

Grundlagen des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision

Von Vladimir Prelog* und Günter Helmchen

Dem Andenken an Robert Sidney Cahn (9. Juni 1899–15. September 1981) und Sir Christopher (Kelk) Ingold (28. Oktober 1893–8. Dezember 1970) gewidmet

„From Configurational Notation of Stereoisomers to the Conceptual Basis of Stereochemistry“ ist der Titel eines Vortrags [V. Prelog, ACS Symp. Ser. No. 12 (1975) 179], in dem das chronologisch und alphabetisch dritte Mitglied des CIP-Triumvirats die Geschichte des CIP-Systems erzählte. Inzwischen ist es notwendig geworden, gewisse Teile des 1966 zusammenfassend beschriebenen allgemeinen Verfahrens zur Spezifikation der molekularen Chiralität von *Cahn*, *Ingold* und *Prelog* aufgrund der seither gesammelten Erfahrungen – besonders bei Bemühungen, Computer den Gebrauch des Systems zu lehren – strenger zu formulieren oder zu modifizieren. Darüber hinaus werden früher vorwiegend pragmatisch behandelte Fragen aus dem Bereich der Stereoisomerie (sowie der Stereotopie) nunmehr in systematischer Weise diskutiert.

1. Einleitung

Vor sechzehn Jahren erschien in dieser Zeitschrift die letzte Arbeit über das CIP-(*Cahn-Ingold-Prelog*-)System^[1]. Obwohl sich das System in der Praxis gut bewährt hat, auch in Fällen, die 1966 noch nicht vorhergesehen wurden, haben in der Zwischenzeit gesammelte Erfahrungen gezeigt – aus unserer eigenen Arbeit, aus Diskussionen mit Kollegen und aus den Bemühungen von *Meyer* sowie von *Custer*^[4], Computer den Gebrauch des CIP-Systems zu lehren –, daß gewisse Teile strenger formuliert, andere modifiziert werden müssen.

Über den Bereich der Stereoisomerie hinaus ist das CIP-System die Grundlage zur Spezifikation der Stereotopie geworden^[5,6]; seine Unvollkommenheiten werden also auch dorthin übertragen. Dieser Gesichtspunkt und andere vor sechzehn Jahren nicht erfaßte erfordern, daß Fragen, die früher vorwiegend pragmatisch behandelt wurden, nunmehr in systematischer Weise diskutiert werden.

Jede Revision des CIP-Systems befolge eine Einschränkung: Bereits getroffene Zuordnungen sollten möglichst unverändert bleiben, ein Wechsel soll nur aus zwingenden Gründen oder in experimentell noch nicht realisierten Fällen vorgenommen werden. Nicht weniger wichtig erachten wir eine zweite Einschränkung: Die schon erwähnte Diskussion über die Grundlagen der Stereoisomerie hat zu einer Überfülle neuer Begriffe geführt, von denen viele, so scharf sie auch definiert sein mögen, sich durch etablierte Begriffe der Elementargeometrie ersetzen lassen. Das Bestreben um Ökonomie in der Begriffsprägung erscheint besonders für den Unterricht dringend geboten.

Bevor wir unsere Revisionsvorschläge unterbreiten, möchten wir zusammenfassend die Grundlagen des CIP-Systems erörtern, um zu zeigen, daß es trotz einiger willkürlicher, teilweise historisch bedingter Konventionen logisch und widerspruchsfrei aufgebaut ist. Dies erscheint uns wegen der gegen das System erhobenen, unseres Erachtens ungerechtfertigten Einwände^[7,8] notwendig.

2. Grundlagen des CIP-Systems

2.1. Stereomodelle

Eine der wichtigen Aufgaben der statischen Stereochemie ist die Spezifikation der Geometrie und Topographie von Stereoisomeren^[9]. Als Stereoisomere wollen wir alle durch Energiebarrieren getrennten verschiedenen molekularen Spezies gleicher Konstitution (Art und Verbundenheit (Topologie) ihrer Atome) betrachten. Weil für die Spezifikation der Stereoisomere die Höhe von Energiebarrieren, welche die Stereoisomere trennen, und der physikalische Charakter von Bindungen sowie die während der Beobachtungszeit veränderlichen Eigenschaften unwesentlich sind, ordnet man den Molekülen Stereomodelle, geometrische Figuren zu, welche nur die für die Spezifikation relevanten Eigenschaften und Beziehungen wiedergeben. Das statische Modell, von dem wir ausgehen, besteht aus einer starren Anordnung von Punkten, die durch Geraden verbunden sind; die Punkte sind Abbildungen der Lagen von Atomkernen, die Geraden stellen die chemischen Bindungen dar^[11].

2.2. Chirale helicale und tripodale 4-Punkt-Figuren und ihr Chiralitätssinn

Zur Beschreibung eines Stereomodells verwendet man mit Vorteil interne („chemische“) Koordinaten – Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel – die

[*] Prof. Dr. V. Prelog
Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum
Universitätsstraße 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Prof. Dr. G. Helmchen
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

gegen Translation und Rotation des Gesamtmodells invariant sind.

Die Modelle von nichtplanaren Stereoisomeren enthalten wenigstens ein Ensemble von vier unterscheidbaren Punkten, ein dreidimensionales Simplex, welches chiral, d.h. mit seinem Spiegelbild nicht deckbar ist. Da enantiomorphe^[13] Anordnungen durch die Absolutbeträge ihrer internen Koordinaten nicht definiert sind, ist eine Spezifikation erforderlich^[15].

Möbius^[18] hat schon 1827 erkannt, daß dies durch das Vorzeichen des Volumens des durch die vier Punkte definierten Tetraeders möglich ist^[19]. Die Berechnung erfolgt aufgrund der Koordinaten der vier identifizierten Punkte in bezug auf ein gegebenes cartesisches Koordinatensystem. Natürlich gibt es viele weitere Verfahren zur Spezifikation einer solchen 4-Punkt-Figur. Bei Verwendung von internen Koordinaten ist es günstig, anstelle der cartesischen Koordinaten die drei Bindungsvektoren \vec{x} , \vec{y} , \vec{z} heranzuziehen, welche die vier Punkte verbinden. Bezogen auf ein rechtshändiges Koordinatensystem ist das Volumen positiv, wenn die Bindungsvektoren \vec{x} , \vec{y} , \vec{z} ein rechtshändiges, negativ, wenn sie ein linkshändiges System bilden.

Vier Punkte lassen sich auf zweierlei Weise verbinden: die Bindungen können eine helicale oder eine tripodale Anordnung bilden (Fig. 1). Bei der helicalen Anordnung folgt die Sequenz der Punkte und die daraus definierbare Richtung der Bindungsvektoren aus ihrer topologischen Abfolge ($1 > 2 > 3 > 4$ oder $4 > 3 > 2 > 1$); die Richtungen der Bindungsvektoren seien in diesem Fall: $\vec{x} = \vec{12}$, $\vec{y} = \vec{23}$, $\vec{z} = \vec{34}$. Bei der tripodalen Anordnung muß für die drei topologisch äquivalenten Punkte eine Sequenz bzw. die Richtung der korrespondierenden Bindungsvektoren (z. B. $A > B > C$ bzw. $\vec{x} = \vec{XA}$, $\vec{y} = \vec{XB}$, $\vec{z} = \vec{XC}$) aufgrund von konventionellen Regeln festgelegt werden.

Statt Vorzeichen werden in der Chemie in der Regel Ausdrücke wie „rechts“ und „links“ oder synonyme Wörter oder Deskriptoren zur Spezifikation herangezogen. Diese, ebenso wie die Vorzeichen, bezeichnen den *Chiralitätssinn* der 4-Punkt-Anordnung. Die besondere Eignung

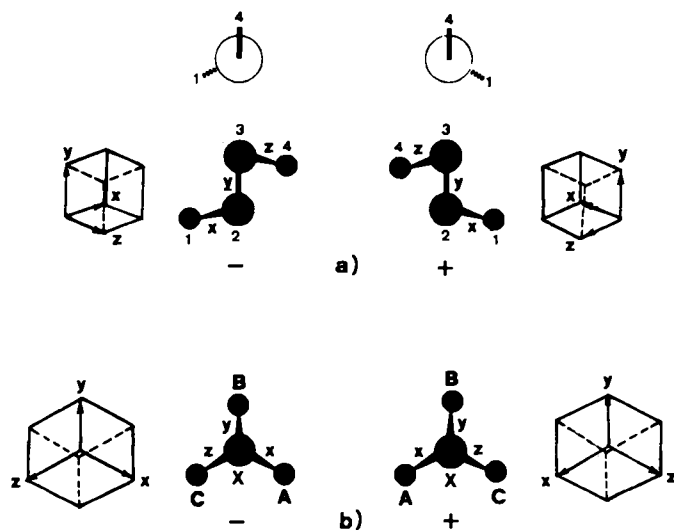


Fig. 1. Die dreidimensional chiralen Grundfiguren (Simplexe): a) Helicale Anordnungen von vier Punkten, ihre Bindungsvektoren und Torsionswinkel. b) Tripodale Anordnungen von vier Punkten und ihre Bindungsvektoren.

dieses Begriffs läßt sich mehrfach begründen: Der Chiralitätssinn ist invariant gegen Deformationen, solange die vier Punkte nicht in eine Ebene zu liegen kommen. Er ist mit dem klassischen chemischen Begriff „absolute Konfiguration“ synonym, im Gegensatz zu jenem aber scharf definiert. Die Beschreibung mit dem Chiralitätssinn ermöglicht, sowohl die tripodal als auch die helical chiralen Strukturen unter einheitlichen Gesichtspunkten zu erfassen. Der auf verschiedener Verbundenheit beruhende Unterschied zwischen den vier helical und den vier tripodal angeordneten Punkten bietet nach Gerlach^[20] eine Grundlage zur Unterscheidung und zur sauberen Definition der vielverwendeten Begriffe Konformation und Konfiguration, für die bisher keine befriedigenden, allgemein akzeptierten Definitionen gefunden wurden^[21]. Strukturen und Stereomodelle, die sich in tripodalen Anordnungen ihrer Atome unterscheiden, haben verschiedene Konfiguration, diejenigen, die unterschiedliche helicale Anordnungen aufweisen, haben verschiedene Konformation.

2.3. Zweidimensionale Chiralität, Heterotopie

Die Begriffe Chiralität und Chiralitätssinn lassen sich auf Räume von niedriger oder höherer Dimension als 3 anwenden. Die Betrachtung zweidimensional-chiraler planarer Modelle führt unter anderem zum besseren Verständnis der dreidimensionalen Chiralität.

Die internen Koordinaten eines planaren Stereomodells sind Bindungslängen und Bindungswinkel. Das Simplex des 2D-Raumes ist die 3-Punkt-Figur, das Dreieck. So wie das Tetraeder mit vier unterscheidbaren Ecken im 3D-Raum dreidimensional chiral ist, so ist das Dreieck mit drei unterscheidbaren Ecken zweidimensional chiral.

Das einfachste Stereomodel, das ein zweidimensional chirales Dreieck enthält, ist die dipodale Anordnung von drei Atompunkten, von denen die zwei topologisch gleichwertigen durch Sequenzregeln unterscheidbar bewertet werden müssen (Fig. 2). Von einer solchen Anordnung gibt es im 2D-Raum zwei nicht-kongruente Modelle, die jedoch im 3D-Raum durch Rotation kongruent werden; ihre Enantiomorphie beruht darauf, daß sie im 2D-Raum „fixiert“, „orientiert“ sind. Im 3D-Raum offenbart sich ihre zweidimensionale Chiralität dadurch, daß das chirale Dreieck zwei unterscheidbare Seitenflächen aufweist^[22].



Fig. 2. Das zweidimensional chirale Simplex: Dipodale Anordnungen von drei Punkten und ihre Bindungsvektoren.

Auf analoge Weise wie bei den dreidimensionalen tripodalen Anordnungen kann man die zweidimensional enantiomorphen Modelle oder die Seitenflächen der chiralen Dreiecke durch das Vorzeichen ihres Flächeninhaltes, der aus den cartesischen Koordinaten ihrer Ecken berechnet wird, oder durch das Vorzeichen des Vektorprodukts $\vec{f} = \vec{y} \times \vec{x}$ der Bindungsvektoren \vec{x} und \vec{y} (Fig. 2) spezifizieren.

Die Ebene, in der sich ein zweidimensional chirales Simplex befindet, teilt den dreidimensionalen Raum in

zwei unterscheidbare Halbräume, die sich durch das Vorzeichen (oder einen entsprechenden Deskriptor) spezifizieren lassen. Atome, Liganden und andere Objekte, die sich in solchen unterscheidbaren Halbräumen befinden, bezeichnet man nach *Mislow* und *Raban*^[23] als „heterotop“.

2.4. Die Faktorisierung komplexer Stereomodelle in stereogene Einheiten

Nichtplanare Stereomodelle, die chirale Bereiche enthalten, welche aus mehr als vier verbundenen Atomen bestehen, können in tripodale oder helicale Bereiche faktorisiert werden. Die Faktorisierung bis herab zu vier Punkten wird allerdings nur bei helicalen Bereichen durchgeführt. Aus historischen und praktischen Gründen werden Stereomodelle, welche dreidimensional-chirale tripodale oder zweidimensional-chirale dipodale Anordnungen enthalten, in gewisse Mehrpunktfiguren unterteilt, die wir nach einem Vorschlag von *McCasland*^[24] als „stereogene Einheiten“ bezeichnen. Eine stereogene Einheit besteht aus einem achiralen Gerüst („Kern“) mit seinen vier unterscheidbaren Liganden, deren konstitutionserhaltende ungerade Permutationen zu einer stereomorphen Figur führen.

2.5. Die Chiralitätselemente des CIP-Systems

In diesem Beitrag wollen wir uns auf Revisionsvorschläge zur Spezifikation von Stereoisomeren mit höchstens tetraliganten Atomen beschränken. Diese Vorschläge sind jedoch solcher Art, daß sie sich mutatis mutandis auch bei einer fälligen Revision der Spezifikation von Stereoisomeren anwenden lassen werden, die höherligante Atome enthalten.

Für Stereomodelle von Molekülen mit höchstens tetraliganten Atomen verwendet das CIP-System drei Typen von tetraedrischen stereogenen Einheiten, drei Chiralitätselemente: das Chiralitätszentrum, die Chiralitätsebene, die Chiralitätsachse und die analogen pseudoasymmetrischen Einheiten, die wir in diesem Abschnitt bis zur Stufe der elementaren tripodalen und helicalen Bereiche analysieren wollen. Darüber hinaus betrachten wir auch planare diastereomorphe Anordnungen von vier Liganden der planar tetraliganten Atome oder Doppelbindungen, welche als *cis,trans*-Isomere bezeichnet werden^[25], ebenfalls als stereogene Einheiten.

2.5.1. Das Chiralitätszentrum, das tetraedrische „asymmetrische Atom“

Von den dreidimensionalen Stereomodellen mit mehr als vier Punkten sei zuerst die 5-Punkt-Figur (Fig. 3) erörtert, weil sie das Modell für tetraedrische Zentralatome mit vier unterscheidbaren proximalen Ligandatomen darstellt, die in der organischen Stereochemie eine überragende Rolle spielen. Eine solche 5-Punkt-Figur läßt sich durch Auslassen eines Ligandatom-Punktes auf vier Arten zu tripodalen 4-Punkt-Figuren reduzieren, deren Chiralitätssinn durch eine Konvention mit dem der 5-Punkt-Figur auf eindeutige Weise verknüpft werden müßte. Es gibt jedoch noch eine fünfte Möglichkeit der Abbildung der 5-Punkt-Figur auf eine homomorphe komplementäre 4-Punkt-Fi-

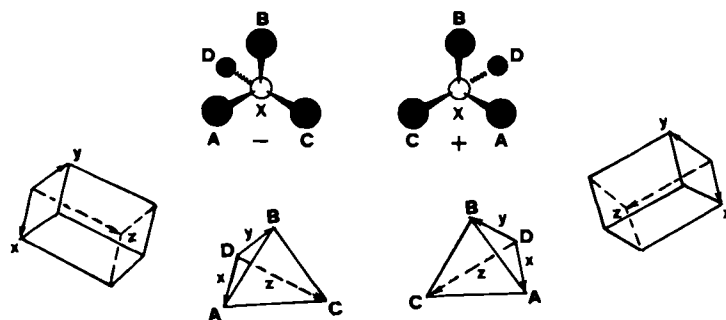


Fig. 3. Chiralitätszentrum: Enantiomorphe tetraedrische „asymmetrische“ Atome, die entsprechenden T_d -Tetraeder und ihre Bindungsvektoren.

gur. Hierbei werden der topologisch ausgezeichnete Zentralatom-Punkt und seine vier Bindungen ausgelassen und die vier (z. B. mit Buchstaben identifizierten) übrigen Punkte in die Ecken eines (regulären) Tetraeders mit der Punktsymmetrie T_d ^[26] abgebildet. Dieses mit dem ursprünglichen 5-Punkt-Modell eindeutig verknüpfte 4-Punkt-Modell ist das „asymmetrische Atom“ von *Le Bel* und *van't Hoff* sowie das „Chiralitätszentrum“ des CIP-Systems.

Sogar das chirale tripodale Stereomodell wird im CIP-System auf das tetraedrische Modell abgebildet, indem man ihm ein viertes „Phantomatom“ zufügt. Wenn man die Richtungen der Bindungsvektoren in beiden Modellen auf dieselbe Art festlegt, so ändern sich die Vorzeichen des Chiralitätssinns nicht. Eine solche Modellumwandlung hat den Vorteil, daß man den Chiralitätssinn der tripodalen 4-Punkt-Figuren und der tetraedrischen 5-Punkt-Figuren auf analoge Weise spezifizieren kann.

2.5.2. Die Chiralitätsebene und die Chiralitätsachse, ihre Spezifikation aufgrund bevorzugter helicaler Bereiche

Um gewisse bekannte Typen von Stereoisomeren, die nicht auf Chiralitätszentren zurückgeführt werden können (stereoisomere Allene, atropisomere Biphenyle, *ansa*-Verbindungen), zu spezifizieren, wurden 1956 zwei weitere stereogene Einheiten eingeführt: die Chiralitätsebene und die Chiralitätsachse.

In Fig. 4 sind zwei für die Chiralitätsebene grundlegende stereomorphe 5-Punkt-Figuren abgebildet: Jeweils ein planares zweidimensional-chirales trigonales Atom X mit seinen Proximalatomen A, B, Y und einem zusätzlichen, mit Y verbundenen Atom Z außerhalb der ABY-Ebene, der Chiralitätsebene. Solche Figuren lassen sich eindeutig und widerspruchsfrei auf 4-Punkt-Figuren abbil-

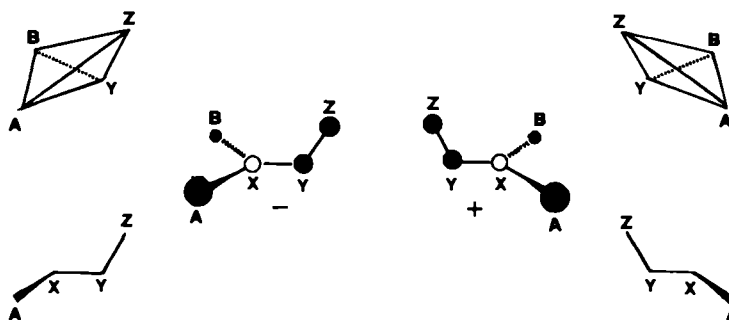


Fig. 4. Chiralitätsebene: Enantiomorphe 5-Punkt-Figuren, entsprechende C_s -Tetraeder und bevorzugte Torsionswinkel A-X-Y-Z.

den, welche dann als tetraedrische stereogene Einheiten spezifiziert werden können. Wie wir 1972 angedeutet haben^[6], kann man das zweidimensional asymmetrische trigonale Atom X und seine drei Bindungen auslassen und die übrigen vier Atompunkte mit Kanten verbinden. Dadurch entsteht ein neues tetraedrisches Modell der Punktsymmetrie C_2 mit zwei topologisch gleichwertigen Ecken, die durch Besetzung mit Liganden differenziert werden müssen, um eine tetraedrische stereogene Einheit zu erhalten, die auf übliche Weise spezifiziert wird.

Die enantiomorphen Grundfiguren zur Chiralitätsachse sind in Fig. 5 analog zu denen der Chiralitätsebene dargestellt: Sie weisen jeweils zwei miteinander verbundene planar-trigonale Atome Z_1 und Z_2 auf, mit ihren Proximalatomen, deren Ebenen nicht coplanar zueinander sind. Diese 6-Punkt-Figur läßt sich ebenfalls eindeutig auf eine 4-Punkt-Figur, ein Tetraeder mit der Punktsymmetrie D_{2d} , abbilden, indem man die trigonalen Atome Z_1 und Z_2 und ihre Bindungen ausläßt und die übrigen vier Atompunkte mit Kanten verbindet.

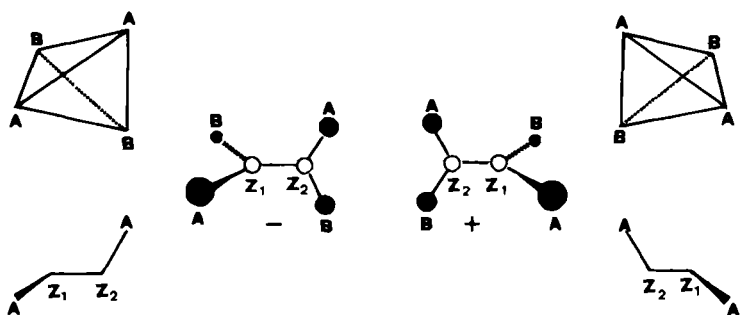


Fig. 5. Chiralitätsachse: Enantiomorphe 6-Punkt-Figuren, entsprechende D_{2d} -Tetraeder und bevorzugte Torsionswinkel $A-Z_1-Z_2-A$.

Wenn die topologisch nicht unterscheidbaren Eckenpaare mit unterscheidbaren Liganden besetzt werden, so entstehen stereogene Einheiten, die auf gleiche Weise durch die Vorzeichen spezifiziert werden können, wie die zwei vorher erwähnten. Die Schnittgerade der beiden Ebenen, in denen sich die trigonalen Atome mit ihren Proximalatomen befinden, stellt eine Achse dieser stereogenen Einheit dar, sie wurde deshalb Chiralitätsachse, das „Chiralitätselement“ der „axialen Chiralität“, genannt.

Wie schon 1966^[11] erkannt worden ist, läßt sich für Chiralitätsachsen und -ebenen eine bevorzugte helicale Folge von miteinander verbundenen Atomen definieren und durch das Vorzeichen ihres Torsionswinkels (oder des entsprechenden Deskriptors) spezifizieren. Wir schlagen jetzt vor, dieses einfache, allgemeine Verfahren generell statt der weniger günstigen Tetraeder-Anordnungen zu verwenden. Die bevorzugten linearen Atomfolgen sind bei Chiralitätsebenen (Fig. 4) $A-X-Y-Z$ und bei Chiralitätsachsen (Fig. 5), wie schon früher vorgeschlagen, $A-Z_1-Z_2-A$. Da es sich bei den Stereoisomeren mit Chiralitätsebenen und Chiralitätsachsen um atropisomere Konformere handelt, ist ihre Spezifikation durch das Vorzeichen eines bevorzugten Torsionswinkels besonders sinnvoll (vgl. ^[17]).

Zwischen die Punkte X und Y in der Chiralitätsebene und die Punkte Z_1 und Z_2 in der Chiralitätsachse können beliebige geradlinige Atomfolgen eingeschoben werden, z. B. die Gruppen $=C=$ oder $-C=C-$, welche auf das

Spezifizierungsverfahren keinen Einfluß haben. Ein praktisch wichtiger Fall von Molekülen mit einer eingeschobenen Gruppe $=C=$ sind die chiralen Allene.

Daß es Moleküle mit mehreren Chiralitätsebenen oder Chiralitätsachsen gibt, wurde schon erwähnt. Wenn diese stereogenen Einheiten voneinander abhängig sind, stellt sich die Frage, ob man nur eine oder mehrere davon spezifizieren soll. Wir würden uns, wenn die Spezifikation eindeutig ist, an die Empfehlung von Einstein halten: „Machen sie es so einfach wie möglich, aber nicht einfacher“. Viele redundante Deskriptoren^[28] können eher verwirren als aufklären. Im Zweifelsfall sollte die Zugehörigkeit der Deskriptoren, ebenso wie es im Falle mehrerer Chiralitätszentren oder Doppelbindungen üblich ist, durch die Angabe der Identifikationsnummer eines Bezugsatoms gekennzeichnet werden. Zweckmäßigerweise wird dafür dasjenige von den mit X und Y bzw. Z_1 und Z_2 bezeichneten Atomen verwendet, das die niedrigere systematische Nummer hat.

Von den Stereomodellen mit mehr als sechs Atompunkten wollen wir die 7-Punkt-Figur aus einem planar-trigonalem und einem tetraedrischen Atom (Fig. 6) marginal erörtern. Diese Figur läßt sich durch Auswahl eines der Liganden an den drei topologisch äquivalenten Stellen des tetraedrischen Zentrums eindeutig in die 5-Punkt-Figur von Fig. 4 überführen, also wie eine Chiralitätsebene behandeln. Die Ligandenauswahl muß die zur Spezifikation von Konformationen akzeptierten Kriterien befolgen^[17].

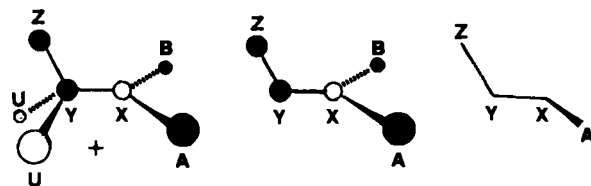


Fig. 6. Eine 7-Punkt-Figur, die entsprechende Chiralitätsebene und der bevorzugte Torsionswinkel.

2.5.3. Die „pseudoasymmetrischen“ stereogenen Einheiten

Der Begriff der stereogenen Einheit umfaßt neben den eigentlichen Chiralitätselementen auch die analogen Elemente der Pseudoasymmetrie: die pseudoasymmetrischen Zentren, Ebenen und Achsen. Diese weisen immer zwei Liganden auf, die sich nur durch ihre Topographie unterscheiden, d. h. die enantiomorph sind. Solche Liganden befinden sich in einer tetraedrischen stereogenen Einheit in heterotopen Halbräumen: Der Chiralitätssinn der enantiomorphen Liganden und der Halbräume läßt sich auf zwei geometrisch verschiedene Weisen kombinieren $[(+, +, -) \text{ oder } (+, -, +)]$, was zu zwei geometrisch verschiedenen Modellen und zu zwei Diastereomeren führt.

Solche Stereoisomere lassen sich formal auf analoge Weise wie diejenigen, welche Chiralitätselemente mit vier unterscheidbaren Liganden aufweisen, spezifizieren. Das so erhaltene Vorzeichen (oder der entsprechende Deskriptor) einer pseudoasymmetrischen stereogenen Einheit ist jedoch im Gegensatz zu demjenigen eines Chiralitätselementes reflexionsinvariant, da die Eigenschaft, auf der die Diastereomerie beruht, eine geometrische ist. Bei einer Spiegelung wechselt sowohl der Chiralitätssinn der enan-

tiomorphen Liganden als auch derjenige der Halbräume, in welchen sie sich befinden; die beiden Änderungen heben sich gegenseitig auf.

2.5.4. Das zweidimensional chirale triligante Atom; die zweidimensionale Diastereomorphie: „geometrische“ Isomerie

Eine planare 4-Punkt-Figur (Fig. 7a), die das Modell eines triliganten Zentralatoms mit drei unterscheidbaren Ligandaten darstellt, läßt sich eindeutig auf ein reguläres Dreieck abbilden, in dem der Zentralatom-Punkt und seine drei Bindungen ausgelassen sind. Man erhält auf diese Weise ein neues Modell, das dem tetraedrischen „asymmetrischen Atom“ entsprechende planare „zweidimensional asymmetrische Atom“. Ebenso wie sich das Modell einer tripodalen Anordnung durch Zufügen eines „Phantomatoms“ in das tetraedrische Stereomodelle umwandeln läßt, kann man die dipodale Anordnung durch Addition eines „Phantomatoms“ in ein trigonales „zweidimensional asymmetrisches Atom“ umwandeln.

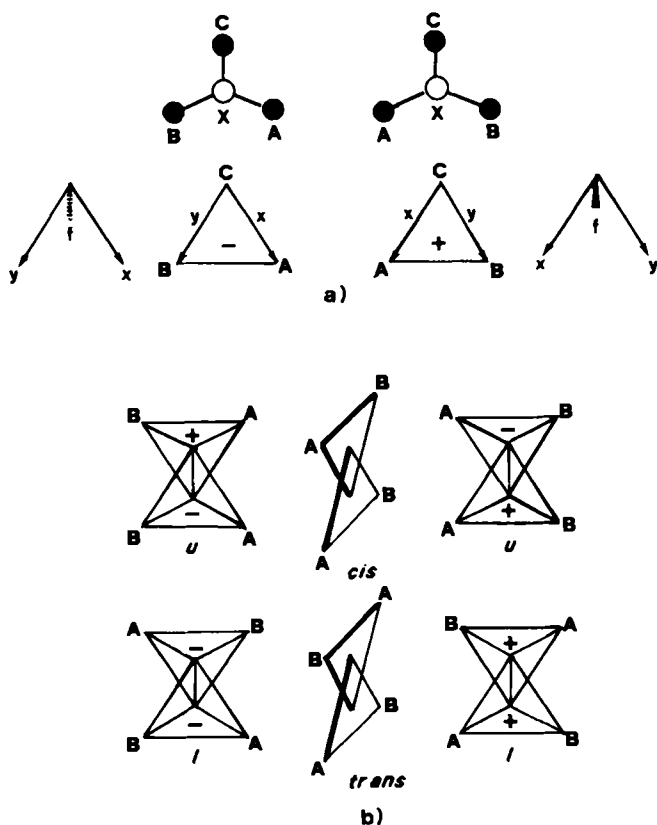


Fig. 7. a) Zweidimensional enantiomorphe trigonale Atome und ihre Bindungsvektoren. b) Zwei planar diastereomorphe 6-Punkt-Figuren, zusammengesetzt aus zwei trigonalen zweidimensional chiralen Atomen; *cis-trans*-Isomerie.

Es wurde schon in Abschnitt 2.3 darauf hingewiesen, daß enantiomorphe „zweidimensional asymmetrische Atome“ im dreidimensionalen Raum kongruent, in der Ebene wegen ihrer unterschiedlichen „Orientierung“ hingegen nicht-kongruent sind. Aus zwei gleich oder verschieden orientierten „zweidimensional asymmetrischen Atomen“ lassen sich in der Ebene zwei, auch im 3D-Raum diastereomorphe Figuren aufbauen (Fig. 7b), die durch einen konstitutionserhaltenden Umtausch von zwei Ligan-

den eines (mono- oder polyatomaren) „Kernes“ ineinander umwandelbar sind. Eine planare Kombination zweier zweidimensional chiraler Simplexe repräsentiert daher definitionsgemäß eine stereogene Einheit. Die diastereomorphen Figuren, die eine solche Einheit enthalten, sind Modelle der *cis-trans*-isomeren Verbindungen mit planar-tetraliganten Atomen oder Doppelbindungen.

2.6. Unterscheidungsmerkmale der Liganden

Zur Festlegung des Chiralitätssinns einer stereogenen Einheit müssen die Liganden durch paarweisen Vergleich in eine Rangfolge gebracht werden. Der Vergleich erfolgt anhand von Merkmalen, die einzelnen Atomen oder Gruppen von Atomen innerhalb eines Liganden zugeordnet sind. Liganden können sich in mehreren Merkmalen von verschiedener Art bezüglich Atomen in verschiedener Lage unterscheiden. Die Rangfolge der Liganden muß aber aufgrund einer einzigen Verschiedenheit eindeutig bestimmt werden. Dies verlangt eine widerspruchsfreie Hierarchie der Merkmale und eine eindeutige Vorschrift für die Reihenfolge, in der sie verglichen werden. Das Entscheidungsverfahren muß insgesamt aus einer endlichen Zahl von Schritten bestehen^[8].

Die im Rahmen des CIP-Systems verwendeten Unterscheidungsmerkmale (vgl. Schema 1) können in materielle und strukturelle klassifiziert werden. Materielle Merkmale sind die Ordnungszahl und (nur bei Isotopen!) Massenzahl, strukturelle Merkmale können topologische (Atomverbundenheit), geometrische oder topographische (vgl. Abschnitt 2.1^[9]) sein. Die materiellen und die topologischen Unterschiede, die man nach dem Brauch der Organischen Chemie als konstitutionelle Unterschiede bezeichnen kann, werden zuerst und gemeinsam behandelt. Es folgen die geometrischen Unterschiede, die entweder auf zwei- oder auf dreidimensionaler Diastereomorphie der Liganden beruhen. Die topographischen Unterschiede, die Enantiomorphie von Liganden, werden zuletzt berücksichtigt. Der Rang der drei Unterscheidungsmerkmal-Typen entspricht der Reihenfolge, in der sie im Schema 1 (von oben nach unten) aufgeführt sind.

konstitutionell (materiell und topologisch)	reflexions-invariant
geometrisch (diastereomorph)	
topographisch (enantiomorph)	reflexions-variant

Schema 1. Hierarchische Ordnung der Ligandeneigenschaften.

Die Folge der Merkmale ist dadurch bedingt, daß Gleichheit in bezug auf einen bestimmten Typ Gleichheit in bezug auf denjenigen von höherem, nicht aber auf den von tieferem Rang impliziert. Beispielsweise müssen geometrisch äquivalente Liganden auch topologisch gleich, können jedoch topographisch verschieden sein. Es ist notwendig, daß die Liganden auf die Unterscheidungsmerkmale in der durch diese Hierarchie vorgegebenen Reihenfolge untersucht werden – und zwar für jeden Typ erschöpfend, bevor zum Typ niedrigeren Ranges übergegangen

wird. Dieses wichtige Prinzip wurde erst nach 1966 grundsätzlich erkannt, die Sequenzregeln sind in ^[1] dennoch hierarchisch richtig geordnet; dies wurde pragmatisch durch das Auffinden von Widersprüchen bei Nichtbeachtung der Hierarchie erreicht (vgl. dazu die Beispiele (21)–(23) in ^[1]). Trotz richtiger Rangordnung der Sequenzregeln fanden sich in der Zwischenzeit Beispiele, bei denen das CIP-Verfahren scheinbar versagte, weil man die geometrischen und topographischen Eigenschaften nicht sauber getrennt hatte. Die Differenzierung ist aber grundsätzlich immer möglich: Man muß beachten, daß die topographischen Unterschiede auf der Enantiomorphie der Liganden, auf ihrem verschiedenen Chiralitätssinn beruhen, die reflexionsvariant sind. Alle anderen Eigenschaften, geometrische wie konstitutionelle sind dagegen reflexionsinvariant. Die Ligandenmerkmale, die für die Spezifikation einer stereogenen Einheit verwendet werden, dürfen nicht auf den Beziehungen zu den anderen Liganden des zu spezifizierenden Kerns derselben stereogenen Einheit beruhen. Diese Warnung wurde in ^[1] im Zusammenhang mit der Spezifizierung der Konfiguration von Inositen diskutiert. Es sei noch hervorgehoben, daß zwei Liganden, welche sonst äquivalent, aber heterotop und deshalb physikalisch und chemisch unterscheidbar und auch spezifizierbar sind, die gleiche Rangordnung besitzen: Ihre Heterotopie allein ist kein Unterscheidungsmerkmal zur Sequenzbestimmung.

3. Hierarchische Digraphen

In unseren Ausführungen wurde der Begriff Ligand verwendet. Seine Bedeutung ist im einfachsten Fall, dem einzähnigen Liganden, unmittelbar durch Anschauung gegeben. Bei cyclischen „Liganden“, insbesondere als Teilen polycyclischer Strukturen, verliert der Begriff seine Anschaulichkeit. Es ist aber möglich, derartige komplizierte Strukturen explicite auf ein Ensemble einzähniger Liganden abzubilden, indem man den hierarchischen Digraph einer stereogenen Einheit entwickelt.

Der hierarchische Digraph einer stereogenen Einheit ist ein bewerteter chromatischer acyclischer Graph, ein „Baumgraph“, der die Verbundenheit der Atome (ihre Topologie) und ihre Art wiedergibt und in dem die Kanten, ausgehend vom Kern der stereogenen Einheit als Wurzel des Baumgraphs, nach den Astenden ausgerichtet sind.

3.1. Hierarchische Digraphen acyclischer Moleküle

Den nicht-gerichteten Graph eines acyclischen Moleküls erhält man aus der Konstitutionsformel durch Zufügen von Duplikat- und Phantomatomen. Daraus wird der Digraph einer stereogenen Einheit dieses Moleküls dadurch erzeugt, daß man die Kanten, ausgehend vom Kern, nach den Astenden ausrichtet (Fig. 8). Oft ist es genügend und vorteilhaft, besonders bei größeren Molekülen, statt der vollständigen, vereinfachte hierarchische Digraphen zu verwenden. In diesen werden die nichtrelevanten Wasserstoffatome und Phantomatome ausgelassen und die Kohlenstoffatome durch ihre Identifikationsnummern ersetzt. Dadurch werden die Graphen, die übrigens nur bis zur Rangbestimmung aller Liganden entwickelt werden müs-

sen, übersichtlicher. Die räumliche Anordnung der Proximalatome der tetraedrischen stereogenen Kerne geben wir in solchen vereinfachten Graphen durch Fischer-Projektionen wieder.

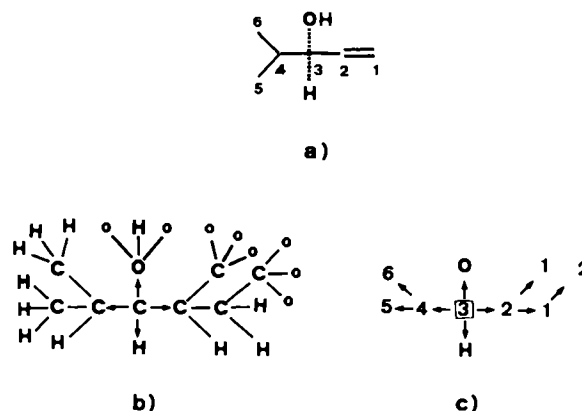


Fig. 8. a) Eine Konstitutionsformel, in der die Konfiguration des stereogenen Atoms C-3 durch Fischer-Projektion dargestellt ist. b) Vollständiger hierarchischer Digraph von a). c) Vereinfachter hierarchischer Digraph von a).

Wenn ein acyclisches Molekül mehrere stereogene Einheiten aufweist, so werden die hierarchischen Digraphen aller dieser Einheiten von einem und demselben nicht-gerichteten molekularen Graph abgeleitet (Fig. 9).

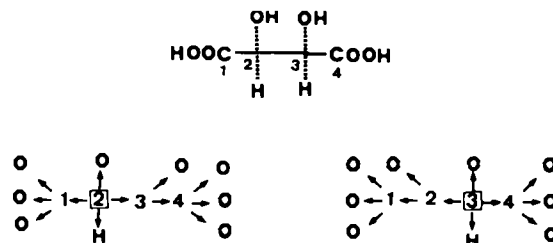


Fig. 9. Ableitung des hierarchischen Digraphs der beiden stereogenen Atome C-2 und C-3 eines acyclischen Moleküls von demselben molekularen nicht-gerichteten Graph.

3.2. Hierarchische Digraphen cyclischer Moleküle

Um die Konstitutionsformel eines cyclischen Moleküls in einen acyclischen „Baumgraph“ umzuwandeln, ist es notwendig, alle Ringe so zu öffnen, daß der resultierende acyclische Graph alle erforderliche, aber keine redundante topologische Information enthält. Das Verfahren zur Konstruktion der hierarchischen Digraphen cyclischer Moleküle war nicht genau definiert, dies wird in den folgenden Abschnitten nachgeholt.

3.2.1. Stereogene Einheiten mit mehrzähnigen Liganden

Um den acyclischen Digraph einer stereogenen Einheit mit mehrzähnigen Liganden zu erhalten, wird der n-zähnige Ligand in n einzähnige Liganden umgewandelt, indem man je eine Bindung mit dem Kern intakt läßt und die anderen n – 1 Bindungen öffnet. An jedem Ende der so entstandenen n Äste fügt man, wie bei der Öffnung der Mehrfachbindungen, je ein Duplikatatom des Kernes hinzu (Fig. 10).

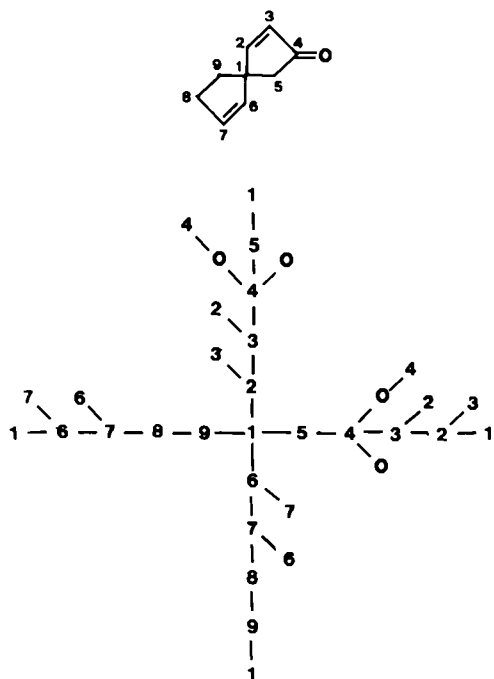


Fig. 10. Hierarchischer Digraph eines stereogenen Atoms mit zwei zweizähligen Liganden.

3.2.2. Stereogene Einheiten mit Liganden, die Ringe enthalten

Wenn die Liganden einer stereogenen Einheit Ringe enthalten, so werden diese nach dem ersten Ringatom, das man ausgehend vom Kern trifft, zweimal geöffnet. Je eine Bindung bleibt dabei intakt, die andere wird gespalten, und den Enden der so entstandenen Äste werden die Duplikatome des Ringatoms hinzugefügt (Fig. 11). Wenn es sich beim ersten getroffenen Ringatom des Liganden um

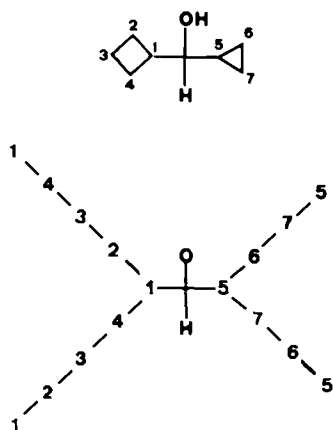


Fig. 11. Hierarchischer Digraph eines stereogenen Atoms mit zwei cyclischen (drei- und viergliedrigen) Liganden.

das quartäre Verzweigungsatom eines bicyclischen Systems handelt, so bleibt je eine von den drei Ringbindungen intakt, die anderen zwei werden gespalten. Man erhält auf diese Weise aus dem bicyclischen System drei Äste des Graphen, deren Enden die entsprechenden Duplikatome des Verzweigungsatoms hinzugefügt werden (Fig. 12).

Ein charakteristischer Unterschied zwischen den hierarchischen Digraphen stereogener Einheiten der acyclischen und der cyclischen Moleküle ist, daß die letzteren, je nach

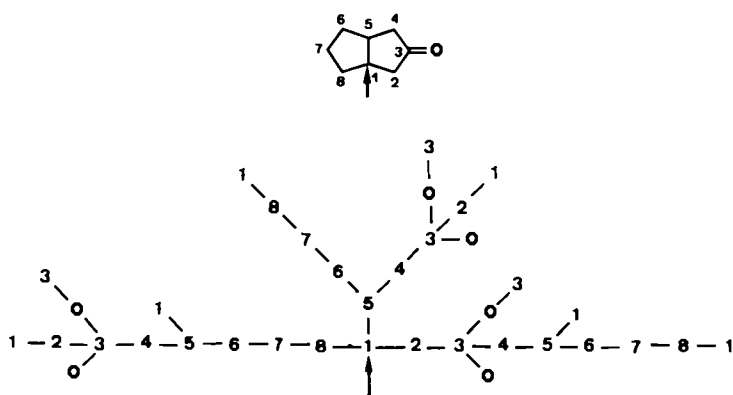


Fig. 12. Hierarchischer Digraph eines Liganden mit einer Verzweigungsstelle eines bicyclischen Ringsystems.

der Lage der stereogenen Einheiten gegenüber den Ringen im Molekül, von einem gleichen oder einem verschiedenen nicht-gerichteten molekularen Graph abgeleitet werden, während bei acyclischen Molekülen, wie schon erwähnt, der nicht-gerichtete Graph immer derselbe ist (Fig. 13).

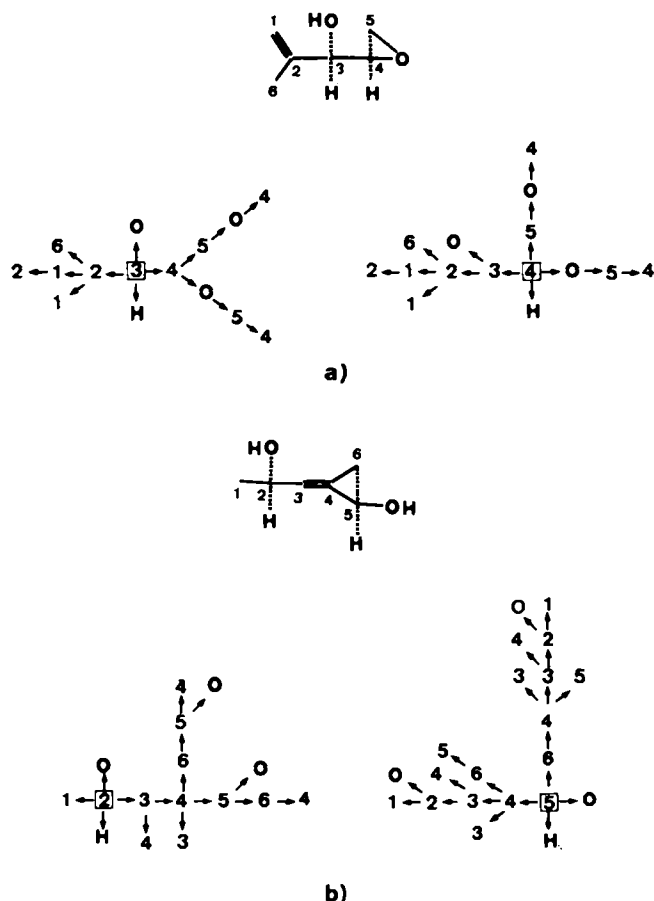


Fig. 13. Hierarchische Digraphen von zwei cyclischen Molekülen, die je zwei stereogene Atome enthalten: a) Beide Digraphen sind ableitbar von demselben molekularen nicht-gerichteten Graph. b) Jeder Digraph verlangt seinen eigenen molekularen nicht-gerichteten Graph.

3.3. Untersuchungsweg der hierarchischen Digraphen; der Vorrang der Topologie

Um die Sequenz der Liganden festzulegen, werden ihre Atome so geordnet, daß ihr Rang sowohl durch ihre topo-

logische Entfernung (Zahl der Bindungen) vom Kern der stereogenen Einheit als auch durch ihre Bewertung aufgrund der Sequenzregeln bestimmt ist.

Atome mit gleicher topologischer Entfernung bilden jeweils eine Sphäre. Die Atome der n -ten Sphäre haben Vorrang vor denen der $(n+1)$ -ten Sphäre. Innerhalb der n -ten Sphäre wird der Rang eines Atoms bestimmt erstens durch den Rang desjenigen der $(n-1)$ -ten Sphäre, an das es gebunden ist, und zweitens durch seine Bewertung aufgrund der Sequenzregeln. Die erste Sphäre besteht aus den Proximalatomen p, p' (Fig. 14). Die Atome der zweiten Sphäre erhalten die Bezifferung 1, 2, 3..., die Atome der dritten Sphäre 11, 12, 13, 21, 22, 23... usw. Die kleinere Zahl entspricht dem höheren Rang.

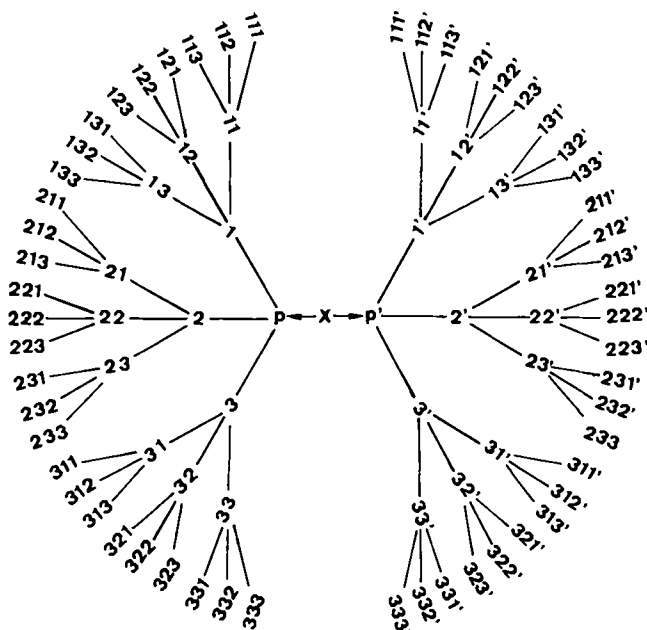


Fig. 14. Rangordnung von Atomen in zwei Liganden mit Proximalatomen p und p' .

Die Atome der n -ten Sphäre, die aufgrund des Atoms der $(n-1)$ -ten Sphäre, an das sie gebunden sind, den gleichen Rang besitzen, werden weiter geordnet aufgrund der Sequenzregeln. Die Sequenzregeln werden erschöpfend

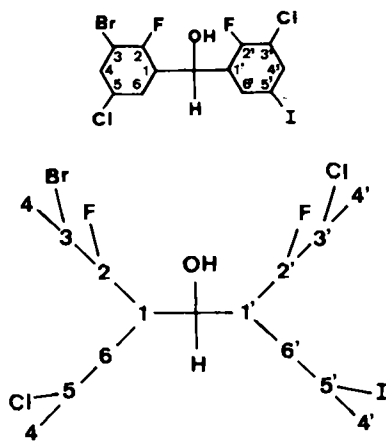


Fig. 15. Illustration der Vorschrift, daß der einmal bestimmte Rang eines Zweiges seine Priorität behält: Der Rang der beiden Cyclohexylgruppen ist bestimmt durch die Sequenz $3\text{-Br} > 3'\text{-Cl}$ und nicht durch die Sequenz $5'\text{-I} > 5\text{-Cl}$, weil das erstgenannte Atompaar sich in einer Verzweigung befindet, der ein höherer Rang wegen 2-F und $2'\text{-F}$ zukommt.

angewandt: Der ganze hierarchische Graph wird zuerst mit der Sequenzregel 1 untersucht. Sobald ein definitiver Unterschied gegenüber allen Liganden gefunden wird, ist die Untersuchung des betreffenden Liganden beendet. Wenn Liganden übrigbleiben, bei denen kein Unterschied festgestellt werden kann, wird bei diesen Liganden die Sequenzregel 2, wiederum erschöpfend, angewendet usw. Das skizzierte Verfahren entspricht dem früher angegebenen^[1]. Manche Anfragen zeigten jedoch, daß aus den früheren Formulierungen nicht klar hervorging, daß eine auf einer dem Zentralatom näheren Sphäre getroffene Rangfestlegung für Atome in entfernteren Sphären erhalten bleibt (Fig. 15).

4. Deskriptoren

Stereoisomere könnte man prinzipiell durch die Vorzeichen ihrer stereogenen Einheiten, wie in Fig. 1 bis 5, spezifizieren. Die Vektorenrichtungen wurden hierbei, wo sie relevant sind, durch die Konvention gewählt, daß sie von den Punkten des niedrigeren Ranges zu denen des höheren Ranges weisen.

Aus folgenden guten Gründen verwendet man jedoch zur Spezifikation der stereogenen Einheiten statt Vorzeichen Buchstaben als Deskriptoren: 1) Die Vorzeichen (+) und (-) werden schon lange dazu verwendet, den Drehsinn des polarisierten Lichtes anzugeben. 2) Ein Vorzeichen läßt nicht erkennen, ob eine stereogene Einheit reflexionsvariant oder -invariant ist. 3) Ein größerer Satz von Vorzeichen eignet sich schlecht zur schriftlichen oder mündlichen Informationsvermittlung.

In Schema 2 ist ein vollständiger Satz der vom revidierten CIP-System verwendeten Deskriptoren zusammengefaßt. Die reflexionsvarianten Deskriptoren sind durch große und die reflexionsinvarianten durch kleine Buchstaben gekennzeichnet.

Die Deskriptoren sind:

$Re, Si^{(a)(b)}$; $re, si^{(a)(b)}$; R, S ; $r, s^{(c)}$; $P, M^{(d)}$; $p, m^{(e)}$. Abkürzungen für Deskriptorenpaare: lk, Lk, l für gleich (like), ul, Ul, u für ungleich (unlike); $ReRe, SiSi = lk^{(1)}$; $ReSi = ul^{(1)}$; $reRe, siSi = Lk^{(2)}$; $reSi, siRe = Ul^{(2)}$; $RR, SS, MM, PP, RM, SP = l$; $RS, MP, RP, SM = u$.

- re, si wurden von Hanson^[5] zur Spezifikation der Seitenflächen von planaren trigonalen Atomen vorgeschlagen. Die reflexionsinvarianten Seitenflächen wurden dabei von den reflexionsvarianten nicht unterschieden.
- Re, Si, re, si wurden von uns^[6] zur Spezifikation von zweidimensionalen stereogenen Einheiten und heterotopen Halbräumen verwendet; die reflexionsvarianten Einheiten spezifizierten wir mit Re, Si und die reflexionsinvarianten mit re, si .
- R, S, r, s wurden in ^[2] eingeführt.
- P, M wurden in ^[1] vorgeschlagen und beruhen auf einer in ^[17] definierten Konvention.
- p, m schlagen wir zur Spezifikation von reflexionsinvarianten „pseudoasymmetrischen Achsen“ und „pseudoasymmetrischen Ebenen“ vor.
- Es wäre möglich, die *cis-trans*-Diastereomere an planaren tetraliganten Atomen oder an Doppelbindungen mit Deskriptorenpaaren $ReRe, SiSi = lk$ bzw. $ReSi, SiRe = ul$ zu spezifizieren; diese Bezeichnungen bieten

	reflexionsvariant	reflexionsinvariant
dipodal trigonal	 $(Si) < (Re)$	 $(si) < (re)$
tripodal tetraedrisch	 $(S) < (R)$	 $(s) < (r)$
helical	 $(M) > (P)$	 $(m) > (p)$
achirale Liganden: A, B, C, D...H...X; chirale Liganden: F, G...; enantiomorphe Liganden F, \bar{F} . $A > B > C > D > F > \bar{F} > H...X$		

Schema 2. Deskriptoren der stereogenen Einheiten.

jedoch gegenüber den üblichen anschaulichen Deskriptoren *seqcis* = *Z* bzw. *seqtrans* = *E* keine Vorteile. Dagegen eignen sich die Bezeichnungen *lk* und *ul* für die Spezifikation des sterischen Verlaufes von asymmetrischen Synthesen, an welchen planare triligante Atome teilnehmen, wie in einem anderen Zusammenhang^[29] ausführlich dargelegt ist.

- g) Die reflexionsvarianten Bezeichnungen *Lk* und *Ul* sollen konsequenterweise als Abkürzungen für die reflexionsvarianten Deskriptorenpaare *reRe*, *siSi* bzw. *reSi*, *siRe* verwendet werden, um die „geometrisch enantiomorphen“ Stereoisomere (vgl. Abschnitt 6.4) zu spezifizieren.

Nach der am Anfang dieses Abschnittes erwähnten Konvention über Vektorenrichtungen im Rechtskoordinatensystem sind die Deskriptoren *P, p* äquivalent mit dem Vorzeichen +, die Deskriptoren *M, m* äquivalent mit dem Vorzeichen –. *R, r, Re, re* sind dagegen aus historischen Gründen äquivalent mit – sowie *S, s, Si, si* mit +. Man hat 1956 die Deskriptoren *R, S, r* und *s* so gewählt, daß die meisten D-Zucker den Deskriptor *R* und die meisten L-Aminosäuren den Deskriptor *S* erhielten.

Wenn Stereomodelle Symmetrieelemente aufweisen, so ist es empfehlenswert, ihre Deskriptoren zur Kontrolle auf ihre Symmetriekonformität zu prüfen. Die mit reflexionsvarianten Deskriptoren *R* bzw. *S* spezifizierten stereogenen Einheiten dürfen nie in Symmetrieebenen liegen, die Symmetrieebenen können nur Einheiten mit reflexionsinvarianten Deskriptoren *r* bzw. *s* enthalten. Keine tetraedrische stereogene Einheit kann mit einem Inversionszentrum koinzidieren. Wenn das Stereomodell eine Symmetrie-

ebene oder ein Inversionszentrum aufweist, so gehört zu jeder von seinen mit einem reflexionsvariantem Deskriptor *R* spezifizierten stereogenen Einheiten eine enantiomorphe mit *S* spezifizierte und vice versa.

Ein reflexionsvariantes stereogenes Atom kann in einer zwei- oder dreizähligen Drehachse liegen. Solche relativ seltenen Fälle werden in Abschnitt 6.3 anhand ausgewählter Beispiele diskutiert. Es ist selbstverständlich, daß jede n-zählige Drehachse wenigstens n außerhalb der Achse liegende stereogene Atome mit gleichem Deskriptor erfordert.

Hier sei nochmals der Unterschied zwischen den hierarchischen Digraphen der cyclischen und acyclischen Moleküle hervorgehoben. Bei den letzteren, bei denen alle Digraphen vom gleichen molekularen Graphen abgeleitet sind, sind alle Deskriptoren der vorliegenden stereogenen Atome definitiv, während bei cyclischen Molekülen dies nicht der Fall ist. Um bei Diskussionen, bei welchen Hilfsdeskriptoren vorkommen, diese von den definitiven Deskriptoren zu unterscheiden, versehen wir sie mit dem Subskript o.

5. Sequenzregeln

5.1. Sequenzregeln und Zuordnungsregeln 1966

Die Sequenzregeln wurden im Jahre 1966 wie folgt formuliert^[11]:

- (0) Das nähere Ende einer Achse bzw. die nähere Seite einer Ebene hat vor dem fernen Ende bzw. der fernen Seite den Vorrang.
- (1) Die höhere Ordnungszahl von Atomen hat vor der niedrigeren den Vorrang.
- (2) Die höhere Massenzahl von Atomen hat vor der niedrigeren den Vorrang.
- (3) *seqcis* hat vor *seqtrans* den Vorrang.
- (4) Vorrang haben: *R, R* oder *S, S* vor *R, S* oder *S, R*; *M, M* oder *P, P* vor *M, P* oder *P, M*; *R, M* oder *S, P* vor *R, P* oder *S, M*; *M, R* oder *P, S* vor *M, S* oder *P, R*; *r* vor *s*.
- (5) *R* hat vor *S* und *M* hat vor *P* den Vorrang.

Wenn der Rang der Proximalatome der vier Liganden $a > b > c > d$ in einer tetraedrischen Anordnung durch die Anwendung der Sequenzregeln eindeutig festgelegt ist, so werden der stereogenen Einheit die Deskriptoren nach der „Chiralitätsregel“ zugeordnet:

Man betrachtet das Molekülmodell von der bevorzugten Seite, d. h. so, daß der rangniedrigste Ligand am entferntesten liegt, und verfolgt die Sequenzroute beginnend mit dem ranghöchsten Liganden. Je nachdem, ob die Sequenzroute im oder gegen den Uhrzeigersinn verläuft, wird dem Chiralitätselement das Symgol *R* bzw. *S* oder bei Pseudoasymmetrie *r* bzw. *s* zugeordnet.

Bei der helicalen Anordnung wird der Deskriptor nach der „Helicitätsregel“ zugeordnet:

Je nachdem, ob die identifizierte Helix links- oder rechtsschraubig ist, wird sie mit „minus“ bezeichnet

und mit dem Symbol *M* versehen bzw. mit „plus“ bezeichnet und mit dem Symbol *P* versehen.

Obwohl sich die beiden Zuordnungsregeln auf verschiedene Weise formulieren lassen^[30], gibt es keinen Grund, um die ursprüngliche Fassung, die ihren Weg in die Lehrbücher gefunden hat, zu ändern. Es sei jedoch erwähnt, daß die beiden Zuordnungsregeln austauschbar sind. Wenn der Rang der Proximalatome $a > b > c > d$ bestimmt ist, kann man das Vorzeichen des Diederwinkels zwischen den Ebenen a, b, c und b, c, d bestimmen und nach der Helicitätsregel spezifizieren. Andererseits läßt sich aus den vier helical angeordneten Punkten 1–2–3–4 ein Tetraeder konstruieren und nach der Chiralitätsregel spezifizieren. Zwischen den auf beide Arten erhaltenen Deskriptoren bestehen die einfachen Beziehungen $P \leftrightarrow R$; $M \leftrightarrow S$; $p \leftrightarrow r$; $m \leftrightarrow s$ (Fig. 16).

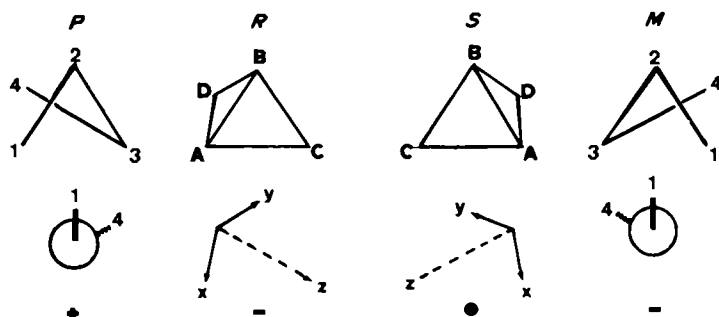


Fig. 16. Äquivalente Zuordnungen der Deskriptoren durch die Chiralitäts- und durch die Helicitätsregel.

5.2. Sequenzregeln 1 und 2

Der Rang der meisten Liganden kann aufgrund der materiellen Unterschiede durch die Regeln 1 und 2 ermittelt werden. Diese Regeln bilden die feste Grundlage des Systems, sie brauchen und sollen durch eine Revision nicht geändert werden.

5.3. Revision der Sequenzregel 3

Im Gegensatz zu den beiden vorhergehenden Regeln bedarf die Regel 3, mit der ein Teil der geometrischen Unterschiede behandelt wird, aufgrund neuer Einsichten einer Revision. Die Anwendungen dieser Regel bei Liganden, die sich durch *cis-trans*-Isomerie an Doppelbindungen unterscheiden, sollen gesondert von denjenigen, deren Verschiedenheit auf der *cis-trans*-Isomerie bei Ringen beruht, diskutiert werden.

5.3.1. *cis-trans*-Isomerie an Doppelbindungen

Wenn zwei Liganden, die sich weder durch ihre Topologie noch materiell unterscheiden, eine verschiedene Geometrie der Doppelbindungen aufweisen, so schreibt die bisher gültige Regel 3 vor, daß den betreffenden, auf dem Untersuchungswege zuerst angetroffenen Doppelbindungen die Deskriptoren *seqcis* = *Z* bzw. *seqtrans* = *E* zugeordnet werden, worauf die Bewertung der Liganden durch die Regel *seqcis* > *seqtrans* erfolgt. Als die Regel aufgestellt wurde, war nicht bekannt, daß es Moleküle gibt, bei welchen die Zuordnung der Deskriptoren *seqcis*, *seqtrans* nicht möglich ist, die aber trotzdem Liganden enthalten, die sich durch *cis-trans*-Isomerie an der Doppelbindung

unterscheiden. Ein einfacher Fall dieser Art ist in Fig. 17 dargestellt. Um solche und analoge Fälle spezifizieren zu können, schlagen wir eine geringfügige Änderung der Regel 3 vor: Wenn sich zwei Liganden (die nach den Regeln 1 und 2 nicht unterscheidbar sind) dadurch unterscheiden, daß einer davon das Atom oder die Atomgruppe höheren Ranges in *cis*- und der andere in *trans*-Stellung zum Kern der stereogenen Einheit aufweist, so hat derjenige mit *cis*-Stellung Vorrang vor demjenigen mit *trans*-Stellung. Die kurze Fassung der Regel *cis* > *trans* ist weiter gültig, die Deskriptoren *cis* und *trans* beziehen sich aber nicht mehr auf die Konfiguration der Doppelbindungen selbst, sondern auf die Lage des Atoms oder der Atomgruppe höheren Ranges gegenüber dem Kern der stereogenen Einheit. Die Anwendung der revidierten Regel auf den Fall in Fig. 17 ist durch den hierarchischen Graphen illustriert.

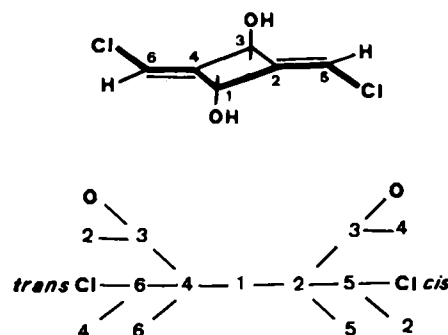


Fig. 17. Stereogene Atome C-1 und C-3 mit geometrisch unterscheidbaren ungesättigten Liganden, die nicht durch *seqcis* und *seqtrans* spezifiziert werden können.

Wie in Fig. 18 dargestellt ist, soll die gleiche revidierte Regel 3 auch in solchen Fällen angewendet werden, in denen die Doppelbindungen durch *seqcis* und *seqtrans* spezifizierbar sind. Es kann dabei vorkommen, daß die bisher

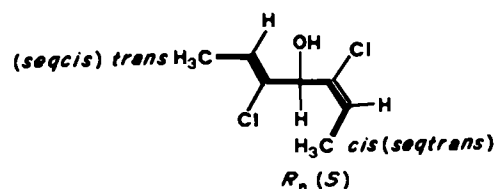


Fig. 18. Ein stereogenes Atom mit zwei geometrisch verschiedenen ungesättigten Liganden, deren Spezifikation durch die ursprüngliche und durch die revidierte Regel 3 zu zwei verschiedenen Deskriptoren (*S* und *R_n*) führt.

gültige und die revidierte Regel zu verschiedenen Ergebnissen führen. Soweit uns bekannt ist, sind Moleküle mit stereogenen Einheiten, deren Liganden sich durch die *cis-trans*-Isomerie an Doppelbindungen unterscheiden, selten^[31] und wurden bisher nicht nach dem CIP-System spezifiziert. Um dennoch eventuelle Mißverständnisse zu vermeiden, schlagen wir vor, daß man den Deskriptoren, welche aufgrund der revidierten Regel 3 zugeordnet sind, den Subskript *n* (neu) zufügt.

5.3.2. *cis-trans*-Isomerie bei Ringen

Eine wesentliche Änderung schlagen wir vor bei Fällen, in denen sich die Liganden einer stereogenen Einheit durch *cis-trans*-Isomerie bei Ringen unterscheiden. Die

Gründe dafür sind teils prinzipieller und teils praktischer Natur. Prinzipiell handelt es sich bei der *cis-trans*-Isomerie von Ringverbindungen um die dreidimensionale Diastereomerie. Die Stereomodelle solcher Diastereomere müssen wenigstens zwei Paare dreidimensionaler stereogener Einheiten aufweisen. Die geometrischen Unterschiede der Diastereomere sollten sich deshalb ebensogut durch ein gleiches (like) oder ungleiches (unlike) Deskriptorenpaar spezifizieren lassen. Mit anderen Worten, diese Art von Diastereoisomerie sollte aufgrund der Sequenzregel 4 und nicht 3 spezifiziert werden, wie das bei analogen acyclischen Molekülen der Fall ist.

Bisher war es oft möglich, in solchen Fällen die Ligandenanzahl entweder durch die Regel 3 oder durch die Regel 4 zu bestimmen. Die Zweideutigkeit wurde durch die Vorschrift vermieden, daß jede Regel der Reihe nach erschöpfend verwendet werden muß, bevor man zu der nächsten übergeht. Nichtsdestoweniger war es unbefriedigend, daß man zwei sich überschneidende Regeln für den gleichen Typus der dreidimensionalen Diastereoisomerie hatte, während die Regel 3 sowohl für Bewertung der zweifachen als auch der dreidimensionalen Diastereoisomerie diente.

Neben den prinzipiellen Gründen gibt es auch praktische Gründe für die tiefgreifende Revision der Regel 3. Bei vielgliedrigen, polycyclischen oder *spiro*-Ringsystemen ist es nämlich oft nicht einfach, weder direkt noch mit Unterstützung eines Computers, festzustellen, welche Liganden der voneinander weit entfernten stereogenen Atome sich in *cis*- und welche sich in *trans*-Stellung befinden. Dies fällt besonders auf, wenn man diese Frage aufgrund von röntgenanalytisch ermittelten Strukturkoordinaten zu beantworten versucht.

Leider ist es unvermeidbar, daß die aufgrund der neuen Regel zugeteilten Deskriptoren manchmal verschieden von denen sind, die nach der ursprünglichen Regel erhalten werden. Um Mißverständnisse zu vermeiden, soll den nach den revidierten Regeln abgeleiteten Deskriptoren der Subskript *n* (neu) zugefügt werden.

5.4. Sequenzregel 4

Die Regel 4 bleibt zwar in ihrem Wortlaut unverändert, wegen ihrer Ausdehnung auf die Spezifikation der *cis-trans*-Isomerie bei cyclischen Molekülen erhält sie jedoch einen viel größeren Anwendungsbereich. Es soll deshalb festgelegt werden, wie man sie gebrauchen muß, um zu eindeutigen Ergebnissen zu gelangen.

Bevor man die Regel 4 verwendet, ist es zweckmäßig, aus dem ersten hierarchischen Digraph einen zweiten abzuleiten, in dem man die aufgrund der Regeln 1 bis 3 spezifizierten stereogenen Atome oder Einheiten durch die Deskriptoren *R* und *S* bzw. *M* und *P* ersetzt (vgl. Fig. 19). Die Liganden der zu spezifizierenden stereogenen Einheit, die zwei oder mehr Deskriptoren aufweisen, werden nun paarweise systematisch auf geometrische Unterschiede geprüft, welche auf der Verschiedenheit der Kombination von zwei Deskriptoren beruhen. Der zur Feststellung der geometrischen Unterschiede dienende Deskriptorenpaarsatz muß die vollständige Information über diese Unterschiede enthalten, soll aber nicht redundant sein. Dies läßt sich mit folgendem, auf den allgemeinen Grundsätzen des CIP-Systems beruhenden Verfahren erreichen.

Als erster Deskriptor aller Deskriptorenpaare wird der nach den Regeln 1 bis 3 ranghöchste Deskriptor gewählt. Die Deskriptorenpaare werden nun gebildet, indem man den ersten Deskriptor jedes Liganden mit den anderen (*n* - 1) Deskriptoren in der durch das Vergleichsschema (Fig. 14) gegebenen Reihenfolge nacheinander kombiniert und die korrespondierenden Paare in beiden Liganden vergleicht. Sobald der erste Unterschied gefunden wird, verwendet man die Regel 4, um die Rangordnung der Liganden zu bestimmen. Das Verfahren ist durch die Beispiele in Fig. 19a-c erläutert. Im Beispiel a) ist der erste Deskriptor durch seine topologisch bevorzugte Lage festgelegt, im Beispiel b) durch seine Lage im ranghöchsten Ast des hierarchischen Digraphs und im Beispiel c) ist es der in der ranghöchsten Triade zweimal vorkommende Deskriptor. Der so festgelegte erste Deskriptor wird nun mit anderen Deskriptoren in der Reihenfolge ihrer Ordnungsnummern (11, 21, 31, 111, 211 usw.) kombiniert, und die Deskriptorenpaare werden als gleich (*l*) bzw. ungleich (*u*) bewertet. Das erste in beiden Liganden verschiedene Deskriptorenpaar bestimmt ihren Rang.

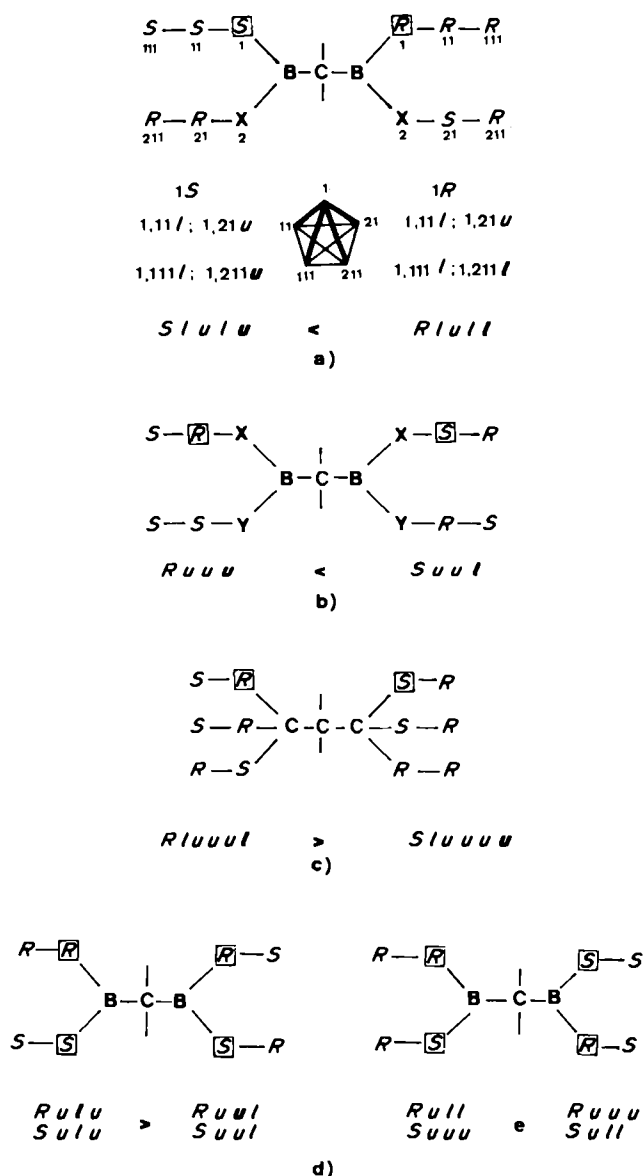


Fig. 19. a) b) c) d) Zuordnung von Deskriptoren der stereogenen Atome, deren Liganden verschiedene Deskriptorenpaare aufweisen.

Das Vorgehen läßt sich folgendermaßen begründen: Ein kompletter Graph, dessen n Ecken die Deskriptoren und dessen Kanten die $n(n-1)/2$ Deskriptorenpaare darstellen, läßt sich eindeutig auf einen umspannenden Baumgraph abbilden, dessen Wurzel der erste Deskriptor ist. Die $(n-1)$ in Fig. 19a dick ausgezogenen Kanten dieses Baumgraphs enthalten die relevanten Deskriptorenpaare.

Ein besonderer Fall sind Liganden, die enantiomorphe stereogene Einheiten, demzufolge inverse Deskriptorenpaare in ranghöchster Lage aufweisen. In diesem Fall werden alle relevanten Deskriptorenpaare sowohl mit dem R - als auch mit dem S -Deskriptor gebildet und sodann die Deskriptorenpaare auf der gleichen Ranghöhe verglichen (Fig. 19d). Der ranghöchste Unterschied wird zur Sequenzbestimmung verwendet. Hätte man als ersten Deskriptor nur einen von den enantiomorphen Deskriptoren, z. B. R , verwendet, so hätte man enantiomorphe Liganden als geometrisch verschieden bewertet.

Als Beispiel der Sequenzbestimmung aufgrund der Verschiedenheit der Deskriptorenpaare bei einem cyclischen Molekül soll die Spezifikation der sechs stereogenen Atome in (+)-Inosit (Fig. 20) dienen. Das Verfahren ist explizite durch hierarchische Digraphen von C-1 und C-2 illustriert, die übrigen vier stereogenen Atome wurden auf analoge Weise spezifiziert. Wie bei acyclischen Verbindungen werden die beiden zuerst angetroffenen Deskriptorenpaare verwendet, um die beiden Äste, die dem Ring entsprechen, durch die Regel 4 zu bewerten.

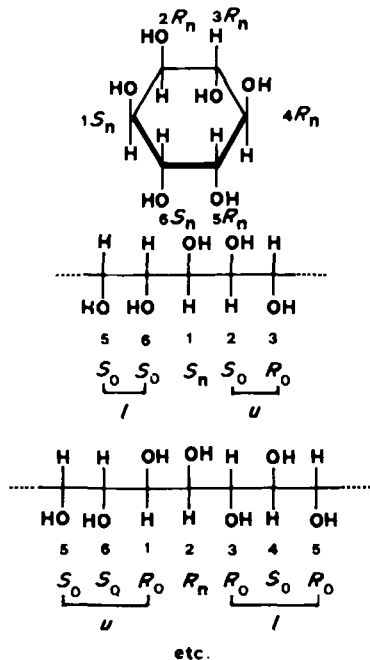


Fig. 20. Zuordnung von Deskriptoren der stereogenen Atome des (+)-Inosits.

5.5. Sequenzregel 5

Die Sequenzregel 5 bleibt in ihrem Wortlaut unverändert, aber auch hier sind einige Erläuterungen zu ihrem Gebrauch notwendig.

Nachdem bei allen Liganden von stereogenen Einheiten, welche Deskriptoren enthalten, keine geometrischen Unterschiede aufgrund der Verschiedenheit der Deskriptorenpaare gefunden worden sind, werden die korrespondieren-

den Deskriptoren in zwei Liganden verglichen. Wenn sie invers sind, so werden die jeweils ranghöchsten zur Sequenzbestimmung verwendet. Ein Paar von auf diese Weise unterschiedenen Liganden bildet mit zwei weiteren nicht enantiomorphen verschiedenen Liganden eine „pseudoasymmetrische“ stereogene Einheit, die nach der Regel 5 mit den reflexionsinvarianten Deskriptoren r und s spezifiziert wird.

Es ist zu beachten, daß eine pseudoasymmetrische Einheit nicht vorliegt, wenn zwei verschiedene Paare von enantiomorphen Liganden vorkommen^[32]. In diesem Fall handelt es sich um eine permutations- und reflexionsvariante stereogene Einheit, also ein Chiralitätselement, das mit den Deskriptoren R bzw. S spezifiziert werden muß.

Einen besonderen Fall repräsentieren stereogene Einheiten mit Liganden, die als einzigen Unterschied geometrisch verschiedene reflexionsinvariante („pseudoasymmetrische“) stereogene Atome enthalten. Solche stereogenen Einheiten werden nach dem CIP-System erst dann als reflexionsvariant („asymmetrisch“) erkannt, wenn alle anderen stereogenen Atome aufgrund der Regeln 1 bis 5 spezifiziert worden sind (Fig. 21a). Die Regel 4, $r > s$, kann man also erst anwenden, nachdem durch die Regel 5 die Deskriptoren r bzw. s festgelegt worden sind. Um die Grundregel, daß jede Sequenzregel erschöpfend angewendet werden muß, nicht zu verletzen, schlagen wir vor, daß diese Unterregel, $r > s$, als zweiter Teil von Regel 5 angeführt wird, obwohl sie einen geometrischen Unterschied betrifft.

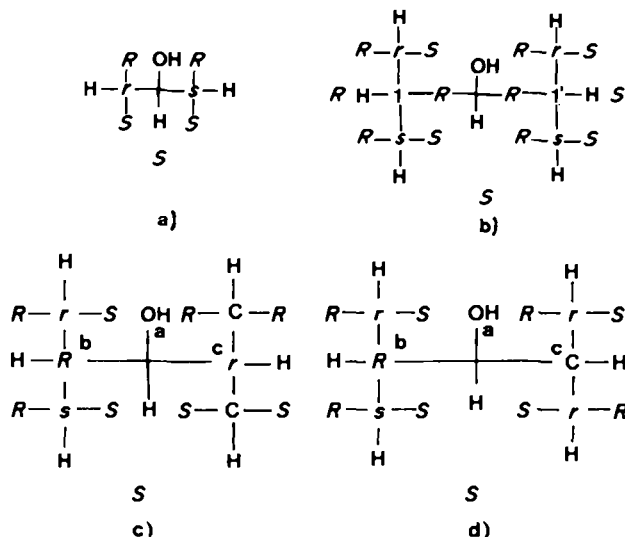


Fig. 21. Graphen mit Deskriptoren, die nach der Regel 5 zugeordnet wurden. Erst eine nochmalige Anwendung der Regel 4 ($l > u$) führt im Fall b) zum Deskriptor des zentralen stereogenen Atoms.

Es lassen sich leicht Strukturen entwerfen, wie die in Fig. 21b gezeigte, in welchen diese Situation – topographische Unterschiede bedingen geometrische Unterschiede, die wieder topographische Unterschiede verursachen – wiederholt vorkommt; offenbar sind entsprechende Verbindungen bisher noch nicht bekannt geworden.

Es sind auch stereogene Einheiten denkbar^[4b], bei welchen sich nach der Anwendung der Sequenzregeln die konstitutionell äquivalenten Liganden dadurch unterscheiden, daß einer davon eine chirale und der andere eine pseudoasymmetrische Einheit aufweist (Fig. 21c). Ebenso kann ein Ligand mit einer chiralen oder pseudoasymmetri-

schen Einheit einem konstitutionell äquivalenten Liganden mit der entsprechenden nichtstereogenen Einheit gegenüberstehen (Fig. 21d). Wir schlagen vor, in solchen Fällen dem Liganden mit der chiralen Einheit vor demjenigen mit der pseudoasymmetrischen, und dem Liganden mit der chiralen oder pseudoasymmetrischen stereogenen Einheit vor dem Liganden, der keine stereogene Einheit enthält, den Vorrang zu geben.

5.6. Die Sequenzregeln nach der Revision

Wenn man die Chiralitätsebenen und Chiralitätsachsen aufgrund bevorzugter helicaler Bereiche spezifiziert (wie empfohlen wird), braucht man die Regel 0 nicht mehr. Die Regeln 1 und 2 sowie ihre Anwendungen bleiben unverändert. Die Regel 3 wird beschränkt auf Liganden, die sich durch *cis-trans*-Isomerie an Doppelbindungen unterscheiden. Sie lautet: Von zwei Liganden, die sich nur dadurch unterscheiden, daß der eine davon ein Atom oder eine Atom-Gruppe höheren Ranges in *cis*- und der andere in *trans*-Stellung einer Doppelbindung aufweist, hat derjenige mit der Gruppe in *cis*-Stellung den Vorrang.

Die revidierte Regel 4 lautet: Von zwei Liganden, welche verschiedene Deskriptorenpaare aufweisen, hat derjenige mit dem bevorzugten ähnlichen (like) Deskriptorenpaar Vorrang vor demjenigen mit dem entsprechenden unähnlichen (unlike) Deskriptorenpaar. Ähnliche (like) Deskriptorenpaare sind: *RR*, *SS*, *RRe*, *SSi*, *ReRe*, *SiSi*, *MM*, *PP* und im erweiterten Sinne auch *RM*, *SP*, *ReM*, *SiP*. Unähnliche (unlike) Deskriptorenpaare sind: *RS*, *ReSi*, *SRe*, *ReSi*, *MP* und in erweitertem Sinne auch *RP*, *SM*, *ReP*, *SiM*. Die Regel, daß der Ligand mit dem Deskriptor *r* Vorrang vor dem Liganden mit dem Deskriptor *s* hat, wird als Regel 5b verwendet, weil sie erst nach der Regel 5a zur Anwendung kommen kann.

Die Regel 5a lautet wie die bisherige Regel 5: Der Ligand mit dem Deskriptor *R* oder *M* hat Vorrang vor dem enantiomorphen Liganden mit dem Deskriptor *S* oder *P*.

6. Parerga und Paralipomena

Wir haben uns bemüht, in den vorhergehenden Abschnitten das revidierte CIP-System in geschlossener Form darzulegen, und haben dabei zur Illustration nur einfache und durchsichtige Beispiele herangezogen. In diesem Abschnitt wollen wir zeigen, daß das System auch die Behandlung komplizierterer Fälle ermöglicht, insbesondere solcher, die von manchen Kollegen als nicht spezifizierbar erachtet worden waren.

6.1. „Endlichkeit“ des Spezifikationsverfahrens

1966^[1] wurde explizite festgelegt und durch zwei Beispiele belegt, daß bei der Anwendung der Sequenzregeln der Untersuchungsweg abgebrochen werden muß, wenn er das zu spezifizierende Chiralitätszentrum erreicht hat. Trotzdem schreiben *Schubert* und *Ugi* in einer 1979 erschienenen Abhandlung^[8] „... daß gleich wie viele Iterationsschritte durchgeführt werden, die Liganden (des in Fig. 22 dargestellten Moleküls) nicht geordnet werden

können. In diesem Falle versagt die CIP-Sequenzregel“. Sie führen weitere vier Strukturen an, bei welchen es angeblich nicht möglich ist, die Liganden zu ordnen und

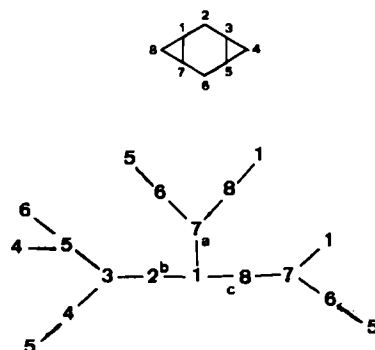


Fig. 22. Hierarchischer Diagramm von C-1 in Tricyclo[5.1.0.0^{3,5}]octan.

kommen zu der vernichtenden Schlußfolgerung, daß sich das CIP-System „prinzipiell nicht zum Ordnen von Liganden eignet“.

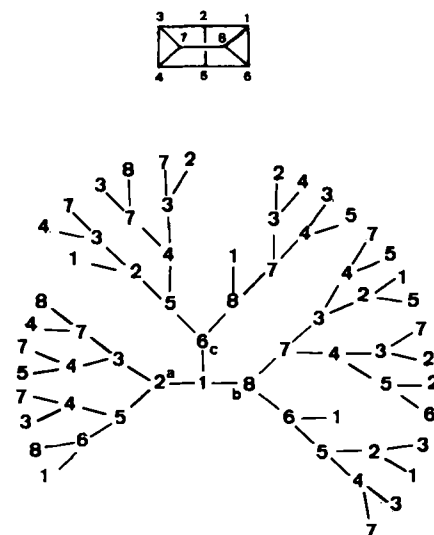


Fig. 23. Hierarchischer Diagramm von C-1 in Cunean.

An zwei der als negative Exempel erwähnten Strukturen (Fig. 22 und 23) sei mit hierarchischen Digraphen gezeigt, daß die Schlußfolgerung vollständig unbegründet ist; die stereogenen Atome in den übrigen drei Strukturen lassen sich analog spezifizieren.

6.2. Verbindungen mit bisher nicht spezifizierbaren stereogenen Atomen

6.2.1. Achirale cyclische Stereoisomere

Durch konsequente Anwendung der hierarchischen Digraphen bei cyclischen Verbindungen ist es nun möglich, auch solche achirale stereogene Einheiten zu spezifizieren, die bisher nur mit systemfremden Deskriptoren *cis*- und *trans*-spezifizierbar waren. Die bekannten Beispiele dafür sind die stereogenen Atome in 1,3-disubstituierten Cyclo-

butanen, in *cis*- und *trans*-Decalin, in all-*cis*- und all-*trans*-Inositen und in vielen anderen homologen und analogen Molekülen.

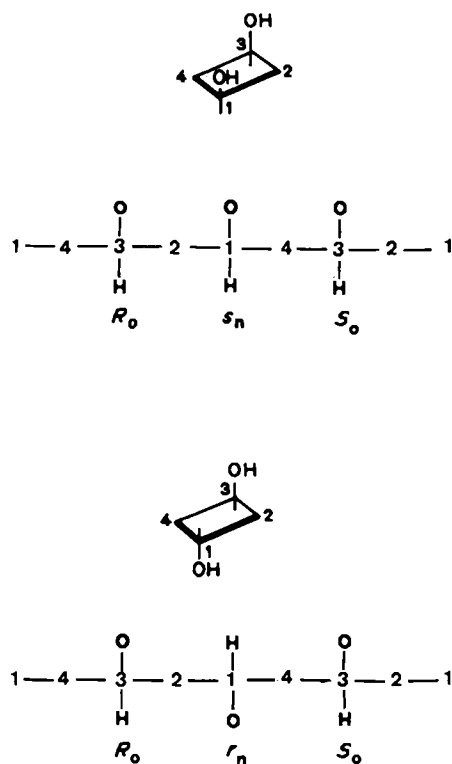


Fig. 24. Hierarchische Digraphen von C-1 in diastereomeren 1,3-Cyclobutan- diolen.

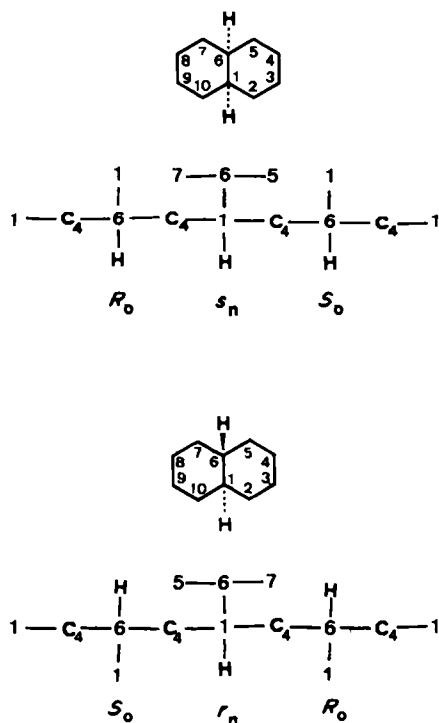


Fig. 25. Hierarchische Digraphen von C-1 in diastereomeren Decalinen.

Betrachten wir z. B. die stereogenen Atome C-1 und C-3 in *cis*-1,3-Cyclobutandiol (Fig. 24), die nach dem bisher gültigen CIP-System nicht spezifizierbar waren. Im hierarchischen Digraph von C-1 ist C-3 in den beiden dem Ring entsprechenden Ästen ein spezifizierbares stereogenes Atom und bekommt im linken Ast den Deskriptor R_0 und im rechten S_0 . Daraus folgt, daß C-1 ein pseudoasymmetrisches Atom ist, das nach der Sequenzregel 5 mit dem Deskriptor s spezifizierbar ist. Die verschiedenen Deskriptoren von C-3 in beiden Ästen bringen zum Ausdruck, daß C-3 in diesen Ästen gegenüber C-1 topographisch verschieden („enantiomorph“) ist. Diese Deskriptoren von C-3 sind Hilfsdeskriptoren, die in der definitiven Spezifikation nicht vorkommen. Der definitive Deskriptor des stereogenen Atoms C-3 muß durch die Untersuchung seines individuellen hierarchischen Digraphs ermittelt werden. In Einklang mit der C_2 -Punktsymmetrie des Moleküls findet man für C-3 wie für C-1 den Deskriptor s . Nach dem gleichen Verfahren erhält man für das *trans*-1,3-Cyclobutandiol

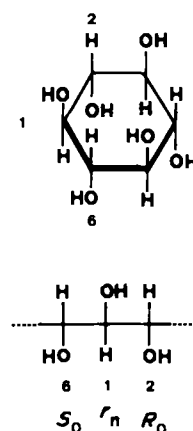


Fig. 26. Hierarchischer Digraph von C-1 in all-*trans*-Inosit.

(Fig. 24) die Deskriptoren $1r$, $3r$, für *cis*-Decalin $1s$, $6s$, für *trans*-Decalin $1r$, $6r$ (Fig. 25) und für all-*trans*-Inosit (Fig. 26) $1r$, $2r$, $3r$, $4r$, $5r$, $6r$.

6.2.2. 2,6-Adamantandiol

Zwei chirale, bisher nicht spezifizierbare stereogene Atome findet man in 2,6-Adamantandiol. Am Beispiel dieser Verbindung läßt sich zeigen, wie man in einem Fall mit hoch-symmetrischem (T_d) polycyclischem Gerüst bei der Sequenzbestimmung vorgeht.

Da die Sequenz $O > C$, $C > H$ offensichtlich ist, handelt es sich hierbei nur um die Sequenz der Liganden-Atompaare (C-1, C-3) und (C-5, C-7). Der hierarchische Digraph des stereogenen Atoms 2 ist in Fig. 27a wiedergegeben.

Liganden an C-1 und C-3 weisen keine konstitutionellen Unterschiede auf, sie müssen sich geometrisch unterscheiden. Aufgrund der konstitutionellen Unterschiede werden zuerst den stereogenen Atomen C-5, C-7 und C-6 die Hilfsdeskriptoren zugeordnet. Aus Fig. 27b geht dann hervor, daß im Liganden an C-1 zwei gleiche (l) und in dem an C-3 zwei ungleiche (u) Hilfsdeskriptoren-Paare vorkommen, woraus $C-1 > C-3$ und der Deskriptor $2S$ folgt; die C_2 -Symmetrie des Moleküls verlangt sodann $6S$.

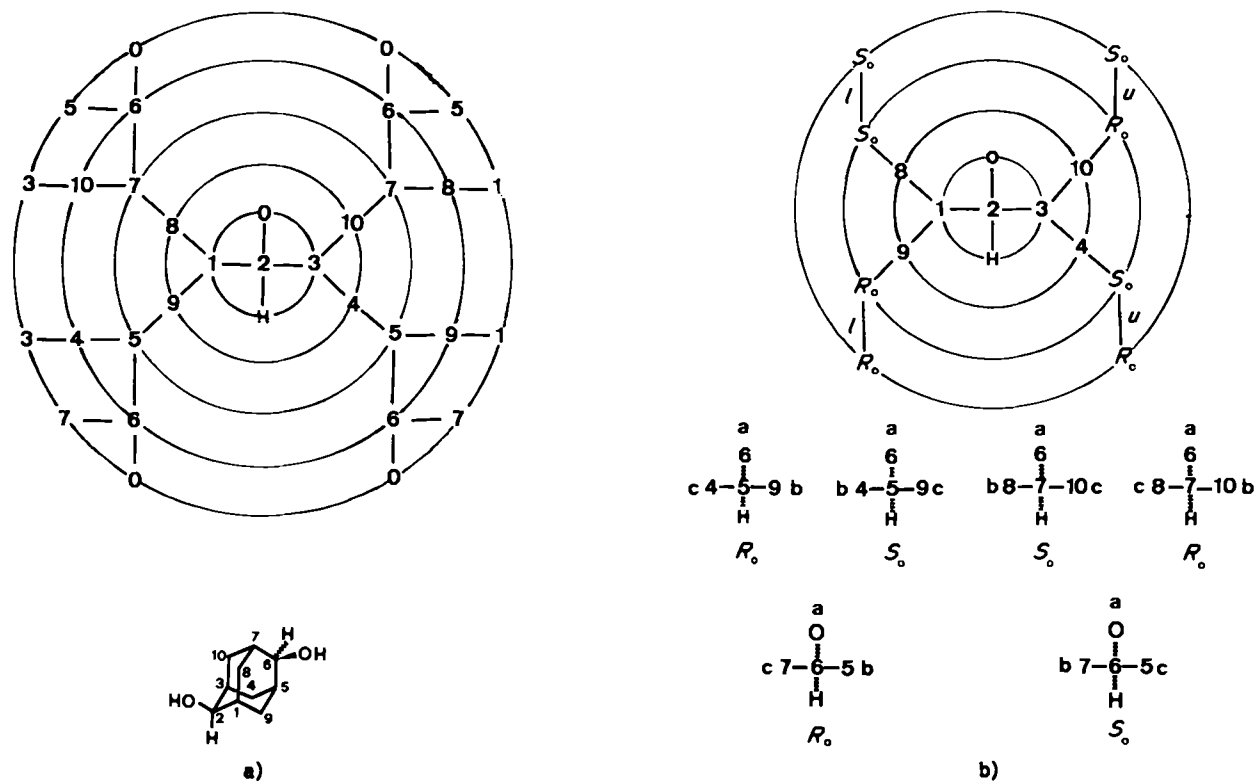


Fig. 27. Hierarchische Digraphen und Hilfsdeskriptoren von C-2 in (S)-2,6-Adamantandiol.

6.2.3. Die Cyclobutan-Derivate von R. S. Cahn

Von den Molekülen mit mehreren gegenseitig abhängigen stereogenen Atomen von verschiedenem Typus ge-

bührt den vier von Cahn vorgeschlagenen Test-Stereoisomeren^[7,33] (Fig. 28) besondere Erwähnung. Aufgrund der hierarchischen Digraphen ihrer stereogenen Atome sind alle vier mit symmetriekonformen Deskriptoren eindeutig

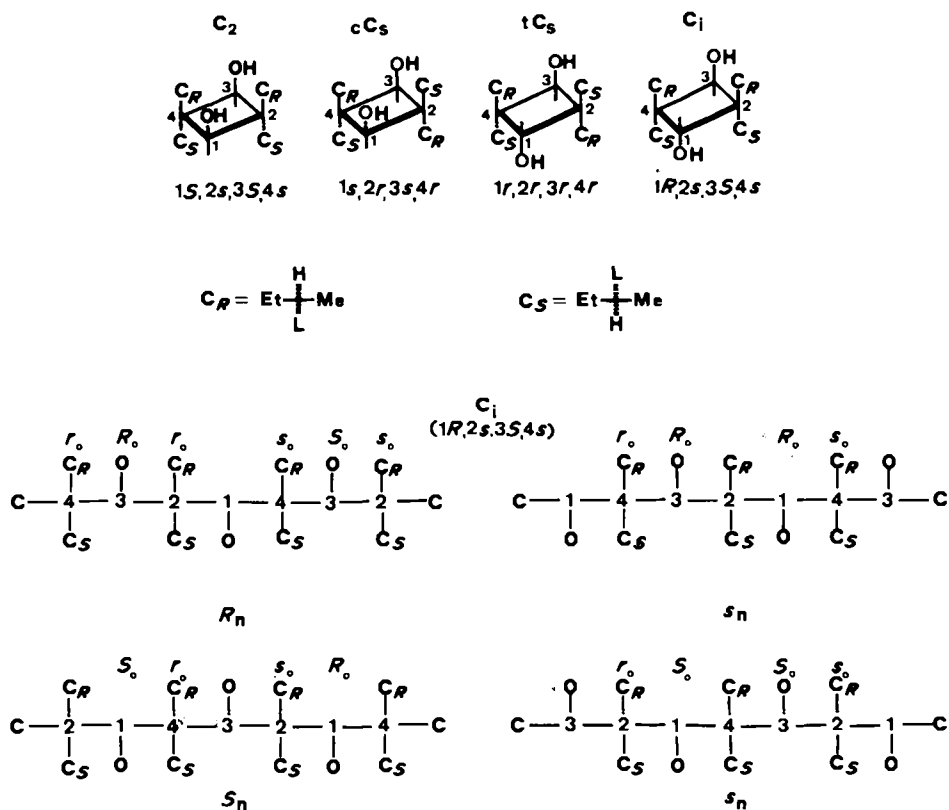


Fig. 28. Deskriptoren der vier diastereomeren Cyclobutan-Derivate; hierarchische Diagrammen der stereogenen Atome des C_2 -Diastereomers.

spezifizierbar, wie am Beispiel des Stereoisomers mit C_1 -Punktsymmetrie in extenso dargelegt ist.

6.3. Rotationssymmetrische stereogene Atome mit topologisch unterscheidbaren Liganden

Die mehrzähligen Liganden eines tetraedrischen stereogenen Atoms müssen nicht notwendigerweise verschieden sein; sie können rotationsäquivalent und dennoch topologisch durch ihre gegenseitige Lage im mehrzähligen Ligand unterscheidbar sein. Wie 1966 gezeigt wurde, können solche stereogenen Atome spezifiziert werden, indem man einem von den rotationsäquivalenten proximalen Atomen willkürlich den höchsten Rang zuordnet und die übrigen Proximalatome durch ihre topologische Entfernung vom gewählten anhand des hierarchischen Digraphen bewertet. Wie die Beispiele in Fig. 29a-c zeigen, gelingt die Rangbestimmung der Liganden mit dem hierarchischen Digraphen eindeutig und mühelos. Das chirale Molekül mit D_2 -Punktsymmetrie weist ein stereogenes Zentralatom mit vier rotationssymmetrisch äquivalenten Proximalatomen auf, das chirale Molekül mit C_3 -Punktsymmetrie ein solches mit drei rotationssymmetrisch äquivalenten Proximalatomen. Im chiralen Molekül mit C_2 -Punktsymmetrie liegt ein stereogenes Zentralatom mit zwei rotationsäquivalenten Proximalatompaaren vor.

Das vierte Beispiel (Fig. 29d) ist interessant, weil es sich um ein achirales Molekül mit S_4 -Punktsymmetrie handelt. Obwohl das Zentralatom kein stereogenes Atom ist, erhält man bei der Sequenzbestimmung nach dem angegebenen Verfahren mit 1 und 7 als Bezugsatomen eine Sequenz, die zum Deskriptor R und mit 4 und 11 als Bezugsatomen eine solche, die zum Deskriptor S führt. Beide Deskriptoren heben sich auf. Zu diesem Ergebnis kommt man allein aufgrund der aus den hierarchischen Digraphen ersichtlichen relativen topologischen Rangfolge der Proximalatome ohne Kenntnis der Molekülsymmetrie. Dieses und andere analoge Beispiele zeigen, daß man bei der Sequenzbestimmung aufgrund der relativen topologischen Unterschiede

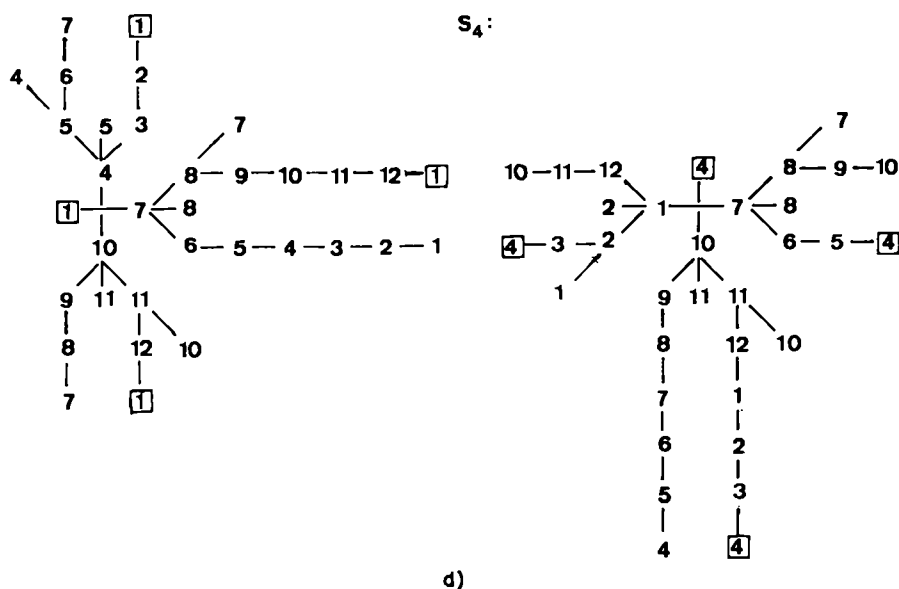
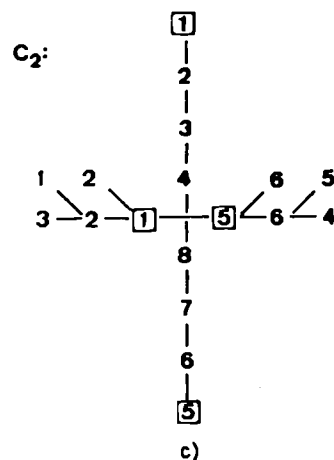
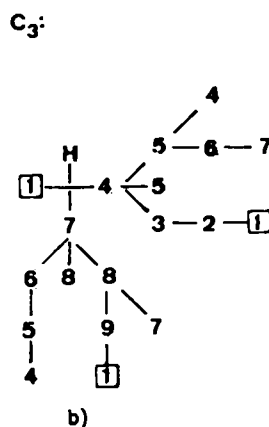
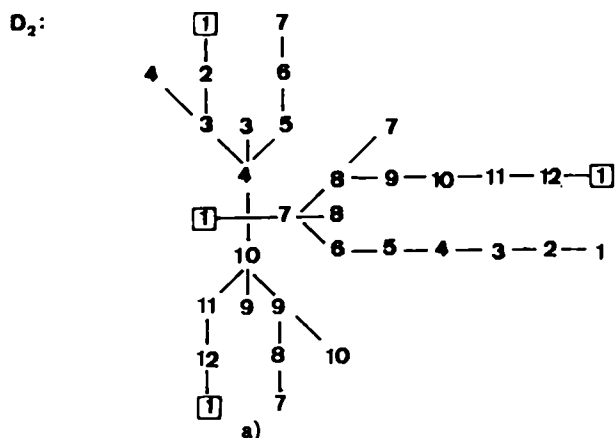
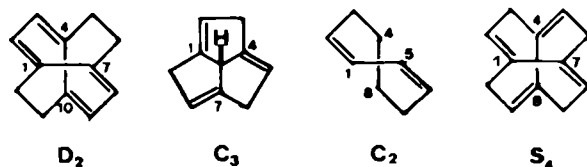


Fig. 29. Hierarchische Digraphen der vier Moleküle mit rotationssymmetrischen topologisch unterscheidbaren Liganden.

alle Proximalatome als Bezugsatome verwenden muß; die erhaltenen Ligandensequenzen führen nur bei chiralen Molekülen zum gleichen Deskriptor, bei achiralen Molekülen erhält man Paare von enantiomorphen Deskriptoren.

Nach dem gleichen Kriterium – der relativen topologischen Verschiedenheit der Ligandenatome eines stereogenen Atoms gegenüber einem frei gewählten von den mehreren ranghöchsten äquivalenten (homotopen) unter ihnen – lassen sich die stereogenen Atome in vielen verschiedenartigen rotationssymmetrischen Molekülen spezifizieren wie z. B. in der Verbindung von Fig. 30^[34] und ihren zahl-

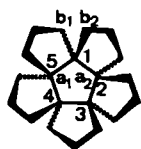


Fig. 30. Ein Molekül mit C_5 -Achse.

reichen Stereoisomeren und Analoga. Zur Spezifizierung von C-1 kann man entweder die Sequenz $a_1 > a_2 > b_1 > b_2$ oder $a_2 > a_1 > b_2 > b_1$ verwenden, die beide zum Deskriptor *R* für dieses und für die anderen vier mit C-1 rotationsäquivalenten stereogenen Atome führen.

6.4. Geometrische Enantiomorphie

Als „geometrisch enantiomorphe“ Stereoisomere benannten Lyle und Lyle^[35] die Enantiomere mit der Konstitution $(A,B)X=Y(F,\bar{F})$, wobei A und B zwei verschiedene achirale Liganden und F und \bar{F} ein enantiomorphes Ligandenpaar sind. Hirschmann und Hanson^[7] haben für solche Enantiomere die reflexionsvarianten Deskriptoren *seqCis* bzw. *seqTrans* (große Buchstaben!) vorgeschlagen. Wie das Beispiel in Fig. 31 zeigt, läßt sich das Enantiomer rechts durch die „gleichen“ Deskriptorenpaare *reRe* oder *siSi* und das Enantiomer links durch die „ungleichen“ De-

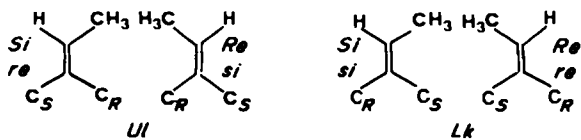


Fig. 31. Spezifikation der „geometrisch enantiomorphen“ Stereoisomere. C_R und C_S wie in Fig. 28.

skriptorenpaare *siRe* oder *reSi* spezifizieren. Weil es sich um reflexionsvariante Deskriptorenpaare handelt, wären die Abkürzungen dafür konsequenterweise *Lk* bzw. *Ul*.

7. Epilog

Ein altchinesischer Wahrspruch sagt, daß man mit einem Bild oft tausend Worte sparen kann. Man kann aber auch mit einem rechten Wort (Deskriptor) am rechten Ort und mit einem linken Wort am linken Ort Tausende von Bildern sparen.

Eingegangen am 10. Mai 1982 [A 422]

- [1] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* 78 (1966) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 385; vgl. auch die vorhergehenden Mitteilungen [2, 3].
- [2] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* 12 (1956) 81.
- [3] R. S. Cahn, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951, 612.
- [4] a) E. F. Meyer, *J. Chem. Educ.* 55 (1978) 780; *J. Comput. Chem.* 1 (1980) 229; b) ein weiteres Computer-Programm für die Zuordnung der CIP-Deskriptoren an die Stereomodelle wurde von R. Custer, Institut für Organische Chemie der Universität Zürich, entwickelt.
- [5] K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 2731.
- [6] V. Prelog, G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 2581.
- [7] H. Hirschmann, K. R. Hanson, *Tetrahedron* 30 (1974) 3649.
- [8] W. Schubert, I. Ugi, *Chimia* 33 (1979) 183.
- [9] Zur Definition der Begriffe „Geometrie“ und „Topographie“ schreibt Klein [10] folgende, schon in [6] wiedergegebene Sätze, die wir hier, da sie zum Verständnis der Grundlagen wesentlich sind, wiederholen: „... die Geometrie (handelt) nur von solchen Beziehungen zwischen den Koordinaten, die bei den unter 1 aufgeführten linearen Substitutionen (d. h. Parallelverschiebungen, Drehungen um den Koordinatenanfangspunkt, Spiegelungen und Ähnlichkeitstransformationen) ungeändert bleiben ...; die Geometrie ist also die Invariantentheorie jener linearen Substitutionen. Alle nicht invarianten Gleichungen zwischen Koordinaten hingegen, z. B. die Aussage, daß ein Punkt die Koordinaten 2,5,3 hat, beziehen sich nur auf ein bestimmtes, ein für allemal festes Koordinatensystem und gehören einer Wissenschaft an, die jeden Punkt für sich individualisiert und seine Eigenschaften gesondert auffassen muß: der Topographie ...“. Daraus folgt, daß die Chiralität (Orientierbarkeit im euklidischen Raum) einer Figur selbst zwar eine geometrische, der Chiralitätssinn (ihre Orientierung und Vorzeichen) dagegen eine topographische Eigenschaft ist.
- [10] F. Klein: *Elementarmathematik von höherem Standpunkt aus*, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin 1925 (Nachdruck 1968), S. 141.
- [11] Im Prinzip könnte die statische Stereochemie ohne den nicht scharf definierbaren Begriff der chemischen Bindung auskommen. Wir halten einen solchen Bruch mit der Tradition nicht für zweckmäßig und schließen uns in dieser Hinsicht der pointierter formulierten Meinung eines Mathematikers an. Weyl [12] schreibt: „... man nehme solche vorläufigen kombinatorischen Schemata wie die Valenzdiagramme nicht zu wörtlich, so nützlich sie auch als erste Führung in einer scheinbar zusammenhanglosen Masse von Tatsachen sind. Von einem mit ein paar scharfen Strichen entworfenen Bild der Wirklichkeit kann nicht erwartet werden, daß es der Vielfalt all ihrer Schattierungen adäquat sei. Gleichwohl muß gerade der Zeichner den Mut haben, die Linien kräftig zu ziehen.“
- [12] H. Weyl: *Philosophie der Mathematik und Naturwissenschaft*, 4. Aufl., Oldenbourg, München 1976, S. 352.
- [13] Zur Hervorhebung des Unterschiedes zwischen Molekülen und Modellen werden wir die grundlegende Beziehungen (nicht Eigenschaften!) definierenden Ausdrücke „enantiomer“ und „diastereomer“ nur bei Molekülen verwenden (vgl. [6]), für die gleichen Beziehungen bei Modellen werden wir die Ausdrücke „enantiomorph“ und „diastereomorph“ benutzen (vgl. [14]).
- [14] K. R. Hanson, *Annu. Rev. Biochem.* 45 (1976) 307.
- [15] Diastereomere, deren Modelle sich nur durch die Beträge der internen Koordinaten, aber nicht durch ihre Vorzeichen unterscheiden, werden durch das CIP-System nicht behandelt. Solche stabilen Diastereomere sind gewisse Konformere, deren spezieller Fall die „Zahnrad“-Stereoisomere sind [16]. Sie lassen sich z. B. durch die von Klyne und Prelog [17] vorgeschlagenen Deskriptoren *sp*, *sc*, *ac* und *ap* spezifizieren, welche die Größe der relevanten Beträge von Torsionswinkeln approximativ angeben.
- [16] M. Oki, *Angew. Chem.* 88 (1976) 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 87.
- [17] W. Klyne, V. Prelog, *Experientia* 16 (1960) 521.
- [18] A. F. Möbius: *Der barycentrische Calcul*, Gesammelte Werke, Bd. 1, Leipzig 1885.
- [19] Als Vorzeichen dieses Volumens kann man das Vorzeichen des pseudoskalaren Spatproduktes der drei Bindungsvektoren $V = \vec{r} \cdot (\vec{p} \times \vec{x})$ im Rechtskoordinatensystem definieren.
- [20] H. Gerlach, Habilitationsschrift, ETH Zürich 1971.
- [21] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 25 (1971) 465.
- [22] V. Prelog, *Science* 193 (1976) 17.
- [23] K. Mislow, M. Raban, *Top. Stereochem.* 1 (1967) 1.
- [24] G. E. McCasland hat in einer Broschüre (*A New General System for the Naming of Stereoisomers*, herausgegeben von Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio 1953, S. 2) folgende Definitionen für das stereogene Atom vorgeschlagen: „a) An atom (usually carbon) of such nature and bearing groups of such nature that it can have two different configurations. b) An atom bearing several groups of such nature that an interchange of any two groups will produce an isomer (stereoisomer).“
- [25] Diese Stereoisomerie wird meistens irreführend, weil zu allgemein, als die „geometrische“ Isomerie bezeichnet. Jede Diastereoisomerie ist eine geometrische Isomerie.

- [26] Der Schöpfer des Modells des „asymmetrischen Atoms“ J. H. van't Hoff, hat zuerst die dem zentralen Atom proximalen Atome und Atomgruppen in Flächen des Tetraeders angeordnet (vgl. [27]). Dies ist möglich, weil beim Ersetzen der Ecken des Tetraeders durch seine Flächen und vice versa wieder ein Tetraeder entsteht. Später ist van't Hoff auf diese Darstellung nicht zurückgekommen; seine ursprüngliche Idee wurde erst viel später bei sogenannten Kalotten-Modellen verwendet.
- [27] O. Bertrand Ramsay: *Stereochemistry*. Heyden & Sons, London 1981, S. 84.
- [28] G. L. Lemiére, F. C. Alderweireldt, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4175.
- [29] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem. und Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck.

- [30] K. Freudenberg, *Naturwissenschaften* 64 (1977) 338.
- [31] R. Riemschneider, K. Brendel, J. Takei, *Liebigs Ann. Chem.* 665 (1963) 43 und frühere Mitteilungen der gleichen Reihe; J. Gray Dinwiddie, Jr., H. M. White, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 4309.
- [32] A. Werner: *Lehrbuch der Stereochemie*, Gustav Fischer, Jena 1904, S. 29.
- [33] H. Hirschmann, K. R. Hanson, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 3293.
- [34] Das Beispiel verdanken wir Dr. O. Weissbach, Beilstein Institut, Frankfurt am Main.
- [35] a) R. E. Lyle, G. G. Lyle, *J. Org. Chem.* 22 (1957) 856; b) G. G. Lyle, E. T. Pelosi, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 5276.

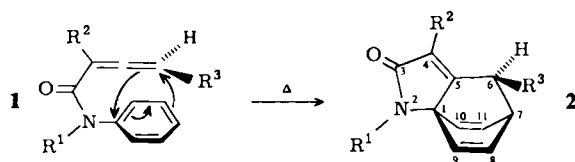
ZUSCHRIFTEN

Autoren, die einen Beitrag in der Rubrik „Zuschriften“ veröffentlichen wollen, werden gebeten, sich bei der Abfassung ihres Manuskriptes an die Richtlinien zu halten, die am Anfang eines jeden Heftes nach dem Inhaltsverzeichnis wiedergegeben sind.

Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von Allencarboxaniliden

Von Gerhard Himbert* und Lothar Henn

Diels-Alder-Reaktionen sind theoretisch und mechanistisch gut untersucht^[1] und sowohl in der intermolekularen^[2] als auch in der intramolekularen Variante^[4] von großer präparativer Bedeutung. Wir berichten hier über den ersten Fall, bei dem ein monosubstituierter Benzolring in einer intramolekularen [4+2]-Cycloaddition den Dien-Part übernimmt: Beim Erhitzen auf etwas über 100°C mit oder ohne Lösungsmittel isomerisieren die Allencarboxanilide **1**^[11] zu den Tricyclen **2**.



	a	b	c	d	e	f
R ¹	Me	Ph	Me	Ph	Me	Me
R ²	H	H	Me	SiMe ₃	SiPh ₃	Me
R ³	H	H	H	H	H	SiMe ₂ Ph

[*] Priv.-Doz. Dr. G. Himbert, L. Henn
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 3049, D-6750 Kaiserslautern

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

Für die Existenz substituentenabhängiger Gleichgewichte $1 \rightleftharpoons 2$ spricht, daß sich **2f** beim Erhitzen in Xylol teilweise wieder in das Allen **1f** umwandelt. Die Isolierung der Tricyclen **2** gelingt selbst aus Gleichgewichtsgemischen, da sie höhere Schmelzpunkte haben (Tabelle 1) und

Tabelle 1 (Auszug). Experimentelle und spektroskopische Daten einiger Tricyclen **2**.

	Ausb. [%] [a]	t [h] [b]	Fp [°C]	IR (KBr) [cm ⁻¹] [c]	¹ H-NMR [δ-Werte] [d]
a	90	9	219–221	1670 vs (verästelt)	3.20 (s, 3H, NMe); 5.77 (t, 4-H, ⁴ J=1.7); 2.30 (dd, 2H, 6-H, ⁴ J=1.7, ³ J=2.7); 4.09 (m, 7-H); 6.23–6.53 (m, 8-H–11-H, J _{AB} =7.1)
c	87	5	184–185	1676 sh 1670 vs 1652 s	3.21 (s, 3H, NMe); 1.75 (t, 3H, 4-Me, ³ J=1.4); 2.20 (dq, 2H, 6-H, ³ J=1.4, ³ J=2.5); 4.08 (m, 7-H); 6.21–6.51 (m, 8-H–11-H, J _{AB} =7.1)
d	47	4	124–125	1672 vs 1626 s	0.24 (s, 9H, SiMe ₃); 2.34 (d, 2H, 6-H, ³ J=2.6); 4.15 (m, 7-H); 6.33–6.48 (m, 8-H–11-H, J _{AB} =7.1)
f	21	4.5	150–151	1672 vs	3.20 (s, 3H, NMe); 1.55 (d, 3H, 4-Me, ³ J=1.4); 0.26, 0.30 (2s; je 3H, SiMe ₂); 2.20 (dq, 6-H, ³ J=1.4, ³ J=2.0); 3.92 (m, 7-H); 6.17–6.48 (m, 8-H–11-H, J _{AB} =7.3 und 7.6)

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt (nicht optimiert). [b] Reaktionszeit (Rückfluß in Xylol). [c] Absorptionen im C=O- und C=C-Bereich. [d] Lösungsmittel: CDCl₃; Gerät: Bruker WP 200 (200 MHz). Kopplungskonstanten in Hz.

weitaus besser kristallisieren als die Allene **1**. Die erstaunlich große Bildungstendenz von **2** erklären wir mit dem Zusammentreffen mehrerer Faktoren: Die relative Leichtigkeit der Bildung von fünfgliedrigen Lactamen, die teilweise Aktivierung des Benzolrings in **1** durch die Aminogruppe, der im Vergleich zu Olefinen erhöhte Energieinhalt allenischer π -Systeme und die vergleichsweise große Starrheit im Allen- und im Carboxamidteil.

Die Konstitution der Isomerisierungsprodukte **2** ergibt sich zweifelsfrei aus den Lactamcarbonyl-Absorptionen in