

ihre besondere Bedeutung liegt u. a. darin, daß sie als Bindeglieder zwischen der Strukturvorstellung der klassischen organischen und der metallorganischen Chemie angesehen werden können<sup>[4]</sup>.

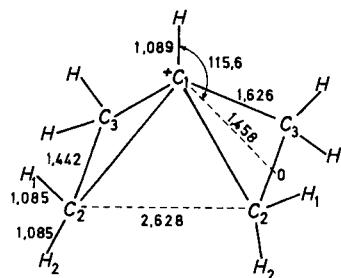


Abb. 3. Geometrie von (7) nach STO-3G: Symmetrie  $C_{2v}$ ;  $\angle H_1C_2O = 119.9^\circ$ ,  $\angle H_2C_2O = 119.7^\circ$ ,  $\angle H_1C_2O_C_1 = 260.9^\circ$ ,  $\angle H_2C_2O_C_1 = 105.4^\circ$ .

ab-initio-Rechnungen liefern für (7) ebenfalls ein Energienminimum; dieses liegt – wie auch nach den MINDO/3-Rechnungen – höher als das für das klassische Cyclopentylkation (1) erhaltene, und zwar um 45.4 kcal·mol<sup>-1</sup> (Basisatz STO-3G; berechnete Geometrie: Abb. 3) oder 30.8 kcal·mol<sup>-1</sup> (4-31G/STO-3G).

Eingegangen am 1. April 1980 [Z 488]

- [1] a) G. A. Olah, J. Lukas, J. Am. Chem. Soc. 90, 933 (1968); G. A. Olah, A. M. White, ibid. 91, 3954 (1969); b) M. S. Shaw, R. Westwood, D. H. Williams, J. Chem. Soc. B 1970, 1773; c) Übersicht zu entarteten Carbokation-Umlagerungen: R. E. Leone, J. C. Barborak, P. von R. Schleyer in G. A. Olah, P. von R. Schleyer: Carbonium Ions. Vol. 4. Wiley, New York 1973, Kap. 33, S. 1873.
- [2] Zur Methode: J. H. Beynon, R. G. Cooks, J. W. Amy, W. E. Baitinger, T. Y. Ridley, Anal. Chem. 45, 1023A (1973); U. P. Schlunegger, Angew. Chem. 87, 731 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 679 (1975); K. Levesen, H. Schwarz, ibid. 88, 589 (1976) bzw. 15, 509 (1976).
- [3] K. B. Tomer, J. Turk, R. H. Shapiro, Org. Mass Spectrom. 6, 235 (1972); B. J. Stapleton, R. D. Bowen, D. H. Williams, Tetrahedron 34, 259 (1978).
- [4] Zu pyramidalen Carbokationen dieses Strukturtyps siehe: H. Hogeweij, P. W. Kwant, Acc. Chem. Res. 8, 413 (1975); C. W. Jefford, J. Mareda, J. C. Perlberger, U. Burger, J. Am. Chem. Soc. 101, 1370 (1979); G. A. Olah, G. K. S. Prakash, G. Liang, P. W. Westerman, K. Kunde, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, ibid., im Druck; C. W. Jefford, V. de los Heros, Tetrahedron Lett. 1980, 913.
- [5] Mit dem Prozeß (7) → (8) + C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> ist strukturell verwandt die H<sub>2</sub>-Abspaltung aus C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>. Hierbei wird ein Übergangszustand durchlaufen, der ebenfalls durch ein partiell geöffnetes Cyclopropylkation charakterisiert ist, das aber durch ein H<sub>2</sub>-Molekül „solvatisiert“ wird. Details hierzu und auch zu den MINDO/3-Rechnungen siehe: H. Schwarz, W. Franke, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer, Tetrahedron 35, 1969 (1979).
- [6] Nach Baldwins Regeln wäre der Prozeß (3)<sup>+</sup> → (6) + Br<sup>-</sup> gegenüber der Alternative (3)<sup>+</sup> → (1) + Br<sup>-</sup> favorisiert: J. E. Baldwin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 734.

## Flüssigkeits-Chromatographie von Enantiomeren: Bestimmung der Enantiomerenreinheit trotz intensiver Peak-Überlappung<sup>[\*\*]</sup>

Von Albrecht Manschreck, Mladen Mintas, Georg Becher  
und Georgine Stühler<sup>[†]</sup>

Für die Bestimmung der Enantiomerenreinheit *P* eines chiralen Substrats sind mehrere Methoden bekannt<sup>[2]</sup>, von denen jedoch keine universell ist.

[†] Prof. Dr. A. Manschreck, Dr. M. Mintas, Dr. G. Becher, G. Stühler  
Institut für Chemie der Universität  
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg

[\*\*] Flüssigkeits-Chromatographie an Triacetylcellulose, 3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Für (±)-(1) und (−)-(1) danken wir Prof. Dr. K. H. Büchel und Dr. G. Jäger, Bayer AG, Leverkusen. Prof. Dr. A. Tallec, Rennes (Frankreich), danken wir für (3) sowie für Diskussionsbeiträge, Dr. M. Holik und Dipl.-Phys. R. Küspert für nützliche Hinweise. Als 1. bzw. 2. Mitteilung gelten [1a] bzw. [1b].

Unter den chromatographischen Methoden ist die Umwandlung der Enantiomere in Diastereomere und deren Analyse an einem achiralen Sorbens am meisten erprobt. Dieses Vorgehen setzt voraus, daß bei der Umwandlung keine Racemisierung eintritt und daß die Enantiomerenreinheit des Reagens bekannt ist<sup>[2]</sup>. Die Chromatographie an optisch aktiven stationären Phasen benötigt keinen Standard für *P* und ist deshalb eine der wenigen absoluten<sup>[2]</sup> Methoden. Durch Gas-Chromatographie an derartigen Phasen sind in vielen Fällen Basislinien-Trennungen von Enantiomeren gelungen; hierbei ermöglichen die Peak-Flächen die direkte Berechnung von *P*. Allerdings benötigt die Gas-Chromatographie meistens erhöhte Temperaturen. Die Flüssigkeits-Chromatographie (LC) läßt sich dagegen bei Raumtemperatur durchführen, so daß die Geschwindigkeit möglicher Zersetzung und Racemisierungen herabgesetzt ist. Dieses Verfahren wurde jedoch für *P*-Bestimmungen nicht oft verwendet, weil Enantiomere häufig überlappten Peaks ergeben<sup>[1a, 3]</sup>. Die Zerlegung der überlappten experimentellen Chromatogramme kann zu unzutreffenden Peak-Flächen führen. Aus diesen Gründen würde eine Methode, die trotz Peak-Überlappung oder gar -Verschmelzung (Abb. 1a) anwendbar ist, die analytischen Möglichkeiten erweitern.

$$P = \frac{\epsilon b \int \alpha dv}{[\alpha] l \int A dv} = \frac{\int \alpha dv}{C_+ \int A dv} \quad (1)$$

In Gl. (1)<sup>[4]</sup> ist *v* das jeweilige Eluat-Volumen,  $\alpha(v)$  der Drehwinkel und *A*(*v*) die Extinktion (siehe z. B. Abb. 1). Der Faktor<sup>[4]</sup>  $C_+ = \alpha_+/A_+$  verknüpft Drehwinkel und Extinktion des überwiegenden, rechtsdrehenden Enantiomers. Erscheint dieses bei höherem *v*, so kann das Eluat im Bereich  $\Delta v$  in Abbildung 1 *keine nennenswerte Menge des benachteiligten Enantiomers enthalten*.

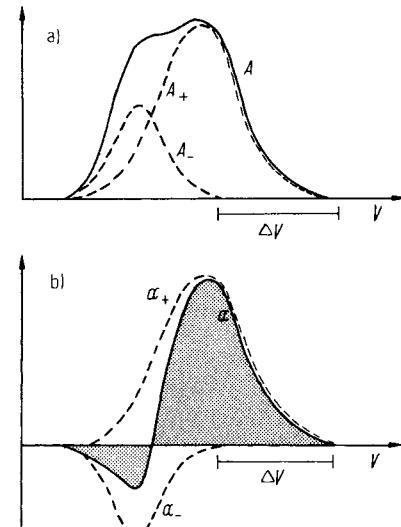


Abb. 1. Schematische Chromatogramme a)  $A(v)$  und b)  $\alpha(v)$  für eine Enantiomerenmischung, in der das rechtsdrehende Enantiomer überwiegt, nach Durchgang durch ein optisch aktives Sorbens. *v*: jeweiliges Eluat-Volumen;  $\Delta v$ : *v*-Bereich, in dem das Eluat keine nennenswerte Menge des benachteiligten Enantiomers enthält; *A*: Extinktion des Eluats;  $A_+$  und  $A_-$ : Extinktionen der Enantiomere ( $A_+ + A_- = A$ );  $\alpha$ : Drehwinkel des Eluats;  $\alpha_+$  und  $\alpha_-$ : Drehwinkel der Enantiomere ( $\alpha_+ + \alpha_- = \alpha$ ). Die Ableitung [4] von Gl. (1) hängt nicht von der hier gewählten speziellen Kurvenform (z. B. der Symmetrie) der beiden Komponenten (----) ab.

In diesem Bereich ist also  $\alpha$  gleich  $\alpha_+$  und *A* gleich  $A_+$ , d. h.  $\alpha_+/A_+ = C_+$  kann durch Auftragung von  $\alpha$  gegen *A* (vgl. Abb. 2b) und Entnahme der Steigung bei hohem *v* gemessen werden.  $\int \alpha dv$  besteht aus einer positiven und einer negativen Fläche und ist wie  $\int A dv$  aus demselben Experiment zu-

gänglich, z. B. durch Zerschneiden des Chromatogramms und Wägen von Teilen. In einem ersten Test ergab die Chromatographie (Abb. 2) von (+)-1-Phenylethanol ( $P=52\%$ , aus dem spezifischen Drehvermögen berechnet) mit Gl. (1) einen  $P$ -Wert von 54%.

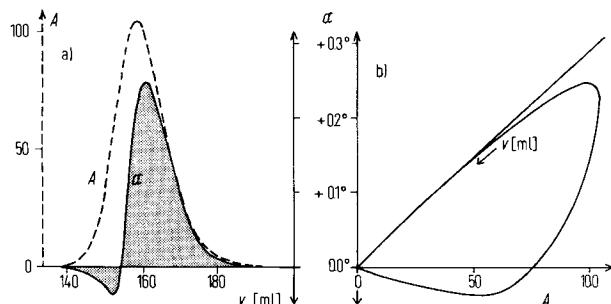


Abb. 2. a)  $A(v)$ - und  $\alpha(v)$ -Chromatogramme und b)  $\alpha(A)$ -Diagramm von (+)-1-Phenylethanol ( $P=52\%$ ) in Ethanol/Wasser (96:4) nach Durchgang (Flußgeschwindigkeit 3.1 ml/min) durch eine Triacetylcellulose-Säule.  $v$ : Jeweiliges Eluat-Volumen (Einspritzung bei  $v=0$ );  $A$ : Extinktion bei 254 nm, gemessen in „Einheiten“, d. h. mV;  $\alpha$ : Drehwinkel bei 365 nm. Die Gerade in b) hat die Steigung  $C_+ = 0.0031^\circ/\text{Einheit}$ . Wir verwendeten mikrokristalline, gequollene Triacetylcellulose [1, 3b, 5] (Teilchengdurchmesser 0.03 bis 0.06 mm, Säule 30 cm  $\times$  2.5 cm;  $T=22^\circ\text{C}$ ;  $p \approx 11$  bar). Das Eluat wurde durch eine Zelle (Lichtweg 2.0 mm, Volumen 0.08 ml) der Photometer-Doppelküvette, dann durch die Polarimeterküvette (Lichtweg 100 mm, Volumen 1 ml; nicht optimiert) und zurück durch das Photometer geleitet, um die Gleichzeitigkeit der Detektion zu simulieren, was für die  $C_+$ - (oder  $C_-$ )-Messung wichtig zu sein scheint. Ein x/y-Schreiber wurde für die  $\alpha(A)$ -Diagramme verwendet, ein Zweikanal-Schreiber für  $\alpha(v)$  und  $A(v)$ .

Unser Verfahren wurde überprüft an 25mg-Proben<sup>[6]</sup> von (−)-(I) (Tabelle 1), deren  $P$ -Werte bekannt waren (Experimentelles siehe Legende zu Abb. 2; Flussgeschwindigkeit 2.1 ml/min). Die 67.9%-Probe ergab Diagramme, die Abbildung 2 sehr ähnlich waren. Bei allen Messungen wurde im linearen  $\alpha(A)$ -Bereich  $C_- = 0.0045$  bis  $0.0051^\circ/\text{Einheit}$  gefunden. Die Übereinstimmung (Tabelle 1) zwischen den Ausgangs- $P$ -Werten und den aus Gl. (1) erhaltenen ist befriedigend. Die Fehler können erst bestimmt werden, wenn weitere Ergebnisse vorliegen. Eine zusätzliche Stütze für unsere Methode fanden wir an Proben<sup>[5]</sup> von (+)- und (−)-trans-1,2-Diphenylcyclopropan. Anwendung von Gl. (1) führte zu  $P=86\%$  bzw. 100%. Da die Überlappung der beiden Peaks gering ist, müssen die Flächen unter der  $\alpha(v)$ -Kurve gute Näherungen für die relativen Konzentrationen sein. Wie erwartet, stimmen die Befunde ( $P=84\%$  und 100%) nahezu mit den obigen Resultaten überein<sup>[5]</sup>.

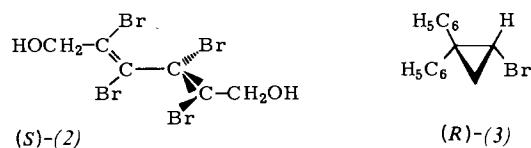
Tabelle 1. Enantiomerenreinheit  $P$  von (−)-(I)-Proben.

	$P [\%]$ [a]	$P [\%]$ [b]
	4.9	6
(R)-(−)-(I)	10.1	10
	48.9	49
	67.9	68
	88.3	87

[a] Eingewogene Mengen von (±)-(I), Triadimeson (Bayleton®, Bayer AG), und einer Probe von (−)-(I) wurden gemischt. Für die letzteren Probe war  $P=99.8\%$  kalorimetrisch [7] von Dr. H. Doerr, Bayer AG, Leverkusen, gemessen worden. Der Fehler der obigen Ausgangs- $P$ -Werte wurde zu  $\pm 0.2\%$  abgeschätzt.  
[b] Für diese Mischungen wurde  $P$  aus Gl. (1) bestimmt (siehe Text).

Als erste Anwendung haben wir eine durch LC an Triacetylcellulose erhaltene Probe ( $[\alpha]_{589}^{20} = -29^\circ$ , 2.48 mg/ml, Aceton;  $F_p = 99-100^\circ\text{C}$ ) von (−)-(2) analysiert, um das unbekannte spezifische Drehvermögen des reinen Enantiomers zu erhalten. Ähnlich wie Abbildung 2 und die Diagramme von (−)-(I) zeigte die  $A(v)$ -Kurve kein Anzeichen einer

Aufspaltung, d. h. die beiden Peaks waren verschmolzen. Anwendung von Gl. (1) auf eine 35mg-Probe<sup>[6]</sup> ergab  $P=29\%$ , d. h.  $[\alpha]_{589}^{20} = -100^\circ$  für reines (−)-(2). Aus diesem Befund konnte nun mehr die unbekannte Enantiomerenreinheit von früher dargestelltem<sup>[8]</sup> (−)-(2) (über Kristallisation von Diastereomeren) zu 14% berechnet werden.



Als Anwendung unseres Verfahrens auf eine enantioselektive Synthese untersuchten wir 6 mg<sup>[6]</sup> (−)-(3) ( $[\alpha]_{365}^{31} = -584^\circ$ , 1.07 mg/ml, Ethanol), die ebenfalls durch LC an Triacetylcellulose gewonnen waren. Wir fanden  $P=71\%$ , d. h.  $[\alpha]_{365}^{31} = -826^\circ$  für reines (−)-(R)-(3), woraus sich die unbekannten optischen Ausbeuten kathodisch (in Gegenwart von Alkaloiden) erhaltenen (+)- und (−)-(3)-Proben<sup>[9]</sup> berechnen lassen.

Die hier beschriebene  $P$ -Bestimmung hängt weder von der Symmetrie noch von gleicher Halbwertsbreite der Peaks ab. Sie setzt jedoch ein gewisses Ausmaß an Trennung durch das Sorbens, d. h. die Erzeugung einer  $\alpha(v)$ -Kurve, voraus, wobei jedoch kein aufgespaltenes  $A(v)$ -Chromatogramm nötig ist. Unsere Methode lässt sich voraussichtlich durch Vermeidung der Flächenermittlung verbessern. Gl. (7)<sup>[4]</sup> legt die Berechnung von  $[\alpha]$ , dem spezifischen Drehvermögen des reinen Enantiomers, aus einer  $C_+$ - (oder  $C_-$ )-Messung nahe, wofür ausschließlich das Racemat benötigt würde. Ein erster Versuch zeigte, daß dieser Vorschlag realistisch ist.

Eingegangen am 18. September 1979,  
in geänderter Fassung am 3. April 1980 [Z 471]

[1] a) H. Häkli, M. Mintas, A. Mannschreck, Chem. Ber. 112, 2028 (1979); b) K. R. Lindner, A. Mannschreck, J. Chromatogr., im Druck.

[2] Übersicht: M. Raban, K. Mislow, Top. Stereochem. 2, 199 (1967).

[3] a) Siehe z. B. F. Mikš, G. Boshart, J. Chromatogr. 149, 455 (1978), und frühere Arbeiten; I. S. Krull, Adv. Chromatogr. 16, 175 (1978); b) G. Hesse, R. Hagel, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 996, und frühere Arbeiten.

[4] Enthält die Mischung  $n_+$  und  $n_-$  mol der Enantiomere ( $n_+ > n_-$ ), so gilt  
[2]

$$P = (n_+ - n_-)/(n_+ + n_-) = \int (c_+ - c_-) dv / \int (c_+ + c_-) dv \quad (2)$$

wobei  $n_+$  und  $n_-$  durch  $\int c_+ dv$  und  $\int c_- dv$  ersetzt werden, d. h. die eingespritzten  $n_+$  mol werden im Eluat-Volumen  $v$  verteilt (jeweilige Konzentration  $c_+$ ). Die Extinktionen  $A_+$  und  $A_-$  (Abb. 1a) werden durch das Beersche Gesetz, die Drehwinkel  $\alpha_+$  und  $\alpha_-$  (Abb. 1b) durch das Biotsche Gesetz ausgedrückt:

$$\epsilon b c_+ = A_+ \quad (3)$$

$$\epsilon b c_- = A_- \quad (4)$$

$$\epsilon b(c_+ + c_-) = A_+ + A_- = A \quad (5)$$

$$+ [\alpha] l c_+ = \alpha_+ \quad (6)$$

$$- [\alpha] l c_- = \alpha_- \quad (6)$$

$$[\alpha](c_+ - c_-) = \alpha_+ + \alpha_- = \alpha \quad (6)$$

$A(v)$  und  $\alpha(v)$  repräsentieren Chromatogramme (z. B. Abb. 1) des Durchgangs durch ein optisch aktives Sorbens, wobei die Enantiomere nur in einem gewissen Ausmaß getrennt wurden, d. h. ihre Peaks überlappen oder verschmolzen. Mit Gl. (4) und (6) lässt sich Gl. (2) in Gl. (1) umwandeln; es gilt

$$C_+ \equiv [\alpha] l \epsilon^{-1} b^{-1} \quad (7)$$

Beachtung von Gl. (3) und (5) ergibt

$$C_+ = \alpha_+ / A_+.$$

[5] M. Mintas, A. Mannschreck, M. P. Schneider, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 602.

[6] Die erhaltenen Diagramme zeigen, daß niedrigere Substanzmengen (ungefähr die Hälfte der verwendeten) eine ähnliche Genauigkeit ergeben hätten.

[7] S. Wilen, A. Collet, J. Jacques, Tetrahedron 33, 2725 (1977), und frühere Arbeiten; R. Luckenbach, L. Horner, Thermochim. Acta 11, 216 (1975).

[8] M. Rösner, G. Köbrich, Angew. Chem. 86, 775 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 741 (1974).

[9] R. Hazard, S. Jaouannet, A. Tallec, Tetrahedron Lett. 1979, 1105, und unveröffentlichte Ergebnisse.