

Die physikalischen Daten von (5) sowie (7a)–(7c) sind in Tabelle 1 angegeben.

Eingegangen am 3. Februar 1978.
in veränderter Form am 3. März 1978 [Z 953]

- [1] K. Wallenfels, G. Bachmann, D. Hofmann, R. Kern, Tetrahedron 21, 2254 (1965).
- [2] R. Neidlein, G. Humburg, Chem. Ber., im Druck.
- [3] W. Weyler, W. G. Duncan, H. W. Moore, J. Am. Chem. Soc. 97, 6187 (1975), zit. Lit.
- [4] E. Campagne, D. R. Knapp, J. Heterocycl. Chem. 7, 107 (1970).
- [5] R. Neidlein, K. F. Cepera, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck; R. Neidlein, G. Humburg, ibid. 1977, 904.
- [6] E. D. Bergmann, I. Agranat, J. Am. Chem. Soc. 86, 3587 (1974).
- [7] T. Nozoe, T. Mukai, K. Osaka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 34, 1384 (1961); K. Hafner, H. W. Riedel, M. Danielisz, Angew. Chem. 75, 344 (1963); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2, 215 (1963).
- [8] H. Prinzbach, V. Freudenberg, Angew. Chem. 77, 346 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 243 (1965).

Chirale Polysiloxane zur Trennung von optischen Antipoden^[**]

Von Hartmut Frank, Graeme J. Nicholson und Ernst Bayer^[*]

Enzyme und Rezeptoren sind in der Natur für die spezifische Umsetzung und Erkennung von optischen Antipoden verantwortlich. Auch bei synthetischen Arzneimitteln ist meist ein Enantiomer wirksamer als das andere. Proteine können demnach mit Enantiomeren aus den verschiedensten Substanzklassen in selektive Wechselwirkung treten. Wir haben versucht, die Enantiomeraselektivität der Natur auf synthetische Polymere mit Aminosäureresten zu übertragen.

Zum Studium solcher Wechselwirkungen zwischen optisch aktivem Substrat und einem Aminosäure- oder Peptidrest als aktivem Zentrum haben wir polymere Organosiloxane synthetisiert, an die in der letzten Synthesestufe das chirale aktive Zentrum, z. B. ein L-Aminosäurerest, mit Dicyclohexylcarbodiimid gekuppelt wird. Die Einführung dieses Zentrums in einer früheren Synthesestufe hat sich wegen der Racemisierungsgefahr als ungünstig erwiesen. Geeignete Grundgerüste sind Copolymerisate aus Poly[(2-carboxypropyl)methylsiloxan], Octamethylcyclotetrasiloxan und Hexamethyldisiloxan, an deren endständige Carboxylgruppen der Aminosäure- oder Peptidrest als Amid geknüpft wird.

Es ist notwendig, die einzelnen chiralen Zentren durch eine Siloxankette bestimmter Länge zu separieren, um optimale Wechselwirkungen und Viskosität des Polymers zu erzielen.

Die Polymer-Substrat-Wechselwirkung wird durch Gaschromatographie studiert. Bisher gibt es noch keine für die gaschromatographische Enantiomerentrennung breit anwendbare stationäre Phase. Mit den von Gil-Av et al.^[1] für Aminosäuren entwickelten niedermolekularen Phasen lassen sich nicht alle Enantiomerenpaare der natürlichen Aminosäuren trennen.

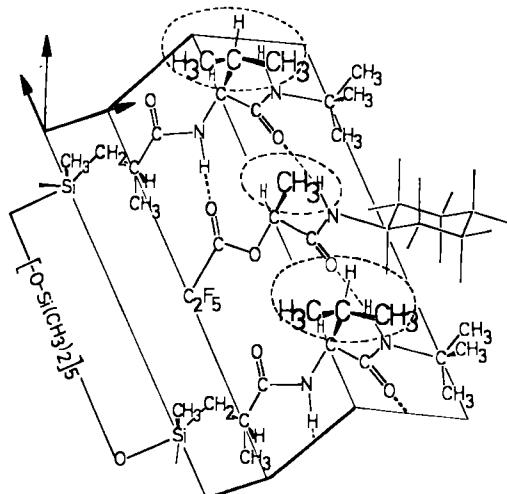
Die neuen Polysiloxane mit kovalent gebundenen Aminosäure- oder Peptidresten können von 70–240°C als stationäre Phasen benutzt werden. Mit ihnen gelingt die direkte Trennung von optischen Antipoden aus den verschiedensten Substanzklassen, z. B. Aminosäuren^[2], Hydroxysäuren, Alkohole, Amine, Biphenyl-Derivate, ohne daß Diastereomere dargestellt werden müßten.

[*] Prof. Dr. E. Bayer, Dr. H. Frank, G. J. Nicholson
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Als chirales Zentrum können D- oder L-Aminosäuren oder deren Peptide an das Organosiloxan gebunden werden. Für Trennungen sehr bewährt hat sich L-Valin-*tert*-butylamid, das mit der Carboxylgruppe des copolymeren Organosiloxans peptidartig verknüpft wird (Schema 1).

Mit dieser von uns als Chirasil-Val^[3] bezeichneten Phase mit 0.86 mmol L-Aminosäure/g Polymer werden nach bekannten Vorschriften^[4] Glaskapillaren belegt. Die Verbindungen werden vor der Gaschromatographie in die flüchtigen N,O-Per(pentafluorpropionyl)-Derivate^[5] überführt und bei den in Abbildung 1 angegebenen Bedingungen chromatographiert. In allen bisher untersuchten Fällen eluiert an einer L-Aminosäurephase das D- vor dem L-Enantiomer.



Schema 1.

Schema 1 gibt die Struktur des diastereomeren Assoziationskomplexes am Beispiel des O-Pentafluorpropionyl-L-milchsäure-cyclohexylamids wieder, das nach dem D-Enantiomer eluiert und dessen Assoziationskomplex mit Chirasil-L-Val stabiler als der Komplex mit dem L-Enantiomer ist. Ähnlich wie bei der Faltblattstruktur von β -Keratin ist in dieser Konformation (Schema 1) die Bildung der maximalen Anzahl von Wasserstoffbrücken möglich. Die raumerfüllenden Isopropyl- bzw. Methylgruppen am asymmetrischen Kohlenstoffatom des „Rezeptors“ bzw. des „Substrats“ und die C-terminalen Alkylamidgruppen lagern sich hierbei schichtweise übereinander und stabilisieren die Struktur durch van-der-Waals-Kräfte. Bei D-Konfiguration des Substrates ist eine derartige Schichtung nicht möglich; die gegenseitige Behinderung der Isopropyl-

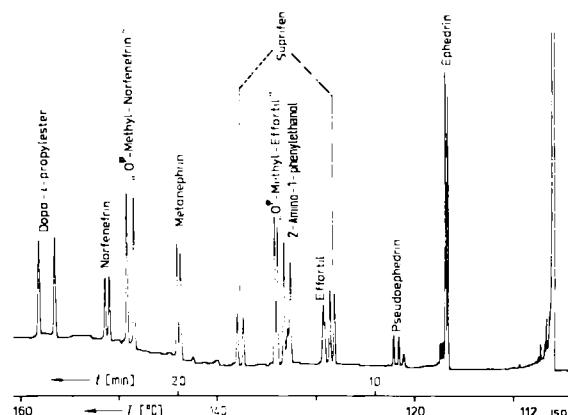


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung der Enantiomerenpaare von Arzneimitteln und Metaboliten als N,O-Per(pentafluorpropionyl)-Derivate an Chirasil-Val. Glaskapillare 20 m × 0.3 mm, Trägergas Wasserstoff 0.3 bar, Einspritzblock- und Detektor-Temperatur 250°C.

und Methylgruppe führt zu einem weniger stabilen Assoziationskomplex und früherer Elution. Am Modell wird auch die Bedeutung der Dimethylsiloxan-Einheiten sichtbar; sie halten die L-Valinamide auf Distanz und verhindern die Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken, die dem Polymer eine quasikristalline Struktur geben würden.

Mit Chirasil-Val sind Analysen zur Bestimmung der Racemisierung natürlicher Aminosäuren, Reinheitskontrollen von Glykolen und Biphenyl-Derivaten sowie Trennungen von enantiomeren biogenen Aminen und Hydroxysäuren durchgeführt worden. Erwartungsgemäß werden die Trennfaktoren der optischen Antipoden mit geringerer Trenntemperatur

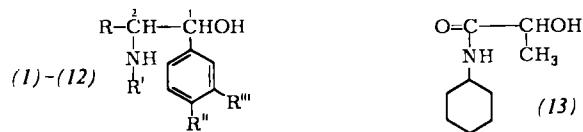


Tabelle 1. Trennfaktoren der *N,O*-Per(pentafluorpropionyl)-Derivate der Antipoden der Verbindungen (1)-(13) an einer Glaskapillare 20 m × 0.3 mm, belegt mit Chirasil-Val.

Verb.	R	R'	R''	R'''	Name	Trennfaktoren $\alpha_{L/D}$ bei 110°C	bei 160°C
(1)	H	C ₂ H ₅	H	OH	Etilefrin (Effortil)	1.014	
(2)	H	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	„O [¶] -Methyl-Effortil“	1.024	
(3)- <i>erythro</i>	CH ₃	CH ₃	H	H	Ephedrin	1.028	
(4)	H	CH ₃	OH	OCH ₃	Metanephrin	1.031	
(5)- <i>erythro</i>	CH ₃	CH ₃	OH	H	p-Hydroxyephedrin (Suprifen)	1.040	
(3)- <i>threo</i>	CH ₃	CH ₃	H	H	Pseudoephedrin	1.050	
(5)- <i>threo</i>	CH ₃	CH ₃	OH	H	p-Hydroxyephedrin (Suprifen)	1.053	
(6)	H	H	H	H	2-Amino-1-phenylethanol	1.059	1.038
(7)	H	CH ₃	OH	H	Synephrin		1.014
(8)	H	H	OH	OH	Noradrenalin		1.018
(9)	H	H	H	OH	Norfenefrin		1.027
(10)	H	H	OCH ₃	OCH ₃	2-Amino-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol		1.032
(11)	H	H	H	OCH ₃	„O [¶] -Methyl-Norfenefrin“		1.042
(12)- <i>erythro</i>	CH ₃	H	H	H	Norephedrin		1.058
(13)[a]					Milchsäurecyclohexylamid	1.102	

[a] Als O-Pentafluorpropionyl-Derivat untersucht.

größer. Abbildung 1 zeigt ein Chromatogramm einiger als Arzneimittel verwendeter Substanzen, die nun einfach und schnell auf Enantiomerenanteile analysiert werden können.

Neben der praktischen analytischen Bedeutung sind aber vor allem die Studien der Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Struktur wesentlich. In Tabelle 1 sind die Trennfaktoren der Enantiomere einiger natürlicher und als Arzneimittel verwendeter 2-Amino-1-phenylethanole angegeben. Folgende Substituenteneffekte sind zu erkennen:

a) Die Trennfaktoren sind kleiner, wenn die Aminogruppe alkyliert ist ($R' = \text{Alkyl}$). Da nach der Derivatisierung kein zur Brückenbildung befähigtes Wasserstoffatom mehr vorhanden ist, kann keine „Drei-Punkt-Anlagerung“^[6] zustandekommen, und ein diastereomerer Assoziationskomplex ist weniger stabil [Norephedrin *erythro*-(12) → Ephedrin *erythro*-(3); Norfenefrin (9) → Etilefrin (1)].

b) Der Ersatz eines Wasserstoffatoms an C-2 durch eine Methylgruppe ($R = \text{CH}_3$) lässt die Unterschiede der Stabilität der Diastereomeren-Komplexe größer werden. Im Fall des „parallelen“ Komplexes liegt die Methylgruppe den Isopropylseitenketten der Valinreste abgewandt, im entgegengesetzten Komplex behindern sich beide so stark, daß eine optimale Annäherung des *N*-Wasserstoffs vom Substrat und der Carbonylgruppe vom Valin nicht möglich ist [(6) → Norephedrin *erythro*-(12); Synephrin (7) → p-Hydroxyephedrin (5)].

c) Der Einfluß einer Substitution am Phenylring ist weniger eindeutig. Eine *m*-Hydroxylgruppe verschlechtert immer die

Trennung der beiden Antipoden. Eine *p*-Hydroxylgruppe begünstigt eine stereospezifische Assoziation der sekundären Amine [Ephedrin *erythro*-(3) → *p*-Hydroxyephedrin (5); (2) → Metanephrin (4)], ist jedoch nachteilig bei primären Aminen. Wahrscheinlich ist im ersten Fall die „Zwei-Punkt-Anlagerung“ durch Beteiligung der Carbonylgruppe des O-Acyrestes durch einen „dritten Punkt“ stabilisiert, was aber bei primären Aminen zur Konkurrenz zweier Assoziationskonformationen führt.

Beim Vergleich der beobachteten Effekte mit den biologischen Wirksamkeiten findet man Analogien. Ähnlich wie im gaschromatographischen System sind die Unterschiede im sympathomimetischen Effekt zwischen D- und L-Form größer, wenn C-2 eine weitere Methylgruppe trägt ($R = \text{CH}_3$). Während bei den Enantiomeren von Noradrenalin der Unterschied in der Dosis/Wirkungs-Kurve nur in der Verschiebung der Konzentration besteht, ist für die entsprechende 2-Methyl-Verbindung Cobefrin (und alle anderen 2-Methyl-Verbindungen)

zusätzlich eine Erniedrigung der maximalen Wirkung des L-Enantiomers gegenüber der des D-Enantiomers zu beobachten^[7]. Wie in der Gaschromatographie, wo die Wechselwirkung der Aminosäurereste mit den sekundären Aminen geringer ist, zeigen diese auch in manchen biologischen Systemen geringere Aktivität als die primären Amine^[8].

Mit solchen polymeren stationären Phasen ist es möglich, einfach und schnell die Wechselwirkung zwischen zwei optisch aktiven Molekülen über einen weiten Temperaturbereich zu studieren. Hiermit rückt auch die gezielte Synthese „maßgeschneiderter“ chiraler Matrices näher, und die Voraussetzungen für die Stereospezifität von Katalysatorsystemen können besser studiert werden. Zugleich sind diese Organosiloxane ein weiteres Beispiel für die Nachahmung von Eigenschaften der Biopolymere durch synthetische Polymere^[9].

Eingegangen am 20. Februar 1978 [Z 944]

[1] E. Gil-Av, B. Feibusch, R. Charles-Digler in A. B. Littlewood: Gas-Chromatography 1966. Institute of Petroleum, London 1967, S. 227; W. König, W. Parr, H. Lichtenstein, E. Bayer, J. Oro, J. Chromatogr. Sci. 8, 177 (1970).

[2] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, J. Chromatogr. Sci. 15, 174 (1977).

[3] Chirasil-Val ist erhältlich von Applied Science Laboratories, P.O. Box 440, College Station, Pennsylvania 16801 (USA).

[4] E. Schulte, Chromatographia 9, 315 (1976); P. van Hout, J. Szafranek, C. D. Pfaffenberger, E. C. Horning, J. Chromatogr. 99, 103 (1974).

[5] E. Ånggård, G. Sedvall, Anal. Chem. 41, 1250 (1969).

[6] U. Beitler, B. Feibusch, J. Chromatogr. 123, 149 (1976).

- [7] P. N. Patil, J. B. LaPridus, D. Campbell, A. Tye, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155, 13 (1967).
[8] P. N. Patil, J. B. LaPridus, A. Tye, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155, 1 (1967).
[9] E. Bayer, *G. Holzbuch. Angew. Chem.* 89, 120 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 117 (1977).

Mineralisierung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen im Sonnenlicht der Troposphäre

Von Siegmar Gäß, Johannes Schmitzer, Hans-Willi Thamm und Friedhelm Korte^[a]

Die Hypothese von Rowland und Molina^[1], wonach Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FKW) die Ozonschicht der Atmosphäre abbauen, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen^[2]. Eine der Annahmen, die der Hypothese zugrundeliegen, ist die unendlich lange troposphärische Lebensdauer der FKW. Sie wird durch neuere experimentelle Befunde in Frage gestellt. So ergaben Untersuchungen von Ausloos et al., daß bei der Bestrahlung von perhalogenierten FKW mit langwelligem UV-Licht ($\lambda > 300 \text{ nm}$) in Gegenwart von Quarzsand und C_2H_6 chlorierte Ethane (Hauptprodukt: $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$) gebildet werden^[3]. Eigene Untersuchungen zum oxidativen Abbau persistenter Chlorkohlenwasserstoffe durch heterogene Photolyse^[4] ließen vermuten, daß auch FKW unter diesen Bedingungen abgebaut werden.

Für die Versuche wählten wir Kieselgel 60 (Fa. Merck) als Adsorbens, da die Siliciumdioxid-Oberfläche als repräsentativ für viele natürliche Stäube und Sande angesehen werden kann^[5] und somit eine Übertragung der Ergebnisse auf atmosphärische Bedingungen qualitativ möglich ist. Messungen zum Adsorptionsverhalten von CCl_2F_2 auf verschiedenen natürlichen Sahara-Sanden (Libya Desert Soil, Algadones Dune Sand) und synthetischen Materialien (Aerosil 200, Kieselgel 60) zeigen nur einen geringen Einfluß der chemischen Zusammensetzung der Probe auf die Belegungsdichte der Oberfläche. Hierbei entspricht die für Kieselgel 60 gemessene Adsorptionsisotherme dem Mittelwert der Isothermen für die beiden natürlichen Stäube^[6].

Sowohl bei der Bestrahlung der an Kieselgel adsorbierten FKW (CCl_2F_2 und CCl_3F) mit UV-Licht einer Hg-Hochdruck-

Tabelle 1. Photochemischer Abbau von CCl_2F_2 und CCl_3F , adsorbiert an Kieselgel [a].

		Mineralisierungsprodukte [%] [e]			
		CO_2	CO	Cl_2	HCl
CCl_2F_2	(Q) [b]	18.0	<1.0	10.6	3.2
	(P) [c]	1.4	<1.0	—	0.8
	(S) [d]	9.1	+	—	5.7
CCl_3F	(Q)	67.6	<1.0	35.2	2.8
	(P)	4.1	<1.0	—	2.2
	(S)	23.4	+	—	9.4

[a] Zu 200 g Kieselgel 60 (Fa. Merck) wurden in den evakuierten Reaktor unter ständiger Durchmischung von Trägermaterial und Gasphase 8 mmol gasförmiger FKW und anschließend bis zum Druckausgleich Sauerstoff eingeleitet.

[b, c] Bestrahlung mit einer Hg-Hochdrucklampe (HPK 125 W, Philips); [b] 48 h durch Quarzglas; [c] 144 h durch Pyrexglas.

[d] In der Zeit vom 7. bis 28. September 1977 wurde 170 h mit natürlichem Sonnenlicht bestrahlt (54 h bedeckt, 31 h bewölkt, 85 h fast wolkenlos).

[e] Die Prozentangaben resultieren aus dem Verhältnis der gemessenen zur theoretisch möglichen Menge; + Produktbildung, — keine Produktbildung.

[*] Prof. Dr. F. Korte, Dr. S. Gäß, Dr. J. Schmitzer, Dr. H.-W. Thamm
Institut für Ökologische Chemie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München
D-8051 Attaching
und
Institut für Chemie der Technischen Universität München
D-8050 Freising-Weihenstephan

lampe als auch bei Einwirkung von natürlichem Sonnenlicht in Bodennähe konnten wir die Bildung von Mineralisierungsprodukten (CO_2 , CO und HCl) nachweisen. Die in Tabelle 1 implizit aufgeführten Abbaugeschwindigkeiten zeigen eine deutliche Abhängigkeit vom Wellenlängenbereich des eingeschalteten UV-Lichts. Im Vergleich zur Bestrahlung durch Pyrexglas (P) wurde bei der Bestrahlung durch Quarzglas (Q) neben einer erhöhten Abbaurate, die möglicherweise auf eine parallel verlaufende homogene Photolyse zurückzuführen ist^[7], die Bildung von Cl_2 beobachtet.

Auch unter Berücksichtigung der im Sonnenlicht (S) gemessenen Werte läßt sich die Größenordnung des Effektes in der Troposphäre nur ungenau abschätzen, so daß dem Bezug auf troposphärische Verweilzeiten einige Unsicherheiten anhaften. Diese röhren in erster Linie von der energetisch stark inhomogenen Oberflächenbeschaffenheit des Adsorbens her, durch die mit abnehmendem FKW-Partialdruck die Adsorptionsenergie zunimmt^[6]. Ein damit verbundener möglicher Einfluß auf die Abbaugeschwindigkeit der FKW muß noch näher untersucht werden. Daher erscheint uns zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Übertragung der Abbaugeschwindigkeit auf troposphärische Bedingungen wegen der Extrapolation über mehrere Größenordnungen (Partialdruck FKW_{Reaktor}: Partialdruck FKW_{Troposphäre} $\approx 10^8$) verfrüht. Als erste orientierende Bewertung dient der Vergleich mit anderen Verbindungsklassen. So konnte gezeigt werden, daß der photooxidative Abbau der FKW im hier beschriebenen Simulierungsmodell deutlich unter dem chlorierter C_2C_3 -Olefine (leicht abbaubar) liegt und mit dem methyl- und chlorsubstituierter Benzole (schwer abbaubar) vergleichbar ist^[4d].

Experimentelles

Die UV-Bestrahlungen wurden in einer geschlossenen rotierenden Reaktortrommel unter Durchmischung des Trägermaterials mit der adsorbierten Phase und der Gasphase durchgeführt^[4b]. Während im Laborversuch die Lichtquelle in einem halbseitig geschlossenen Rohr aus Pyrex- bzw. Quarzglas angeordnet war, das entlang der Drehachse in den Reaktorinnenraum hineinragte, erfolgte die Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht durch die Wandung eines aus Quarzglas gefertigten Reaktors. Nach der Bestrahlung wurde der Reaktor ca. 12 h mit O_2 gespült und der Gasstrom zunächst zur Absorption von CO_2 und Cl_2 durch 0.1 N NaOH geleitet. Der CO-Anteil wurde nach katalytischer Oxidation des Gasstroms^[8] als CO_2 in NaOH abgefangen. HCl wurde durch Röhren von Kieselgel mit wäßrigem NaOH erfaßt. Zur quantitativen Bestimmung der Mineralisierungsprodukte wurde acidometrische (CO und CO_2), iodometrische (Cl_2) und potentiometrische Titration (HCl) benutzt.

Eingegangen am 26. November 1977,
in veränderter Form am 20. Februar 1978 [Z 946]

CAS-Registry-Nummern:

CCl_2F_2 : 75-71-8 / CCl_3F : 75-69-4.

- [1] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature (London)* 249, 810 (1974).
[2] J. P. Jesson, *Angew. Chem.* 89, 507 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 513 (1977); J. Russow, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 25, 507 (1977); H. Harnisch, 5. Int. Symp. „Chemische und toxikologische Aspekte der Umweltqualität“ in Neuherberg, 22. Sept. 1977.
[3] P. Ausloos, R. E. Rebbert, L. C. Glasgow, *J. Res. Nat. Bur. Stand.* 82, 1 (1977).
[4] a) S. Gäß, H. Parlar, S. Nitz, K. Hustert, F. Korte, *Chemosphere* 3, 183 (1974); b) S. Gäß, H. Parlar, F. Korte, *ibid.* 3, 187 (1974); c) S. Gäß, S. Nitz, H. Parlar, F. Korte, *ibid.* 4, 251 (1975); d) S. Gäß, J. Schmitzer, H.-W. Thamm, H. Parlar, F. Korte, *Nature (London)* 270, 331 (1977).
[5] A. W. Castleman, Jr., University of Colorado, Boulder, Col., persönliche Mitteilung.
[6] W. Roth, Hoechst AG, Frankfurt, persönliche Mitteilung.