

Abb. 1. Beziehung zwischen den Proton-NMR-Verschiebungen  $\tau$  (bei 60 MHz) für partiell substituierte Kobalt(III)-acetylacetone in Benzol und den  $\sigma$ -Konstanten. ○ =  $\sigma_I$ -Werte; ● =  $\sigma_P$ -Werte; ⊖ = Summe von  $\sigma_I$ - und  $\sigma_P$ -Werten. Innerer Standard: Kobalt(III)-acetylacetonat.

tiv, selbst für Komplexe mit zwei verschiedenen Ringsubstituenten. Die Beziehungen sind „befriedigend bis ausgezeichnet“ auf der Basis des von Jaffe [31] definierten Korrelationskoeffizienten-Kriteriums erfüllt.

[31] H. H. Jaffe, Chem. Reviews 53, 191 (1953).

Die erfolgreiche Anwendung von Hammettschen linearen Freie-Energie-Funktionen auf „heterosubstituierte“ Metall-acetylacetone setzt voraus, daß intramolekular-interanulare elektronische Effekte über das zentrale Metall-Ion hinweg übertragen werden können. Die Neigung der Geraden ist für substituierte Rhodium-acetylacetone um etwa 10 % kleiner als für die Kobalt-Reihe. Dies bedeutet, daß intramolekular-interanulare elektronische Effekte durch das Rhodium-Ion geringer übertragen werden – ein Ergebnis gerade entgegengesetzt zu den Erwartungen auf Grund der Atompolarisation.

*Der Autor dankt folgenden Stellen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit: Petroleum Research Fund sponsored by The American Chemical Society, National Institutes of Health, Army Research Office, National Science Foundation und The Alfred P. Sloan Foundation.*

Eingegangen am 14. September 1964 [A 421]  
Übersetzt von Dr. G. Koch, Karlsruhe

## Neuere Ergebnisse der Konfigurationsforschung [\*]

VON DR. W. SCHLENK JR.

AMMONIAKLABORATORIUM DER BADISCHEN ANILIN- UND SODAFABRIK AG,  
LUDWIGSHAFEN AM RHEIN

*Vielen aktuellen Gebieten der allgemeinen Chemie liegen die Probleme der Konfigurationsforschung fern. So kommt es, daß vielen die neuere Entwicklung dieses Arbeitsgebietes weniger vertraut ist als z. B. die der allgemein wichtigen modernen Vorstellungen über Valenz und Reaktionsmechanismen. Dieses Referat versucht, einen Überblick über neuere Methoden und Ergebnisse der Konfigurationsforschung zu geben. Einige noch nicht veröffentlichte Befunde aus dem Laboratorium, dem der Verfasser angehört, sind eingefügt. Dabei mußte auf gewissenhafte Vollständigkeit ebenso verzichtet werden wie auf eine für den Spezialisten erwünschte ausführlichere Behandlung einzelner Probleme.*

### I. Absolute Konfiguration

Drei große Entdeckungen des vorigen Jahrhunderts haben das Fundament für die Konfigurations-Chemie gelegt: Die Entdeckung der optischen Aktivität organischer Verbindungen durch Jean Baptiste Biot (1815), die Entdeckung der optischen Isomerie durch Louis Pasteur (1860) und die Konzeption der tetraedrischen Anordnung der Liganden des Kohlenstoffatoms durch Jacobus Henricus van't Hoff (1874).

Das wichtigste Ereignis der letzten Jahre für die Konfigurations-Chemie – zugleich überhaupt eines der

wichtigsten Ergebnisse auf diesem Arbeitsgebiet – ist die Methode zur Ermittlung der absoluten Konfiguration durch die holländischen Forscher J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman und A. J. van Bommel (1951) [1]. Sie beruht auf der Strukturanalyse mit Röntgenstrahlen anomaler Phasendifferenz und führte zunächst zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der Weinsäure [2] – und gleichzeitig zur Festlegung der absoluten Konfiguration aller Verbindungen, die nach der jahrzehntelangen Arbeit korrelativer Konfigurationsforschung mit der Weinsäure bereits verknüpft waren – und etwas später zur Aufklärung der absoluten Konfiguration des Isoleucins [3] – und damit zur Festlegung der absoluten

[\*] Nach einem Plenarvortrag auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker am 13. September 1963 in Heidelberg.

Darstellungen des Gesamtgebietes: K. Freudenberg: Stereochemistry. F. Deuticke, Leipzig-Wien 1933; W. Klyne: Progress in Stereochemistry. Butterworths, London 1954, Bd. 1, S. 177ff.; E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. McGraw-Hill, New York 1962.

[1] Überblick bei J. M. Bijvoet, Endeavour 14, 71 (1955).

[2] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman u. A. J. van Bommel, Nature (London) 168, 271 (1951).

[3] J. Trommel u. J. M. Bijvoet, Acta crystallogr. 7, 703 (1954).

Konfiguration aller bisher bekannten natürlichen, optisch aktiven Aminosäuren.

Schon lange vor den Feststellungen Bijvoets haben sich Theoretiker darum gemüht, Drehung des linear polarisierten Lichtes und absolute Konfiguration miteinander zu verknüpfen, und aus der Drehungsrichtung einer Verbindung ihre absolute Konfiguration vorauszusagen [4]. Desgleichen wurden schon vor langem detaillierte Vorstellungen über die möglichen Mechanismen bei Substitutionen am asymmetrischen Kohlenstoff entwickelt, deren praktischer Wert in der empirischen Regel gipfelte, daß immer dann, wenn sich durch kinetische Messung ein bimolekularer Mechanismus nachweisen läßt, Waldensche Umkehrung eintritt ( $S_N2$ -Regel) [5]. Die Hauptbedeutung der experimentellen Methode zur absoluten Konfigurationsbestimmung – Bijvoets Weg ist bisher der einzige – liegt darin, Basis und Prüfstein zu sein für die Bewährung und Entwicklung der Theorie der optischen Aktivität [6] wie auch der Theorie der Waldenschen Umkehrung [5].

Einstweilen nur von hypothetischer Wichtigkeit ist die Kenntnis absoluter Konfigurationen für das noch ungelöste Rätsel der Entstehung der optischen Aktivität in der belebten Natur. Es gibt bis heute nur denkbare Antworten auf diese Frage, aber keine wahrscheinliche, geschweige denn sichere. Die Antworten teilen sich in zwei Kategorien: Die eine macht plausibel, daß die optisch aktiven Substanzen der Pflanzen- und Tierwelt durch „Zufall“ entstanden sein können, obwohl dem Chemiker im Laboratorium durch eine chemische Reaktion ohne Zuhilfenahme gerichteter Kräfte noch nie die Erzeugung einer optisch aktiven Substanz aus inaktiver geglückt ist. Die andere rechnet damit, daß bei der Urzeugung der optischen Aktivität ein vektorieller Einfluß im Spiel gewesen ist. Der bemerkenswerte Versuch nachzuweisen, daß die vor kurzem gefundene Nichtgültigkeit der Parität für Elementarteilchen der Grund für die einstige Urzeugung optisch aktiver Substanz gewesen sein kann, ist einstweilen fehlgeschlagen [7].

Wichtige Standardverbindungen, deren Konfiguration mit Röntgenstrahlen anomaler Phasendifferenz aufgeklärt wurde, sind außer Weinsäure und Isoleucin u. a. Bulbocapnin [8] (Beispiel eines atropisomeren Diphenyl-Derivates), Dihydro- $\beta$ -erythroidin [9] (mit einem asymmetrischen Spiro-Kohlenstoffatom), das Trispropylendiamin-cobalt(III)-Ion [10], Strychnin [11] und  $\alpha$ -Naphthyl-phenyl-methylsilan [8] (als Verbindung mit einem asymmetrischen Siliciumatom).

Zu den von Bijvoet untersuchten Verbindungen gehören auch Natriumchlorat und Natriumbromat, die wie

[4] W. Kuhn, Z. physik. Chem. B 31, 23 (1936); Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 56, 506 (1952); W. J. Kauzmann, J. E. Walter u. H. Eyring, Chem. Reviews 26, 339 (1940); W. W. Wood, W. Fickett u. J. G. Kirkwood, J. chem. Physics 20, 561 (1952).

[5] Ausführliche Darstellung siehe bei C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Bell, London 1953, S. 372ff.

[6] Zum gegenwärtigen Stand siehe D. J. Caldwell u. H. Eyring, Rev. mod. Physics 35, 577 (1963).

[7] T. L. V. Ulbricht u. F. Vesta, Tetrahedron 18, 629 (1962).

[8] T. Aschida, R. Pepinsky u. Y. Okaya in: Internat. Union Cristallographers. VI. Gen. Assembly, Congress and Symposia Rom (9.–18. September 1963), Abstr. of Communications. Siehe Acta crystallogr. 16, A 48 (1963).

[9] A. W. Hanson, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 52.

[10] Y. Saito, H. Iwasaki u. H. Ota, Bull. chem. Soc. Japan 36, 1543 (1963).

[11] A. F. Peerdeeman, Acta crystallogr. 9, 824 (1956).

Quarz nur kristallisiert optisch aktiv sind. Die Aktivität ist hier nicht durch asymmetrische Gestalt der Moleküle, sondern durch die asymmetrische Anordnung der Bausteine im Kristallgitter bedingt. Beide Salze sind isomorph. Sie bilden eine lückenlose Mischkristall-Reihe. Die Anordnung der Ionen im Gitter ist dem Prinzip nach identisch; es sind lediglich die Dimensionen der Elementarzelle des Bromatgitters geringfügig größer als die des Chloratgitters.

So war es nun höchst überraschend, daß das Vorzeichen der optischen Drehung der Bromatkristalle [12] nicht gleich, sondern entgegengesetzt ist zu dem der Chloratkristalle [13] gleicher Konfiguration. Eine sichere Erklärung für diesen Befund gibt es einstweilen nicht. Bijvoet selbst hat zwar eine Erklärungsmöglichkeit aufgezeigt, jedoch bei sorgfältiger Prüfung gefunden, daß vorerst keine experimentelle Stütze für deren Richtigkeit beigebracht werden konnte.

Da die beiden Salze ein fast identisches Gitter haben und eine lückenlose Mischkristall-Reihe bilden, mußte erwartet werden, daß beim Impfen einer gesättigten oder schwach übersättigten Natriumchlorat-Lösung mit Natriumbromatkristallen Natriumchloratkristalle zum Wachsen angeregt werden, welche die gleiche Spiegelbild-Form des Gitters aufweisen wie die Impfkristalle, und *vice versa*. In der Tat haben zahlreiche derartige Impfversuche ohne eine einzige Ausnahme erwiesen, daß auf Natriumbromatkristallen immer Natriumchloratkristalle wachsen, deren optische Drehung das entgegengesetzte Vorzeichen hat wie die der Impfkristalle. Ebenso regen Natriumchloratkristalle nur das Wachstum entgegengesetzt drehender Bromatkristalle an. Nach einigen Schwierigkeiten gelang es auch, Mischkristalle aus Natriumchlorat und -bromat auf ihre Drehung zu untersuchen. Das Ergebnis dieser Messungen bestätigte ebenfalls, daß Natriumchlorat und -bromat bei gleicher Konfiguration entgegengesetzt drehen [14].

## II. Nomenklatur

In der Zeit der relativen Konfigurationsbestimmungen mußte man sich zur Kennzeichnung der Konfiguration an Bezugsverbindungen halten: Hydroxyverbindungen bezog man konfigurativ auf den aktiven Glycerinaldehyd, Aminosäuren auf das aktive Serin, wobei jeweils einem der Antipoden durch Konvention eine

[12] G. Beurskens-Kerssen, J. Kroon, H. J. Endeman, J. van Laar u. J. M. Bijvoet, in G. N. Ramachandran: Crystallography and Crystal Perfection, Proc. Sympos. Madras (14.–18. Januar 1963). Academic Press, London-New York 1963, 225ff.

[13] G. N. Ramachandran u. K. S. Chandrasekaran, Acta crystallogr. 10, 671 (1957).

[14] Unveröffentlichte Versuche des Verfassers: Impfungen der geschilderten Art waren schon einmal vor mehr als hundert Jahren versucht worden. Doch kam H. Marbach, der Entdecker der optischen Aktivität des Chlorates und Bromates, damals zu keinem Ergebnis. An Bromatkristallen, deren Wachstum durch Chlorat induziert war, konnte er die Drehungsrichtung wegen „lamellarer Polarisation“ nicht feststellen, und im umgekehrten Fall meinte er zu finden, daß die Drehung in „Kern und Kruste“ (d.h., im Impfkristall und im aufgewachsenen Kristall) bald gleichartig, bald entgegengesetzt wäre [Poggendorfs Ann. Phys. Chemie, 4. Reihe, 9, 459 (1856)].

der beiden möglichen Raumformeln zugeordnet und die Präfixe D und L als Ausdruck für gestaltliche Gleichartigkeit (respektive Spiegelbildlichkeit) der mit dem (+)-Glycerinaldehyd oder dem (--)Serin zu vergleichenden Verbindungen benutzt wurden. In der Steroid-Chemie dienten die Symbole  $\alpha$  und  $\beta$  dazu, spiegelbildliche Anordnungen zu kennzeichnen [15].

Als das „Zeitalter der absoluten Konfiguration“ anbrach, kam genau zur rechten Zeit [16] ein Vorschlag zu einer neuartigen Konfigurationsbezeichnung. Die neue Bezeichnungsweise gebraucht keine Bezugsverbindung, sondern drückt unmittelbar die absolute Konfiguration des betrachteten Antipoden aus. Für die beiden spiegelbildlichen Formen werden die Buchstaben R und S verwendet. Die Übersetzung der räumlichen Gestalt in die Buchstaben „R“ und „S“ geschieht nach folgendem Prinzip: man legt nach Sequenzregeln eine Rangnummer für jeden der vier Liganden des Kohlenstoffatoms fest und orientiert sodann das asymmetrische Kohlenstoffatom mit seinen vier Liganden so zur Blickrichtung des Beschauers, daß der Ligand mit der niedrigsten Rangnummer vom Beschauer abgewendet ist und die anderen drei Liganden auf einem Kreis liegen, der senkrecht zur Blickrichtung steht. Sinkt bei der Betrachtung der Rang der drei Liganden im Uhrzeigersinn, so erhält das asymmetrische Kohlenstoffatom die Bezeichnung „R“ (rectus), sinkt der Rang im entgegengesetzten Sinn, so gilt die Bezeichnung „S“ (sinister).

Die Nomenklatur von Cahn, Ingold und Prelog bewältigt auch die Atropisomerie, die optische Isomerie von Allenen und von Spiroverbindungen. Zu ihren Vorteilen gehört, daß sie absolut eindeutig ist und daß infolgedessen künftig sowohl sachliche Verwechslungen ausgeschlossen wie Meinungsverschiedenheiten über Bezeichnungen überflüssig sein werden.

### III. Korrelative Konfigurationsbestimmung

Voraussetzung für das Gelingen einer röntgenographischen Untersuchung nach Bijvoet ist, daß in der asymmetrischen Verbindung ein Atom enthalten ist, dessen Eigenfrequenz nahe der Eigenfrequenz der einfallenden Strahlung liegt. Für Kohlenwasserstoffe oder Alkohole zum Beispiel ist diese Voraussetzung nicht erfüllt. Indessen genügt es, daß die röntgenographische Methode die absolute Konfiguration einzelner Standardverbindungen liefert hat und liefert wird. Mit diesen Standards kann das Heer der interessierenden asymmetrischen Verbindungen durch die Methoden „relativer Konfigurationsbestimmung“ verknüpft werden, die dadurch mittelbar zu „absoluten“ Aussagen führen.

Im folgenden wird ein kurzer Überblick über neuere Methoden und Ergebnisse der relativen Konfigurationsbestimmung gegeben.

[15] Siehe L. Fieser u. M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim 1961, S. 364 ff.; Vorschlag zur Anwendung der (R)/(S)-Nomenklatur siehe G. R. Pettit, Experientia 19, 124 (1962).

[16] Die erste Fassung des neuen Nomenklaturvorschlags erschien kurz vor der Bestimmung der absoluten Konfiguration der Weinsäure und bezog sich noch auf (+)-Glycerinaldehyd als Standard: R. S. Cahn u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 1951, 612. Die zweite Fassung bezog sich bereits auf die absolute Konfiguration: R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog, Experientia 12, 81 (1956). Neueste Darstellung: R. S. Cahn, J. chem. Educat. 41, 116 (1964); R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem., im Druck.

### 1. Die Quasiracemat-Methode

Nach der Quasiracemat-Methode, die auf eine Arbeit Timmermans von 1929 [17] zurückgeht und deren Förderer vor allem Fredga [18] ist, ermittelt man die Konfiguration einer aktiven Verbindung, z. B. der (–)-Brombersteinsäure, durch Vergleich mit einer anderen, hinsichtlich der Molekülgestalt ähnlichen aktiven Verbindung, z. B. (+)-Chlorbersteinsäure (deren Konfiguration man kennt oder als Standard setzt), indem man das Schmelzpunktendiagramm von Gemischen des Standards und des Prüflings aufnimmt. Hat der Prüfling die gleiche Konfiguration wie der Standard, so findet man das Phasendiagramm fester Lösungen, hat er entgegengesetzte Konfiguration, so bildet er ein „Quasiracemat“. Wie ein echtes Racemat [z. B. (+)- und (–)-Chlorbersteinsäure 50:50] manifestiert sich ein solches Quasiracemat [z. B. (+)-Chlorbersteinsäure und (–)-Brombersteinsäure] im Phasendiagramm durch einen speziellen Kurvenast mit einem Maximum bei 50 Molprozent. Allerdings kommt es nicht in jedem Fall zu einem Quasiracemat. Aber auch dann, wenn eine aktive Testsubstanz mit dem einen Antipoden der zu prüfenden Substanz eine feste Lösung, mit dem anderen ein gewöhnliches Eutektikum statt eines Quasiracemats bildet, ist eine Entscheidung möglich. In diesem Fall hat der Antipode, der die feste Lösung bildet, die gleiche Konfiguration wie der Bezugsantipode [19].

Zu den wichtigen Leistungen dieser Methode gehört die Korrelation von Methyl-, Chlor-, Mercapto- und Hydroxybersteinsäure [18]. Beispiele aus jüngster Zeit sind Aussagen über die Konfigurationen einiger asymmetrischer Silicium- [20] und Germanium-Verbindungen [21].

Aussagen auf Grund der Quasiracemat-Methode sind sehr zuverlässig. Es ist bisher kein Fall bekannt, in dem sich ein Ergebnis als falsch herausgestellt hätte. Allerdings ist das Verfahren an bestimmte Voraussetzungen geknüpft. Die Substanzen müssen kristallisiert sein und es muß eine Bezugssubstanz bekannter Konfiguration zur Verfügung stehen, deren Molekül dem der Prüfsubstanz gestaltlich ähnlich ist. Gelegentlich – anscheinend sehr selten – kommt es vor, daß eine aktive Substanz mit beiden Antipoden einer Bezugssubstanz Quasiracemate bildet [21a]; eine Aussage ist dann natürlich nicht möglich.

### 2. Asymmetrische Synthese

Aussagen über die Konfiguration lassen sich auch aus dem sterischen Verlauf gewisser asymmetrischer Synthesen machen. Unter „asymmetrischen Synthesen“

[17] J. Timmermans, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 48, 890 (1929).

[18] Zusammenfassung: A. Fredga, Tetrahedron 8, 126 (1960).

[19] T. Raźnikiewicz, Acta chem. scand. 16, 1097 (1962).

[20] L. H. Sommer, Angew. Chem. 74, 176 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 143 (1962).

[21] A. G. Brook u. G. J. D. Paddle, J. Amer. chem. Soc. 85, 1869 (1963).

[21a] M. Matell, Dissertation, Universität Uppsala (Schweden) 1953, S. 21. Zitiert nach K. Pettersson, Ark. Kemi 10, 283 (1956), Ref. 9.

sind hier Synthesen verstanden [22], bei denen ein nicht asymmetrisches Ausgangsprodukt, beispielsweise eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure, vorübergehend mit einem optisch aktiven Hilfsstoff bekannter Konfiguration verknüpft, beispielsweise mit einem aktiven sekundären Alkohol verestert wird. Durch Reduktion oder Umsetzen mit einer Grignard-Verbindung wird der Ketocarbonsäureester in einen Hydroxycarbonsäureester übergeführt, wobei in dem Molekül ein zweites asymmetrisches Kohlenstoffatom entsteht. Von den beiden zu erwarten Diastereomeren wird eines bevorzugt gebildet. Infolgedessen entsteht bei der Verseifung nicht racemische, sondern partiell aktive Hydroxycarbonsäure. Welche Konfiguration bevorzugt entsteht, hängt von der als bekannt vorgegebenen Konfiguration des Carbinol-Kohlenstoffatoms des Alkoholrestes ab und läßt sich nach Prelog [23] aus dem Raumbedarf der drei Substituenten am Carbinol-Kohlenstoffatom vorhersagen. *Vice versa* kann man, falls die Konfiguration der bevorzugt auftretenden Hydroxycarbonsäure bekannt ist, auf die Konfiguration der aktiven Hilfssubstanz, des Alkohols, schließen [24]. Auf diese Weise ist u. a. die Konfiguration der Atrolactinsäure [25] und verschiedener Triterpenalkohole [24] ( $\alpha$ -Amyrin, Euphol, Dihydrolanosterol) ermittelt worden.

### 3. Der Cotton-Effekt (Rotationsdispersion und Zirkulardichroismus)

In den letzten acht Jahren ist die Rotationsdispersion im ultravioletten Spektralgebiet rasch zu einem wichtigen Hilfsmittel der Konfigurationsforschung geworden. Das Prinzip ist nicht neu; es sei an die grundlegenden Arbeiten von W. Kuhn [26] erinnert. Aber zur breiteren Anwendung ist es erst gekommen, seit UV-Polarimeter auf dem Markt sind und aus dem selbstgefertigten Gerät einzelner Physiker und Physikochemiker ein auch dem Organiker zugängliches Hilfsmittel wurde. Dieses Verdienst kommt Djerassi und seinen Mitarbeitern zu, dessen Steroid-Untersuchungen wegweisend wurden und der auch die Konstruktion des ersten leicht zu handhabenden UV-Polarimeters in den USA veranlaßte.

Theorie und Ergebnisse des Verfahrens können hier nur angedeutet werden [27, 28]. Viele organische Verbindungen, darunter gesättigte Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Fettsäuren und Aminosäuren, zeigen beim Übergang vom langwelligen zum kurzweligen Lichtbereich bis etwa 260 m $\mu$  einen monotonen, der einfachen Drude-Gleichung gehorchnenden Anstieg der optischen Dre-

[22] Über asymmetrische Synthesen allgemein: J. J. Klabunowski: Asymmetrische Synthese. Deutscher Verlag für Wissenschaften, Berlin 1963.

[23] V. Prelog, Bull. Soc. chim. France 1956, 987.

[24] W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger u. V. Prelog, Helv. chim. Acta 36, 325 (1953).

[25] V. Prelog u. H. L. Meier, Helv. chim. Acta 36, 320 (1953).

[26] W. Kuhn, K. Freudenberg u. J. Wolf, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2367 (1930); siehe auch [28].

[27] Zusammenfassung: C. Djerassi: Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry. McGraw Hill, New York-London 1960.

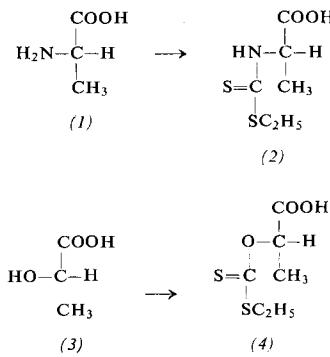
[28] H. G. Leemann u. K. Stich, Chimia 14, 1 (1960); J7, 184 (1963). Die Abhandlung enthält auch eine wertvolle Bibliographie, u. a. ein Verzeichnis aller Arbeiten W. Kuhs über optische Aktivität und ein Verzeichnis der ersten 76 Arbeiten (bis Ende 1962) von C. Djerassi et al. über Rotationsdispersion.

hung [29]. Enthält ein asymmetrisches Molekül jedoch in unmittelbarer Nähe des Asymmetriezentrums einen Chromophor, der eine Absorption in diesem Wellenlängenbereich verursacht, so macht sich dies als Cotton-Effekt in der Dispersionskurve in der Weise bemerkbar, daß an der steilen Flanke der Absorptionsbande ein Maximum des Drehwertes erreicht wird, dem ein plötzlicher Abfall und eine Umkehrung der Drehungsrichtung folgt. Geht der Vorzeichenwechsel bei abnehmender Wellenlänge von (+) nach (-), so spricht man von einem positiven, im umgekehrten Fall von einem negativen Cotton-Effekt.

Es hat sich nun erwiesen, daß strukturell ähnliche Verbindungen bei gleicher Konfiguration einen Cotton-Effekt gleichen Vorzeichens zeigen. Darin liegt das für den Praktiker Wesentliche dieses Analogieverfahrens der Konfigurationsermittlung, das sich vor allem bei Steroidketonen und cyclischen Halogenketonen bewährt hat.

Wichtig ist, daß das Verfahren auch auf Verbindungen angewendet werden kann, die *per se* in dem experimentell zugänglichen Wellenlängenbereich keinen Cotton-Effekt zeigen, sofern es gelingt, in das betreffende Molekül nahe am Asymmetriezentrum hilfsweise eine chromophore Gruppe einzuführen. Äthyldithiocarbamido-carbonsäuren z. B., die durch successives Einwirken von Schwefelkohlenstoff und Äthylbromid aus Aminosäuren leicht hergestellt werden können [z. B. Äthyldithiocarbamido-propionsäure (2) aus Alanin (1)] [30], zeigen eine Absorption bei 345 m $\mu$  und, wie zu erwarten, bei dieser Wellenlänge auch den Cotton-Effekt, und zwar bei gleicher Konfiguration den Cotton-Effekt mit gleichem Vorzeichen [31].

Optisch aktive Hydroxycarbonsäuren wurden in Form von Äthylcarbothiolon-Derivaten [z. B. Äthylcarbothiolon-milchsäure (4) aus Milchsäure (3)], die strukturell den Äthyldithiocarbamido-carbonsäuren sehr ähnlich sind [32], auf Rotationsdispersion geprüft, und es bestätigte sich auch hier die Regel: Gleiche Konfiguration bedingt gleiches Vorzeichen des Cotton-Effektes.



[29] Beim Auftragen von  $[\alpha]_D$  gegen  $\lambda$  erhält man die sogenannte Dispersionskurve.

[30] A. Fredga, Svensk kem. Tidskr. 53, 221 (1941); 54, 26 (1942).

[31] B. Sjöberg, A. Fredga u. C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 81, 5002 (1959); C. Djerassi, H. Wolf u. E. Bunnenberg, J. Amer. chem. Soc. 84, 4552 (1962).

[32] Auf Grund der gestaltlichen Ähnlichkeit waren die beiden Verbindungsgruppen früher schon nach der Quasiracematmethode konfigurativ untereinander verknüpft worden, s. unter [30].

Neben der Rotationsdispersion gewinnt auch der verwandte Zirkulardichroismus für Konfigurationsprobleme praktische Bedeutung. Auch hier wurden die Grundlagen schon in den dreißiger Jahren gelegt [33]. Aber erst seit 1961 ist ein Gerät zur Messung des Zirkulardichroismus [34] im Handel, so daß Organiker erst jetzt damit beginnen können, Zirkulardichroismus zu messen und auszuwerten. Über das Prinzip und die Bedeutung dieser jüngsten unter den physikalischen Methoden zur Konfigurations-(und Konformations-)forschung wurde kürzlich ausführlich berichtet [35]. Für die Praxis ist besonders wichtig, daß der Zirkulardichroismus oftmals noch bei Wellenlängen gemessen werden kann, bei denen die Polarimetrie wegen eines zu ungünstigen Verhältnisses von spezifischer Drehung zur Extinktion nicht mehr möglich ist.

#### 4. Einschlußmethode

Die Einschlußmethode [36] beruht auf folgendem: Das Harnstoffgitter läßt sich als System parallel gelagerter Röhren beschreiben. Das Gitter kommt in zwei spiegelbildlichen Formen vor, in der einen sind die Harnstoffmoleküle im Sinn einer rechtsgängigen, in der anderen im Sinn einer linksgängigen Schraubenmutter aneinander gereiht. Wird die Kristallisation dem Zufall überlassen, so bilden sich nebeneinander Rechts- und Linkskristalle. Es wurden aber Methoden gefunden, um einheitlich eines der beiden Schraubengitter zu züchten.

Läßt man solche konfigurativ einheitliche Kristalle, sagen wir Rechtsschraubenmuttern, in der Lösung eines Racemats wachsen, dessen Moleküle Harnstoff-Addukte bilden können, so findet man bei der Zerlegung des Adduktes, daß bevorzugt einer der beiden Antipoden des Racemats, z. B. (+)- $\alpha$ -Methylbuttersäureester, von der Rechtsschraubenmutter aufgenommen worden ist. Der Grund dafür ist, daß das rechtsdrehende Molekül in die angebotene Schraubenmutter gestaltlich besser hineinpaßt als das spiegelbildliche Linksmolekül. Wenn nun die Figur des (+)- $\alpha$ -Methylbuttersäureesters für die bevorzugte Einlagerung entscheidend ist, so war zu erwarten, daß die nämliche Schraubenmutter, wenn ihr andere, mit der  $\alpha$ -Methylbuttersäure strukturell vergleichbare Racemate angeboten werden, jeweils den Antipoden bevorzugt aufnimmt, der dem (+)- $\alpha$ -Methylbuttersäureester der Figur nach entspricht, das heißt, der die gleiche Konfiguration besitzt. Die Erwartung hat sich erfüllt. Tabelle 1 zeigt das Ergebnis einer solchen konfigurativen Verknüpfung für vier Serien sterischer Reihen.

[33] Zusammenfassung siehe W. Kuhn in K. Freudenberg: Stereochemie. Deuticke, Leipzig-Wien 1933, S. 317–434.

[34] M. Grosjean u. M. Legrand, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 251, 2150 (1960).

[35] L. Velluz u. M. Legrand, Angew. Chem. 73, 603 (1961); L. Velluz, M. Legrand u. M. Grosjean: Optical Circular Dichroism. Verlag Chemie und Academic Press, Weinheim/Bergstr. und New York-London 1965.

[36] Arbeiten des Verfassers. Eine ausführliche Publikation ist für 1965 vorgesehen. Kurze Teilberichte siehe: Angew. Chem. 67, 762 (1955); Svensk kem. Tidskr. 67, 456 (1955).

Tabelle 1. Konfigurative Verknüpfung von vier Serien sterischer Reihen nach der Harnstoff-Einschlußmethode.

Carbonsäure	einlagerndes Harnstoffgitter/absolute Konfiguration
(+)-2-Methylfettsäuren (--)-2-Chlorfettsäuren (+)-2-Aminofettsäuren (--)-2-Mercaptofettsäuren	Spiegelbildform A [*]
(+)/(--)-3-Methylfettsäuren (+)/(--)-3-Chlorfettsäuren (+)-3-Mercaptofettsäuren	Spiegelbildform A [*]
(+)-Asparaginsäure (--)-Äpfelsäure (--)-Thioäpfelsäure (--)-Chlorbernsteinsäure (--)-Methylbernsteinsäure	Spiegelbildform A [*]
(+)-Glutaminsäure (--)-2-Hydroxyglutarsäure (--)-2-Chlorglutarsäure (+)-2-Methylglutarsäure	Spiegelbildform A [*]

[\*] Solange der Schraubungssinn der Gitter noch nicht mit letzter Sicherheit feststeht, bezeichnen wir die spiegelbildlichen Gitter mit A und B.

Die geschweiften Klammern bedeuten, daß von demselben Schraubengitter jeweils die aufgeführten Antipoden bevorzugt aufgenommen werden, woraus folgt, daß diese Antipoden die gleiche Konfiguration haben sollen. Daß bei den 3-Methyl- und 3-Chlorfettsäuren (+)- und (--) Zeichen stehen, ist eine Folge der Vorzeichenumkehr in diesen sterischen Reihen: bei gleicher Konfiguration drehen die niederen Glieder der Reihe rechts, die höheren links. Die mit dieser einen Methode erhaltenen Ergebnisse decken sich mit dem heute als gültig anerkannten Schema konfigurativer Verknüpfungen, das sich nach und nach aus den Resultaten vieler Bestimmungsmethoden entwickelt hat.

Wie alle Analogiemethoden – abgesehen von der röntgenographischen, der chemischen und der rechnerischen Methode, sind alle Verfahren der Konfigurationsbestimmung Analogiemethoden – darf auch das Einschlußverfahren nur mit Vorsicht und Kritik angewendet werden. Das eingehende Studium hat gelehrt, daß nicht in allen Fällen die Konfiguration des Moleküls allein ausschlaggebend für die Zuordnung zwischen Einschlußgitter und Gastmolekül ist. Der Einbau eines Äther-Sauerstoffatoms oder eines Thioäther-Schwefelatoms, beispielsweise, kann die konfigurative Zuordnung zum Einschlußgitter umkehren, obwohl das Molekül durch das Heteroatom konfigurativer nicht und geometrisch kaum verändert ist. Solche Anomalien sind zwar sehr nützlich, um mehr über die Kräfte zwischen Gitter und Gastmolekül zu erfahren, stehen aber vorerst der routinemäßigen Konfigurationsbestimmung mit dem Einschlußverfahren im Weg.

#### 5. Untersuchung der Konfiguration optisch inaktiver asymmetrischer Substanzen – ein Problem biogener Triglyceride

Man ist daran gewöhnt, für selbstverständlich zu halten, daß sich Antipoden durch Drehen der Ebene des linear polarisierten Lichtes zu erkennen geben: der eine Antipode dreht nach rechts, der andere um den gleichen Betrag nach links. Indessen können Antipoden auch optisch inaktiv, d. h. inaktiv für unsere Meßmethoden, sein. Dafür gibt es bisher nur ein einziges, jedoch wichtiges Beispiel: die Triglyceride höherer Fettsäuren, die bekanntlich das Hauptkontingent der natürlichen Fette stellen.

Alle Triglyceride mit drei verschiedenen Säurekomponenten und alle mit zwei verschiedenen Säurekomponenten in der Folge AAB enthalten in der 2-Stellung des Glycerinrestes ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Man hat aus natürlichen Fetten aber noch nie ein Triglycerid isoliert, das die Ebene des polarisierten Lichtes nachweisbar gedreht hätte. Auch alle präparativ gewonnenen aliphatischen Triglyceride, die der Synthese nach optisch aktiv hätten sein sollen, waren inaktiv. *H. O. L. Fischer* und *E. Baer* äußerten die Meinung, daß das Fehlen meßbarer optischer Aktivität, trotz asymmetrischen Baus, charakteristisch für Triglyceride sei, die ausschließlich aliphatische Säurereste enthalten und daß daher natürliche Triglyceride, obwohl sie keine Drehung zeigen, nicht notwendig Racemate zu sein brauchten, sondern vielleicht in einer der beiden enantiomorphen Formen vorlägen [37].

Die Allgemeingültigkeit der ersten Vermutung konnten wir widerlegen. Zur zweiten Vermutung wurde bewiesen, daß Triglyceride, wie sie in natürlichen Fetten vorkommen, als Antipoden wirklich keine meßbare Drehung zeigen. Darüber hinaus wurde gefunden, wie sich solche optisch nicht aktiven Antipoden von ihren Racematen unterscheiden lassen und wie ihre absolute Konfiguration ermittelt werden kann; und schließlich wurde für ein aus einem Naturprodukt isoliertes Triglycerid nachgewiesen, daß es ein Racemat, und kein Antipode ist [38].

Bei den natürlichen Glyceriden sind die Fettsäurereste in der 1- und 3-Stellung in der Regel einander sehr ähnlich (z. B. Palmityl- und Stearyl-Rest), die Moleküle sind daher verhältnismäßig schwach asymmetrisch. Dasselbe trifft für alle von *H. O. L. Fischer* und *E. Baer* synthetisierten aliphatischen Triglyceride zu, die keine Drehung zeigten.

Von der Vorstellung ausgehend, daß eine meßbare optische Drehung am ehesten dann zu erwarten ist, wenn die Fettsäurereste in 1- und 3-Stellung nach Größe und Gestalt möglichst verschieden sind, stellten wir, jeweils von einem optisch aktiven Monoglycerid ausgehend, einige solche Triglyceride dar, z. B. 1-Trimethylacetyl-2,3-di-n-valerin, 1-Myristo-2,3-diovalerin, 1-Palmito-2,3-diovalerin, 1-Lauro-2,3-dibutyryl, 1-Myristo-2,3-dibutyryl und 1-Lauro-2,3-dipalmitin, und fanden, daß alle diese Triglyceride optisch aktiv sind, die ersten auch im Sichtbaren, das zuletzt genannte wenigstens noch im Ultravioletten ( $C_{12}$ -Rest und  $C_{16}$ -Rest sind beide schon verhältnismäßig groß und wenig verschieden). Großmolekulare Glyceride, wie 1-Palmito-2-oleo-3-stearin – nach den gleichen Methoden hergestellt – zeigen dagegen auch im Ultravioletten keine meßbare Drehung. Gerade diese großmolekularen Glyceride sind aber biochemisch die wichtigsten. Eine Möglichkeit, in einem solchen Fall zwischen Antipoden und Racemat zu unterscheiden, bot die Piezoelektrizität der Glycerid-Kristalle.

Bekanntlich laden sich Kristalle, die zu einer der 21 Klassen ohne Symmetriezentrum gehören, elektrisch auf, wenn sie in einer Richtung struktureller Polarität mechanischem Druck ausgesetzt werden. Alle Kristalle, die aus einem Antipoden asymmetrischer Molekülen bestehen, müssen den piezoelektrischen Effekt zeigen. So müssen auch asymmetrische Triglyceride, wenn sie Antipoden und nicht Racemate sind,

[37] *H. O. L. Fischer* u. *E. Baer*, Chem. Reviews 29, 298 (1941).

piezoelektrisch sein. Bei Kristallen von Racematen andererseits ist das Fehlen eines Symmetriezentrums und damit ein piezoelektrischer Effekt zwar nicht prinzipiell ausgeschlossen, aber unwahrscheinlich. (Es ist uns kein Fall bekannt, daß ein echtes Racemat in einem asymmetrischen Gitter kristallisiert.)

Mit dem kürzlich von *Bergmann* entwickelten Piezoelektrometer [39] konnte tatsächlich bei den der Herstellung nach als Antipoden anzusprechenden Glyceriden – auch wenn optisches Drehungsvermögen fehlte – der piezoelektrische Effekt nachgewiesen werden, während er bei den Racematen erwartungsgemäß ausblieb. (Tabelle 2).

Tabelle 2. Piezoelektrische Eigenschaften von Glycerid-Kristallen.

Triglycerid	Piezoelektr. Effekt
akt. 1-Lauro-2,3-dipalmitin racem. 1-Lauro-2,3-dipalmitin	ja nein
akt. 1-Stearo-2,3-dipalmitin racem. 1-Stearo-2,3-dipalmitin	ja nein
akt. 1-Palmito-2-oleo-3-stearin racem. 1-Palmito-2-oleo-3-stearin	ja nein
akt. 1-Oleo-2-palmito-3-stearin racem. 1-Oleo-2-palmito-3-stearin	ja nein

Eine weitere Möglichkeit, um beim Fehlen einer meßbaren optischen Drehung zwischen Racemat und aktivem Körper zu unterscheiden, fand sich in der vergleichenden röntgenographischen Untersuchung. In allen untersuchten Fällen zeigte sich, daß die „aktiven“ Glyceride – auch die nicht um einen meßbaren Betrag drehenden – jeweils in einem anderen Gitter kristallisieren als die entsprechenden Racemate.

Als Beispiel bringt die Abbildung 1 unter I und II die Röntgenogramme der beiden Antipoden des 1-Lauro-2,3-dipalmitins, die als Spiegelbilder, wie es sein muß, röntgenographisch identisch sind. Das Röntgenogramm

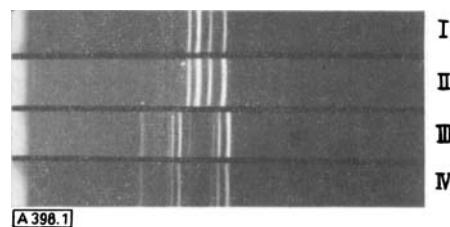


Abb. 1. Röntgenogramme von 1-Lauro-2,3-dipalmitin. ( $Cu K\alpha$ , Guinier). I und II: Optische Antipoden; III und IV: Racemat.

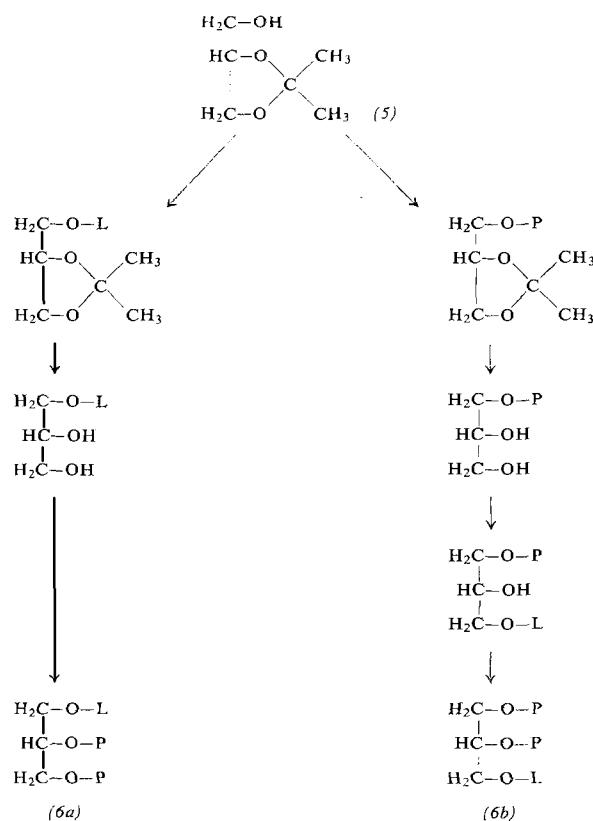
des Racemats III ist auf den ersten Blick davon zu unterscheiden. Röntgenogramm IV bestätigt die Behauptung, daß I und II Antipoden sind und III das Racemat aus I und II darstellt. Das Spektrum von IV stammt von den Kristallen, die aus der Lösung eines Gemisches glei-

[38] Arbeiten des Verfassers. Eine ausführliche Publikation ist für 1965 vorgesehen. Ein kurzer Bericht findet sich in der Festsschrift für Carl Wurster, BASF, Ludwigshafen. 1960 (nicht im Handel); siehe Chem. Abstr. 57, 14930g (1962).

[39] *L. Bergmann*, Z. Instrumentenkunde 65, 1 (1957).

cher Mengen von I und II auskristallisierten. Wie man sieht, ist dieses durch Mischen der Antipoden erhaltene Racemat IV mit dem auf direktem Weg dargestellten Racemat III identisch.

Der Weg zu den beiden Antipoden des 1-Lauro-2,3-dipalmitins, der in beiden Fällen von dem gleichen optisch aktiven Grundstoff, D-(+)-1,2-O-Isopropyliden-glycerin (5), ausgeht, ist im Schema 1 aufgezeichnet.



Schema 1. Synthese der beiden Antipoden (6a) und (6b) des 1-Lauro-2,3-dipalmitins. (L und P bedeuten den Lauryl- bzw. Palmityl-Rest.)

Die Konfiguration der beiden Verbindungen, die durch den Synthesegang eindeutig festliegt, ist in Projektionsformeln wiedergegeben. Da die absolute Konfiguration des Ausgangsstoffs feststeht, geben die beiden Formeln auch die absolute Konfiguration der beiden Triglyceride, (−)-(S)-1-Lauro-dipalmitin (6a) und (+)-(R)-1-Lauro-dipalmitin (6b), wieder.

Auf Grund dieser Resultate kann man für ein gegebenes Triglycerid bekannter Konstitution, z. B. 1-Stearo-2,3-dipalmitin, die Frage nach Antipoden oder Racemat experimentell so beantworten, daß man das Racemat sowie einen der beiden Antipoden synthetisiert und die Röntgenogramme der drei Verbindungen vergleicht. Stimmt das Röntgenogramm des Prüflings mit dem des Test-Racemats überein, so ist das Problem gelöst. Stimmt das Röntgenogramm jedoch mit dem des Test-Antipoden überein, so steht zunächst nur fest, daß die untersuchte Substanz ein Antipode ist, jedoch nicht welcher von beiden, denn die Röntgenogramme der Antipoden sind ja identisch.

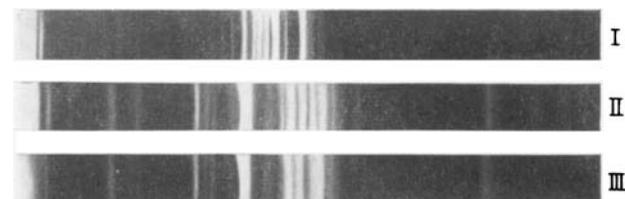
Die Frage, welcher Antipode vorliegt, läßt sich nun so lösen: Man mischt die fragliche Substanz mit dem synthetisierten Antipoden und nimmt das Röntgenogramm der

Kristalle des Mischprodukts auf [40]. Bleibt das Röntgenogramm unverändert, so liegt der gleiche Antipode vor wie der synthetische, konfigurativ ja bekannte. Tritt dagegen das Diagramm des Racemats auf, so ist der zu untersuchende Körper das Spiegelbild der Testsubstanz.

Die an den synthetischen Produkten gewonnenen Erfahrungen eröffneten eine Möglichkeit, für biogene Triglyceride zu entscheiden, ob es sich um „aktive“ Körper oder Racemate handelt.

Als Beispiel für eine solche Untersuchung wurde das 1-Palmito-2-oleo-3-stearin gewählt, das ein Hauptbestandteil des Fettes der Kakaobohnen ist und durch fraktionierte Kristallisation verhältnismäßig leicht einigermaßen rein erhalten werden kann. Das Glycerid wurde aus Kakaobutter, aus fermentierten, nicht gerösteten Kakaobohnen und auch aus frischen keimfähigen Samen von Kakaofrüchten, die wenige Tage vor der Aufarbeitung geerntet worden waren [41], isoliert, da mit einer Denaturierung der Fette bei der technischen Herstellung der Kakaobutter oder auch schon bei der Fermentierung der Bohnen gerechnet werden mußte.

Das Glycerid wurde unter Bedingungen isoliert – Extraktion mit Äther, fraktionierte Kristallisation aus Aceton –, unter denen nach den Erfahrungen mit synthetischen, meßbar optisch aktiven Glyceriden ein Racemisieren nicht zu befürchten war. In allen drei Fällen erwies sich das gewonnene Glycerid als Racemat.



[A 398, 2]

Abb. 2. Röntgenogramme von 1-Palmito-2-oleo-3-stearin. (Cu K $\alpha$ , Guinier). Aktives (I), racemisches (III) und aus Kakaobohnen isoliertes Glycerid (II).

Das Bild zeigt in der Mitte das Röntgenogramm des aus dem natürlichen Fett isolierten 1-Palmito-2-oleo-3-stearins, oben das entsprechende aktive, unten das racemische Glycerid, beide synthetisch hergestellt. Wie man sieht, gleicht das mittlere Röntgenogramm dem unteren, nicht dem oberen. Hiermit war zum ersten Mal die racemische Konfiguration eines biogenen Triglycerids bewiesen worden.

Vor kurzem konnte Holman [42] wahrscheinlich machen – der endgültige Beweis steht noch aus –, daß im Samenfett von zwei Euphorbiaceen [43] asymmetrische

[40] Mischkristalle aus der zu untersuchenden Substanz und dem synthetisierten Antipoden gewinnt man durch Lösen gleicher Mengen der beiden Stoffe in Äther oder Aceton/Petroläther und Kristallisation bei tiefer Temperatur.

[41] Die frischen Früchte aus Nigeria verdanken wir der Firma Schokinag, Mannheim.

[42] R. T. Holman, Fall Meeting 1963 of the American Oil Chemists' Society. J. Amer. Oil Chem. Soc. 40, Nr. 9, 9 (1963); J. Amer. chem. Soc., im Druck. Herr Prof. Holman hatte die Freundlichkeit, dem Verfasser Einblick in das Manuscript zu gewähren.

[43] Sapium sebiferum und Sebastiania lingustrina.

Triglyceride von meßbarer, sogar ganz erheblicher optischer Aktivität vorkommen ( $[\alpha]_D \approx 19^\circ$ ). Die spezifische Drehung übertrifft um ein Mehrfaches die der „ausgefallensten“ optisch aktiven Triglyceride, die von uns bisher hergestellt worden waren. Jedoch ist die Deutung Holmans, daß für die starke Drehung die als Komponente des Fettes nachgewiesene 2,4-Hexadien-carbonsäure als Chromophor verantwortlich sein könnte, plausibel. Ein von uns als Modellsubstanz hergestelltes Triglycerid, das Sorbinsäure enthält, zeigt relativ hohe spezifische Drehung [44].

Selbstverständlich können diese ersten Befunde über die Konfiguration von Fetten nicht verallgemeinert werden, weder der Nachweis, daß das 1-Palmito-2-oleo-3-stearin der Kakaobutter racemisch ist, noch die Vermutung, daß Glyceride von *Sapium sebiferum* und *Sebastiana lingustrina*, die 2,4-Decadiensäure enthalten, als Antipoden produziert werden. Sind beide Feststellungen richtig, so steht fest, daß die Natur Glyceride sowohl stereospezifisch als auch nicht-stereospezifisch aufbauen kann.

## 6. Chemische Umwandlung

Neben den Methoden der Konfigurationsbestimmung auf physikalischem Wege hat die klassische Methode der Korrelation asymmetrischer Verbindungen durch chemische Umwandlung durchaus nicht an Bedeutung verloren. Allen sonstigen Methoden – abgesehen von der röntgenographischen Strukturanalyse – hat sie den Vorteil unfehlbarer Sicherheit voraus. Ihre Begrenzung liegt darin, daß bei den Umsetzungen das asymmetrische Kohlenstoffatom nicht berührt werden darf, d. h. daß keine der vier Bindungen dieses C-Atoms gelöst werden darf, es sei denn, man weiß mit Sicherheit, ob dabei Waldensche Umkehrung eintritt oder nicht. Für die erstaunlichen Leistungen der chemischen Methode ist die Verknüpfung des asymmetrischen tertiären Kohlenstoffatoms der (–) Dihydroshikimisäure mit asymmetrischen sekundären Hydroxylverbindungen (z. B. Glucose) durch oxidative Spaltung des Rings der (–)-Dihydroshikimisäure und Reduktion des Spaltprodukts zum (+)-3-Methylhexan [45] ein schönes neueres Beispiel. Hier gelang zum ersten Mal die Verknüpfung zweier sterischer Reihen mit verschiedenartigen Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom auf chemischem Weg, ohne daß das Asymmetriezentrum selbst berührt wurde.

Aus der Fülle weiterer Beispiele für die chemische Methode sei die Konfigurationsbestimmung atropisomerer Diphenyl-Derivate genannt [46].

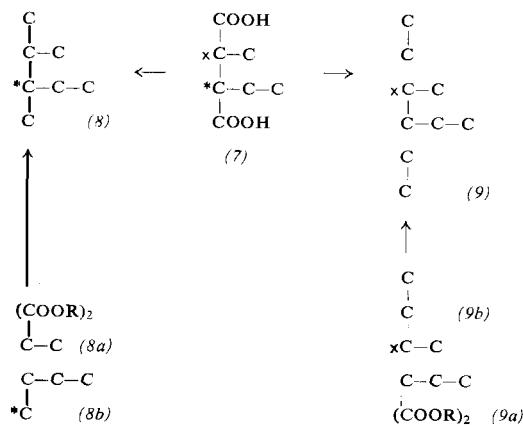
Auf chemischem Weg ist auch die Ermittlung der Konfiguration benachbarter ungleichwertiger tertiärer Koh-

[44] Dieses Glycerid wurde von uns nach Kenntnis der Untersuchung von R. T. Holman hergestellt.

[45] K. Freudenberg, H. Meisenheimer, J. T. Lane u. E. Plankenhorn, Liebigs Ann. Chem. 543, 162 (1940); K. Freudenberg u. J. Geiger, ibid. 575, 145 (1951); K. Freudenberg u. W. Hohmann, ibid. 584, 54 (1953).

[46] J. A. Berson, J. Amer. chem. Soc. 78, 4170 (1956). Ein ausführlicher Bericht über Atropisomerie wurde kürzlich von K. Mislov gegeben. Siehe Angew. Chem. 70, 683 (1958).

lenstoffatome gelungen, und zwar am Beispiel der 2,3-Dialkylbernsteinsäuren [47]. Das Prinzip sei an Hand des Schemas 2 für die 2,3-Methyläthylbernsteinsäure wiedergegeben.



Schema 2. Zur chemischen Ermittlung der Konfiguration von 2,3-Dialkylbernsteinsäuren.

Die beiden Asymmetriezentren der Säure (7) sind durch Stern und Kreuz bezeichnet. Durch Reduktion wird die Säure in den Kohlenwasserstoff (8) übergeführt. Hierbei bleibt das Asymmetriezentrum \* erhalten, während das Asymmetriezentrum x verschwindet. Der Kohlenwasserstoff (8) läßt sich in sterisch kontrollierter Reaktion [48] aus Methylmalonester (8a) und aktivem 2-Brombutan (8b) herstellen. Hiermit ist die Konfiguration am Asymmetriezentrum \* ermittelt.

Andererseits wird die Säure (7) durch Kettenverlängerung und Reduktion in den Kohlenwasserstoff (9) verwandelt. Hierbei bleibt das Asymmetriezentrum x erhalten, während das Asymmetriezentrum \* verschwindet. Der Kohlenwasserstoff (9) läßt sich in sterisch kontrollierter Reaktion [48] aus Äthylmalonester (9a) und aktivem 2-Brombutan (9b) herstellen (Kondensation,  $CO_2$ -Abspaltung, Kettenverlängerung und Reduktion). Hiermit ist die Konfiguration am Asymmetriezentrum x ermittelt.

Sowohl die aktive threo-Form als auch die aktive erythro-Form der Säure (7) wurden nach diesem Verfahren konfigurativ aufgeklärt. Ganz analog lassen sich, wie leicht ersichtlich, andere 2,3-Dialkylbernsteinsäuren untersuchen. Für 2,3-Dialkylbernsteinsäuren mit zwei gleichen Alkylresten vereinfacht sich der Weg, weil man die Säure dann nur in einen Kohlenwasserstoff zu verwandeln braucht und nur diesen einen Kohlenwasserstoff, der zwei gleichwertige asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, über den Malonester aufzubauen hat.

*Der Direktion der Badischen Anilin- und Soda-fabrik ist der Verfasser zu Dank verpflichtet, daß er sich diesem Arbeitsgebiet widmen kann. Die Röntgenogramme der Triglyceride sind Herrn Dr. H. U. Lenné zu danken und sonstige erwähnte experimentelle Ergebnisse aus dem Ammoniaklaboratorium den langjährigen Mitarbeitern des Verfassers, namentlich den Herren Josef Strubel, Herbert Esswein, Friedrich Schmidt, Günther Riewe sowie Frau Edith Henn und Frau Johanna Wahl.*

Eingegangen am 26. Mai 1964 [A 398]

[47] Unveröffentlichte Versuche des Verfassers.

[48] „In sterisch kontrollierter Reaktion“ soll heißen, daß die absolute Konfiguration des als Zwischenprodukt dienenden Malonesters einwandfrei gesichert wurde.