

Rudolf Criegee und Helmut Korber

Die Spaltung einiger Ozonide in optische Antipoden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe

(Eingegangen am 17. Februar 1971)

Durch Chromatographie an Cellulose-2¹/₂-acetat wurden die Ozonide **2b**, **2c** und **3** partiell in Antipoden gespalten und dadurch als *trans*-substituierte Trioxolane erkannt.

The Resolution of Some Ozonides into Optical Antipodes

The ozonides **2b**, **2c** and **3** could be partly resolved into optically active forms by chromatography on cellulose-2¹/₂-acetate. Therefore they must be *trans*-substituted trioxolanes.

In 3.5-Stellung disubstituierte 1.2.4-Trioxolane können in *cis,trans*-isomeren Formen existieren. Sind die Substituenten gleich, so ist das *cis*-Isomere eine *meso*-Form, das *trans*-Isomere ein Racemat. Durch Gewinnung optisch aktiver Formen läßt sich also prinzipiell die Konfiguration solcher Ozonide bestimmen. Das gleiche gilt für tetrasubstituierte Trioxolane vom Typ **3**.

Vor einigen Jahren gelang es Loan, Murray und Story¹⁾, eines der stereoisomeren 3.5-Diisopropyl-1.2.4-trioxolane (**2a**) durch partiellen Abbau mit Brucin nach dem Prinzip einer kinetischen Racematspaltung in teilweise optisch aktiver Form zu gewinnen und damit dessen *trans*-Konfiguration zu beweisen. Eine Übertragung der Methode auf die Spaltung eines der Stilbenozonide hatte aber keinen Erfolg^{2,3)}.

Da in den letzten Jahren in verschiedenen Arbeitskreisen zahlreiche *cis,trans*-isomere Ozonide aufgefunden wurden, deren Konfiguration uns nicht in allen Fällen zuverlässig bestimmt zu sein schien, haben wir an drei weiteren, chemisch ziemlich verschiedenen Ozoniden die Konfiguration durch Racematspaltung festgelegt.

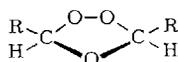
Da die untersuchten Ozonide keine sauren oder basischen Gruppen enthielten, außerdem ihr Trioxolanring gegen Säuren und Basen empfindlich ist, kam als Spaltungsmethode die Chromatographie an neutralen, optisch aktiven Adsorbentien in Frage. Als ein solches bewährte sich das von Lüttringhaus⁴⁾ vorgeschlagene Celluloseacetat. Die Trennung wurde versucht bei den Stilbenozoniden (**1b**, **2b**), den Ozoniden des 1.4-Dichlor-butens-(2) (**1c**, **2c**) sowie dem bisher nur in einer Form bekannten Ozonid des 1.4-Dibrom-2.3-dimethyl-butens-(2) (**3**).

¹⁾ L. D. Loan, R. W. Murray und P. R. Story, J. Amer. chem. Soc. **87**, 737 (1965).

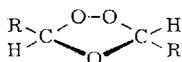
²⁾ M. Unger, Dissertation, Techn. Hochschule Karlsruhe 1963.

³⁾ C. E. Bishop, D. D. Denson und P. R. Story, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 5739, Fußnote¹¹⁾.

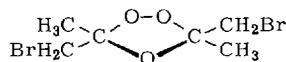
⁴⁾ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 73, Anm.^{30b)}, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.



1a-c



2a-c



3

	R
a	CH(CH ₃) ₂
b	C ₆ H ₅
c	CH ₂ Cl

Stilbenozonid wurde erstmals 1955 beschrieben⁵⁾, aber nicht als Gemisch von Stereoisomeren erkannt. Erst *Griesbaum*⁶⁾ gelang die Reindarstellung von zwei Formen, von denen er dem Isomeren vom Schmp. 100° auf Grund des höheren Dipolmoments die *cis*-, demjenigen vom Schmp. 92° die *trans*-Konfiguration zuerteilte.

Im Gegensatz dazu hielten *Fliszár*, *Carles* und *Renard*⁷⁾ das höher schmelzende Isomere wegen der NMR-Daten für die *trans*-Form, wohingegen *Bishop*, *Denson* und *Story*³⁾ diesem auf Grund der schnelleren Reduktion durch Triphenylphosphin die *cis*-Konfiguration zuerteilten.

Tatsächlich ist das höher schmelzende Isomere im Einklang mit l. c.³⁾ und ⁶⁾ die *cis*-, das niedriger schmelzende die *trans*-Form, denn die Chromatographie an Acetylcellulose ergab bei letzterem Fraktionen mit den Drehwerten $[\alpha]_{360}^{20}$: +8,94 bzw. -20,45°, während die höher schmelzende Verbindung bei gleicher Behandlung keine optisch aktiven Fraktionen lieferte. Die früher in unserem Arbeitskreis⁵⁾ und von anderen⁸⁾ isolierten Kristalle vom Schmp. 74° hatten sich als ein Eutektikum der Zusammensetzung 2 Teile *cis*- + 3 Teile *trans*-Ozonid erwiesen⁶⁾.

Sowohl bei der Ozonisierung von Stilben wie von Isostilben in Pentan entstehen in einer Gesamtausbeute von jeweils 90% Gemische beider Ozonide, in denen die *trans*-Form überwiegt. Das *cis,trans*-Verhältnis, bestimmt aus den Bandenintensitäten in den NMR-Spektren, hängt aber, wie die Zahlen von Tab. 1 lehren, vom Lösungsmittel, von der Temperatur und von der Konzentration bei der Ozonisierung ab.

Tab. 1. Verhältnis von *cis/trans*-Stilbenozonid in Abhängigkeit von der Konfiguration des Ausgangsolefins und den Reaktionsbedingungen der Ozonisierung

Lösungsmittel	Temp.	Konz. Mol/l	Ausgangsolefin	
			Isostilben	Stilben
Pentan	+20°	0.01	41 : 59	39 : 61
Pentan	+20°	0.1	36 : 64	34 : 66
Pentan	-78°	0.005	27 : 73	41 : 59
Pentan	-78°	0.1	37 : 63	46 : 54 ^{a)}
Äther	-78°	0.01	40 : 60	48 : 52
Tetrahydrofuran	-78°	0.01	44 : 56	45 : 55

a) Ozonisierung in Suspension.

5) R. Criegee, A. Kerckow und H. Zinke, Chem. Ber. **88**, 1878 (1955).

6) K. Griesbaum, Dissertation, Techn. Hochschule Karlsruhe 1960.

7) S. Fliszár, I. Carles und J. Renard, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1364 (1968).

8) S. Fliszár, D. Gravel und E. Cavalieri, Canad. J. Chem. **44**, 1013 (1966).

Sowohl *cis*- wie *trans*-1.4-Dichlor-buten-(2) ergaben bei der Ozonisierung in Pentan in 84- bzw. 81proz. Ausbeute Ozonidgemische, die sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen ließen. Das zuerst in den Eluatn erscheinende Ozonid erwies sich als die *trans*-Form **2c**, denn es konnte im Gegensatz zu seinem Isomeren an Acetylcellulose in Fraktionen mit den Drehwerten $[\alpha]_{400}^{20}$: -2.66 bzw. $+5.00^\circ$ zerlegt werden.

Das *cis/trans*-Verhältnis betrug ausgehend vom *cis*-Olefin 45:55, ausgehend vom *trans*-Olefin 37:63. Wie bei Stilben ist also unabhängig von der Konfiguration der Ausgangssubstanzen die Bildung des *trans*-Ozonids etwas begünstigt.

Das Ozonid **3** des 1.4-Dibrom-2.3-dimethyl-butens-(2) wurde schon früher erhalten⁹⁾. Die Nacharbeitung der damaligen Versuche ergab, daß unabhängig von der Konfiguration des verwendeten Butens nur das eine (kristallisierte) Ozonid entsteht, und zwar in Ausbeuten bis zu 75%. In den flüssigen Mutterlaugen konnte auch spektroskopisch kein isomeres Ozonid entdeckt werden.

Da die Chromatographie an Acetylcellulose Fraktionen mit den Drehwerten $[\alpha]_{330}^{20}$: $+50.7$ bzw. -39.2° lieferte, muß es sich um das *trans*-Ozonid handeln. Es dürfte der erste Fall sein, bei dem ein *cis*-Olefin stereospezifisch das *trans*-Ozonid liefert.

Die Methode der optischen Spaltung kann nur bei konstitutiv symmetrischen Ozoniden zur Konfigurationsbestimmung verwendet werden. Bei unsymmetrischen Olefinen mit zwei achiralen C-Atomen sind sowohl die *cis*- wie die *trans*-Form Racemate. Hier ist man also auf Vergleiche physikalischer oder chemischer Eigenschaften mit denen von Ozoniden bekannter Konfiguration angewiesen. Aus diesem Grunde ist es daher nicht unwichtig, bei den drei nunmehr in ihrer Konfiguration sicher bekannten Ozonidpaaren **1a**—**c** und **2a**—**c** andere zur Bestimmung der räumlichen Lage der Substituenten häufig herangezogene Argumente miteinander zu vergleichen (Tab. 2).

Tab. 2. Verhalten der *trans*- gegenüber den isomeren *cis*-Ozoniden

Ozonid	Retentionszeit bei der Chromatographie an Kieselgel	Reaktion mit Triphenylphosphin	NMR-Signale der Trioxolanprotonen bei
2a/1a	kleiner	langsamer	höherem Feld
2b/1b	kleiner	langsamer	tieferem Feld
2c/1c	kleiner	schneller	tieferem Feld

Man erkennt, daß in den vorliegenden Beispielen nur die Retentionszeiten (die ihrerseits von den Dipolmomenten abhängen) durchweg die räumliche Lage der Substituenten widerspiegeln. Reduktionsgeschwindigkeit und NMR-Signale sind dagegen nicht in einfacher Weise konfigurationsabhängig. Analogieschlüsse, die sich dieser letzteren Methoden bedienen, sind daher höchstens bei sehr ähnlichen Ozoniden zulässig.

⁹⁾ R. Criegee, S. S. Bath und B. von Bornhaupt, Chem. Ber. **93**, 2891 (1960).

Beschreibung der Versuche¹⁰⁾

3,5-Diphenyl-1.2.4-trioxolane (Stilbenozonide)^{5,6)}: *Isostilben* wurde bei -78° in Pentanlösung ozonisiert. Weil sich eine Glasfritte durch das schwerlösliche Ozonid verstopfte, wurde zum Einleiten des *Ozons* ein glockenförmig erweitertes Rohr benutzt, das in halber Höhe einen Kranz kleiner Löcher besaß. Stilben ozonisierte man in Suspension. Die heiße Pentanlösung des Olefins wurde unter starkem Rühren auf -78° abgekühlt und das Ozon unter weiterem Rühren bis zur bleibenden Blaufärbung eingeleitet. Der Kristallbrei des Stilbens verwandelte sich dabei, ohne zwischendurch zu verschwinden, in einen Kristallbrei der Ozonide.

Die Trennung des Rohozonids in die Isomeren geschah durch wiederholte Kristallisation aus Äther/Pentan unter Abkühlen auf -20° . Auch Methanol kann verwendet werden, jedoch wegen der Zersetzung der Stilbenozonide in diesem Solvens nur unter Verlusten.

cis-Ozonid (1b): Dicke Balken, Schmp. 100° .

trans-Ozonid (2b): Dünne Nadeln, Schmp. 92° .

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.2) Ber. C 73.67 H 5.30 O 21.03 O (aktiv) 7.01

cis-Ozonid: Gef. C 73.94 H 5.39 O 20.9 O (aktiv) 6.3

trans-Ozonid: Gef. C 73.73 H 5.53 O 20.8

IR (CCl₄): *cis-Ozonid* 1460, 1310, 1210, 1080, 1055, 1020, 930, 690/cm.

trans-Ozonid 1460, 1370, 1310, 1210, 1080, 1050, 1020, 955, 930, 690/cm.

NMR (CCl₄): *cis-Ozonid* τ 3.82 (s, 2H), 2.70 (m, 10H).

trans-Ozonid τ 3.78 (s, 2H), 2.65 (m, 10H).

Dipolmoment¹¹⁾: *cis-Ozonid* 1.55 D, *trans-Ozonid* 1.44 D.

3,5-Bis-chlormethyl-1.2.4-trioxolan (1,4-Dichlor-buten-(2)-ozonide): 21.2 g *cis-1,4-Dichlor-buten-(2)* in 250 ccm Pentan ergaben bei der Ozonisierung bei -78° 22.0 g (84%) des Ozonisierungsgemisches vom Sdp._{0.01} 27° . Ebenso entstanden aus 30.0 g *trans-1,4-Dichlor-buten-(2)* 33.7 g (81%) *Ozonid* vom gleichen Sdp. Farblose Flüssigkeit.

$C_4H_6Cl_2O_3$ (173.0) Ber. C 27.77 H 3.50 Cl 40.99 Gef. C 28.11 H 3.70 Cl 40.30

Man trennte das Gemisch durch Chromatographie an einer 1 m langen, mit Kieselgur gefüllten Säule. Zum Eluieren diente ein Äther/Pentan-Gemisch 2 : 98. Das *trans-Ozonid* kam zuerst von der Säule.

IR (CCl₄): *cis-Ozonid (1c)* 2950, 1430, 1360, 1120, 1100, 1035/cm.

trans-Ozonid (2c) 2950, 1430, 1360, 1270, 1100, 1040, 990, 970, 855/cm.

NMR (CCl₄): *cis-Ozonid* τ 6.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 4.62 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H).

trans-Ozonid τ 6.51 (d, $J = 5$ Hz, 4H), 4.51 (t, $J = 5$ Hz, 2H).

NMR (Benzol): *cis-Ozonid* τ 6.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 4.83 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H).

trans-Ozonid τ 6.73 (d, $J = 5$ Hz, 4H), 4.73 (t, $J = 5$ Hz, 2H).

*trans-3,5-Dimethyl-3,5-bis-brommethyl-1.2.4-trioxolan (1,4-Dibrom-2,3-dimethyl-buten-(2)-trans-ozonid) (3)*⁹⁾: Das l. c.⁹⁾ beschriebene „Flüssige Ozonid“ erwies sich NMR-spektroskopisch als Gemisch von viel kristallisiertem Ozonid mit wenig Ausgangsmaterial. In einem neuen Ozonisierungsansatz aus 2.42 g *Dibrom-dimethylbuten* (Gemisch von *cis*- und *trans*-

¹⁰⁾ Vgl. H. Korber, Dissertation, Univ. Karlsruhe 1970, sowie l. c.⁶⁾

¹¹⁾ Bestimmt in Benzol mit dem Gerät DM-01 der Wissensch. techn. Werkstätten Weilheim/Obb. Die Auswertung erfolgte nach der „Recommended method“, J. W. Smith, Trans. Faraday Soc. **46**, 394 (1950).

in 100 ccm Pentan bei -78° wurde das Rohprodukt (2.78 g) durch Chromatographie an Kieselgel (Eluieren mit Äther/Pentan 2 : 98) aufgearbeitet. Dabei wurden 2.18 g (75%) des *Ozonids* vom Schmp. 42° isoliert. In keiner Fraktion wurden Anzeichen für das Vorliegen eines isomeren *Ozonids* gefunden.

$C_6H_{10}Br_2O_3$ (290.0) Ber. C 24.85 H 3.47 Br 55.20 Gef. C 24.86 H 3.48 Br 55.13

IR (CCl₄): 1420, 1380, 1260, 1250, 1220, 1195, 1140, 1090, 1075, 970, 965, 680/cm.

NMR (CCl₄): τ 8.35 (s, 6H), 6.60 (AB-System, $J = 11$ Hz, 4H).

Antipodentrennung durch Chromatographie

Acetylcellulose vom mittleren Acetylierungsgrad 2.5 (Farbenfabriken Bayer AG) wurde in einer Kugelmühle zu einem feinen Mehl zermahlen und über Nacht in Benzol quellen gelassen. Man füllte dann in eine Säule von 1.5 m Höhe und 25 mm lichter Weite und wusch mit 1 l absol. Benzol. Nun wurden 0.50 g Substanz aufgegeben und unter Auflegen eines Druckes von 1.5 at mit Benzol eluiert. Die Durchflußgeschwindigkeit betrug 30 Tropfen/Min. Nach ca. 500–700 ccm erschien im Eluat die Substanz und wurde in Fraktionen von je 15–20 ccm aufgefangen. Nach Abziehen des Benzols bestimmte man die optische Drehung der Proben in je 2 ccm Äther bei Raumtemperatur in einem Spektropolarimeter P22 der Firma Perkin Elmer in Abhängigkeit von der Wellenlänge.

trans-Stilbenozonid (2b)

Frakt. 1: 94.1 mg, α_{360} : $+0.42^{\circ}$.

Frakt. 6: 22.5 mg, α_{360} : -0.23° .

trans-1,4-Dichlor-buten-(2)-ozonid (2c)

Frakt. 1: 37.5 mg, α_{400} : -0.050° .

Frakt. 8: 18.0 mg, α_{400} : $+0.045^{\circ}$.

1,4-Dibrom-2,3-dimethyl-buten-(2)-trans-ozonid (3)

Frakt. 1: 56.0 mg, α_{330} : $+1.42^{\circ}$.

Frakt. 6: 23.0 mg, α_{330} : -0.45° .

Reaktionsgeschwindigkeit mit Triphenylphosphin¹²⁾

Die Reaktionen wurden mit Mischungen ungefähr gleicher Teile der isomeren *Ozonide* in Aceton, Dioxan oder Benzol unter Zusatz weniger Tropfen einer konz. Lösung von *Triphenylphosphin* im gleichen Lösungsmittel im NMR-Röhrchen durchgeführt. In den genannten Solventien bleibt das entstehende Triphenylphosphin-oxid gelöst. Die relative Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch die Abnahme der jeweils charakteristischen NMR-Signale der *Ozonide* verfolgt.

Die Geschwindigkeitsunterschiede bei *cis,trans*-isomeren *Ozoniden* sind meist so groß, daß ein Teil des langsamer reagierenden Isomeren weitgehend rein übrigbleibt, wenn man die Reaktion rechtzeitig abbricht. Nach den vorläufigen Messungen reagieren die *Stilbenozonide* wesentlich schneller als einfache aliphatische *Ozonide*.

¹²⁾ O. Lorenz und C. R. Parks, J. org. Chemistry **30**, 1976 (1965).