

Zum Phänomen der induzierten optischen Aktivität: Der induzierte Circular dichroismus in Mischungsreihen

Heinz Falk*, Walter Jungwirth und Norbert Müller

Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,
Johannes-Kepler-Universität, A-4040 Linz, Austria

(Eingegangen 16. September 1983. Angenommen 20. Oktober 1983)

*On the Phenomenon of Induced Optical Activity.
The Induced Circular Dichroism in Mixtures*

The induced circular dichroism (ICD) of 4-Nitroso-*N,N*-dimethylaniline in a series of mixtures of CCl_4 , lactic and tartaric acid methylesters and *cis*-pinane, resp., was determined. From the dependence of the ICD on the concentration of chiral components the existence of a strong intermolecular interaction can be deduced—even in the case of apolar *cis*-pinane. Obviously the border line between associate induced CD (AICD) and dispersion induced CD (DICD) cannot be drawn unequivocally by experiment. The general phenomenology together with mechanistic models of ICD are discussed. It is proposed to use the term ICD exclusively, instead of others like AICD and DICD, which are only applicable when the predominant mechanism can be derived from experimental data. The term SICD (solvent induced CD) should be avoided for similar reasons.

(*Keywords: Induced optical activity; Induced circular dichroism; Associate induced CD; Dispersion induced CD; Solvent induced CD; ICD in mixtures*)

Einführung

Seit den ersten Hinweisen darauf, daß in achiralen Substanzen durch die Anwesenheit des optischen Antipoden eines Hilfsstoffes optische Aktivität induzierbar ist^{1-3,5}, wurde diesem Phänomen eine Vielzahl experimenteller (z. B.¹⁻²³) und theoretischer (z. B.²⁴⁻³⁵) Untersuchungen gewidmet. Dies wurde sowohl durch die wesentliche Verbesserung der experimentellen Techniken als auch durch das breite quantenchemische Instrumentarium in jüngerer Zeit wesentlich erleichtert. Dessen ungeachtet scheinen jedoch bezüglich des Zusammenhanges und der Grenzen von Subphänomenen dieses Gebietes Unklarheiten zu bestehen, die eine übersichtsartige Behandlung und experimentelle Abrundung herausfordern. Hier ist vor allem auf die Phänomene des Assoziat-

induzierten Circular dichroismus (AICD)³³ und des durch Dispersion induzierten Circular dichroismus (DICD)³⁵ hinzuweisen, die ohne Unterscheidung auch gelegentlich vom phänomenologischen, durch Verwendung eines chiralen Solvens induzierten Circular dichroismus (SICD) überlagert diskutiert werden. Die vorliegende Mitteilung hat nun einerseits die begriffliche Zusammenschau der einzelnen Phänomene, andererseits die Untersuchung möglicher, experimenteller Kriterien für die Zuordnung derselben zum Ziele.

Methodische und experimentelle Details

Für die optischen Messungen verwendete man einen Jobin-Yvon Mark V Dichrographen; die Zylinderküvetten (Hellma) hatten Schichtdicken von 10 und 1 mm (20 °C). Der Absorptionsbereich (UV-VIS-Spektren nahm man jeweils von derselben Probe mit Hilfe eines Perkin-Elmer 330 Spektrometers auf) lag für die CD-Messungen jeweils um 0,2. Optische Drehungen registrierte man unter Verwendung eines Perkin-Elmer Polarimeters 241, Brechungsindizes bestimmte man mit einem Atago-Refraktometer. Die ¹H-NMR-Daten der Abb. 7 erhielt man auf einem Bruker-WM-360-Spektrometer. Die einschlägigen Spektren zeigten bei Zusatz von 10⁻³ mol% **1** keine Veränderung, ebenso ergaben sich für die Signale von **1** in den Mischungsreihen keine nennenswerten Verschiebungen. 4-Nitrosodimethylanilin (**1**) (Fluka) wurde mehrfach aus Cyclohexan umkristallisiert. CCl₄, (—)-Milchsäureethylester und (—)-Weinsäurediethylester waren von Uvasolqualität (Merck), bzw. Handelsware (Fluka), die vor Verwendung destillativ nachgereinigt wurde.

Ergebnisse und Diskussion

Zum phänomenologischen Standpunkt

Hinsichtlich der Begriffsbestimmungen sei zunächst festgestellt, daß es für die Ausgangssituation vom phänomenologischen Standpunkt aus gesehen folgende Möglichkeiten gibt, die in Schema 1 zusammengefaßt sind:

Schema 1

		Substrat		
		achiral	chiral	
			stabil	instabil
Hilfsstoff	achiral	—	L	(L)
(Lösungsmittel, Micelle)	chiral	ICD (SICD)	ICD	P (+ ICD)

Tritt ein chirales Substrat (ein Enantiomer) in Wechselwirkung mit einem achiralen Hilfsstoff, so handelt es sich um den ersten konkreten Fall des Schema 1, das Phänomen der Lösungsmittelabhängigkeit der natürlichen optischen Aktivität (L)³⁶. Seine Beobachtung ist an das Vorliegen eines Enantiomeren gebunden, dessen Lebenszeit in Hinblick auf die Meßmethode ausreichend ist. Ist der Hilfsstoff ein Enantiomer einer chiralen Spezies (er kann auch als Lösungsmittel dienen) so liegt im Falle von achiralen Substraten oder auch von kinetisch stabilen chiralen Substraten (Razemat oder ein Enantiomer) die eigentliche induzierte optische Aktivität¹⁻²³ (ICD) vor. Bei Verwendung des chiralen Hilfsstoffes als Lösungsmittel wird dieser auch gelegentlich als lösungsmittel-induzierter Circular dichroismus (SICD) bezeichnet³⁷. Letzterer Terminus sollte nach unserer Auffassung jedoch vermieden werden, da er sich in prinzipieller Hinsicht nicht vom weitergefaßten Begriff des ICD unterscheidet. Auch die Verwendung chiraler Micellen³⁸⁻⁴⁰ schafft hier kaum eine prinzipiell unterschiedliche Situation. Im Falle einer bezüglich der Razemisierung kinetisch instabilen chiralen Substrates führt die Wechselwirkung mit einem Enantiomer eines chiralen Hilfsstoffes in der Regel zur Einstellung eines Gleichgewichtsgemisches, dessen Zusammensetzung von jener des Razemates abweicht (P)⁴¹ — dieses Phänomen ist aus der Stereochemie anorganischer Komplexe (*Pfeiffer* Effekt) lange bekannt⁴². Letzterem Effekt überlagert ist ebenfalls wieder ein ICD, so daß man es hier mit einer Summe von natürlicher und induzierter optischer Aktivität zu tun hat!

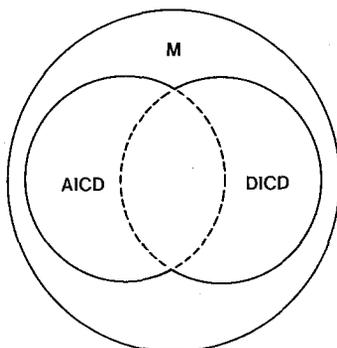
Zum mechanistischen Standpunkt

Dieser oben diskutierten phänomenologischen Sicht steht nun im Bereich des ICD die mechanistische Sicht gegenüber — sie ist von der ersteren sauber getrennt zu betrachten: Die grundlegendste Ursache für das Auftreten induzierter optischer Aktivität liegt sicherlich zunächst am makroskopischen Phänomen der Circular doppelberechnung eines Mediums, das aus einem Enantiomer (bzw. eines solchen Hilfsstoffes ausreichender Konzentration) besteht^{26,43}. Dieser Effekt (M) wurde experimentell bislang nur im Falle cholesterischer Lösungsmittel dokumentiert⁴³ — für alle anderen Situationen ist er zwar prinzipiell vorhanden, jedoch wegen seiner Größenordnung experimentell kaum wahrnehmbar.

Die zweite Ursache ist mikroskopischer Natur und prinzipiell nicht unterschieden von der natürlichen optischen Aktivität. Bei letzterer unterscheidet man ja die Fälle des inhärent chiralen und des inhärent achiralen, chiral gestörten Chromophors⁴⁴. Was nun die induzierte optische Aktivität anbelangt, ist sie größtenteils dem letzteren Problemkreis zuzuordnen. Hier ist dann eine graduelle Übergangssituation

gegeben: Auf der einen Seite ist das störende chirale Fragment kovalent an das chromophore System gebunden. Auf der anderen Seite ist die störende Spezies statistisch im Umfeld des Chromophors verteilt. Zwischen diesen Extremsituationen liegen Systeme, bei denen die Bindung zwischen chromophorem Molekül und Störsystem durch gerichtete Nebervalenzkräfte (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen) erreicht wird. Diese beiden Situationen des geometrisch definierten Assoziates und des statistisch verteilten Hilfsstoffes werden als assoziat-induzierter CD und dispersionsinduzierter CD (AICD, DICD) beschrieben und experimentell, wie auch aus theoretischer Sicht dokumentiert²⁷⁻³⁵. Der wesentliche Teil hinsichtlich der theoretischen Behandlung des DICD liegt natürlich in der Mittelung über alle möglichen relativen Orientierungen von Substrat und Hilfsstoff (siehe z. B.²⁸). Schema 2 zeigt ein Mengendiagramm, das die Situation des mechanistischen Standpunktes veranschaulicht.

Schema 2



Die in Schema 2 eingetragenen punktierten Linien deuten aber an, daß wir aus experimenteller Sicht zwischen AICD und DICD eher fließende Übergänge sehen, da diese beiden Effekte, wie die folgenden experimentellen Hinweise auch nahelegen, selten sauber und zweifelsfrei trennbar sind. Hinsichtlich des quantenmechanischen Hintergrundes hat sich nunmehr ganz klar herausgestellt, daß für das Zustandekommen eines ICD wie bei der natürlichen optischen Aktivität nur magnetisch erlaubte Übergänge eine Observable derselben Größenordnung ergeben wie elektrisch erlaubte²⁶⁻³⁵ — hierin liegt sicher eine der wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten⁴⁵ von ICD-Untersuchungen. Aus dieser Diskussion und der Hierarchie struktureller Details (Konstitution/Konfiguration/Konformation/Assoziation)⁴⁶ folgt aber auch,

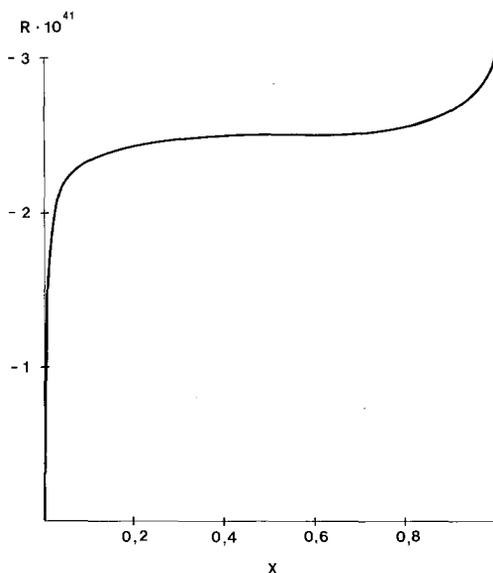


Abb. 1. Induzierter Circulardichroismus der langwelligen Bande von **1** ($c = 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$) in einer Mischungsreihe von CCl_4 und (—)-Milchsäureethylester [Molenbruch x]

daß ICD-Untersuchungen kaum ein taugliches Mittel für strukturanalytische Studien darstellen. Erst die genauere Kenntnis aller strukturellen Details erlaubt, wenn überhaupt, Aussagen über die optische Aktivität des Systems aus Substrat und Hilfsstoff.

Zum ICD in Mischungsreihen

Diese Warnung wird vom folgenden experimentellen Material unterstrichen. Abb. 1 zeigt den Verlauf des ICD der langwelligen Absorptionsbande von 4-Nitroso-*N,N*-dimethylanilin (**1**) in einer Mischungsreihe von CCl_4 und Milchsäureethylester. Diese Ausweitung des Konzentrationsbereiches gegenüber den bisherigen Studien, wie^{2,3,5,15}, die entweder Wechselwirkungen mit dem reinen chiralen Hilfsstoff oder aber mit geringen Mengen desselben untersuchten, zeigt sehr deutlich, daß offenbar die Konzentrationsabhängigkeit komplexer Natur sein kann. Dieser Eindruck wird durch die Experimente der Abb. 2 und 3 verstärkt, bei denen als Hilfsstoffe (—)-Weinsäurediethylester und das apolare (+)-*cis*-Pinan (a) verwendet wurden. Erst die Verwendung von Ethanol als achiralem Mischungspartner (b) läßt das Verhalten des Systems einfacher erscheinen.

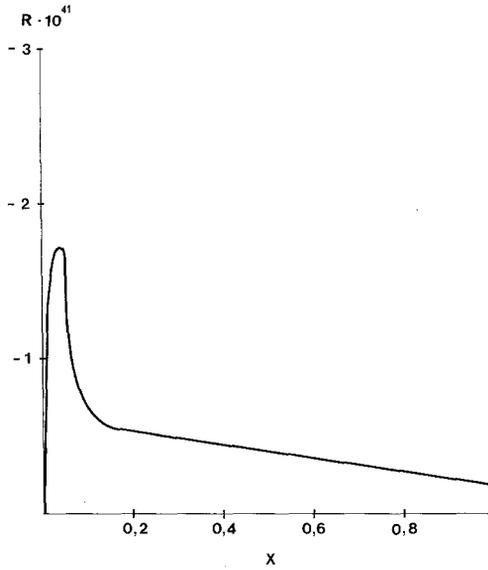


Abb. 2. Induzierter Circulardichroismus der langwelligen Bande von **I** ($c = 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$) in einer Mischungsreihe von CCl_4 und (–)-Weinsäurediethylester [Molenbruch x]

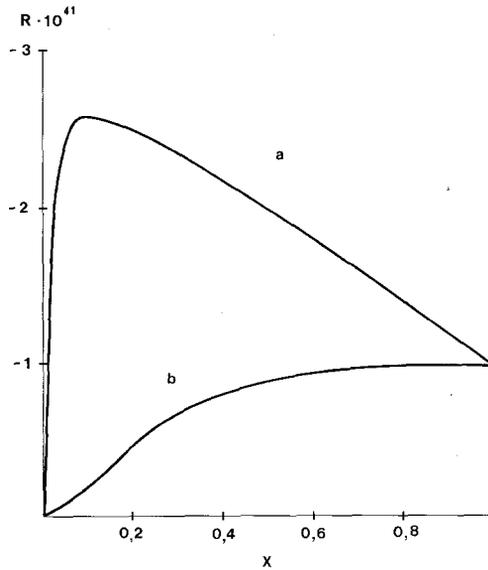
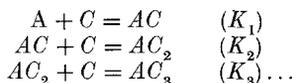


Abb. 3. Induzierter Circulardichroismus der langwelligen Bande von **I** ($c = 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$) in einer Mischungsreihe von (+)-*cis*-Pinan [Molenbruch x] und CCl_4 (a), bzw. Ethanol (b)

Man kann nun versuchen, diese Zusammenhänge mit Hilfe eines Gleichgewichtsmodells zu verstehen: Wenn die Gleichgewichte zwischen achiralem Substrat (A) und chiralem Hilfsstoff (C) von der Form



sind, und die Spezies AC für den AICD, jene ab AC_2 für den DICD verantwortlich gemacht werden, so läßt sich zunächst dadurch vereinfachen, daß lediglich AC_2 für den letzteren Effekt verantwortlich ist, die höher

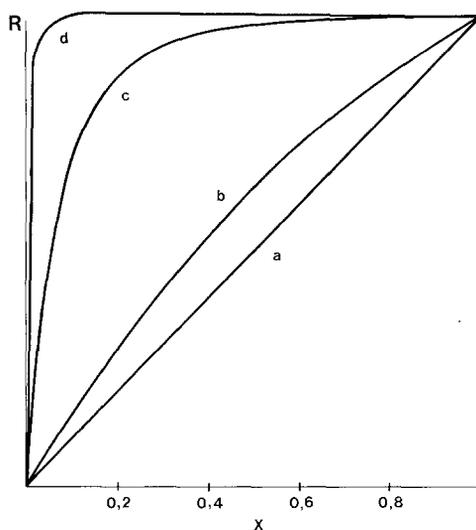


Abb. 4. R nach Beziehung (1) in einer Mischungsreihe mit $R_A = R_B$, $a_0 = 10^{-4}$ und $K_1 = K_2 = 0,1$ (a), 1 (b), 10 (c) und 100 (d)

assozierten Spezies aber vernachlässigt werden. Dies konnte nachträglich gerechtfertigt werden, da höher koordinierte Spezies in diesem Formalismus lediglich die Kurvenform geringfügig modulieren, für die prinzipielle Situation aber keine zusätzlichen Einsichten ermöglichen. Der Einwaagemolenbruch an A sei a_0 , an C c_0 , an achiralem Lösungsmittel l_0 — im Gleichgewicht liegen dann die aktuellen Molenbrüche a und c , bzw. n_{AC} und n_{AC_2} vor. Aus der weiteren Vereinfachung, daß $a_0 \leq 10^{-3}$ sei, folgt dann $c_0 + l_0 = 1$, womit sich dann ableiten läßt, daß

$$n_{AC} = (c_0 - n_{AC_2}/2) - [(c_0^2 - 2c_0 n_{AC_2} + n_{AC_2}^2)/4 - n_{AC_2}/K_2]^{1/2}$$

und

$$n_{AC_2} = K_1 K_2 c_0^2 a_0 / (1 + K_1 K_2 c_0^2 + K_1 c_0).$$

Damit kann die aktuelle Rotationsstärke in der Mischung aufgebaut werden als $R = n_{AC} \cdot R_A + n_{AC_2} \cdot R_D$ (1), wenn R_A die Rotationsstärke der Spezies mit dem AICD, R_D jene mit dem DICD ist.

Abb. 4 und 5 zeigen nun die prinzipiell wichtigsten Kurventypen, die erhalten werden, wenn man $R_A = R_D$ bzw. $R_A = 10 R_D$ setzt, wobei $a_0 = 10^{-4}$ und K_1 bzw. K_2 als Variable angesetzt werden. Hierbei wurde $K_1 = K_2$ variiert, da andere Kombinationen der beiden nur zu Varianten der Grundtypen führen. Ebenso wirken sich Fälle in denen $R_A < R_D$ ist, lediglich modulierend auf die Grundtypenreihe mit $R_A = R_D$ aus. Die wohl wesentlichste Aussage ergibt sich aus dem Vergleich der beiden Abb. 4 und 5 — nur für den Fall, daß die Rotationsstärke des orientierten Assoziates größer ist, als jene des statistischen, der zum DICD führt *und* einer nennenswerten Anreicherung des chiralen Hilfsstoffes um das Substrat gegenüber der makroskopischen Zusammensetzung der Mischung durch eine endliche Gleichgewichtskonstante K_2 verursacht, führt zu einem Kurventyp (Abb. 5c, 5d), wie er auch experimentell gefunden wird (Abb. 2, 3a). Woraus der experimentelle Typ der Abb. 1 bzw. 3b resultiert, kann der Vergleich mit Abb. 4c und 5b nur mehrdeutig beantworten. Die Situation im Fall der Abb. 1 ist demgegenüber noch komplizierter, da sich im Ansteigen von R im Bereich des reinen chiralen Materials ein weiterer Effekt ankündigt. Jedenfalls ist vor dem Hintergrund dieses Modells die Ausbildung eines Extremums aber ein sicheres Zeichen für das Vorliegen eines AICD, wengleich dies nur für die jeweilige Situation aus der Kombination mit einem achiralen Solvens gilt — auf die Situation im chiralen Reinstoff kann daraus kaum extrapoliert werden. Darüber hinaus ist das Auftreten eines solchen Extremums ein Indiz dafür, daß auch für das Zustandekommen des DICD eine gewisse Wechselwirkung zwischen Substrat und chiralem Hilfsstoff vorliegt. Eine solche kann beispielsweise über eine dielektrische Anreicherung einer Mischungskomponente, wie sie kürzlich diskutiert wurde⁴⁷, erfolgen. Abb. 6 zeigt sehr schön diesen Solvatochromieeffekt von **1** in den beiden Mischungsreihen CCl_4 mit (—)-Milchsäureethylester und (—)-Weinsäurediethylester: Die ausgeprägte Krümmung der Kurven beweist in beiden Fällen die Anreicherung der polaren Komponente im Bereich des ebenfalls polaren Substrates **1** ($\mu = 6,33 \text{ D}$)⁴⁸. Allerdings ist bemerkenswert, daß die Relaxationszeiten T_1 der Protonen von **1** in CCl_4 durch Zusatz von bis zu 2% chiraalem Ester nicht verändert werden. Daß hierbei aber auch andere Anreicherungsmechanismen denkbar sind, zeigt Abb. 3 für den apolaren Hilfsstoff Pinan!

Darüber hinaus können sich aber auch noch Komplikationen aus dem Verhalten des Hilfsstoffes in der Mischung ergeben. Einen Hinweis darauf beinhaltet Abb. 7, die die Verschiebung des $\text{OH}-^1\text{H-NMR}$ -Signals für die Mischungsreihen von CCl_4 mit (—)-Milchsäureethylester und (—)-Weinsäurediethylester zeigt. Offenbar sind hier Assoziationsgleichgewichte der chiralen polaren Spezies im achiralen apolaren

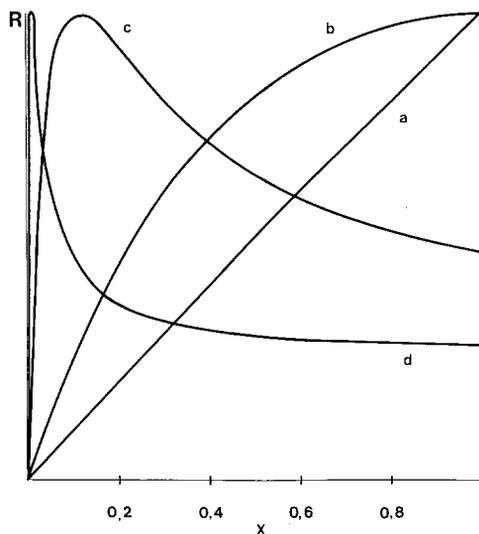


Abb. 5. R nach Beziehung (1) in einer Mischungsreihe mit $R_A = 10 R_B$, $a_0 = 10^{-4}$ und $K_4 = K_2 = 0,1$ (a), 1 (b), 10 (c) und 100 (d)

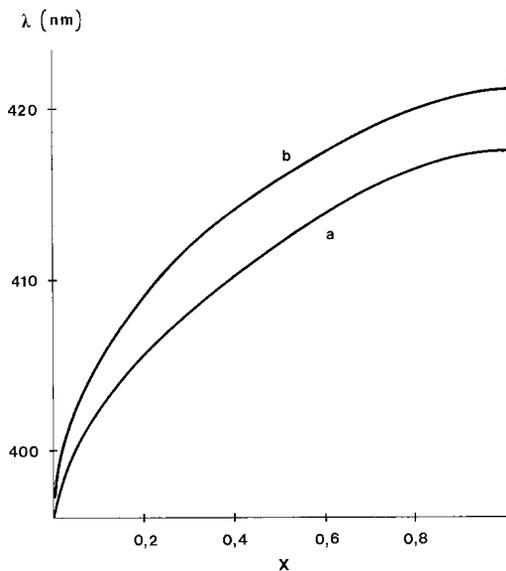


Abb. 6. Lage der langwelligen Absorptionsbande von **1** in Mischungen von CCl_4 mit (—)-Milchsäureethylester (a) und (—)-Weinsäurediethylester (b) [Molenbruch x]

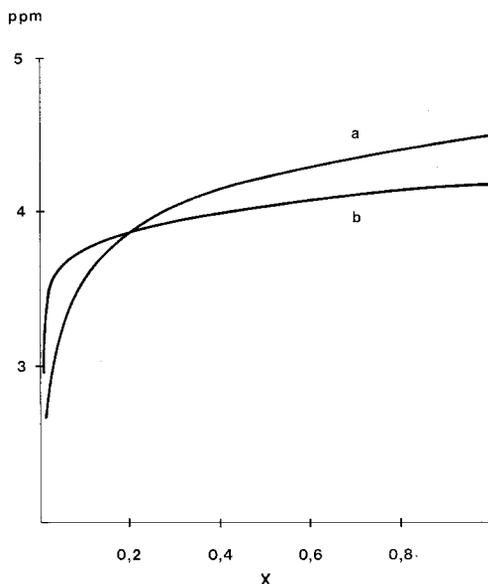


Abb. 7. Chemische Verschiebung des OH— ^1H -NMR-Signals von (—)-Milchsäureethylester (*a*) und (—)-Weinsäurediethylester (*b*) [Molenbruch x] in Mischungen mit CCl_4

Lösungsmittel ein zusätzlicher Faktor, der die Abhängigkeit von R von der Konzentration bestimmt. Es sei hier erwähnt, daß der Verlauf makroskopischer Größen, wie α_D oder n_D , mit der Konzentration in diesen Mischungsreihen von der Linearität ebenfalls abweichen.

Ausblick

Auf Grund der in dieser Arbeit diskutierten Situation kommen wir zur Ansicht, daß man bei Studien des und mit Hilfe des ICD zunächst sehr sorgfältig den phänomenologischen Aspekt (siehe Schema 1) prüfen sollte. Aussagen über strukturelle Details aus ICD-Studien sind wegen der äußerst komplexen Situation und des in der Regel nicht unmittelbar gegebenen Zusammenhangs zwischen strukturellen Details und Observabler zu vermeiden. Gegen eine Verwendung als spektroskopisches Hilfsmittel vor allem zur Aufspürung intensitätsschwacher Übergänge bestehen hingegen keine Bedenken. Da die beiden extremen Typen des AICD und DICD nur in Ausnahmefällen sauber trennbar sind — hier scheint nur der AICD in Mischungsreihen mit einem achiralen Lösungsmittel durch Auftreten eines Maximums eindeutig festlegbar zu sein —

sollte man in der Regel lediglich einen ICD diskutieren. Der SICD als Grenzform einer Mischungsreihe sollte nicht als ein eigenes Phänomen betrachtet werden. Er wird in der Regel die vom Induktionsmechanismus her am schwierigsten zu verstehende Situation darstellen.

Dank

Für die sorgfältige Ausführung von Messungen danken wir Frau Ing. S. Wansch und Herrn A. Jank sehr herzlich, Herrn Dipl.-Ing. D. Eichinger sind wir für die Ausführung der Abbildungen sehr verbunden.

Literatur

- ¹ Blout E. R., Stryer L., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. **45**, 159 (1959); Bosnich B., J. Amer. Chem. Soc. **88**, 2606 (1966); **89**, 6143 (1967); Bosnich B., Harrowfield J. M., J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4086 (1971).
- ² Hayward L. D., Totty R. N., Chem. Commun. **1969**, 676.
- ³ Axelrod E., Barth G., Bunnenberg D., Tetrahedron Lett. **1969**, 5031.
- ⁴ Blauer G., Structure and Bonding **18**, 69 (1974).
- ⁵ Bolard J., J. Chim. Phys. **66**, 389 (1969); **67**, 550 (1970).
- ⁶ Majumdar R. N., Carlini C., Nocchi R., Ciardelli F., Schulz R. C., Makromol. Chem. **117**, 3619 (1976).
- ⁷ Harata K., Bioorganic Chemistry **10**, 255 (1981).
- ⁸ Shimizu H., Kaito A., Hatano M., Bull. Chem. Soc. Jap. **52**, 2678 (1979); **54**, 513 (1981).
- ⁹ Shimizu H., Kaito A., Hatano M., J. Amer. Chem. Soc. **104**, 7059 (1982).
- ¹⁰ Ito T., Zama M., Amagasa J., Biopolymers **11**, 1583 (1972).
- ¹¹ Imae T., Ikeda S., Biopolymers **14**, 1213 (1975).
- ¹² Kamiya M., Biochim. Biophys. A. **562**, 70 (1979).
- ¹³ Chen G. C., Krieger M., Kane J. P., Wu C. C., Brown M. S., Goldstein J. L., Biochem. **19**, 4706 (1980).
- ¹⁴ Klein H., Tetrahedron Lett. **1979**, 3835.
- ¹⁵ Noack K., Helv. Chim. A. **52**, 2501 (1969).
- ¹⁶ Nordén B., Chemica Scripta **7**, 14 (1975).
- ¹⁷ Sherrington D. C., Solaro R., Chiellini E., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1982**, 1103.
- ¹⁸ Takenaka S., Kondo K., Tokura N., J. Chem. Soc., Perkin II, **1974**, 1749; **1975**, 1520.
- ¹⁹ Lee C. H., Chang C., Wetmur J. G., Biopolymers **12**, 1099 (1973).
- ²⁰ Towell J. F., Woody R. W., Biochem. **19**, 4231 (1980).
- ²¹ Hayward L. D., Totty R. N., Can. J. Chem. **49**, 624 (1971).
- ²² Claesson S., Hayward L. D., Chem. Phys. Lett. **20**, 85 (1973).
- ²³ Hayward L. D., Claesson S., Chem. Scripta **9**, 21 (1976).
- ²⁴ Craig D. P., Power E. A., Thirunamachandran, Proc. R. Soc. London A **348**, 19 (1976); Chem. Phys. Lett. **27**, 149 (1974).
- ²⁵ Frank-Kamenetskii M. D., Lukashin A. V., Optics and Spectroscopy **30**, 585 (1971).
- ²⁶ Mason S. F., Chem. Phys. Lett. **32**, 201 (1975).
- ²⁷ Nordén B., Chem. Scripta **8**, 20 (1975).
- ²⁸ Nordén B., Schipper P. E., Chem. Scripta **12**, 72 (1977).

- ²⁹ Hayward D. L., Chem. Phys. Lett. **33**, 53 (1975).
³⁰ Schipper P. E., Inorg. Chim. Acta **14**, 161 (1975); Mol. Physics **29**, 1705 (1975).
³¹ Schipper P. E., Chem. Phys. Lett. **30**, 323 (1975).
³² Schipper P. E., Chem. Phys. **12**, 15 (1976).
³³ Schipper P. E., Chem. Phys. **23**, 159 (1977).
³⁴ Schipper P. E., Nordén B., Chem. Phys. Lett. **67**, 99 (1979).
³⁵ Schipper P. E., Chem. Phys. **57**, 105 (1981).
³⁶ Siehe z. B. die Untersuchungen von Coulombeau C., Rassat A., Bull. Soc. Chim. France **1963**, 2773; **1966**, 2752.
³⁷ Z. B. Hayward L. D., Stud. Phys. Theor. Chem. **7**, 169 (1969).
³⁸ Tachibana T., Kurihara K., Naturwiss. **63**, 532 (1976).
³⁹ Perrin J. H., Wilsey M., Chem. Commun. **1971**, 769.
⁴⁰ Perrin J. H., Idsvoog P., J. Pharm. Sci., **59**, 1525 (1970).
⁴¹ Siehe dazu das Modell von Schipper P. E., Harrowell P. R., J. Amer. Chem. Soc. **105**, 723 (1983).
⁴² Kirschner S., Rec. Chem. Progr. **32**, 29 (1971).
⁴³ Mason S. F., Peacock R. D., Chem. Commun. **1973**, 712.
⁴⁴ Elliot Charney, The Molecular Basis of Optical Activity. New York: Wiley. 1979.
⁴⁵ Schipper P. E., J. Amer. Chem. Soc. **98**, 7938 (1976).
⁴⁶ Falk H., in: Bilirubin, Bile Pigments and Jaundice (Ostrow D., Hrsg.). New York: Marcel Dekker. 1984, im Druck.
⁴⁷ Nitsche K., Suppan P., Chimia **36**, 346 (1982).
⁴⁸ LeFevre R. J. W., Smith J. W., J. Chem. Soc. **141**, 2239 (1932).