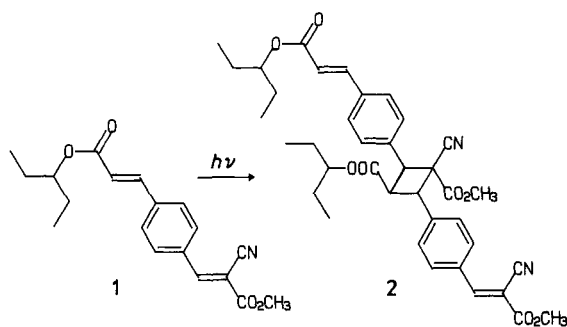


# Absolute asymmetrische Synthese durch Belichtung chiraler Kristalle

Von Gerd Kaupp\* und Michael Haak

Die Entstehung enantiomerenreiner optisch aktiver Biomoleküle ist ein wichtiges Kapitel der Evolutionsgeschichte. Schon lange sind die physikalischen Phänomene bekannt, die Asymmetrie erzeugen und verstärken können<sup>[1]</sup>. Seit 1975<sup>[2]</sup> gibt es aber auch kristallchemische Lösungen des Problems, die zudem in der asymmetrischen Synthese genutzt werden können. Wenn achirale Moleküle in chiralen Raumgruppen kristallisieren und die Belichtung der Kristalle zu chiralen Produkten führt, spricht man zu Recht von absoluter asymmetrischer Synthese. Dabei muß auf die Verwendung chiraler Hilfsstoffe, also auch der kristallselektierenden menschlichen Hand, verzichtet werden, wenngleich letzteres für Synthesen nützlich ist.

Seit 1982 gibt es absolute asymmetrische [2 + 2]-Photodimerisierungen von achiralen Verbindungen in Kristallen<sup>[3]</sup>. Die Verbindung **1** (Schema 1) kristallisiert in der chiralen Raumgruppe  $P2_1$ . Sowohl aus der Schmelze gezogene als



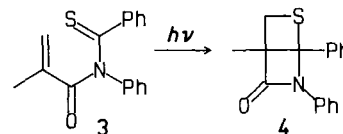
Schema 1. **1** ist achiral, bildet aber chirale Kristalle, bei deren Bestrahlung das chirale **2** entsteht.

auch aus Ethanol gewonnene Kristalle von **1** geben bei Belichtung entweder (+)- oder (-)-**2** mit Enantiomerenüberschüssen (*ee*-Werten) von 0 bis 95% und höher. Zwar variiert das Ergebnis von Kristallisationsansatz zu Kristallisationsansatz, jedoch wurden auch 100% *ee* des (+)- und (-)-Enantiomers **2** erhalten<sup>[3]</sup>. Dies belegt, daß diese Photoreaktion *stereospezifisch* (gitterkontrolliert oder topochemisch) verläuft und daß in den Ansätzen mit den niedrigeren optischen Ausbeuten die vorherige Kristallisation zu Gemischen links- und rechtshändiger chiraler Kristalle geführt hat. Viele derartige asymmetrische Synthesen verlaufen mit deutlich geringerer optischer Ausbeute (z.B. <7% *ee*<sup>[3]</sup>) oder sie sind umsatzabhängig<sup>[3]</sup>. Dies ist jedoch auch dann nicht überraschend, wenn nur Kristalle einer einzigen Chiralität vorlagen, weil kraftmikroskopische Untersuchungen zeigten<sup>[4]</sup>, daß photochemische Dimerisierungen von der Oberfläche ins Kristallinnere fortschreiten und dabei im Maßstab der Gitterkonstanten weitreichende Molekülschichtungen stattfinden. Das Ausmaß der erreichbaren Stereoselektivitäten muß von den dabei auftretenden Mechanismen abhängen.

[\*] Prof. Dr. G. Kaupp, Dipl.-Chem. M. Haak  
FB9-Organische Chemie I der Universität  
Postfach 2503, W-2900 Oldenburg  
Telefax: Int. + 441/798-3409

Die Tatsache, daß verhältnismäßig häufig spontane asymmetrische Kristallisation achiraler Verbindungen unter Bildung entweder der rechts- oder der linkshändigen Kristalle auftritt, beruht auf Selbstimpfung (autoseeding) mit dem ersten entstandenen Kristall<sup>[3, 5]</sup>. In günstigen Fällen liefert so die ganze übersättigte Lösung nur Kristalle einer Chiralität (analog aus Schmelzen), die natürlich nicht vorherbestimmbar ist. Sie kann nur durch manuelles Impfen mit ausgesuchten Kristallen beeinflusst werden.

Enantioselektive Synthesen mit achiralen Molekülen in aus chiralen Molekülen aufgebauten Wirtskristallen<sup>[6]</sup> gehören ebenso wenig zu den absoluten asymmetrischen Synthesen wie die intramolekularen Photoreaktionen (Di- $\pi$ -methan-Umlagerung oder  $\gamma$ -H-Übertragung) nach Auslese enantiomorpher Kristalle<sup>[7a]</sup> oder nach Impfung mit solchen<sup>[8]</sup>. Scheffer, Trotter et al.<sup>[7b]</sup> entwickelten aber ihre hochselektive Di- $\pi$ -methan-Umlagerung von Dibenzobarrendicarbonsäurediisopropylester zum entsprechenden Dibenzosemibullvalen (quantitativer Enantiomerenüberschuß bei wenigen Prozent Umsatz) zur absoluten asymmetrischen Synthese weiter, und Sakamoto et al.<sup>[9]</sup> fanden kürzlich eine weitere intramolekulare absolute asymmetrische Synthese durch Belichtung von Kristallen von achiralem **3** (Schema 2), das auch in der chiralen Raumgruppe  $P2_12_12_1$  kristallisiert. Aus **3** entsteht ohne externes Impfen bei der Kristalli-



Schema 2. **3** ist achiral, bildet aber chirale Kristalle, bei deren Bestrahlung das chirale **4** entsteht.

sation und nach Photolyse optisch aktives **4**. Nach sieben von zehn Kristallisationen aus Hexan überwog das (+)-, in drei Fällen das (-)-Enantiomer **4**. Die optischen Ausbeuten (10% *ee* bei 0 °C, 75% chemische Ausbeute) können durch Temperatursenkung verbessert werden (40% *ee* bei -40 °C, 70% Ausbeute; keine Reaktion bei -78 °C, jedoch Bildung von racemischem **4** in Lösung auch bei -78 °C). Dies erinnert wieder an die Notwendigkeit der Phasenneubildung durch das Produkt, die in allen bekannten Fällen mit weitreichenden Molekülwanderungen (auf der Skala der Kristallgitterkonstanten) verbunden ist<sup>[4]</sup>. Dadurch erhalten offenbar die chiralen Konformere **3** – ähnlich wie in Lösung – Gelegenheit zur Racemisierung und zu anderen Konformationsänderungen. Gleichwohl bleibt der durch den Kristall vorgegebene Chiralitätsvorteil teilweise erhalten. Obwohl es für die Wirkung einer asymmetrischen Kristallumgebung prinzipiell nicht erforderlich ist, daß sich die Moleküle als einheitliche chirale Konforme anordnen, ist es bei der geschraubten Verbindung **3**<sup>[9]</sup> zwingend, daß die eine enantiomorphe Kristallsorte die Moleküle **3** in der Rechtsschraube (*P*), die andere in der Linksschraube (*M*) enthält<sup>[10]</sup>.

Solange die absolute Konfiguration der Produkte (z.B. **2** oder **4**) und der enantiomorphen Kristalle nicht bestimmt ist,

werden üblicherweise die zu (+)-Produkten führenden als (+)-Kristalle bezeichnet und umgekehrt. Auch gibt es ohne Kenntnis der absoluten Konfigurationen keine Korrelation zwischen Chiralität des Kristalls und der Helizität des fixierten Konformers. Wir haben zur Verdeutlichung des Prinzips die Elementarzelle ( $P2_12_12_1$ ) von **3** mit der Linksschraube willkürlich linkshändig aufgestellt. Aus der Linksschraube **3** entsteht zwangsläufig (1*R*,4*S*)-**4** [(−) oder (+)]. Entsprechend muß dann aus dem enantiomorphen rechtshändig aufgestellten Kristall (1*S*,4*R*)-**4** entstehen. Dies ist in Abbildung 1 auf der Grundlage optimierter Geometrien aus semiempirischen PM3-Rechnungen dargestellt. Unabhängig

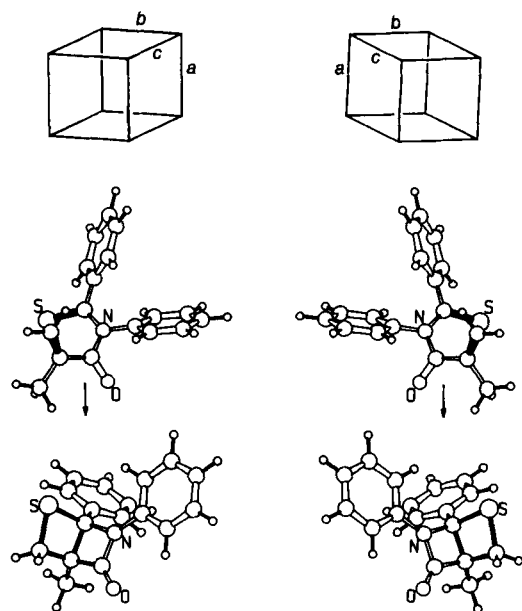


Abb. 1. Oben:  $P2_12_12_1$ -Elementarzelle ( $a = 9.535$ ,  $b = 9.782$ ,  $c = 16.428$  Å) von **3**, links- und rechtshändige Aufstellung; Mitte: Links- (*M*) und Rechtsschraube (*P*) von **3**; Unten: (1*R*,4*S*)-**4** und (1*S*,4*R*)-**4**.

davon, ob die Annahme der Konfigurationen mit der Realität übereinstimmt, wird so deutlich, daß ausschließlich die spontane asymmetrische Kristallisation die Chiralität des Überschußenantiomers **4** bestimmt. Die energetisch günstigste Konformation von **3** (Abb. 1; *M* oder *P*) ist nach den Rechnungen  $13 \text{ kcal mol}^{-1}$  weniger stabil als **4**<sup>[11]</sup>, so daß optimale Reaktivitätsverhältnisse vorliegen. Im Kristall wird laut Röntgenstrukturanalyse<sup>[9]</sup> die Ganghöhe der Schraube geringer. Dies äußert sich in deutlich verkürzten Abständen der reagierenden Zentren: Die semiempirisch berechneten Abstände S-1/C-6 und C-2/C-5 in **3** betragen 4.33 bzw.  $3.26 \text{ Å}$ <sup>[11]</sup>, im Kristall wurden dagegen 3.59 bzw.

$3.11 \text{ Å}$  bestimmt<sup>[9]</sup>. Auch diese Stauchung trägt zur Selektivität der Kristallphotolyse bei.

Die nun auf intramolekulare Reaktionen ausgedehnte absolute asymmetrische Synthese durch Bestrahlung chiraler Kristalle<sup>[10]</sup> erhärtet die Vorstellung, daß die natürliche Chiralität präbiotischen Ursprungs ist. Die chemischen Mechanismen erscheinen dabei so zwingend und so effizient, daß sie neben den komplizierten physikalischen Deutungen<sup>[11]</sup> auf jeden Fall Bestand haben sollten. Es ist daran zu erinnern, daß von den 230 Raumgruppen 65 chiral sind und daß von diesen  $P2_12_12_1$  und  $P2_1$  zu den fünf häufigsten bei organischen Kristallen gehören. Unabhängig von diesen grundlegenden Erkenntnissen tut sich ein weites Feld für effiziente asymmetrische Synthesen durch erprobte photochemische Reaktionen auf. Dem Phänomen der spontanen asymmetrischen Kristallisation wurde bisher viel zu wenig Beachtung zuteil, so daß der Gang zum Polarimeter oder der Einsatz chiraler NMR-Verschiebungsreagentien nach der Photolyse meistens ausblieb. Zweifellos hätte sich dann so manches vermeintliche Racemat als optisch aktiv erwiesen<sup>[12]</sup>.

- [1] *Origins of Optical Activity in Nature* (Hrsg.: D. C. Walker), Elsevier, New York, 1979.
- [2] B. S. Green, M. Lahav, G. M. J. Schmidt, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1975**, *29*, 187–200. Die Bromaddition/Bromierung ausgelesener enantiomorpher Einkristalle von 4,4'-Dimethylchalkon zu optisch aktiven Produkten (K. Penzien, G. M. J. Schmidt, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 608) ist keine echte „absolute asymmetrische Synthese“.
- [3] L. Addadi, J. van Mil, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3422–3429; jüngerer Beispiel: M. Hasegawa, Y. Hashimoto, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1992**, *219*, 1–15; Übersicht: V. Ramamurthy, K. Venkatesan, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433–481.
- [4] G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 606–609 und 609–612; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 592–595 und 595–598.
- [5] J. M. McBride, R. L. Carter, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 298–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 293–295.
- [6] T. Fujiwara, N. Nauba, K. Hamada, F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4532–4537.
- [7] a) S. V. Evans, M. Garcia-Garibay, N. Omkaram, J. R. Scheffer, J. Trotter, F. Wireho, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5648–5650; b) J. Chen, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3251–3274; dort auch absolute Konfiguration von Eduktkonformation und Produkt.
- [8] A. Sekine, K. Hori, Y. Okashi, M. Yagi, F. Toda, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 697–699.
- [9] M. Sakamoto, N. Hokari, M. Takahashi, T. Fujita, S. Watanabe, I. Iida, T. Nishio, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 818.
- [10] Auch bei den bisher bekannten intramolekularen asymmetrischen Reaktionen [7, 8] müssen chirale Konformationen vorliegen.
- [11] PM3 nach J. J. P. Stewart (*J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209) in Spartan Version 2.0 von Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, auf einer IBM-RS6000-H32-Workstation mit vollständiger Geometrieoptimierung gerechnet; die bestmögliche Wannenkonformation von **3** (Rotation um die C-4/C-5-Bindung) ist nur  $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  energiereicher als die Schraube; Moleküldarstellung mit Schakal92/AIX-UNIX-Version von E. Keller, Universität Freiburg, auf einer IBM RS6000.
- [12] Anmerkung der Redaktion: Über eine weitere festkörperphotochemische asymmetrische Synthese wurde nach Erhalt dieses Manuskripts berichtet: A. L. Roughton, M. Muneer, M. Demuth, I. Klopp, C. Krüger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2085–2087.