

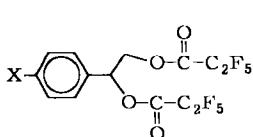
Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

Derivatisierungsfreie Enantiomerentrennung von Hydroxy- und Carbonylverbindungen durch Gaschromatographie an Chirasil-Val**

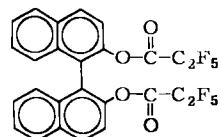
Von Bernhard Koppenhoefer*, Hans Allmendinger und Graeme Nicholson

Neue Methoden zur chemischen oder biotechnologischen Synthese chiraler Wirkstoffe^[1] ergeben sehr hohe Enantiomerenüberschüsse (*ee*), die sich nur durch empfindliche, direkte Verfahren exakt bestimmen lassen. Gaschromatographie an chiralen stationären Phasen^[2] wie Chirasil-Val^[3] ist die Methode der Wahl, sofern die Substanzen ausreichende Flüchtigkeit und günstige chromatographische Eigenschaften (Retentionszeit, Trennfaktor α , Peakform) aufweisen.

Polare Verbindungen werden in der Regel derivatisiert, um die Analysenzzeit zu verkürzen und „Peaktailing“ zu vermeiden. Acylierung von Hydroxyverbindungen^[4] führt zu kleinen Trennfaktoren, da die Wasserstoffbrückenbindung mit der stationären Phase geschwächt wird. Eine vollständige Trennung an Chirasil-Val wird erst beobachtet, wenn mindestens zwei Estercarbonylgruppen zugegen sind; aromatische π -Systeme erleichtern die Trennung. Arylethandiole, die durch Reduktion mit Bäckerhefe in hoher Enantiomerenausbeute gebildet werden (*ee* = 99.4%)^[5] und das atropisomere chirale Reagens^[1e] 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl werden als Diperfluorpropionate **1** bzw. **2** chromatographiert^[6]. (Bei den Formeln sind in Klammern die Trennfaktoren α , die Säulentemperatur und das stärker retardierte Enantiomer angegeben; in einigen Fällen ist die absolute Konfiguration jedoch nicht bekannt.) Cyclische Carbonate aus Diolen und Phosgen haben nur eine Carbonylgruppe und sind deshalb nur unter sorgfältig optimierten Bedingungen zu trennen^[7].



1a, X = H (1.043, 80 °C, R)
1b, X = F (1.050, 80 °C, R)
1c, X = Cl (1.050, 80 °C, R)
1d, X = Br (1.050, 80 °C, R)



2 (1.038, 180 °C, R)

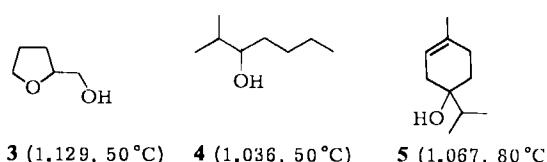
[*] Dr. B. Koppenhoefer, Dipl.-Chem. H. Allmendinger, G. Nicholson

Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1

[**] Wir danken Prof. Dr. W. Francke, Hamburg, und Dr. D. A. Schooley,
Palo-Alto, CA, USA, für Referenzsubstanzen.

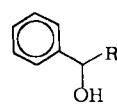
Auch die Derivatisierung von Hydroxygruppen mit stickstoffhaltigen Reagentien hat Nachteile: Zwar werden die Trennfaktoren durch N–H-Donorfunktionen erhöht, aber die Flüchtigkeit wird erheblich reduziert. Die Überführung in Urethane^[8] birgt die Gefahr von Nebenreaktionen und Racemisierung (z. B. bei Mandelsäure), bei oft unbefriedigendem Umsatz.

Durch Verwendung gut deaktivierter Glaskapillaren (z. B. mit Diphenyltetramethyldisilazan) kann bei zahlreichen Verbindungsklassen auf die Funktionalisierung der Hydroxygruppe verzichtet werden, da das durch Adsorption an der Säulenwand hervorgerufene Peaktailing weitgehend unterdrückt wird. So lassen sich enantiomere Alkohole^[9] nun auch an Amidphasen ohne Derivatisierung trennen. Die Methode ist auf primäre (**3**), sekundäre (**4**) und tertiäre (**5**) Alkohole anwendbar. Die überraschende Trennung von **4** demonstriert, daß bereits eine starke *Einpunktattraktion* (z. B. Wasserstoffbrücke vom Typ O–H · · · O=C) zu einer ausreichenden Diskriminierung der Enantiomere führen kann, denn **4** enthält weder ein Heteroatom wie **3** noch ein π -System wie **5**.

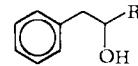


3 (1.129, 50 °C) **4** (1.036, 50 °C) **5** (1.067, 80 °C)

Aus diesem Befund kann ein Modell des Trennmechanismus abgeleitet werden. In der Dünnfilmkapillare (Filmdicke ca. 0.1 μm) liegen etwa 10^2 chirale Polymerketten (Selektoren der Größenordnung 1 nm) übereinander. Es existiert also eine flüssige stationäre Phase, die das Substrat (Selektand) *allseitig* umgibt. Beim raschen, reversiblen Einschluß der enantiomeren Selektanden aus der Gasphase in die (vorhandenen oder durch Konformationsänderung gebildeten) chiralen Hohlräume der kondensierten Phase wird die Entropie auf Kosten der (günstigen) Enthalpie vermindert^[6]. Da zudem über sämtliche Orientierungen der Selektanden in den Hohlräumen wechselnder Gestalt gemittelt wird, resultieren meistens nur geringe Differenzen der freien Wechselwirkungenthalpien der Enantiomere ($-\Delta\Delta G_{333} = 0.1 \text{ kJ/mol}$ für **4**). Die Beweglichkeit wird aber durch eine Wasserstoffbrücke bereits ausreichend eingeschränkt, denn auch bei Rotation um diese Bindungsachse unterscheiden sich die Enantiomere von **4** stets in der Summe der vielfältigen van-der-Waals-Wechselwirkungen (attraktiv und repulsiv) mit den Begrenzungen der virtuellen chiralen Hohlräume. Gerade ein solch unspezifischer Mechanismus ermöglicht – in Verbindung mit der hohen Trennschärfe der verwendeten Kapillarsäulen (10^5 theoretische Böden) – die Basislinientrennung von so vielen verschiedenen Enantiomerenpaaren auf derselben stationären Phase. 1-Menthens-4-ol **5** wurde im Pheromonbouquet von Borkenkäfern nachgewiesen^[10].



6a, R = Me (1.034, 50 °C, R) **7a**, R = Et (1.034, 50 °C, R)
6b, R = Et (1.040, 50 °C, R) **7b**, R = iPr (1.061, 70 °C, S)
6c, R = iPr (1.051, 50 °C, R) **7c**, R = tBu (1.130, 70 °C, S)
6d, R = tBu (1.074, 50 °C, R)



Die Enantiomere der phenylsubstituierten Alkohole **6** und **7** wurden durch asymmetrische Synthese^[1e] aus den entsprechenden Ketonen erhalten. Wir haben die absolute Konfiguration außerdem durch Reduktion mit Bäckerhefe zugeordnet. Mit der Größe der Alkylgruppe in **6** nimmt die Bevorzugung der *R*-Enantiomere durch die stationäre Phase (siehe auch Abb. 1) zu. Die homologen Benzylde-

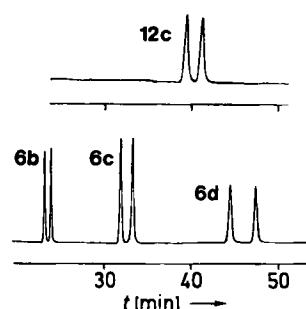
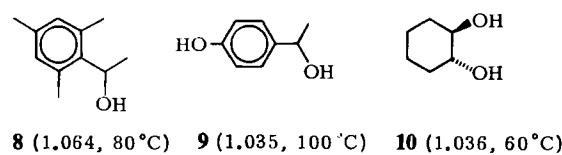
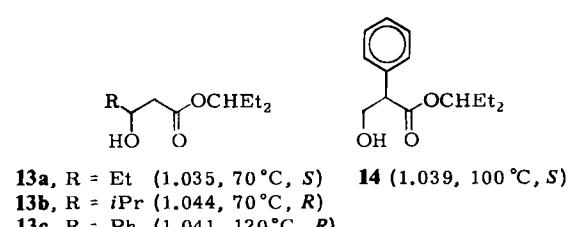
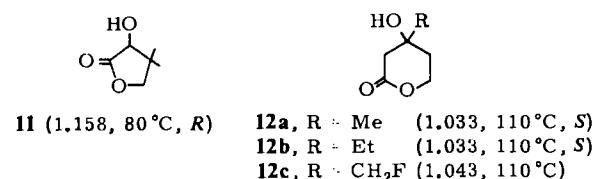


Abb. 1. Derivatisierungsfreie Enantiomerentrennung von Hydroxyverbindungen an Chirasil-Val, Trägergas 0.6 Bar H₂, Duranglaskapillare 37 m × 0.25 mm, theoretische Bodenzahl 1.3 · 10⁵. Oben: Suizidsubstrat **12c**, 110°C isotherm; unten: zunehmende Trennfaktoren bei den Phenylalkanolen **6b**–**6d**, 60°C isotherm.

vate **7** zeigen den gleichen Trend (in beiden Reihen wird der *L*-konfigurierte Alkohol später eluiert^[1f]). Die mittlere relative Retentionszeit von **7c** beträgt bei 110°C nur 0.09, bezogen auf das entsprechende Isopropylurethan^[12].



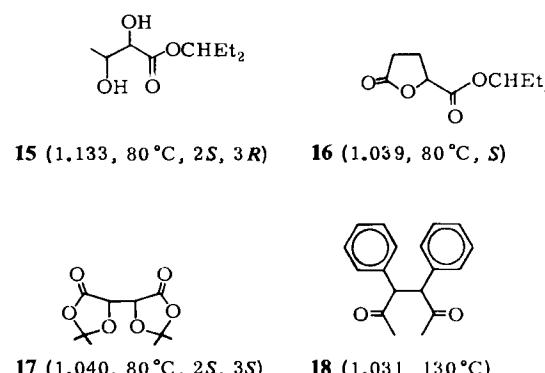
Auch für das Mesitylderivat **8** (behinderte Rotation) ist der Trennfaktor α erstaunlich hoch. Ähnlich wie **6a** verhalten sich die entsprechenden Naphthyl- und Anthrylderivate. Selbst Dihydroxyverbindungen, z. B. das Phenol **9** oder *trans*-1,2-Cyclohexandiol **10**, können getrennt werden. Das Gleiche gilt auch für Lactone mit einer Hydroxygruppe, z. B. Pantolacton **11** oder Mevalonolacton **12a**. **12a** und **12b** sind Schlüsselbausteine bei der Biosynthese von Juvenilhormonen in Insekten. Die Fluorverbindung **12c** (siehe Abb. 1) wurde als Suizidsubstrat zur Inhibie-



lung der Hormonproduktion von Schädlingen (z. B. *Manduca sexta*) eingesetzt^[13]; dies ist eine interessante Alternative zur biologischen Schädlingsbekämpfung mit Pheromonen.

Offenkettige Hydroxsäuren erfordern nur noch die racemisierungsfreie^[14] Veresterung der Carboxygruppe. Wie bei 2-Hydroxsäuren^[14] erweist sich auch bei 3-Hydroxsäuren 3-Pentanol als günstigste Alkoholkomponente im Hinblick auf Trennfaktor, Flüchtigkeit und Polarität der Derivate. Die Trennfaktoren α nehmen mit der Größe der Hauptkette zu. Im Gegensatz zu den 2-Hydroxsäureestern geht aber das *L*-Enantiomer (z. B. **S**-**13a** oder **R**-**13b**^[11]) in der Regel die stärkere Wechselwirkung mit *L*-Chirasil-Val ein. Die Tropasäure, eine 3-Hydroxsäure mit Asymmetriezentrum an C-2 (vgl. **14**), ist die chirale Komponente der Alkaloide Atropin und Hyoscyamin.

Polyfunktionelle Hydroxycarbonsäuren wie *threo*-2,3-Dihydroxybutansäure oder 2-Hydroxyglutarsäurelacton werden als 3-Pentylester **15** bzw. **16** getrennt; die präparativ wertvollen Enantiomere der Weinsäure werden am günstigsten über das Bisacetonid **17** getrennt. Selbst Diketone lassen sich, wie früh gezeigt wurde^[6], ohne Derivatbildung vollständig in die Enantiomere trennen. Aufgrund theoretischer Überlegungen wurde 3,4-Diphenyl-2,5-hexandion **18** mit C2-Symmetrie ausgewählt.



Der Anwendungsbereich von Peptidphasen überlappt damit teilweise mit der Komplexierungsgaschromatographie^[9], die oft ohne Alternative bei Verbindungen mit geringerer Polarität, z. B. bei Pheromonen mit Spiroketalstruktur^[15], ist. Demgegenüber bewährt sich die thermisch stabile polymere Phase Chirasil-Val auch bei vielen polaren, schwerflüchtigen Verbindungen.

Eingegangen am 14. August,
in veränderter Fassung am 18. September 1984 [Z 966]

- [1] a) J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York 1983 ff; b) Biotechnology, *Science* 219 (1983) 609–746; c) T. H. Maugh, *ibid.* 221 (1983) 351; d) H. S. Mosher, J. D. Morrison, *ibid.* 221 (1983) 1013; e) R. Noyori, I. Tomono, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3129.
- [2] V. Schurig, *Angew. Chem.* 96 (1984) 733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 747.
- [3] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363; E. Bayer, *Z. Naturforsch. B* 38 (1983) 1281.
- [4] a) N. Öi, R. Takai, H. Kitahara, *J. Chromatogr.* 256 (1983) 154; b) W. A. König, I. Benecke, *ibid.* 269 (1983) 19.
- [5] B. Koppenhoefer, W. Winter, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 1986.
- [6] B. Koppenhoefer, Dissertation, Universität Tübingen 1980.
- [7] W. A. König, E. Steinbach, K. Ernst, *Angew. Chem.* 96 (1984) 516; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 527.
- [8] W. A. König, W. Francke, I. Benecke, *J. Chromatogr.* 239 (1982) 227.
- [9] V. Schurig, R. Weber, *Angew. Chem.* 95 (1983) 797; *Angew. Chem. Int. Engl.* 22 (1983) 772; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 1130.
- [10] W. Francke, P. Sauerwein, J. P. Vité, D. Klimentek, *Naturwissenschaften* 67 (1980) 147.

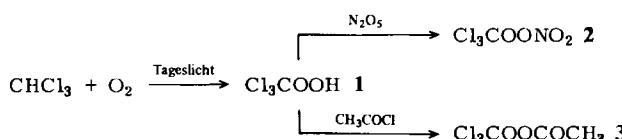
- [11] Die CIP-Nomenklatur ist zur Beschreibung des uniformen Elutionsverhaltens der Alkohole 6 und 7 wenig hilfreich; aufgrund der Prioritätsfolge Ethyl < Benzyl < Isopropyl wird der Deskriptor der Absolutkonfiguration innerhalb der homologen Reihe vertauscht. Die D/L-Nomenklatur eignet sich besser zur Beschreibung des Sachverhalts, daß im stärker retardierten Enantiomer die Substituenten Phenyl (Benzyl), Alkyl und H stets im Uhrzeigersinn angeordnet sind, wenn man aus der Richtung der OH-Gruppe blickt (bezogen auf L-Chirasil-Val).
- [12] Umsetzung von 1 mg 7c mit 100 µL Isopropylisocyanat in 200 µL Dichlormethan (1 h, 110 °C); Umsatz nur 40%.
- [13] G. B. Quistad, D. C. Cerf, D. A. Schooley, G. B. Staal, *Nature (London)* 289 (1981) 176.
- [14] B. Koppenhoefer, H. Allmendinger, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 260 (1983) 63.
- [15] B. Koppenhoefer, K. Hintzer, R. Weber, V. Schurig, *Angew. Chem. 92* (1980) 473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 471.

Zur Photooxidation von Chloroform: Isolierung und Charakterisierung von Trichlormethylhydroperoxid

Von Siegmar Gäß* und Walter V. Turner

Eine Reihe sorgfältiger Untersuchungen seit Beginn dieses Jahrhunderts hat gezeigt, daß bei der Photooxidation von Chloroform ein Peroxid gebildet wird. Das als Cl_3COOH 1 formulierte Peroxid ist stabil genug, um sich in Chloroform bei Raumtemperatur über mehrere Monate anzureichern; dennoch waren alle Versuche, die Substanz durch Abdestillieren des Chloroforms zu isolieren, erfolglos^[1].

Wir fanden nun, daß beim Eindampfen von photooxidiertem Chloroform im Vakuum bei 0°C ein öliges Peroxid zurückbleibt^[2], das anhand der analytischen Daten und chemischen Eigenschaften als Trichlormethylhydroperoxid 1 identifiziert wurde [^{13}C -NMR (CDCl_3 , 20 MHz): $\delta = 116.4$; ^1H -NMR (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta = 9.9$, breit; IR (CCl_4): starke Banden bei $\nu = 3500, 1370, 1025, 900 \text{ cm}^{-1}$]. Die iodometrische Titration des ölichen Rückstandes in Eisessig ergab ca. 90% des für 1 berechneten Peroxidgehaltes. Das kryoskopisch (Benzol) ermittelte Molekulargewicht war etwas zu hoch (ber. 151.3; gef. 160).



In Chloroform reagiert 1 mit N_2O_5 bei -25°C in Gegenwart von NaHCO_3 zu 2 [^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 116.1$; IR (CCl_4): starke Banden bei $\nu = 1750, 1300 \text{ cm}^{-1}$]. Die ^{13}C -NMR-Signale von 1 und 2 liegen zwar eng zusammen, werden jedoch in einer Mischung beider Substanzen getrennt.

Durch Behandeln von 1 mit Acetylchlorid entsteht der Perester 3^[4] [^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 164.9, 114.6, 16.8$; ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.21$; IR (CCl_4): starke Banden bei $\nu = 1818, 1160, 1025 \text{ cm}^{-1}$]. Das farblose Produkt, das an Silicagel mit Hexan/Chloroform (2:1) chromatographiert werden kann, schmilzt oberhalb 6°C . Die Elementaranalyse war korrekt, das Molekulargewicht wurde kryoskopisch zu 191, iodometrisch zu 185 (ber. 193.4) bestimmt. Die Darstellung von 3 in g-Mengen gelingt ohne Isolierung von 1, indem eine O_2 -gesättigte Lösung von Acetyl-

chlorid in alkoholfreiem Chloroform unter Röhren direktem oder diffusem Sonnenlicht ausgesetzt wird^[5].

Das Hydroperoxid 1 ist stabiler als $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{OOH}$ ^[6]; selbst bei mehrstündigem Kochen unter Rückfluß in CHCl_3 wird es nur teilweise zersetzt. IR-spektroskopisch wurde nachgewiesen, daß aus 1 in CCl_4 bei ca. 35°C langsam CO_2 (zusätzliche Bande bei 2345 cm^{-1}) und COCl_2 (zusätzliche Banden bei 1815 und 850 cm^{-1}) entstehen; 2 lieferte unter diesen Bedingungen ebenfalls COCl_2 . In einem geschlossenen Rohr unter O_2 hat 3 bei 60°C eine Halbwertszeit von ca. 10 h (^1H -NMR). Für eine Gruppe perchlorierter Dialkylperoxide wurde kürzlich ebenfalls eine unerwartet hohe Stabilität nachgewiesen^[7]; diese Belege könnten für den photooxidativen Abbau von Organochlorverbindungen in der Atmosphäre von Bedeutung sein.

Vorsicht! Obwohl kleine Mengen von 3 in einer Sublimationsapparatur destilliert werden konnten, explodierte die Substanz in einem Fall beim Versuch, die am Kühlfinger kondensierten Tropfen mit einer Kapillarpipette abzunehmen.

Eingegangen am 17. August,
ergänzt am 21. September 1984 [Z. 967]

- [1] A. M. Clover, *J. Am. Chem. Soc.* 45 (1923) 3133; A. T. Chapman, *ibid.* 56 (1934) 818; 57 (1935) 416, 419; J. W. Schulte, J. F. Suttle, R. Wilhelm, *ibid.* 75 (1953) 2222.
[2] CHCl_3 , p. A., wurde zunächst mit H_2SO_4 , dann mit H_2O geschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend destilliert. 100-mL-Portionen wurden in 1-L-Kolben aus Pyrexglas unter O_2 geröhrt und dabei solange diffusem Tageslicht ausgesetzt (mindestens 1 Woche), bis die iodometrische Titration in Eisessig einen Peroxidgehalt von ca. 0.1 mmol/mL ergab. 20-mL-Portionen der photooxidierten Lösung wurden bei 0°C und 15 Torr zu 1, einem viskosen Öl, am Rotationsverdampfer eingegangen. In dieser konzentrierten Form ist 1 oberhalb 0°C nicht annähernd so stabil wie in verdünnter Lösung.
[3] Diese Befunde entsprechen denen von 2 in der Gasphase, wo die Bildung durch chlorsensibilisierte Oxidation von CHCl_3 in Anwesenheit von NO_2 IR-spektroskopisch untersucht wurde. H. Niki, P. D. Maker, C. M. Savage, L. P. Breitenbach, *Chem. Phys. Lett.* 61 (1979) 100; R. Simonaitis, J. Heicklen, *ibid.* 62 (1979) 473; O. Morel, R. Simonaitis, J. Heicklen, *ibid.* 73 (1980) 38.
[4] Der Perester 3 wird auch durch Reaktion von Acetylchlorid mit dem Produkt (vermutlich 1) der Ozonolyse von Trichlor- oder Tetrachlorethenen in Gegenwart von HCl erhalten.
[5] In einigen Wochen steigt die Konzentration von 3 in einer Lösung von CHCl_3 und Acetylchlorid (1:1) auf mehr als 0.2 mmol/mL. Nach Einen der Lösung wurde der ölige Rückstand chromatographiert.
[6] S. Gäß, W. V. Turner, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2711.
[7] S. Gäß, W. V. Turner, F. Korte, L. Born, *J. Org. Chem.* (1982) 173.

Kristallstrukturen von Kalium- und Rubidiumozonid**

Von Wolfgang Schnick und Martin Jansen*

Bindungssysteme mit ungeraden Elektronenzahlen sind bei Hauptgruppenelementen Ausnahmen; eine Häufung solcher Fälle scheint jedoch bei dreiatomigen Molekülen oder Molekülionen mit 19 Valenzelektronen vorzuliegen. Dies mag Zufall sein; es gibt aber auch Hinweise auf eine besondere Stabilität solcher Systeme, wie die ausgesprochen geringe Dimerisierungstendenz von Chlordioxid. Als weitere Stützen dieser Auffassung könnte man die Neigung von N_2F_4 zur Dissoziation in NF_2 -Radikale oder die auffällig lange S–S-Bindung im Dithionit-Ion (239 pm, Bindungsordnung deutlich unter eins) anführen, die einen

[*] Prof. Dr. M. Jansen, Dipl.-Chem. W. Schnick
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Callinstraße 9, D-3000 Hannover 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[*] Dr. S. Gäß, Dr. W. V. Turner
Institut für Ökologische Chemie der
Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München
D-8050 Freising-Weihenstephan