyldioxan-4-on in AcOEt wurde 2–3 h (Reaktionskontrolle mittels DC) bei Normaldruck mit Pd-C (10%, *ca.* 80 mg pro mmol Acetal) hydriert. Nach der Filtration durch *Celite* wurde das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels FC oder durch Umkristallisation gereinigt.

(*S*)-3-(Benzyloxy)-3-methylheptansäure (11). Nach AAV 2 erhielt man aus 9 (1,26 g, 5,07 mmol) 11 (1,12 g, 88%) als gelbes Öl. Die Reinigung mit FC (Pentan/Et₂O 2:1) ergab ein farbloses Öl (0,700 g, 55%). [α]_D²⁰ = +13,3 (*c* = 1,3, CHCl₃). IR (Film): 3500–2400br., 2920s, 1700s, 1490w, 1450m, 1380m, 1300m, 1240m, 1210m, 1140m, 1090m, 1060m, 730m, 690m. ¹H-NMR: 0,93 (*m*, CH₃); 1,30–1,42 (*m*, H-C(5,6)); 1,42 (*s*, CH₃); 1,62–1,77 (*m*, H-C(4)); 2,55 (*d*, *J* = 14,9, H-C(2)); 2,71 (*d*, *J* = 14,9, H-C(2)) 4,50 (*s*, H-C(1)); 7,29–7,39 (*m*, Aromat). ¹³C-NMR: 14,01; 23,02; 23,20; 25,86; 37,71; 44,21; 64,18; 127,74; 127,96; 128,64; 137,61; 172,99. MS: 250 (5, M⁺), 193 (21), 159 (32), 145 (11), 144 (23), 143 (22), 125 (17), 108 (61), 107 (80), 105 (20), 103 (60), 101 (46), 99 (14), 98 (59), 92 (67), 91 (100), 90 (14), 89 (19), 87 (49), 85 (69), 83 (49), 82 (24), 79 (53), 77 (38), 65 (55), 57 (50), 56 (58), 55 (60), 51 (22), 45 (26), 43 (79), 41 (57), 39 (42), 29 (50), 28 (62), 27 (33), 18 (80), 17 (58). Anal. ber. für C₁₅H₂₂O₃ (250,34): C 71,97, H 8,86; gef.: C 71,89, H 9,18.

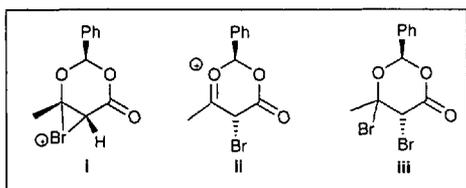
(*S*)-3-(Benzyloxy)-3-phenylbutansäure (12a). Nach AAV 2 ergab 10 (0,45 g, 1,67 mmol) 12a (0,413 g, 92%) als leicht gelblichen Feststoff. Feine farblose Nadeln (0,335 g, 74%) wurden nach der Umkristallisation (Et₂O/Pentan) erhalten. Schmp. 97,0–97,5°. [α]_D²⁰ = -2,2 (*c* = 1,3, EtOH). IR (KBr): 3440–2400br., 3060m, 3030m, 2980m, 2900m, 1710s, 1700s, 1500m, 1450m, 1390m, 1310m, 1250m, 1220m, 1170m, 1110m, 1090m, 1070m, 1060m, 950m, 770m, 740s, 710s, 690m, 640m. ¹H-NMR: 1,88 (*s*, CH₃); 2,76 (*d*, *J* = 14,9, H-C(2)); 2,98 (*d*, *J* = 14,9, H-C(2)); 4,26 (*d*, *J* = 10,8, H-C(1)); 4,40 (*d*, *J* = 10,8, H-C(1)); 7,27–7,66 (*m*, Aromat). ¹³C-NMR: 22,69; 48,78; 65,41; 78,42; 125,91; 127,67; 127,91; 128,10; 128,62; 128,76; 137,50; 142,54; 172,34. MS: 271 (<1, [M+1]⁺), 211 (9), 193 (9), 165 (33), 164 (74), 163 (50), 162 (9), 146 (8), 145 (9), 122 (16), 121 (69), 119 (31), 118 (74), 117 (58), 116 (11), 115 (39), 108 (50), 107 (81), 106 (31), 105 (85), 104 (17), 103 (43), 102 (8), 92 (57), 91 (100), 90 (13), 89 (21), 79 (54), 78 (43), 77 (65), 65 (57), 63 (20), 52 (12), 51 (44), 50 (15), 43 (54), 41 (33), 39 (36). Anal. ber. für C₁₇H₁₈O₃ (270,33): C 75,53, H 6,71; gef.: C 75,36, H 6,68.

(*S*)-3-Hydroxy-3-phenylbutansäure (12b). Das 1,4-Addukt 10 (0,512 g, 1,90 mmol) wurde in THF (6 ml) gelöst. Nach der Zugabe von wässr. HCl (1N, 6 ml) liess man 30 min rühren. Es wurde mit Et₂O (20 ml) verdünnt und mit NaOH (1N, 2 × 20 ml) extrahiert. Die auf pH 1 angesäuerten H₂O-Phasen extrahierte man mit Et₂O (40 ml), trocknete (MgSO₄) und dampfte ein. 12b (0,343 g) wurde quantitativ als ganz leicht gelblicher Feststoff isoliert. Schmp. 81,6–82,2°. [α]_D²⁰ = +8,7 (*c* = 1,34, EtOH).

(3*S*)-3-([α -²H]₂Benzyloxy)-3-phenyl-butan²H]säure (13). Nach AAV 2 wurde 10 (0,498 g, 1,86 mmol) mit D₂ umgesetzt, was 13 (0,495 g, 98%) als leicht beigen Feststoff ergab. Die Diastereoselektivität nach ¹H-NMR und ²H-NMR betrug 91%. Der Deuterierungsgrad (¹H-NMR) lag bei *ca.* 81%. ¹H-NMR: 1,89 (*s*, CH₃); 2,75 (*d*, *J* = 15,0, H-C(2)); 2,98 (*d*, *J* = 15,0, H-C(2)); 4,25 (*s*, H-C(1)) (Nebendiastereoisomer: 4,39); 7,27–7,49 (*m*, Aromat).

Eingereicht am 28. Februar 1991

- [1] D. Seebach, S.G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1303; D. Seebach, D. Blaser, U. Gysel, J. N. Kinkel, *ibid.*, in Vorbereitung.
- [2] Neuste Übersichten und Anwendungsbeispiele von Cellulose-triacetat und Cellulose-tribenzoat: J. N. Kinkel, K. Reichert, P. Knöll, *GIT Supplement* **1989**, *3*, 104; R. Isaksson, P. Erlandsson, L. Hansson, A. Holmberg, S. Berner, *J. Chromatogr.* **1990**, *498*, 257; A. Mannschreck, B. Stephan, H. Zinner, F. Kastner, *Chimia* **1990**, *44*, 336.
- [3] Kandidaten für das Zwischenprodukt sind i–iii. Bei der Reaktion entsteht 1 equiv. HBr. Falls ii in einer Bootkonformation vorläge, wäre das *cis*-Derivat stabiler als das *trans*-Derivat!



- [4] a) D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4763; b) J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1147; c) D. Seebach, W. Amberg, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2413.

- [5] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 448.
- [6] a) R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 415; b) Sereck-Hanssen, *Ark. Kemi* **1957**, *10*, 135, 146; c) M. M. Schemyakin, Y. A. Ovichinnikov, V. T. Ivanov, P. V. Kostetskii, *Zh. Obshch. Khim. S.S.S.R.* **1967**, *37*, 2617.
- [7] Am Beispiel des racemischen Dioxinons 1 zeigten wir, dass das mit Me_2CuLi erhaltene Derivat *rac*-5 ($\text{R} = \text{CH}_3$) durch Epimerisierung an Kieselgel teilweise ins *cis*-Derivat 2-*epi-rac*-5 ($\text{R} = \text{CH}_3$) übergeführt werden kann, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit demjenigen vom 5-*epi*-5 (aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure [5]) verglichen wurde; dabei stellte sich heraus, dass die Spektren identisch sind (für das H-C(2) ist in [5] ein falscher Wert der chemischen Verschiebung angegeben; die korrekte Zahl ist $\delta = 6,28$ ppm).
- [8] Im Falle der (*tert*-Butyl)-methyl-dioxinone hatten wir auch stets *trans*-Produkte erhalten [4].
- [9] D. Seebach, M. Züger, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495; D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth.* **1984**, *63*, 1. Die Enantiomerenreinheit von 8, $\text{R} = \text{CH}_3$, beträgt lt. $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektrum des Mosher-Esters 90%.
- [10] R.O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 613; R. Noyori, M. Kitamura, in 'Modern Synthetic Methods', Ed. R. Scheffold, Springer Verlag, Heidelberg, 1989, S. 115; R. Noyori, M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; R. W. Hoffmann, S. Dresly, J. W. Lanz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1501; M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24; *ibid. Int. Ed.* **1987**, *26*, 24; D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Workshop Conferences Hoechst', Ed. W. Bartmann and K.B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, Vol. 17, S. 85; R. W. Hoffmann, S. Dresly, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 186; *ibid. Int. Ed.* **1986**, *25*, 189; C. H. Heathcock, in 'Asymmetric Synthesis, Stereodifferentiating Addition Reactions', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, San Diego, 1984, Part B, Bd. 3, S. 111; D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Topics Stereochem.* **1982**, *13*, 1
- [11] D. Seebach, W. Amberg, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2429.
- [12] 'Organikum', 15. Aufl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1981, S. 623.
- [13] S.C. Watson, J.F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
- [14] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [15] M. Sato, K. Sekiguchi, H. Ogasawara, Ch. Kaneko, *Synthesis* **1985**, 224.
- [16] E. V. Dehmlow, A. R. Schamout, *Liebigs. Ann. Chem.* **1982**, 1753; E. V. Dehmlow, A. Slegers, *Z. Naturforsch., B* **1988**, *43*, 912, s. Fussnote [2].
- [17] V. Schurig, H. P. Nowotny, *J. Chromatogr.* **1988**, *441*, 155.

Chimia 45 (1991) 117–121
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009–4293

Potentiometric Detector for Capillary Zone Electrophoresis

Carsten Haber, Ivo Silvestri, Stephan Rösli, and Wilhelm Simon*

Abstract. The use of a potentiometric microelectrode as an end-column detector in capillary zone electrophoresis (CZE) is described. Uncoated fused silica capillaries with an internal diameter (I. D.) of 25 μm are used. The microelectrode is placed a few micrometers behind the capillary end. Due to its high internal resistance (10^8 – 10^{11} Ω), special devices to decouple the potentiometric detector from the electrophoretic current are not necessary. The composition of the liquid membrane of the microelectrode was especially designed to show a good response for most cations except magnesium, which was used as a background electrolyte. Separations are carried out at potentials ranging from 15 to 20 kV. With this method, alkali and alkali earth metals are successfully separated and directly detected down to concentrations of ca. 10^{-7} – 10^{-8} mol/l.

1. Introduction

Since the early 1980's, capillary zone electrophoresis has received considerable attention in the domain of analytical separations. A major area of interest within this technique is in the development of new detectors. Since the use of very narrow cap-

illaries is advantageous due to lower Joule heat production, higher separation efficiency and speed of analysis [1], good sensitivity in small detection volumes is desired. Column I.D.'s typically range between 25 and 150 μm , resulting in detection volumes from 3 nl to 10 pl, assuming a path width of one capillary I. D.

Since a great number of separated molecules absorb UV radiation, more than 90% of all capillary electrophoresis applications are based on photometric detection methods at present. The UV detection follows Lambert-Beer's law and is strongly dependent on

the pathlength of absorbing material. The detection limit of a strongly absorbing substance in a 100- μm capillary (signal-to-noise ratio 2) reaches 10^{-6} mol/l [2] but deteriorates drastically, as the column I. D. drops. Fluorescent detection is a more sensitive and selective detection method, but is limited to molecules that have the ability to emit fluorescence light. The highest sensitivities are reported to be at a level of 10^{-9} mol/l of methotrexate in a 75- μm capillary (signal-to-noise ratio 3) [3]. Recently, Zare and coworkers reported detection limits of 10^{-11} mol/l for amino acids labeled with fluorescein isothiocyanate [18]. Wallingford and Ewing describe an amperometric detector consisting of an ultrafine carbon fiber inserted into the end of the column [4]. Detection is limited to electroactive molecules. Measurable signals for serotonin at 8.5×10^{-9} mol/l in a 12.7- μm capillary are reported [5]. Zare and coworkers [6] introduced an on-column conductivity detector, consisting of two Pt wires (25 μm O.D.) fixed in diametrically opposite holes in 50 or 75 μm I.D. fused silica capillary tubing. The apparatus reaches detection limits of ca. 10^{-7} mol/l for Li [6].

A major drawback in using electrochemical as opposed to optical detectors in CZE is the difficulty of electrical isolation from the high voltage power supply. Special devices for fused silica capillaries like porous glass joints [4] and on-column frits [7] have to be applied to create a current-free zone at the detection end, where the electrochemical sensor is placed. Ewing and Zare

*Correspondence: Prof. Dr. W. Simon
Swiss Federal Institute of Technology (ETH)
Department of Organic Chemistry
Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich