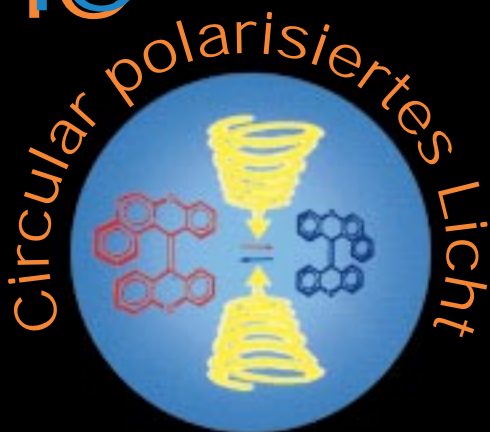


Absolute asymmetrische Synthese



Absolute asymmetrische Synthese: Ursprung, Beeinflussung und Verstärkung von Chiralität

Ben L. Feringa* und Richard A. van Delden

Professor Hans Wynberg gewidmet

Einer der grundlegendsten und interessantesten Aspekte des Lebens ist die Homochiralität der Biomoleküle. Seit den ersten Tagen der Stereochemie ist die Erforschung des Ursprungs der Chiralität in biologischen Systemen eine große Herausforderung; hierzu wurden zahlreiche Theorien aufgestellt und Experimente durchgeführt. Trotz des großen Fortschritts in der Synthese sind zur Zeit nur wenige absolute asymmetrische Synthesen bekannt. Neue Konzepte, die auf dem

Wechselspiel zwischen Molekularbiologie, Organischer Chemie und den supramolekularen Wissenschaften basieren, haben zu synthetischen Molekülen geführt, die Chiralitätsverstärkung, Autokatalyse oder Selbstreplikation zeigen. Diese Systeme stehen im Zusammenhang mit der Frage, wie ein geringer Chiralitätsbeitrag verstärkt werden kann. In diesem Aufsatz wird die absolute asymmetrische Synthese – mit einigen Rückschlägen auf dem Weg zu diesem Ziel – diskutiert, wobei

der Schwerpunkt auf der Photochemie mit circular polarisiertem Licht und Umsetzungen in chiralen Kristallen liegt. Auch Verstärkungsmechanismen durch autokatalytische Systeme, flüssigkristalline Materialien und Polymere werden beschrieben.

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Asymmetrische Verstärkung • Autokatalyse • Chiralität • Circular polarisiertes Licht

1. Einleitung

„... so laß deine linke Hand nicht wissen, was die rechte tut, damit dein Almosen verborgen bleibe...“

Matthäus 6,3

Bei den meisten Begegnungen mit Chiralität (griechisch: $\chi\epsilon\iota\rho$ (cheir) = Hand) im täglichen Leben ist man sich der Chiralität gar nicht bewußt, sei es das Anziehen von Schuhen oder das Händeschütteln, das Schmecken eines künstlichen Süßstoffes in einem Getränk, die Bewunderung für die rechtsgängige Spirale eines Schneckenhauses oder das Ärgern über die Ackerwinde, die sich im Garten ausbreitet. Obwohl es keine direkte Beziehung zwischen der makroskopischen Chiralität und der Chiralität auf molekularer Ebene gibt, wird allgemein die Meinung vertreten, daß die Homochiralität der lebenswichtigen Moleküle einer der grundlegendsten Aspekte des Lebens auf der Erde ist.^[1]

Die Zucker, wie Desoxyribose und Ribose in der DNA bzw. RNA, sind alle rechtsgängig, und auch die 20 proteinogenen Aminosäuren (mit Ausnahme von Glycin) weisen dieselbe relative Konfiguration auf.^[2] Ohne die einheitliche Chiralität in den monomeren Einheiten, die die Biopolymere aufbauen, die Enzyme, die chemische Umsetzungen in den Organismen katalysieren, und die zahlreichen chiralen Verbindungen, die an Erkennungs- oder Informationsprozessen beteiligt sind, z. B. Hormone, könnten Lebensformen, wie wir sie kennen, nicht existieren. Macht man sich die notwendige Rolle der supramolekularen Chiralität (und den Informationsgehalt) klar, die mit der DNA-Helix oder der α -Helix von Proteinen in Verbindung stehen, so fällt es schwer, die Funktion der aus D- und L-Monomeren aufgebauten Biopolymere umfassend zu begreifen.

Obwohl 150 Jahre vergangen sind, seit Louis Pasteur seine bekannten Experimente zur Trennung der Weinsäuren durchgeführt hat,^[3,4] ist der Ursprung der Chiralität der Biomoleküle immer noch eines der großen Geheimnisse dieser Zeit.^[5,6] Die grundlegenden Probleme bei der Erzeugung von Asymmetrie auf molekularer Ebene wie auch das Exprimieren auf der supramolekularen und makromolekularen Ebene assoziiert man gewöhnlich mit der Suche nach der molekularen Evolution und dem Ursprung des Lebens.^[7] Die Homochiralität auf molekularer Ebene äußert sich auf der Erde in einem hohen Überschuß der L-Aminosäuren und D-

[*] Prof. Dr. B. L. Feringa, Drs. R. A. van Delden
Department of Organic and Molecular Inorganic Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 4, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)
Fax: (+31) 50-3634296
E-mail: feringa@chem.rug.nl
delden@chem.rug.nl

Zucker gegenüber ihren Enantiomeren. Die Fragen nach dem Ursprung der Chiralität der Biomoleküle (oder genauer ihrer Homochiralität) und danach, auf welcher Stufe der Evolution die Homochiralität eingeführt wurde, konnten bisher jedoch noch nicht geklärt werden.^[5-8]

Mehrere Theorien wurden vorgeschlagen, die auf physikalischer Grundlage die Chiralität von Biomolekülen erklären. Versuche, die chemische Zusammensetzung auf der Erde in einer präbiotischen Phase im Labormaßstab nachzuahmen, erbrachten keine Hinweise auf Evolution von Homochiralität, zum einen wegen der zu kurzen Dauer der Untersuchungen, aber auch wegen der Schwierigkeiten, die bei dieser Art von Experimenten auftreten.^[9] Ein Modellsystem zur experimentellen Untersuchung der Selektion von L-Aminosäuren und D-Zuckern, wie sie in der Natur erfolgt, muß erst noch entwickelt werden.^[10] Dennoch werden zunehmend Versuche unternommen, die Fähigkeit der Natur, Homochiralität von Grund auf zu induzieren, nachzuahmen. Schon Pasteur versuchte, chirale Kristalle in einem Magnetfeld zu züchten, nachdem Faraday die magnetisch induzierte optische Aktivität entdeckt hatte.^[11, 12] Der ausbleibende Erfolg entmutigte ihn nicht, weitere Experimente durchzuführen, etwa die Versuche, optische Aktivität durch das Durchführen der Reaktionen in einer Zentrifuge oder durch das Wachstum von Pflanzen in rotierenden Gefäßen zu induzieren. Obwohl alle diese Versuche fehlschlagen, enantiomerenangereicherte Verbindungen ausgehend von achiralen Vorstufen herzustellen, betonte er die Bedeutung der optischen Aktivität und molekularen Dissymmetrie für das Leben und darüber hinaus:^[11, 48, 50]

„L'univers est dissymétrique“

Mit der stereochemischen Analyse von Le Bel und van't Hoff als Grundlage^[13] zeigte Emil Fischer, daß zur Erzeugung von optisch aktiven Molekülen in lebenden Organismen keine „dissymmetrische Kraft“ erforderlich ist.^[14] Man stellte fest, daß die Asymmetrie eines optisch aktiven Moleküls die Asymmetrie in folgenden Reaktionen kontrollieren kann, und es wurde das „Schlüssel-Schloß“-Prinzip als Mechanismus für die stereochemische Auswahl bei der Umsetzung von chiralen Verbindungen in der Natur vorgeschlagen.^[15] Ungeachtet der Tatsache, daß mit dieser bahnbrechenden Theorie die Übertragung von chiraler Information innerhalb eines Moleküls oder von einem Molekül zu einem anderen erklärt werden kann, blieben die folgenden Fragen unbeantwortet: a) Was ist der Ursprung der Chiralität der Biomoleküle; b) warum gibt es eine Bevorzugung von L-Aminosäuren und D-Zuckern; c) wie kann die Verstärkung eines kleinen anfänglichen Enantiomerenüberschusses erreicht werden? Die Bildung enantiomerenangereicherter Produkte aus achiralen Vorstufen ohne Einwirkung bereits vorhandener chiraler Elemente, d.h. absolute asymmetrische Synthese und die Verstärkung von Chiralität, ist noch immer für viele Wissenschaftler eine herausfordernde Aufgabe.

In diesem Aufsatz fassen wir den gegenwärtigen Stand der absoluten asymmetrischen Synthese zusammen, wobei wir den Schwerpunkt auf neuere enantioselektive Umsetzungen von organischen Molekülen setzen. Es sind bereits hervorragende Übersichtsartikel und Handbuchkapitel über verschiedene Aspekte des Ursprungs der Chiralität in der Natur und frühere Arbeiten zur absoluten asymmetrischen Synthese, Selbstreplikation und Chiralitätsverstärkung veröffentlicht worden.^[4-9] Kürzlich wurden die physikalischen Aspekte

Ben L. Feringa erhielt seinen Dokortitel 1978 an der Universität Groningen in der Arbeitsgruppe von Professor Hans Wynberg. 1978 bis 1984 forschte er bei Shell sowohl am Forschungszentrum der Royal Dutch Shell in Amsterdam als auch an den Shell Biosciences Laboratories in Sittingbourne, England. Er wurde 1984 Dozent am chemischen Institut der Universität Groningen und wurde dort 1988 zum Professor ernannt. Er hatte eine Gastprofessur an der Universität Leuven inne, war JSPS Fellow und 1997 Empfänger der Pino-Goldmedaille der Italienischen Chemischen Gesellschaft. Seine Forschung konzentriert sich hauptsächlich auf die Stereochemie, und zu seinen gegenwärtigen Forschungsinteressen gehören die organische Synthese, homogene (asymmetrische) Katalyse, molekulare Schalter, Selbstorganisation und neue organische Materialien.



B. L. Feringa



R. A. van Delden

Richard A. van Delden wurde 1974 geboren. 1994 begann er seine Studien über die Eigenschaften von chiroptischen molekularen Schaltern auf Basis sterisch überfrachteter Alkene im angeregten Zustand unter der Anleitung von Professor B. L. Feringa an der Universität Groningen. Er verbrachte 1996 sechs Monate in der Arbeitsgruppe von Professor M. M. Green an der Brooklyn Polytechnic University, wo er die chiralen Eigenschaften von Binaphthalin in wäßrigen Polymerlösungen untersuchte. Für diese Arbeiten erhielt er 1997 seinen B. A. mit Auszeichnung in Organischer Chemie. Im selben Jahr begann er mit seiner Dissertation unter der Leitung von Professor B. L. Feringa über Aspekte der Chiralität von helicalen Molekülen sowohl in Lösung als auch in organisierten Medien, mit chiroptischen molekularen Schaltern als Grundlage. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die physikalischen Eigenschaften von organischen Molekülen wie Circular dichroismus und Fluoreszenzverhalten und organische molekulare Vorrichtungen im weitesten Sinne – von der Synthese bis zur Anwendung.

der absoluten asymmetrischen Synthese zusammengefaßt.^[16] Wir diskutieren hier Grundlagen und neue Entwicklungen der Autokatalyse und der Verstärkungsmechanismen in bezug auf die absolute asymmetrische Synthese.

2. Chiralität in der Natur

2.1. Terrestrischer Ursprung

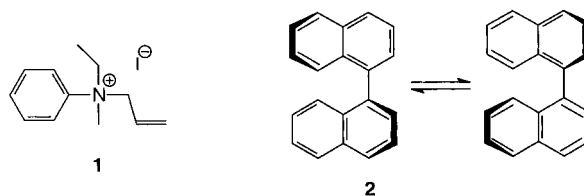
Bis 1957 dachte man, daß die Natur auf atomarer Ebene symmetrisch sei. Es wurde deshalb angenommen, daß die biochemische Homochiralität durch spontanen Symmetriebruch auftritt und die beobachtete natürliche Bevorzugung der L-Aminosäuren und D-Zucker ein Zufallsprodukt ist. Eine alternative Erklärung der Homochiralität in der Biochemie wird durch die Wirkung einer externen Dissymmetriekraft gegeben, und Le Bel und van 't Hoff schlugen bereits vor, eine asymmetrische Photosynthese durch Bestrahlung mit circular polarisiertem Licht (CPL) durchzuführen.^[13, 17]

Bonner betrachtet „Zufallsmechanismen“ und „deterministische Mechanismen“, um zwischen der zufälligen Erzeugung eines der Enantiomere einer chiralen Verbindung und einem Prozeß zu unterscheiden, der zu einem einzigen Enantiomer mit einem vorbestimmten Chiralitätssinn führt.^[18] Aber ungeachtet des Mechanismus, der eine Chiralitätstendenz in der Natur ermöglicht hat, ist die Frage grundlegend, in welchem Stadium der Evolution die molekulare Asymmetrie zu einem entscheidenden Faktor wurde. Entwickelten sich zuerst primitive Lebensformen, die sowohl über D- als auch L-Bausteine verfügten, und beschaffte die Homochiralität einen klaren Vorteil während der nächsten Phase der frühen biologischen Evolution? Oder war die Homochiralität eine Konsequenz der chemischen Evolution und eine Notwendigkeit für die Evolution des Lebens? Im ersten Fall ist es denkbar, daß sich enantiomorphe primitive Lebensformen an verschiedenen Orten entwickelt haben und daß diese im Verlauf des Evolutionsprozesses ausgestorben sind.

Es wird jetzt allgemein akzeptiert, daß die Homochiralität keinen biogenen Ursprung hat.^[18, 19] Um gefaltete Strukturen eines Peptids (z.B. die α -Helix), die für die katalytische Funktion von Enzymen notwendig sind, oder die Doppelhelix der DNA zu bilden, die für die Replikation notwendig ist, ist die Homochiralität der Monomere eine Voraussetzung. In zahlreichen Experimenten konnte gezeigt werden, daß die Bildung von Oligonucleotiden und Polypeptid- α -Helices nur mit enantiomerenreinen Monomeren effektiv und in stereoselektiver Weise verläuft. So zeigten z.B. Eschenmoser et al., daß sich bei Verwendung von Pyranosid-Nucleotiden die entsprechenden Tetranucleotid-Cyclophosphate zu Oligomeren bis zu einer Länge von 36 Nucleotiden anordnen können.^[20] Es werden ausschließlich Oligomere zusammengeführt, die die gleiche Chiralität aufweisen wie das Templat, was zu einer stereoselektiven Oligomerisierung führt. Wenn eine D-Ribopyranosyl-Einheit an einer beliebigen Position gegen eine L-Einheit ausgetauscht wurde, führte dies zu einer Verringerung der Oligomerisierungsgeschwindigkeit um zwei Größenordnungen. Dies bedeutet, daß die erzwungene Bildung von homochiralen Zuständen möglich ist.

Es gibt deutliche experimentelle Hinweise auf die Zufallsbildung von optisch aktiven organischen Molekülen. Die spontane Bildung von optischer Aktivität, ohne jegliche Chiralitätsbevorzugung, wurde bei der spontanen Trennung verschiedener racemischer Verbindungen und bei der bevorzugten Kristallisation eines von zwei sich schnell ineinander unumwandelnden Enantiomeren aus einer Lösung beobachtet.^[21] Im ersten Fall bildet die racemische Verbindung ein Konglomerat, d.h. ein Gemisch von gleichen Mengen der Kristalle der beiden Enantiomere.^[22] Die bevorzugte Kristallisation einer Form oder jeder andere Mechanismus zur Trennung kann zu einem gewissen Enantiomerenüberschuß führen. Die normalerweise entropisch benachteiligte Bildung von optischer Aktivität wird durch den Enthalpiegewinn aufgrund des Wechsels von einem homogenen zu einem heterogenen System ermöglicht. Es wurde z.B. gezeigt, daß NaClO_3 chirale Kristalle bildet, und bei starkem Rühren zeigten die erhaltenen Kristalle ausschließlich einen Chiralitätssinn.^[23]

Die bevorzugte enantiomorphe Kristallisation könnte zu einzelnen Enantiomeren führen, vorausgesetzt, die Inversion der Konfiguration ist schnell im Vergleich zur Kristallisationsgeschwindigkeit. In einer bahnbrechenden Arbeit beschrieb Havinga die „spontane asymmetrische Synthese“ bei der Kristallisation von Allylethylmethylphenylammoniumiodid **1**.^[24] Dank der simultanen Überführung der beiden Enantiomere ineinander in Lösung wurde eine starke Bevorzugung eines Enantiomers gefunden. Eines der beeindruckendsten und experimentell nützlichsten Beispiele der spontanen Bildung von optischer Aktivität ist die Erzeugung von enantiomerenangereichertem Binaphthalin **2** durch schlagartiges Abkühlen eines kleinen Teils der Schmelze, in dem die Racemisierung der Verbindung schnell ist.^[25]



Die spontane Trennung achiraler Moleküle durch Bildung chiraler Kristalle wurde für Divinylbenzol, Dibenzobarrelen, Diacylperoxid und Tri-*o*-thymotid beschrieben.^[26] Es sollte angemerkt werden, daß in allen diesen Beispielen die Selektion eines der beiden Enantiomere rein zufällig erfolgt.

Lange Zeit wurde die stereoselektive Adsorption eines der Enantiomere einer racemischen Verbindung auf Quarz als ein Mechanismus zur Ausprägung eines Chiralitätsbeitrags (chiral bias) in der Natur angesehen. Viele ältere Ergebnisse erwiesen sich als falsch, aber der experimentelle Nachweis der asymmetrischen Adsorption von racemischen Aminosäuren auf Quarz wurde von Bonner et al. erbracht.^[27] Da links- und rechtsdrehender Quarz auf der Erde in gleichen Mengen vorhanden ist, erscheint die bevorzugte chirale Adsorption als ein unwahrscheinlicher Mechanismus zur Erklärung der präbiotischen Homochiralität.^[28] Natürlich schließt diese racemische Nettoverteilung von Quarz auf der Erde die

absolute asymmetrische Synthese an einem bestimmten Ort nicht aus.

Ungeachtet der Tatsache, daß diese Mechanismen der spontanen Trennung nur ungenügend den Ursprung von Molekülen mit einem einzigen Chiralitätssinn in der Natur erklären (z.B. wird für keines der Enantiomere eine Bevorzugung erwartet), zeigen die Experimente, daß zur Erzeugung optischer Aktivität eine dissymmetrische Kraft nicht vorhanden sein muß. Die spontane chirale Kristallisation kann eine Erklärung für die Biohomochiralität liefern. Eine weitere mögliche Erklärung, mit der Annahme einer chiralen Symmetrie auf (sub)atomarer Ebene, befaßt sich mit dem Symmetriebruch aufgrund eines autokatalytischen Mechanismus, basierend auf einem fluktuierenden racemischen Zustand (s.u.). Man kann sich fragen, ob dies schließlich zu Homochiralität führt. Eine Arbeit von Siegel ist hier zu erwähnen, die darauf aufmerksam machte, wie natürliche Fluktuation von einem perfekt racemischen Zustand in Kombination mit evolutionärem Druck schließlich zu homochiralen Molekülen führen könnte.^[29]

2.2. Extraterrestrischer Ursprung

In den letzten Jahren gewann die Vorstellung an Bedeutung, daß die Ablagerung von nichtracemischen Materialien extraterrestrischen Ursprungs auf der Erde die Quelle zu einheitlichen homochiralen Verbindungen sein könnte, die in der präbiotischen Evolution notwendig waren. Am bemerkenswertesten in dieser Hinsicht ist die Entdeckung, daß L-Alanin mit einem signifikanten Enantiomerentüberschuß aus Proben des 1969 in Australien eingeschlagenen Murchinson-Meteoriten isoliert wurde.^[30] Kürzlich wurden auch optisch aktive α -alkylierte (nichtnatürliche) Aminosäuren aus dem Meteoriten isoliert; terrestrische Kontaminationen können also ziemlich sicher ausgeschlossen werden.^[31] Zusammen mit der aufregenden Entdeckung von intensiven Quellen circular polarisierten Lichts im Kosmos^[32] spricht dies für die Möglichkeit, daß asymmetrische Photolyse von organischem Material in interstellaren Wolken enorme Mengen von optisch aktiven Molekülen erzeugt. Aber auch, wenn weitere experimentelle Nachweise erhalten werden, bleibt die Frage nach dem bevorzugten Chiralitätssinn in der Natur bestehen. Für ausführliche Diskussionen über den extraterrestrischen Ursprung der Homochiralität sei der Leser auf zahlreiche Zuschriften und Monographien verwiesen.^[5, 6, 18, 33]

3. Die schwache Wechselwirkung

3.1. Paritätsverletzung

1957 wurde die Paritätsverletzung (d.h. eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Prozesses und seines spiegelbildlichen Vorgangs), wie von Lee und Yang vorhergesagt,^[34] bei der schwachen Wechselwirkung entdeckt (neben der Gravitation, der elektromagnetischen und der starken Wechselwirkung der vierte Typ von Kräften, durch die Elementarteilchen miteinander wechselwirken).^[35] Es

wurde experimentell beobachtet, daß die β -Teilchen, die von radioaktiven Kernen ausgestrahlt werden, eine intrinsische Asymmetrie zeigen: linksgängige (*L*)-Elektronen werden gegenüber den rechtsgängigen (*R*)-Elektronen bevorzugt gebildet.^[36]

Die größte Bedeutung dieses Befundes liegt darin, daß Chiralität auf der Ebene der Elementarteilchen existiert. Bis in die späten sechziger Jahren wurde angenommen, daß sich die Paritätsverletzung auf Kernreaktionen beschränkt, aber dann wurde eine Theorie aufgestellt, die die schwachen und die elektromagnetischen Kräfte vereint.^[37] Nach dieser Theorie existiert eine elektroschwache Wechselwirkung zwischen den Elektronen auf der einen Seite und den Protonen und Neutronen auf der anderen Seite, die die Parität nicht erhält (die *Z*-Kraft). Es wurde vorhergesagt, daß die schwache Wechselwirkung in der Lage sein sollte, zwischen Spiegelbildern zu unterscheiden, nicht nur durch schwache Ladungsströme (*W*-Kraft), die für die beobachtete Nichterhaltung der Parität beim β -Zerfall verantwortlich sind, sondern auch durch schwache neutrale Ströme (*Z*-Kraft). Dies wurde tatsächlich bestätigt.^[38] Die *W*-Kraft ist gleich Null für (*R*)-Elektronen und ungleich Null für (*L*)-Elektronen, und beim β -Zerfall entstehen hauptsächlich (*L*)-Elektronen, wie experimentell gezeigt werden konnte (Messungen an Positronen, den positiv geladenen Analoga der Elektronen, ergaben, daß hauptsächlich (*R*)-Positronen erzeugt werden).^[39] Für die *Z*-Kraft haben die (*L*)- und (*R*)-Elektronen Ladungen mit entgegengesetztem Vorzeichen und nahezu gleicher Größe. Dieser Vorzeichenunterschied hat zur Folge, daß (*R*)-Elektronen vom Kern angezogen und (*L*)-Elektronen abgestoßen werden.

Zwei wichtige Konsequenzen der schwachen *Z*-Kraft zwischen Elektronen und Kernen, die unsere Diskussion betreffen, sind: a) Alle Atome sind chiral, und b) ein chirales Molekül existiert in einem niedrigeren oder höheren Energiezustand als sein Enantiomer. Die Paritätsverletzung führt zu einer Energiedifferenz zwischen zwei unter diesen Gesichtspunkten als Enantiomere zu bezeichnenden Spezies. Das Konzept der Enantiomere impliziert jedoch *exakte* Spiegelbilder, und im hier dargestellten Sinn ist das Enantiomer einer chiralen Verbindung zwar eine Verbindung mit der entgegengesetzten absoluten Konfiguration, aber außerdem zusammengesetzt aus Antipartikeln, denn eine solche Verbindung hat genau dieselbe Energie wie das Originalmolekül.^[40] Es gibt keine vernünftige Erklärung dafür, daß Chiralität auf dieser elementaren Ebene auftritt.

3.2. Absolute asymmetrische Synthese unter Verwendung von fundamentaler Chiralität

Es wurden einige wenige Möglichkeiten vorgeschlagen, wie durch die paritätsverletzende schwache Wechselwirkung Enantioselektivität erreicht werden kann, die damit schließlich den Weg zum Ursprung der Biohomochiralität weisen könnten, doch wurde keine von ihnen experimentell gestützt.^[41] Zunächst einmal könnten die überschüssigen (*L*)-Elektronen, die durch den β -Zerfall erzeugt wurden, linksgängige elektromagnetische Strahlung emittieren, und dies

könnte den bevorzugten Zerfall eines Stereoisomers in einem Racemat verursachen, wodurch ein Nettoüberschuß seines Enantiomers verbleiben würde.^[42] Zweitens könnten β -Teilen selbst direkt chirale Moleküle zersetzen. Rechnungen wie auch Experimente^[43, 44] ergaben jedoch, daß mit derartigen Zersetzungs Vorgängen Enantiomerenüberschüsse von weniger als $1:10^7$ erzielt werden können. Eine dritte Möglichkeit könnte sein, daß die Z-Kraft selbst die Bildung von entweder D- oder L-Aminosäuren durch die Stabilisierung eines Enantiomers gegenüber dem anderen beeinflusst. Rechnungen nach beträgt die Energie der Paritätsverletzung (E_{pv} , die Differenz der Energie der Paritätsverletzung zwischen zwei enantiomeren Strukturen aufgrund der Z-Kraft) ungefähr $5.2 \times 10^{-16} \text{ J mol}^{-1}$ für das Steroid-Analogon **3** und 1.04×10^{-13} für um 10° verdrehtes Ethylen **4** (Abbildung 1).^[45]

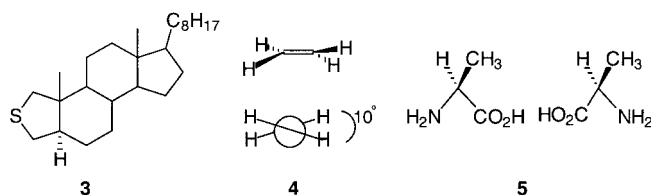


Abbildung 1. Verbindungen, für die E_{pv} berechnet wurde.

Zudem wurde der Wert $6.5 \times 10^{-14} \text{ J mol}^{-1}$ für eine spezielle Konformation von Alanin **5** in Wasser ermittelt, wobei das natürlich auftretende L-Enantiomer die geringere Energie aufweist.^[46] Diese Energiedifferenz läßt einen Enantiomerenüberschuß von $1:10^{17}$ erwarten. Obwohl dieser Wert kleiner ist als eine zufällige Abweichung vom racemischen Zustand, ist es auffallend, daß die Z-Kraft eindeutig eine geringe Bevorzugung für die natürlich auftretende L-Aminosäure bewirkt. Eine direkte Schätzung der Energiedifferenz (E_{pv}) für Zucker wurde bisher nicht beschrieben, aber es sollte angemerkt werden, daß die natürlich auftretenden D-Zucker durch die Umwandlung von D-Glucosamin in L-Alanin chemisch zu den L-Aminosäuren in Beziehung stehen.^[47]

Einige Versuche wurden gemacht, die absolute asymmetrische Synthese (genauer Abbau) unter Verwendung der fundamentalen Chiralität des β -Zerfalls durchzuführen.^[48] Erste Ergebnisse aus zehn verschiedenen Radiolyse-Reaktionen mit einer Vielzahl an β -Strahlern ergaben jedoch keine optische Aktivität in den Produkten.^[49] Diese negativen Ergebnisse resultieren wahrscheinlich aus der sehr geringen Polarisierung bei höheren Wellenlängen, denn der Grad der circularen Polarisierung von β -Strahlen fällt mit zunehmender Wellenlänge ab.^[50] Spätere Experimente mit longitudinal polarisierten Elektronen aus einem Linearbeschleuniger ergaben eine geringe Bevorzugung für den Abbau des D-Isomers von racemischem Leucin.^[51] Eine chirale Diskriminierung von bis zu 1.4% wird beobachtet. Die Chiralität aufgrund des β -Zerfalls wird für die absolute asymmetrische Synthese nur bedeutend sein, wenn die Kombination mit einem Verstärkungsmechanismus (s.u.) möglich ist. Eine zukünftige Anwendung dieser Methoden im Labor erscheint deshalb nicht sehr wahrscheinlich.

4. Physikalische Kräfte

4.1. Absolute asymmetrische Synthese unter Verwendung physikalischer Kräfte

Es wurden zahlreiche Versuche beschrieben, absolute asymmetrische Synthese durch physikalische Kräfte zu erreichen. Schon 1939 wurden Versuche zur photochemischen asymmetrischen Synthese durch linear polarisiertes Licht in einem Magnetfeld durchgeführt.^[52] Die bei diesen Versuchen erhaltenen sehr niedrigen optischen Ausbeuten erwiesen sich als nicht reproduzierbar.^[53] Dies gilt im Grunde für alle derartigen Versuche im Verlaufe dieses Jahrhunderts; so wurde bisher keine eindeutige absolute asymmetrische Synthese durch chirale Feldeffekte (mit Ausnahme des circular polarisierten Lichts, s.u.) beschrieben. Dougherty und Mitarbeiter führten absolute asymmetrische Epoxidierungen von Isophoron mit Wasserstoffperoxid in rotierenden Gefäßen im Erdgravitationsfeld durch und fanden optische Drehwerte im Bereich von 0.001 bis 0.017° .^[54] Diese Drehwerte hingen von der Rotationsgeschwindigkeit der Gefäße ab und wurden nur bei vertikaler Rotation gefunden. Rotation im Uhrzeigersinn und entgegen führten zu entgegengesetzten optischen Drehwerten der Epoxide.

Dieselbe Arbeitsgruppe führte auch eine absolute asymmetrische Epoxidierung von Stilben und eine Reduktion von 1-Brom-1-methyl-2,2-diphenylcyclopropan in einem Magnetfeld durch, das in verschiedene Richtungen relativ zum Erdgravitationsfeld orientiert war. Die Versuche führten zu optischen Drehwerten von maximal 0.01° .^[55] Ihre Ergebnisse wurden jedoch später auf theoretischer Grundlage widerlegt (s.u.).^[56] Spätere Versuche zur Erzielung einer absoluten asymmetrischen Synthese wie auch einer bevorzugten Kristallisation in dieser Art von chiraalem Gravitationsfeld (durch starkes Rühren im Erdgravitationsfeld entweder im Uhrzeigersinn oder entgegen) ergaben keine optische Aktivität in den Produkten.^[57] Honda und Hada fanden optische Aktivität bei einem J-Aggregat des 1,1'-Diethyl-2,2'-cyaninchlorid-Produkts in einer durch konisches Wirbeln induzierten Reaktion,^[58] aber es wurde später gezeigt, daß die beobachtete optische Aktivität auf Artefakten beruhte.^[59]

Das vielleicht meistdiskutierte physikalische Feld für den Einsatz in der absoluten asymmetrischen Synthese ist ein Magnetfeld parallel zu einem elektrischen Feld. Schon 1893 erklärte Pierre Curie, daß ein Magnetfeld parallel zu einem elektrischen Feld Chiralität verursachen sollte, weil die nicht zu unterscheidenden parallelen und antiparallelen Anordnungen durch die Wirkung der Parität ineinander überführt werden (Rauminversion), genau wie Spiegelbilder eines Moleküls.^[60] 1975 beschrieb Gerike die erste derartige absolute asymmetrische Synthese.^[61] Sechs verschiedene Reaktionen wurden sowohl in stationären als auch in zeitlich veränderlichen magnetischen und elektrischen Feldern getestet, und alle Versuche ergaben eine gewisse optische Drehung, die in ihrem Vorzeichen für die parallelen und antiparallelen Anordnungen in diesen Feldern entgegengesetzt zu sein schien, doch könnte dies dem Autor nach zufällig gewesen sein. Zudem konnten die optischen Drehwerte nicht reproduziert werden. Gerikes Ergebnisse wurden später auch

auf theoretischer Grundlage widerlegt; keine Kombination von konstantem elektrischem und magnetischem Feld kann eine asymmetrische Tendenz in vollständig verlaufenden Reaktionen induzieren (s. u.).^[62]

Dies ist nur ein Beispiel für eine angezweifelte absolute asymmetrische Synthese in Magnetfeldern. 1986 behaupteten Takahashi und Mitarbeiter, eine asymmetrische elektrochemische Reduktion in einem Magnetfeld im Fall der Überführung von Phenylglyoxylsäure in Mandelsäure mit NADH gefunden zu haben.^[63] In allen Fällen wurde ein Überschuß an D-Mandelsäure gefunden (bis zu 21 %, abhängig vom pH-Wert). Überraschenderweise war dieser Überschuß unabhängig von der Orientierung des Magnetfelds und proportional zur magnetischen Flußdichte. Aufgrund des Scheiterns der Umkehrung des asymmetrischen Effekts durch Umkehrung des Magnetfelds (was jeder theoretischen Grundlage entbehrt) entschied sich Bonner zu dem Versuch, die Ergebnisse zu reproduzieren und war dabei erfolglos. Es wurde gefolgert, daß die Ergebnisse von Takahashi auf experimentellen Artefakten beruhen.^[64]

1994 wurde ein spektakuläres Beispiel einer enantioselektiven Reaktion in einem statischen Magnetfeld beschrieben.^[65] Die Autoren gaben an, Enantiomerenüberschüsse von 11 bis zu 98 % in einem statischen Magnetfeld der Stärke von 0.43–2.1 T für die Reaktion von aromatischen Aldehyden und Ketonen mit Grignard-Reagentien oder LiAlH_4 gefunden zu haben. Es war jedoch nicht vorherzusagen, welches Enantiomer im jeweiligen Experiment vermehrt gebildet wurde. Verblüfft von der hohen Enantioselektivität und der Einfachheit der asymmetrischen Reaktionsführung bei einigen der gängigsten organischen Reaktionen, versuchten mehrere Arbeitsgruppen, die Stereoselektivität zu reproduzieren. Schnell wurde klar, daß alle Versuche hierzu fehlschlügen, und es stellte sich heraus, daß die beobachteten Enantiomerenüberschüsse von einem Mitarbeiter durch vorsätzliches Zusetzen von optisch aktiven Verbindungen zu den Reaktionsgemischen vor der Aufarbeitung bewirkt worden waren.^[66, 67]

4.2. Chiralitätsaspekte von physikalischen Kräften

Um herauszufinden, ob es möglich ist, eine absolute asymmetrische Synthese mit Hilfe physikalischer Kräfte durchzuführen oder nicht, ist es nötig, einen genauen Blick auf die Chiralitätsaspekte dieser Kräfte zu werfen. Schon 1977 wurde darauf hingewiesen, daß die gleichzeitige Anwendung eines gleichförmigen und konstanten elektrischen und magnetischen Felds die Gleichgewichtspopulation der Enantiomere (50:50) in einem racemischen Gemisch nicht beeinflussen kann.^[62, 68] Die Argumentation beruhte auf Symmetrieoperationen des Systems. Obwohl eine kollineare Anordnung von elektrischen und Magnetfeldern insofern chiral ist, als sie ein Spiegelbild hat, in das sie durch Rauminversion umgewandelt wird, können diese beiden Anordnungen durch Zeitumkehr ineinander überführt werden. 1986 stellte Barron eine generellere Theorie zur Chiralität auf, der zufolge es physikalische Systeme gibt, die als zwei Spiegelbilder existieren können, aber doch nicht im grund-

legenden Sinne chiral sind, weil dissymmetrische Systeme nicht notwendigerweise chiral sind, wenn Bewegung beteiligt ist.^[69] Barron führte die Begriffe „echte“ und „unechte“ Chiralität ein, um zeitlich unveränderlichen bzw. zeitlich veränderlichen Enantiomorphismus zu beschreiben. Dabei gibt es „echte“ Chiralität bei Systemen, die in zwei unterschiedlichen enantiomeren Zuständen existieren, die durch Rauminversion, aber nicht durch Zeitumkehr, kombiniert mit einer geeigneten räumlichen Rotation, ineinander überführt werden können. Diese Unterscheidung ist in Abbildung 2 für ein einfaches System von rotierenden Kegeln gezeigt.

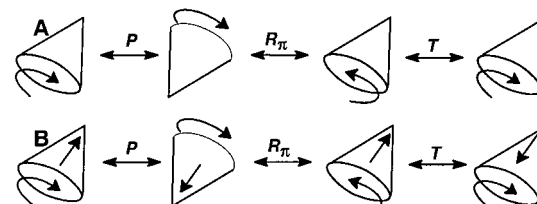


Abbildung 2. Zur Veranschaulichung der „echten“ (B) und „unechten“ Chiralität (A). (Nach Lit. [69].)

Ein rotierender Kegel (A) existiert in Form zweier Spiegelbildzustände, die durch Rauminversion (P) ineinander überführt werden können. Die Zeitumkehr (T) kombiniert mit einer 180° -Rotation (R) überführt auch diese Zustände ineinander, womit „unechte“ Chiralität vorliegt. Wenn dieser Kegel eine Translationsbewegung entlang der Drehachse zeigt (B), existieren durch P wieder zwei Spiegelbildzustände. In diesem Fall überführt eine kombinierte Anwendung von T und R diese beiden Zustände jedoch nicht ineinander, es liegt also „echte“ Chiralität vor. Diese Erklärung ist natürlich nicht nur auf konische Formen beschränkt und ist für alle Kombinationen von Translation und Rotation gültig, solange die Translation entlang der Drehachse erfolgt.

Dasselbe Argument gilt für die parallele Anordnung eines elektrischen Felds E – ein „zeitgerader“ (time-even) polarer Vektor – und eines Magnetfelds B – ein „zeitungerader“ (time-odd) axialer Vektor (eine Observable ist „zeitgerade“ oder „zeitungerade“, wenn sie ihr Vorzeichen unter Zeitumkehr beibehält bzw. wechselt). Der zeitgerade polare E -Vektor ändert sein Vorzeichen unter Rauminversion, ist aber zeitlich unveränderlich, während der zeitungerade axiale B -Vektor zeitlich veränderlich ist, aber das Vorzeichen unter Rauminversion nicht wechselt (Abbildung 3). In diesem Fall hat die Zeitumkehr, kombiniert mit einer 180° -Rotation im Raum, den gleichen Effekt wie eine Rauminversion, wodurch „unechte“ Chiralität hervorgerufen wird.

Ein entscheidender Unterschied zwischen echtem und unechtem chiralen Einfluß ist, daß sich nur im ersten Fall die Energie eines chiralen Moleküls von der seines Spiegelbildes unterscheiden wird. Chirale Enantiomere werden in

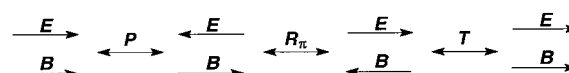
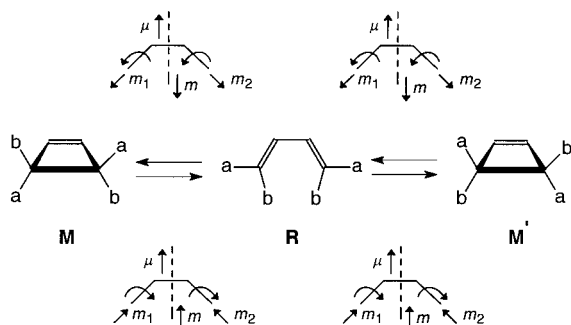


Abbildung 3. „Unechte“ Chiralität einer parallelen Kombination eines magnetischen (B) und eines elektrischen Felds (E).^[69]

Gegenwart eines unechten chiralen Einflusses streng entartet bleiben.^[70] Ein unechter chiraler Einfluß (z. B. kollineares elektrisches und Magnetfeld) kann jedoch als chiraler Katalysator wirken, weil er die Barriere der potentiellen Energie ändert, wodurch die relativen Geschwindigkeiten der Bildung von enantiomeren Produkten ohne Beeinflussung der Gleichgewichtsthermodynamik geändert werden. Theoretisch kann ein unechter chiraler Einfluß absolute asymmetrische Synthese bei Reaktionen bewirken, die weit entfernt vom thermodynamischen Gleichgewicht liegen. Ein theoretisches Beispiel, das den Zusammenbruch der mikroskopischen Reversibilität nutzt, ist in Schema 1 für die konrotatorische



Schema 1. Relative Orientierung der vorübergehend auftretenden elektrischen und magnetischen Dipolmomente während der konrotatorischen Umwandlung eines Butadiens und zweier enantiomerer chiraler Cyclobutene ineinander. (Nach Lit. [71].)

Umwandlung von Butadien in zwei enantiomere chirale Cyclobutene gezeigt.^[71] Während des gesamten Prozesses behält das Molekül seine zweizählige (C_2) Drehachse bei. Anhand von Symmetriebetrachtungen läßt sich zeigen, daß es ein elektrisches Dipolmoment (μ) parallel zu dieser C_2 -Achse geben muß, und in guter Näherung wird μ während des gesamten Prozesses die gleiche Größe und Richtung haben. Die Rotationsbewegung der a- und b-Gruppen wird vorübergehend magnetische Momente (m_1 und m_2) parallel zur lokalen Drehachse erzeugen.

Aus Schema 1 ist ersichtlich, daß dieses magnetische Moment (m) für die Hin- und Rückreaktion in beiden Fällen ($R \rightleftharpoons M$ und $R \rightleftharpoons M'$) entgegengesetzt ist, aber gleiches Vorzeichen für den Ringschluß $R \rightleftharpoons M$ und die Ringöffnung $M' \rightleftharpoons R$ (und umgekehrt) hat. Ein elektrisches Feld wird die Moleküle teilweise ausrichten, während ein paralleles Magnetfeld unterschiedliche Energien der antiparallelen und parallelen Anordnungen von μ und m zur Folge haben wird. Es resultiert ein Verlauf der potentiellen Energie entsprechend Abbildung 4. Dieses System kann also unter dem Einfluß einer unechten chiralen Kombination von physikalischen Feldern während einer Reaktion einen Enantiomerenüberschuß entwickeln, solange sich kein thermodynamisches Gleichgewicht einstellt. Es sollte betont werden, daß dies nur ein rein theoretisches Beispiel ist; in der Praxis ist die Bewegung von Molekülen in Lösung isotherm, und gemäß der Theorie des Übergangszustands liegen alle Zustände im Gleichgewicht vor.^[72]

Die Enantiomerenüberschüsse, die in einer derartigen Reaktion unter dem Einfluß von unechter Chiralität auf-

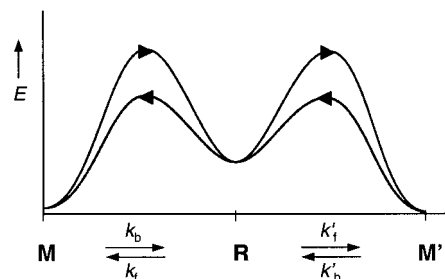


Abbildung 4. Energiediagramm für die konrotatorische Umwandlung zweier enantiomerer Cyclobutene (k_f = Geschwindigkeit der Hinreaktion; k_b = Geschwindigkeit der Rückreaktion). (Nach Lit. [74].)

treten, werden sofort verschwinden, wenn sich ein thermodynamisches Gleichgewicht einstellt. Entsprechend kann ein Einfluß unechter Chiralität in einem racemischen Gemisch keinen Enantiomerenüberschuß hervorrufen. Es sollte jedoch auf einige Vorbehalte bezüglich enantiodifferenzierender Reaktionen in einem unechten chiralen Feld hingewiesen werden, denn es könnten nicht einheitliche Felder oder Kräfte auftreten, oder die Reaktionsspezies könnte teilweise an den Wänden des Reaktionsgefäßes ausgerichtet sein.^[73] In einer Zuschrift mit dem Titel „Can a magnetic field induce absolute asymmetric synthesis“ sagte Barron voraus, daß eine asymmetrische Induktion in einem Magnetfeld stattfinden könnte, vorausgesetzt, daß die prochiralen Moleküle vororientiert sind (an einer Oberfläche, in einem Kristall oder an einer Grenzfläche) und das System weit vom Gleichgewicht entfernt ist.^[74] Der experimentelle Nachweis für eine derartige, durch ein Magnetfeld induzierte asymmetrische Synthese bleibt immer noch eine fesselnde Herausforderung.

Wir wollen die physikalischen Kräfte, die in den oben genannten absoluten asymmetrischen Synthesen erwähnt wurden, im Hinblick auf ihre Chiralitätseigenschaften näher untersuchen. Als erstes diskutieren wir linear polarisiertes Licht in Verbindung mit einem Magnetfeld. Ein statisches Magnetfeld (B) parallel zur Richtung der Fortpflanzung eines polarisierten Lichtstrahls (k), das für die ersten Beispiele der absoluten asymmetrischen Synthese eingesetzt wurde, ist im Prinzip ein echter chiraler Einfluß (parallele und antiparallele Anordnungen von B und k sind echte Enantiomere: Sie können nicht durch Zeitumkehr ineinander überführt werden, weil k anders als E zeitungerade ist; siehe Abbildung 3), deshalb ist es potentiell für die asymmetrische Synthese geeignet.^[75] Obwohl der Versuch der absoluten asymmetrischen Synthese nicht reproduzierbar war, konnte der echte chirale Einfluß eines Magnetfelds parallel zum Fortpflanzungsvektor des willkürlich polarisierten Lichts experimentell gezeigt werden. Diese Kombination der Kräfte kann einen Unterschied des Brechungsindex induzieren (magnetic field induced dispersion difference, MIDD) und entsprechend des Absorptionskoeffizienten (magnetic field induced absorption difference, MIAD) der Enantiomere. Die Verschiebung, unabhängig von der Polarisierung des Lichtstrahls, ändert das Vorzeichen entweder durch Ersetzen des chiralen Moleküls durch sein Spiegelbild oder durch Umdrehen der relativen Richtung des Magnetfelds oder der Fortpflanzungsrichtung des Lichtstrahls.^[76] Es sollte angemerkt werden, daß

wegen der sehr kleinen auftretenden Effekte zur Zeit keine praktische Anwendung für MIDD und MIAD in Betracht kommt.

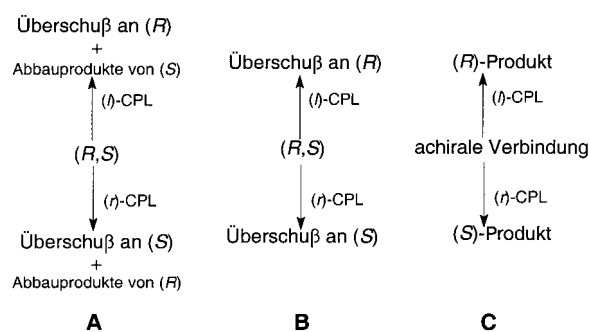
Zweitens sind Rotationen im Gravitationsfeld nahe Analoga zu elektrischen und magnetischen Feldern (unechte Chiralität). Das rotierende Reaktionsgefäß hat einen zeitungeraden axialen Drehimpulsvektor (wie E), während das Gravitationsfeld ein zeitgerader polarer Vektor ist (wie B); das System zeigt deshalb unechte Chiralität. In diesem Fall kann ein Enantiomerenüberschuß nur unter kinetischer Kontrolle erzielt werden, und die Enantiomere sind streng entartet.

Drittens ist ein konischer Wirbel definitiv ein echtes chirales System. Aufgrund einer zwar schon 1930 beschriebenen, aber meistens ignorierten Bedingung wird bisher in keinem Prozeß ein Enantiomerenüberschuß erwartet.^[77] Damit eine absolute asymmetrische Synthese auftritt, muß die extern angelegte echte chirale Kraft tatsächlich die Reaktion auslösen. Das bedeutet, daß das angelegte Feld entweder in der Lage sein muß, die Geschwindigkeit der Reaktion zu ändern oder ein Paar von diastereomeren Übergangszuständen mit unterschiedlichen Energien zu erzeugen, die zu den Produkten führen. Deshalb kann die absolute asymmetrische Synthese mit rotierenden Reaktionsgefäßen im Erdgravitationsfeld schon von vornherein verworfen werden, ob das Kraftfeld nun echte Chiralität zeigt oder nicht.

5. Absolute asymmetrische Synthese mit circular polarisiertem Licht

Circular polarisiertes Licht (CPL) ist ohne Zweifel im zuvor beschriebenen Sinne chiral, und deshalb sollte mit CPL theoretisch eine absolute asymmetrische Synthese möglich sein.^[78] Die einzige Voraussetzung ist, daß die umzusetzenden Moleküle sichtbares Licht oder UV-Licht absorbieren. Da Circular dichroismus (CD) aus der Differenz $\Delta\epsilon$ in der Absorption von rechts- und linkscircular polarisiertem Licht durch optisch aktive Moleküle resultiert, sollte rechts- und linksgängiges CPL bevorzugt mit einem Enantiomer einer Substanz, die Circular dichroismus zeigt, wechselwirken. Ausgehend von prochiralen Molekülen könnte zudem die Bestrahlung mit CPL bevorzugt den Grundzustand von Molekülen in einen angeregten Zustand mit einer gewissen Chiralität anheben, was zur bevorzugten Bildung eines Enantiomers führen könnte. Man kann drei Typen von enantioselektiven Umsetzungen unterscheiden, die durch CPL-Bestrahlung beeinflusst werden (Schema 2):

- Bevorzugte photolytische Zersetzung, bei der eines der Enantiomere eines Racemats bevorzugt umgesetzt und das verbleibende Stereoisomer angereichert wird; dieser Prozeß ist irreversibel.
- Photochemische Enantiomerentrennung, d.h. ein Deracemierungsprozeß von photochemisch ineinander überführbaren Enantiomeren.
- Asymmetrische „Photosynthese“, d.h. eine enantioselektive photochemische Bildung einer optisch aktiven Verbindung ausgehend von einem prochiralen Edukt.



Schema 2. Drei Möglichkeiten der Verwendung von CPL für enantiodifferenzierende Reaktionen. Näheres siehe Text.

Frühe Arbeiten über enantiodifferenzierende Reaktionen mit CPL wurden von Izumi und Tai sowie von Inoue zusammengefaßt.^[79, 80] Wenn wir über die Möglichkeiten sprechen, daß CPL die Homochiralität der Biomoleküle bewirkte, sollten wir herausstellen, daß eine sehr kleine Menge des Lichts, das auf die Erde einfällt, circular polarisiert ist. Wahrscheinlich ist dies das Resultat von Streuung an Partikeln in der Atmosphäre. Andere Quellen, die angeführt wurden, sind Reflexionen an Oberflächen, z.B. von Quarzkristallen. Es sollte betont werden, daß es dabei keine Chiralitätsbevorzugung gibt, da auf der Erde je nach Zeit und Ort stets ein sehr geringer Überschuß von $(l)\text{-CPL}$ oder $(r)\text{-CPL}$ auftritt.^[5, 48, 80] Deshalb kommt die natürliche asymmetrische Synthese mit CPL nur dann als ein möglicher Mechanismus zur Erzeugung von Homochiralität in Frage, wenn hohe lokale Intensitäten von CPL vorhanden wären. Und in einem solchen Fall wäre auch noch ein starker Verstärkungsmechanismus nötig, um die Homochiralität zu erklären, denn hohe ee -Werte können direkt nur für stark anisotrope Moleküle oder solche mit hohen optischen Drehwerten erhalten werden, was gewöhnlich bei Biomolekülen nicht der Fall ist. Die absolute asymmetrische Synthese mit CPL ist gewiß hinsichtlich der Durchführbarkeit im Labor interessant, da circular polarisiertes Licht leicht aus polarisiertem Licht mit Hilfe einer Viertelwellenplatte erzeugt werden kann.^[79, 81]

5.1. Photolyse

Schon im 19. Jahrhundert erkannten Le Bel und van't Hoff das Potential von (r) - und (l) -CPL in photochemischen Reaktionen für die Herstellung eines Überschusses eines bestimmten Enantiomers eines racemischen Substrats.^[13] Cotton war der erste, der diese Idee durch den Versuch der enantiodifferenzierenden Photolyse einer alkalischen Lösung von Kupferartrat überprüfte.^[82] Es war bekannt, daß Kupferartrat ungleiche Absorptionen für rechts- und linksgängiges CPL im roten Bereich des Spektrums zeigte. Nach der Photolyse konnte jedoch keine optische Drehung beobachtet werden; wie Byk später zeigte, lag dies an der unzureichenden Energie des eingesetzten Lichts.^[83] Kuhn und seine Mitarbeiter hatten Erfolg mit einer enantiodifferenzierenden Reaktion mit circular polarisiertem Licht im UV-Bereich, nämlich

der Photolyse des racemischen Dimethylamids von α -Azidopropionsäure.^[84] Bei dieser ersten eindeutigen asymmetrischen Photolyse konnten die erhaltenen optischen Drehungen gut mit dem aus CD-Experimenten erhaltenen Anisotropiefaktor des Substrats korreliert werden.

Kurz nach diesen Ergebnissen erschien eine Arbeit von Mitchell, in der über eine optische Rotation des Produkts der Bestrahlung des Sesquiterpens Humulen mit CPL berichtet wurde.^[85] Enantiodifferenzierende photochemische Reaktionen mit CPL sind jedoch nicht ausgiebig untersucht worden. Da die Photolyse die bevorzugte Umsetzung eines der beiden Enantiomere eines Racemats beinhaltet, z. B. kinetische Racematspaltung, kann ein hoher ee -Wert erreicht werden, wenn die Reaktion mit hohen Umsätzen verläuft.

Kagan et al.^[86] berichteten über optische Reinheiten von 20 % (Kuhn-Anisotropiefaktor $g = 0.09$ bei 310 nm; siehe Abschnitt 5.2) für Campher und 30 % ($g = 0.24$ bei 313 nm) für *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-on bei 99 % Photolyse des Racemats. Diese Werte gehören zu den höchsten bisher beschriebenen Stereoselektivitäten, aber die sehr niedrigen Ausbeuten des verbleibenden optisch aktiven Materials zeigen die Nachteile auf, die mit dieser kinetischen Racematspaltung verbunden sind.

Obwohl die erhaltenen ee -Werte erheblich niedriger sind, ist unter diesem Aspekt die asymmetrische Photolyse von (*R,S*)-Leucin mit Laser-induziertem circular polarisiertem UV-Licht sehr interessant.^[87] Bonner und Mitarbeiter erhielten Leucin mit ungefähr 2 % ee nach Bestrahlung einer racemischen Probe der Aminosäure mit einem circular polarisierten Laserstrahl (212.8 nm, 180 J). Dieser direkte Weg der Anreicherung einer Aminosäure ist in der Tat von großer Wichtigkeit für die Untersuchung des Ursprungs der Homochiralität der Biomoleküle.

5.2. Photochemische Enantiomerentrennung

Nach der Photolyse erschließt die partielle photochemische Enantiomerentrennung einen zweiten Mechanismus, durch den enantiodifferenzierende Reaktionen mit circular polarisiertem Licht reversibel durchgeführt werden können.^[88] So führte z. B. die Bestrahlung von racemischen Chromoxalat-Lösungen in Wasser mit CPL nach und nach zu einem nachweisbaren optischen Drehwert, ohne den Gehalt an Chromoxalat zu beeinflussen.^[89] Das CPL regt selektiv eines der beiden Enantiomere von Chromoxalat an, und von diesem angeregten Zustand aus findet Racemisierung statt; das andere Enantiomer, das kaum beeinflusst wird, wird sich in der Lösung anreichern, bis ein Gleichgewicht erreicht ist. Stevenson und Verdick sowie Nordén berichteten über eine ähnliche Teil-Racematspaltung von zweizähligen oktaedrischen Cr^{III}-Komplexen.^[90]

In einem photochemischen Enantiomerentrennungsprozeß wird die Bestrahlung eines Racemats mit (*l*)-CPL zur Bildung eines Überschusses des (*R*)-Enantiomers führen, die Bestrahlung mit (*r*)-CPL zu einem Überschuss des (*S*)-Enantiomers (oder umgekehrt; siehe Schema 2). Die in einem derartigen Prozeß zu erwartende Selektivität wird durch den Kuhn-Anisotropiefaktor $g = \Delta\epsilon/\epsilon$ bestimmt.^[91] Der Enantiomeren-

überschuß im photostationären Zustand (ee_{PSS}) ist durch Gleichung (1) gegeben. Nur für sehr wenige Verbindungen beträgt der Anisotropiefaktor über 1 %. Deshalb sind die aus der photochemischen Racematspaltung mit CPL zu erwartenden ee -Werte kleiner als 0.5 %. Erwähnenswerte Ausnahmen sind z. B. chirale Lanthanoid-Komplexe, die g -Werte bis zu 3 % zeigen, und chirale bicyclische Ketone mit Anisotropiefaktoren von ungefähr 1 % (s. u.).

$$ee_{\text{PSS}} = \frac{g}{2} = \frac{\Delta\epsilon}{2\epsilon} \quad (1)$$

Die Arbeitsgruppe um Schuster hat während ihrer Suche nach einem CPL nutzenden Flüssigkristall-Phototrigger (siehe Abschnitt 7) eine Vielzahl von axial chiralen (Arylmethylen)cycloalkanen untersucht (Abbildung 5).^[92] Die Bestrahlung des Methylsters (*R*)-**6** bei 254 nm resultierte in

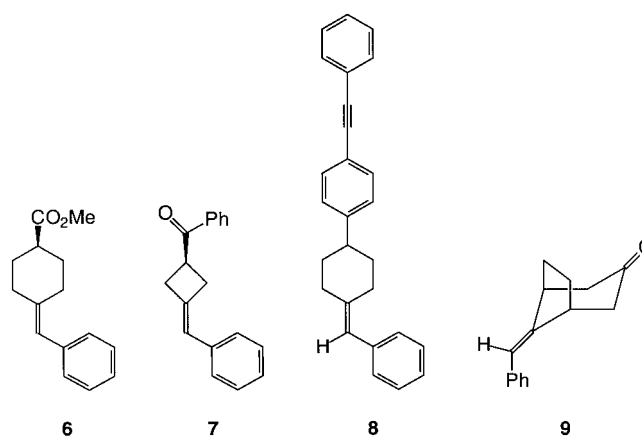


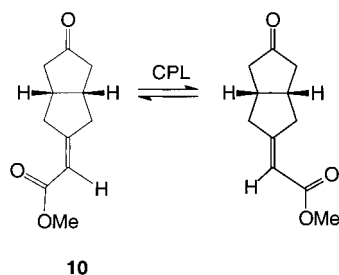
Abbildung 5. Axial chirale (Arylmethylen)cycloalkane für die photochemische Racematspaltung.

vollständiger und selektiver Racemisierung. Es handelt sich demnach um ein stabiles System, da die Bestrahlung der enantiomerenreinen Verbindung ausschließlich zu Racemisierung führen sollte, und mit einer photobistabilen Verbindung sollte keine Zersetzung auftreten, damit sie sich für eine vollständig reversible photochemische Racematspaltung eignet. Mit verwandten Verbindungen wurde diese Bedingung nicht immer erfüllt, da die Photoracemisierung mit beträchtlicher Photozersetzung einherging. Die Anisotropiefaktoren konnten durch Verändern der Exciton-Wechselwirkungen zwischen den Chromophoren über strukturelle Modifizierungen von $g_{251} = 7.5 \times 10^{-5}$ für **6** auf $g_{361} = 10^{-2}$ für das Keton **7** gesteigert werden. Obwohl optisch aktives **7** nach einer Minute vollständig racemisiert war und für den photostationären Zustand basierend auf dem g -Faktor ein Enantiomerenüberschuß von 5×10^{-3} berechnet wurde, wurden keine erfolgreichen photochemischen Racematspaltungen beschrieben.

In einem alternativen Ansatz war die für die photochemische Enantiomerentrennung verantwortliche Gruppe ein Teil der mesogenen Verbindung selbst. Für diesen Zweck wurden axial chirale 1-Benzyliden-4-(phenylethynylphenyl)cyclohexane (z. B. **8**) hergestellt, aber wieder erwiesen sich die Anisotropiefaktoren g als zu niedrig.^[93] Für das axial chirale

Bicyclo[3.2.1]octan-3-on **9** ($g_{313} = 0.0502$, $ee_{\max} = 2.5\%$) wurde eine langsame photochemische Racematspaltung beobachtet, die zu einem Enantiomerenüberschuß von 1.6% führte.^[94]

1995 berichteten Schuster und Mitarbeiter über die erste reversible Photoderacemisierung, d. h. die reversible Bildung eines Überschusses eines Enantiomers nach Bestrahlung des Racemats mit CPL.^[95] Der beobachtete ee -Wert betrug 0.4%, und um diesen Wert zu erhalten, wurden wieder axial chirale bicyclische Ketone ausgewählt (Schema 3). Der Keton-Chromophor zeigt einen hohen g -Faktor, weil der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang



Schema 3. Reversible Photoderacemisierung eines starren Bicyclo[3.3.0]octanons mit CPL.^[95]

verboten ist. Die Absorption der substituierten Acrylester-einheit in **10** zeigt keine Überlappung mit der der Ketogruppe, und das relativ starre Bicyclo[3.3.0]octan-Gerüst wird als Linker zwischen den Chromophoren verwendet, um ein Aufteilen der CD-Effekte durch starke Kopplungen zu vermeiden. Diese Eigenschaften führten zu einem g -Wert von ungefähr 10^{-2} . Die Bestrahlung von **10** mit unpolarisiertem Licht führt zu effektiver Photoracemisierung durch Isomerisierung an der Doppelbindung.

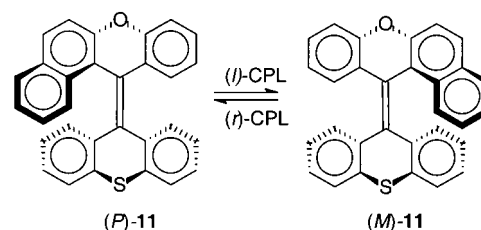
Unser Interesse an der Kontrolle der Chiralität durch circular polarisiertes Licht hat seinen Ursprung in Arbeiten, einen chiroptischen molekularen Schalter basierend auf CPL zu entwickeln.^[96] Der von uns angestrebte Schaltprozeß beinhaltet die Überführung der (*P*)- und (*M*)-Enantiomere von helicalen, inhärent dissymmetrischen Alkenen. Ungeachtet der Tatsache, daß zwei Enantiomere im Binärsystem zwei verschiedene Zustände repräsentieren (0 und 1), haben sie die gleichen Eigenschaften, und Schalten durch Licht, unabhängig von der Wellenlänge, wird zu einem racemischen Gemisch führen. Der Theorie nach kann das Verhältnis der Enantiomere eines racemischen photoansprechbaren Materials durch Bestrahlung bei einer einzigen Wellenlänge durch Wechsel des Chiralitätssinns des Lichts moduliert werden, wie in den oben diskutierten Beispielen. Die möglichen Photoisomerisierungsschritte sind die folgenden (Schema 4): 1) Nach Bestrahlung mit CPL wird eines der Enantiomere, (*P*) oder (*M*), in einem kleinen Überschuß gebildet, wenn man von einem Racemat ausgeht (*M,P*). 2) Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge, aber abwechselnd (*l*)- und (*r*)-CPL,



Schema 4. Photoisomerisierung basierend auf Bestrahlung mit circular polarisiertem Licht (CPL) und linear polarisiertem Licht (LPL).

wird zu einer Modulation zwischen einer (*P*)- und einer (*M*)-Helix führen. 3) Das racemische Gemisch kann nach Bestrahlung mit linear polarisiertem Licht (LPL) zurückerhalten werden.

Unter einer großen Zahl von sterisch überfrachteten chiralen Alkenen, die synthetisiert und in ihre Enantiomere getrennt wurden, erfüllt das helicale **11** die Voraussetzungen für einen nutzbaren Schalter (Schema 5). Entscheidende Faktoren für einen erfolgreichen CPL-Schalter sind: 1) eine selektive Überführung der Enantiomere ineinander durch CPL ohne jegliche Photolyse; 2) ein hoher g -Faktor; 3) thermisch stabile Enantiomere; 4) eine hohe Quantenausbeute für die Photoracemisierung, da die Geschwindigkeit der photochemischen Racematspaltung exponentiell hiervon abhängt.



Schema 5. Photochemische Überführung von (*P*)- (rechtsgängig) und (*M*)-Helices (linksgängig) von **11** ineinander nach Bestrahlung mit (*l*)- oder (*r*)-CPL.^[96]

Die Enantiomere von **11** sind bei Umgebungstemperatur stabil ($\Delta G_{\text{rac}}^\ddagger = 25.9 \pm 0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$) und ermüdungsresistent. Bei der ablaufenden stereospezifischen Photoisomerisierung wird die Helicität der Moleküle umgekehrt. Deshalb führt die Bestrahlung von (*P*)-**11** bei 300 nm mit unpolarisiertem Licht zu einer schnellen Photoracemisierung ohne erkennbaren Abbau und mit hoher Quantenausbeute ($\Phi_{\text{rac}} = 0.40$ in *n*-Hexan). Zudem wurden starke CD-Absorptionen und optische Drehungen gefunden, ähnlich denen von Helicen, die nützlich sind, um die eher kleinen Änderungen in der Chiralität aufgrund der CPL-Bestrahlung zu bestimmen.

Wir überlegten uns, daß für praktische Zwecke das photoansprechbare System genügend große g -Werte bei Wellenlängen über 300 nm zeigen sollte. Der experimentelle g -Wert für **11** beträgt -6.4×10^{-3} (313 nm), womit ein ee -Wert von 0.3% bei idealen Bedingungen erwartet werden kann. Die Bestrahlung von (*P,M*)-**11** mit (*l*)-CPL führte in der Tat zu Photoderacemisierung. Sukzessive Bestrahlung über 30 min mit (*l*)- und (*r*)-CPL bei gleicher Wellenlänge führte zu einer Modulation der Chiralität, wie durch CD-Messungen detektiert wurde, und nach acht Zyklen wurde keine Abnahme der CD-Signale beobachtet. Typische Schaltzyklen sind in Abbildung 6 gezeigt. Das Schalten tritt zwischen photostationären Zuständen auf mit einem kleinen Überschuß der (*P*)- und (*M*)-Helices, und der ee -Wert war in beiden Fällen 0.07%. Die ee -Werte waren kleiner als erwartet, aber zieht man in Betracht, daß das Licht höchstens zu 90% circular polarisiert ist und daß die Bandbreite 10 nm beträgt, dann sind ee -Werte nicht größer als 0.1–0.2% realistisch.

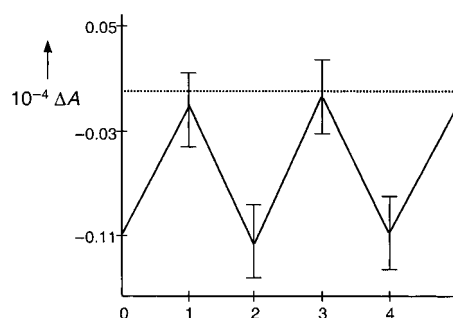


Abbildung 6. Die Differenz in der CD-Absorption bei 313 und 400 nm ($\Delta A_{313} - \Delta A_{400}$) für eine Lösung von **11** in *n*-Hexan nach abwechselnder Bestrahlung mit (*l*)- und (*r*)-CPL bei 313 nm.^[96]

Die Demonstration eines chiroptischen molekularen Schaltprozesses basierend auf Photomodulation der Helicität mit CPL ist nicht nur von grundlegendem akademischem Interesse, sondern bietet auch Möglichkeiten für molekulare optische Vorrichtungen, die wir hier kurz erwähnen möchten. Die beiden Formen mit entgegengesetzter Helicität des bistabilen Moleküls bilden ein Speicherelement in einem binären logischen System – eine Voraussetzung für reversible optische Datenspeicher. In dem hier beschriebenen (zugegebenermaßen primitiven) System wird die Chiralität moduliert und infolgedessen die chiroptischen Eigenschaften und die dreidimensionale Struktur. Das Prinzip eines möglichen Datenspeichersystems ist in Abbildung 7 wiedergegeben.

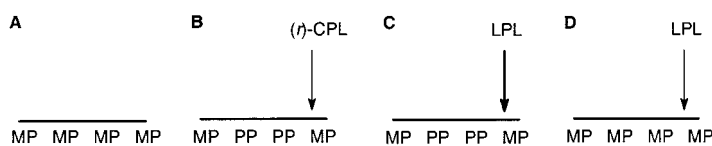


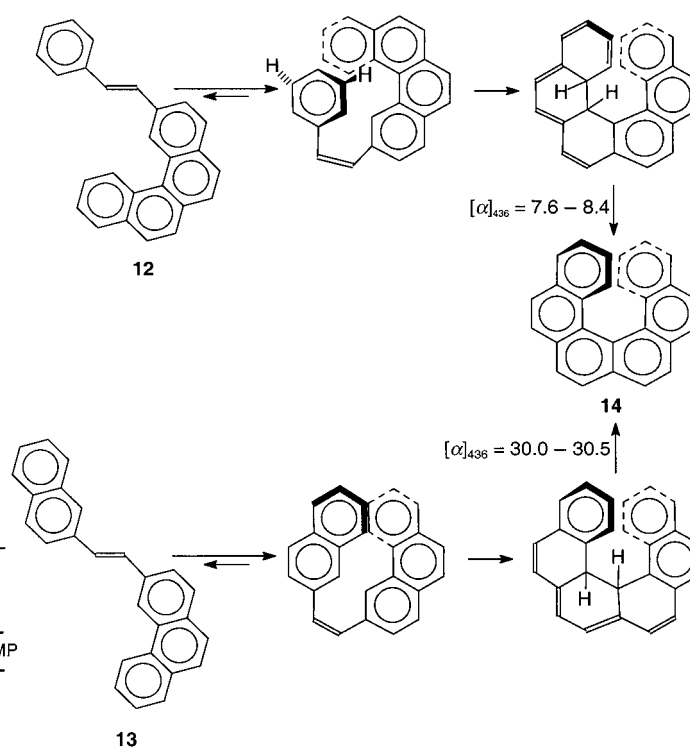
Abbildung 7. Vorgeschlagenes optisches Datenspeichersystem basierend auf dem chiroptischen molekularen Schalter **11**. Geschrieben wird mit CPL, während das Lesen und Löschen mit LPL geschieht. A: unbeschrieben; B: schreiben; C: lesen; D: löschen.

Bestrahlung eines Racemats (*M,P*) mit (*r*)-CPL oder (*l*)-CPL für den Schreibprozeß erzeugt (*P*)-angereicherte bzw. (*M*)-angereicherte Regionen. Die Detektion (also das Lesen) wird mit LPL außerhalb der Absorptionsbande erreicht (z.B. optische Drehung), während geschriebene Information durch LPL (oder unpolarisiertes Licht) der ursprünglichen Wellenlänge gelöscht werden kann, wobei wieder das Racemat (*M,P*) entsteht. Im Prinzip bildet dieser Photoprozeß einen Drei-Positionen-Schalter – (*P,M*), (*P*)-angereichert und (*M*)-angereichert – mit dem entscheidenden Vorteil, daß alle Schaltprozesse bei einer einzigen Wellenlänge nur durch den Wechsel der Chiralität des Lichtes durchgeführt werden können.

5.3. Asymmetrische Photosynthese

Ein früher Versuch, CPL für die absolute asymmetrische Synthese einzusetzen, war ein Bestrahlungsexperiment mit einem asymmetrisch substituierten Triphenylmethylradikal,

aber es wurde keine nennenswerte optische Aktivität beobachtet.^[97] Geeignete Verbindungen, um das Konzept der CPL-kontrollierten asymmetrischen Synthese zu testen, sind Helicene, die extrem hohe optische Drehwerte aufweisen und durch photochemischen Ringschluß und anschließende Oxidation eines Diarylethylens in der Gegenwart von Iod gebildet werden können. Die Arbeitsgruppen von Kagan und Calvin waren unabhängig voneinander mit einer CPL-induzierten enantioselektiven Synthese von Helicenen erfolgreich (Schema 6).^[98, 99]



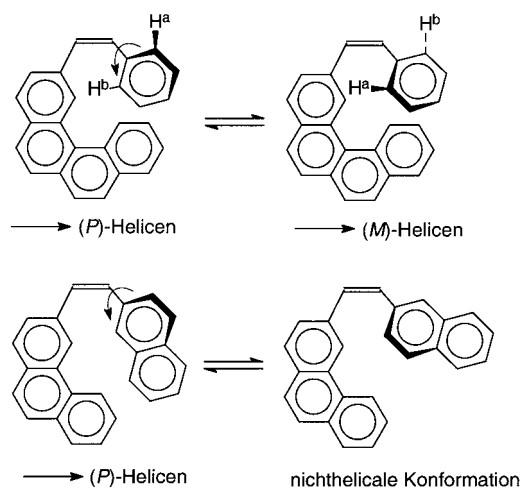
Schema 6. Absolute asymmetrische Synthese von Hexahelicen aus **12** und **13** mit CPL.^[99, 100]

Wenn 1-(2-Benzo[*c*]phenanthryl)-2-phenylethylen **12** oder 1-(2-naphthyl)-2-(3-phenanthryl)-ethylen **13** mit CPL im Wellenlängenbereich von 310–410 nm bestrahlt wurden, erhielt man optisch angereichertes Hexahelice **14** über eine Dihydrohelix-Zwischenstufe. Die optischen Drehwerte ($[\alpha]_{436}$) der synthetisierten Helicene betrugen 7.6–8.4 bzw. 30.0–30.5 (positive optische Drehwerte wurden mit (*l*)-CPL erhalten). Entsprechend ergaben 1-(2-Naphthyl)-2-(2-benzo[*c*]phenanthryl)-ethylen, 1-(3-Phenanthryl)-2-(2-benzo[*c*]phenanthryl)-ethylen und 1,2-Bis-(2-benzo[*c*]phenanthryl)-ethylen unter den gleichen Bedingungen optisch aktive Hepta-, Okta- und Nonahelicene.

Ein Mechanismus, der über die Bildung von racemischen Helicenen und anschließende partielle photochemische Enantiomerentrennung verläuft, wurde verworfen, weil beobachtet wurde, daß die photochemische Enantiomerentrennung von racemischem Hexahelice getrennte Verbindungen mit entgegengesetzten optischen Drehwerten verglichen mit dem Helicenprodukt der photochemischen Reaktion ergab. Die partielle photochemische Enantiomerentrennung kon-

kurriert vermutlich mit der absoluten asymmetrischen Synthese und verringert daher die optische Ausbeute.

Die photochemische Reaktion findet vom niedrigsten angeregten Singulett-Zustand des *cis*-Alkens aus statt. Circular polarisiertes Licht wird im Grundzustand bevorzugt Moleküle mit einer bestimmten Helicität anregen, wodurch eine gewisse optische Drehung im Endprodukt gefunden wird. In diesem angeregten Singulett-Zustand erfordert die Rotation um die Aryl-Ethylen-Bindung jedoch nur eine geringe Energie. Im Fall von **12** würde eine derartige Rotation zur Einstellung eines Gleichgewichts zwischen den beiden ungleich angeregten Enantiomeren führen und somit zu einer Abnahme der optischen Aktivität im Endprodukt (Schema 7). Bei **13** wird eine vergleichbare Rotation um eine Bindung zu einer nichthelicalen Konformation führen, die nicht zu dem Produkthelicalen führt, weshalb diese Rotation den Enantiomerenüberschuß des gebildeten Helicens **14** nicht beeinflusst. Das erklärt den großen Unterschied bei den für **14** gefundenen optischen Drehwerten, je nachdem, ob von **12** oder **13** ausgegangen wird. Experimente mit substituierten Analoga von **12** bestätigen diesen angenommenen Mechanismus.



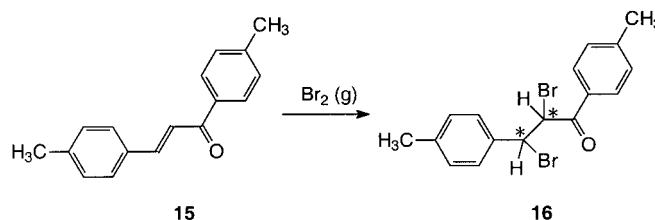
Schema 7. Auswirkung der Rotation um eine Bindung bei der Bildung von Hexahelicen.

6. Photochemie in chiralen Kristallen

Ein anderer Ansatz zur absoluten asymmetrischen Synthese ist der Einsatz eines chiralen Kristallfelds in topochemisch kontrollierten Festkörperreaktionen. Eine asymmetrische Synthese wurde beschrieben, bei der Kristalle einer chiralen Verbindung mit achiralen Verbindungen dotiert wurden und chirale Einschlußphänomene genutzt wurden, doch handelt es sich dabei nicht um eine *absolute* asymmetrische Synthese.^[100, 101] Chirale Verbindungen kristallisieren immer in chiralen Raumgruppen, aber es sind auch einige achirale Verbindungen bekannt, die chirale Kristalle bilden.^[22] Die meisten achiralen Moleküle können chirale Konformationen einnehmen, die sich ineinander umwandeln können (eine Tatsache, die weitaus größere Folgen für die asymmetrische Synthese haben könnte, als bisher angenom-

men wurde); nach Kristallisation könnte dies zu einer einheitlichen Konformation führen. Green, Lahav und Rabino-vich haben schon angemerkt, daß vom Standpunkt der asymmetrischen Synthese die Stereokontrolle während der Kristallisation in der chiralen Form anwendbar ist; man muß nur die Chiralität in einem konfigurativen stabilen Produkt durch eine anschließende Festkörperreaktion konservieren.^[102] Leider ist es nicht einfach, achirale Moleküle in einer chiralen Form im Kristall anzuordnen. Moleküle mit einer C_2 -Symmetrieachse neigen nach Jacques und Mitarbeitern dazu, in chiralen Strukturen zu kristallisieren, aber trotz der eindrucksvollen Arbeiten über Kristall-Engineering sind Vorhersagen über die Korrelation zwischen Kristallsymmetrie und molekularer Struktur immer noch sehr schwer zu treffen.^[22, 103] Die asymmetrische Kristallisation von achiralen Verbindungen wird durch das Selbstimpfen mit den ersten gebildeten Kristallen stimuliert. Obwohl der Chiralitätssinn der spontan gebildeten Kristalle nicht vorhergesagt werden kann, können Impfkristalle der bevorzugten Chiralität in einer praktikableren Methode zugegeben werden, um nur ein Enantiomorph des Kristalls zu erhalten. Achirale Verbindungen, die in einer chiralen Ein-Komponenten-Kristallform kristallisieren, sind in den JCPDS-Kristalldaten und beim Cambridge Crystallographic Data Centre gesammelt.^[104]

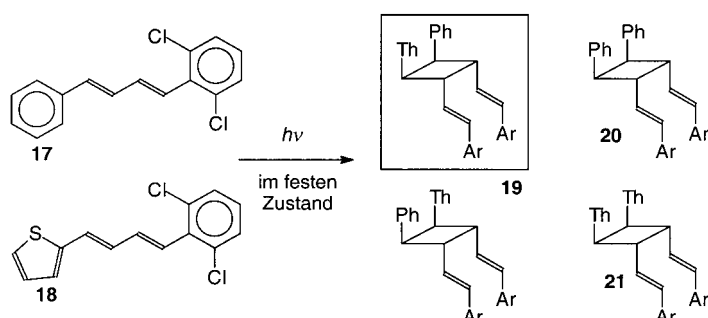
Penzien und Schmidt beschrieben die erste absolute asymmetrische Umsetzung in einem chiralen Kristall.^[105] Das Enon 4,4'-Dimethylchalcon **15** kristallisiert in der chiralen Raumgruppe $P2_12_12_1$ in einer stark verdrehten Konformation. Die Reaktion mit Brom führte zum Dibromid **16** mit optischen Reinheiten von 6–25 % (Schema 8).



Schema 8. Erste absolute asymmetrische Synthese unter Nutzung der chiralen Umgebung in Kristallen von 4,4'-Dimethylchalcon.^[105]

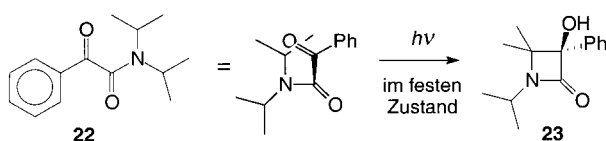
Für frühe Arbeiten über die (versuchte) asymmetrische Synthese in chiralen Kristallen wird der Leser auf eine Übersicht und die Arbeiten von Green, Lahav und Rabino-vich verwiesen.^[102, 106] Da ausführliche Diskussionen über die Photochemie in organisierten Medien, enantioselektive Festkörperreaktionen der Enantiomorphe von chiralen Kristallen und die Stereochemie von organischen Festkörperreaktionen in der Literatur beschrieben wurden,^[107] beschränken wir uns auf einige neuere Entdeckungen. Photochemische Umsetzungen in der festen Phase sind bekannt, und die stereochemische Kontrolle kann sehr gut sein. Man fand, daß nach Bestrahlung von homochiralen Mischkristallen der Butadiene **17** und **18** eine [2+2]-Photodimerisierung stattfand, die zum Heterodimer **19** mit einer optischen Ausbeute von 70 % führte.^[108] Die Bildung der achiralen Homodimere **20** und **21** wurde durch Verändern des Verhältnisses des Heterodimers **19** zu den Homodimeren **20** und **21** durch selektive Anregung

des Thiophenderivats verhindert. Wie erwartet, führten einige Kristalle zu linksgängigen und andere zu rechtsgängigen Cyclobutanen (Schema 9).



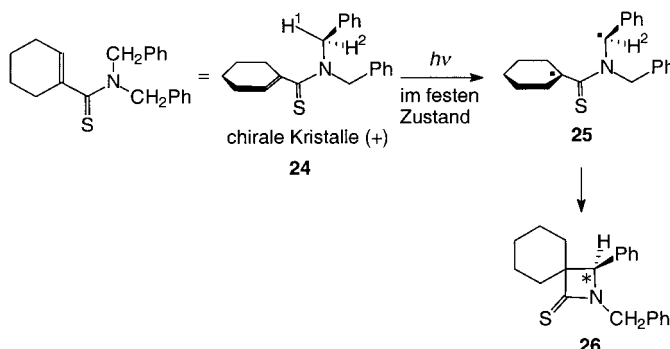
Schema 9. Enantioselective Heterodimerisierung in einem homochiralen Zwei-Komponenten-Mischkristall zweier Butadiene.^[108] Th = 2-Thienyl, Ar = 2,6-Dichlorphenyl.

In den vergangenen Jahren wurden viele Beispiele für photochemische Festkörperreaktionen beschrieben, die chirale Umgebungen im Kristall einer achiralen Verbindung nutzen, um ein optisch aktives Produkt zu erhalten.^[109] Über einen bemerkenswerten Fall – die Photocyclisierung des Diisopropylamids **22** – berichteten Toda et al. (Schema 10).^[110] Wegen der Verdrillung um eine C(O)-C(O)-Bindung liegt im chiralen Kristall eine helicale Struktur vor,



Schema 10. Bildung des chiralen β -Lactams **23** durch Photocyclisierung von **22** im Kristall.^[110]

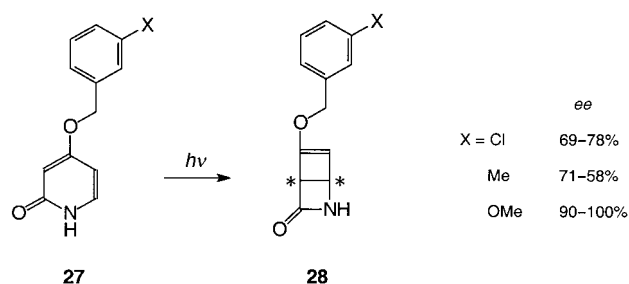
die durch Photocyclisierung zum β -Lactam **23** mit 93 % *ee* konserviert wird. Ein bemerkenswertes Beispiel ist auch die Bildung des optisch aktiven (*R*)-(+)-Thiolactams **26** mit einem Enantiomerenüberschuß von 81–97 % durch intramolekulare [2+2]-Cycloaddition einer enantiomorphen Form des achiralen α,β -ungesättigten Thioamids **24** über das Diradikal **25** in der chiralen Umgebung im Kristall (Schema 11).^[111]



Schema 11. Absolute asymmetrische Synthese durch Photocyclisierung von **24** im Kristall.^[111]

Obwohl bei der Photocyclisierung ein hoher Enantiomerenüberschuß erzielt wird, wird bei höheren Umsätzen ein Absinken der Selektivität beobachtet (die oben erwähnten 81 % *ee* wurden nach 100 % Umsatz erzielt, während nach 20 % Umsatz 97 % *ee* erhalten wurden). Dies wird einer zunehmenden Unordnung in der Kristallpackung zugeschrieben, was auf die Anreicherung des Produkts und das lokale Schmelzen der Kristalle durch überschüssige Strahlungsenergie zurückgeführt wird.^[112] Es wurde jedoch nach 20 % Umsatz kein Schmelzen beobachtet, was zu den relativ hohen *ee*-Werten führte.

Die größten Nachteile der Kristallfeldmethode, die verhindern, daß sie sich zu einer allgemeinen Methode der absoluten asymmetrischen Synthese entwickeln kann, sind zum einen die Unvorhersagbarkeit der Kristallisation der achiralen Substrate, die durch das manuelle Impfen umgangen werden kann, und zum anderen die Tatsache, daß achirale Substrate nur selten in chiralen Raumgruppen kristallisieren. Es wurde gezeigt, daß es möglich ist, diese chirale Kristallisation durch Kristall-Engineering zu regulieren. Im Fall der β -Lactam-Bildung (Schema 12) wurde gezeigt, daß durch Verwendung von Verbindungen mit *meta*-substituierten Arylgruppen wie **27** statt ihrer *ortho*- oder *para*-substituierten Analoga die Fähigkeit, in einer chiralen Raumgruppe zu kristallisieren, erhöht wurde, und die absolute asymmetrische Photocyclisierung von **27** führte zum Lactam **28** mit 100 % *ee*.^[113]



Schema 12. Auswirkung der *meta*-Substituenten X auf die Enantioselectivität einer absoluten asymmetrischen Cyclisierung verschiedener 2-Pyridone.^[113]

Ungeachtet der Tatsache, daß die Benzyloxy-Einheit recht weit entfernt ist, gelang die Photocyclisierung zu β -Lactamen mit hohen *ee*-Werten. Die bemerkenswerte Enantioselectivität wird intermolekularen Wechselwirkungen im festen Zustand zugeschrieben, die zwischen zwei möglichen Reaktionspfaden der Elektrocyclisierung entscheiden. Wenn die Beobachtung, daß *meta*-substituierte Arylverbindungen im Vergleich zu *ortho*- und *para*-substituierten bevorzugt in nicht-zentrosymmetrischen Raumgruppen kristallisieren, eine gewisse Allgemeingültigkeit hat,^[114, 115] dann sollte die *meta*-Substitution in einer achiralen Verbindung ein wichtiges Strukturmotiv für die Entwicklung neuer absoluter asymmetrischer Synthesen sein und die Vorhersagbarkeit von deren Verlauf erhöhen.

Es sollte betont werden, daß eine achirale Verbindung Polymorphie zeigen kann, wie im Fall von Bis(biphenylmethyl)-*N*-methylsuccinimid, für das nur die Photocyclisierung der chiralen Form im festen Zustand, in der das Molekül

eine helicale Konformation einnimmt, optisch aktives Produkt ($ee = 64\%$) liefert.^[116]

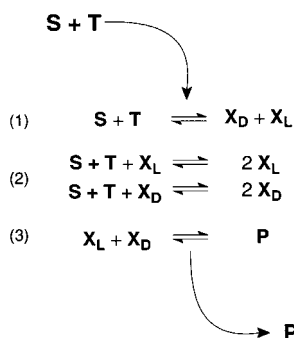
Die absolute asymmetrische Synthese unter Nutzung des chiralen Kristallfelds konnte auch für andere Cycloadditionen und Photoreaktionen wie die Norrish-II-Photocyclisierung und die Photoumlagerung vom Di- π -Methan-Typ durchgeführt werden.^[117–119] Auch die Verwendung von chiralen bimolekularen Kristallen,^[120] chiralen bimolekularen Charge-Transfer-Komplexen und die spezifische Reaktion an einer Seite eines achiralen Kristalls wurden für die absolute asymmetrische Synthese beschrieben.^[121, 122]

7. Chiralitätsverstärkung

7.1. Autokatalyse und nichtlineare Effekte

Mit der bemerkenswerten Ausnahme der asymmetrischen Synthese in enantiomorphen Kristallen und einigen Fällen von CPL-Synthesen sind die Enantiomerenüberschüsse bei der absoluten asymmetrischen Synthese sehr gering. Dies macht einen Verstärkungsmechanismus dringend erforderlich, damit der anfängliche Chiralitätsbeitrag erhöht werden kann.

Auch vor dem Hintergrund des Ursprungs der Chiralität der Biomoleküle wird klar, daß beobachtete Konsequenzen des Energieunterschiedes aufgrund der Paritätsverletzung zwischen enantiomeren Molekülen einen Verstärkungsmechanismus erfordern. Eine auf einem Modell von Frank für den spontanen Symmetriebruch basierende mögliche Methode der Verstärkung ist ein autokatalytisches System mit konkurrierenden Reaktionen zweier Enantiomere, die sich gegenseitig hemmen und in einem dynamisch metastabilen System, das gegenüber kleinen Störungen empfindlich ist, inaktive Produkte bilden.^[123] Die Reaktion von zwei achiralen Verbindungen führt zu zwei enantiomeren Produkten, die jeweils ihre eigene Bildung katalysieren, d.h., Autokatalyse tritt auf. Gleichzeitig setzt jedes Enantiomer die Aktivität des anderen herab (gegenseitige Hemmung) und führt so zu einer starken asymmetrischen Verstärkung. Berechnungen eines solchen Modellsystems, das thermodynamisch weit vom Gleichgewicht entfernt ist, ergaben, daß sich dieses System spontan zu einem chiralen asymmetrischen Zustand entwickeln kann.^[124] Schema 13 zeigt einen Mechanismus, in dem



Schema 13. Chemische Modellsysteme für die Synthese von chiralen Verbindungen aus achiralen Vorstufen.^[124]

Eine genaue Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeiten ergibt, daß das Gleich-

gewicht zwischen Autokatalyse und gegenseitiger Vernichtung mit $\lambda = [S][T]$ als kritischem Parameter instabil ist. Wenn λ über einen kritischen Wert (λ_c) hinaus erhöht wird, wird das System in einen Zustand übergehen, bei dem X_L ($\alpha = [X_L] - [X_D] > 0$) oder X_D ($\alpha < 0$) bevorzugt wird. Ohne vorhandenen Chiralitätsbeitrag ist der erreichte Zustand natürlich komplett zufällig (wie im Fall der spontanen asymmetrischen Kristallisation oben beschrieben), aber es tritt spontaner Symmetriebruch auf, wie durch eine Computersimulation gezeigt werden konnte (Abbildung 8).^[124] Wenn die Situation z.B. durch eine leichte Präferenz für X_L gegenüber X_D (analog zum möglichen Effekt der Z-Kraft) beeinflusst war, folgte das System fast immer dem mit X_L dominierenden Zweig (Abbildung 8, rechts). Es wurde angenommen, daß in einem derartigen System die schwachen Wechselwirkungen in der Lage sein sollten, über einen Zeitraum von 50 000–100 000 Jahren eine Situation hervorzurufen, bei der mit 98% Wahrscheinlichkeit nahezu alle Moleküle linksgängig sind, wie die auf der Erde vorkommenden Aminosäuren. Dieses System könnte eine mögliche Erklärung für den Ursprung der Asymmetrie der Biomoleküle liefern, wenngleich ein Beweis nicht einfach sein dürfte.

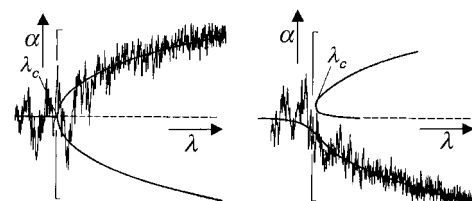
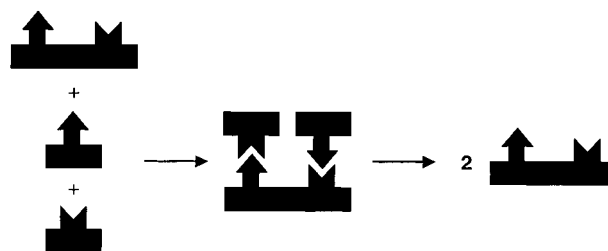


Abbildung 8. Zeitabhängige Entwicklung der chiralen Asymmetrie (α): ohne Chiralitätsbeitrag (links) und mit Chiralitätsbeitrag (rechts). (Nach Lit [124].)

Selbstreplikation und Autokatalyse gehören zu den faszinierendsten Gebieten der modernen Chemie. In einem selbstreplizierenden System kann z.B. ein Molekül als Templat für Verbindungen dienen, die durch nichtkovalente Wechselwirkungen gebunden sind und in einer solchen Weise organisiert sind, daß sie zu einer Kopie des Original-Templatmoleküls reagieren können. Auf diesem Weg konnte eine autokatalytische Synthese erzielt werden (Schema 14). Den bahnbrechenden Arbeiten von Orgel folgend, der über die Templat-gesteuerte Synthese von komplementären Oligonucleotiden berichtete,^[125] beschrieb von Kiedrowski das erste Beispiel eines nichtenzymatischen selbstreplizierenden Systems. Es basiert auf der autokatalytischen Bildung des



Schema 14. Schematische Darstellung der Autokatalyse.

selbstkomplementären Hexanucleotids **29** (Abbildung 9)^[126] und folgte dem Quadratwurzel-Gesetz der Autokatalyse,^[127] da die beobachtete Geschwindigkeit der autokatalytischen Reaktion proportional zur Quadratwurzel der Konzentration des Templats war.

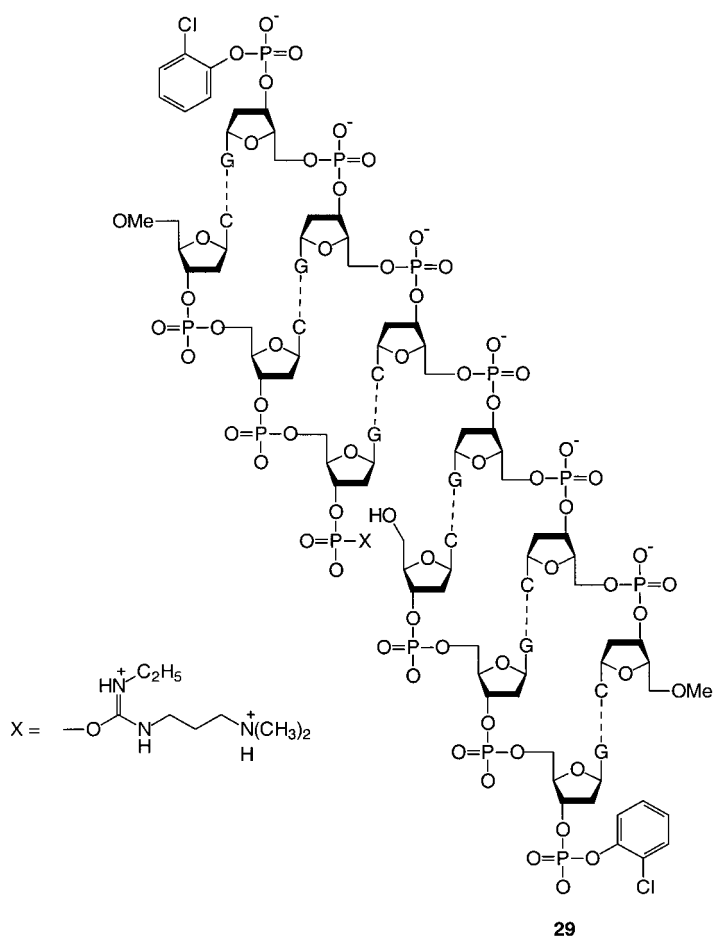


Abbildung 9. Nichtenzymatische Selbstreplikation.^[126]

Dank der Arbeiten der Arbeitsgruppen von Orgel, Rebek, von Kiedrowski, Nicolaou und anderen sind heute einige echte selbstreplizierende und autokatalytische Systeme bekannt.^[128] Abbildung 10 zeigt zwei Systeme (**30** und **31**), mit denen künstliche Selbstreplikation möglich ist.^[129, 130] Kürzlich berichteten Ghadiri et al. über das erste Beispiel eines selbstreplizierenden Peptids.^[131] Ein α -helicales 32mer-Peptid mit einer Sequenz, die der der Leucin-Reißverschluß-Domäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GCN4 ähnlich ist, wirkt als Templat für seine eigene autokatalytische Bildung durch Verknüpfung der 15- und 17gliedrigen Oligopeptide.

Vor dem Hintergrund der Entdeckung von angereicherten Aminosäuren aus extraterrestrischen Quellen (Abschnitt 2.2) und der Stereoselektion bei der Oligopeptidsynthese (Abschnitt 7.2) wird die Annahme besonders interessant, daß selbstreplizierende Peptidsequenzen in der frühen Evolution der lebenden Systeme eine Rolle gespielt haben könnten.

Asymmetrische Autokatalyse und nichtlineare Effekte bieten zwei Mechanismen, die zu Chiralitätsverstärkung führen können. Einige wenige frühe Berichte über die Effekte

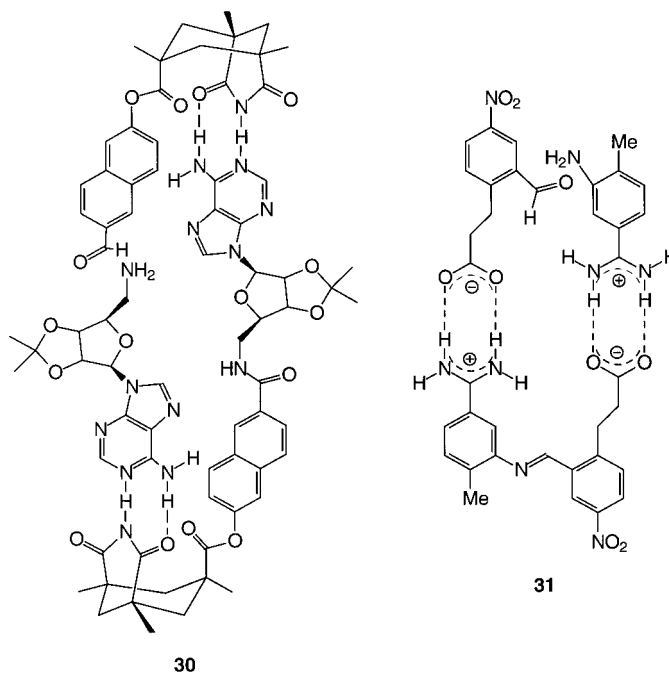
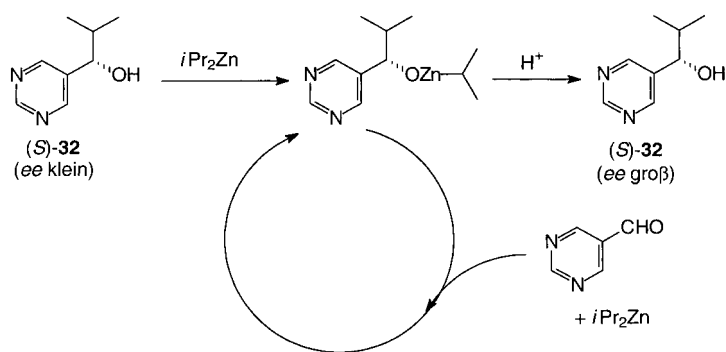


Abbildung 10. Synthetische Modelle, die als künstliche Selbstreplikationssysteme dienen.

von chiralen Produkten auf den stereochemischen Verlauf von Reaktionen in der metallorganischen Chemie und die Beobachtung von enantioselektiver Autoinduktion sollten in diesem Zusammenhang erwähnt werden.^[132] Wynberg vertrat schon vor einem Jahrzehnt die Meinung, daß die asymmetrische Autokatalyse die größte Herausforderung für die Zukunft der asymmetrischen Synthese sei.^[133] 1990 fanden Soai et al., daß der aus Pyridin-3-carbaldehyd und Diisopropylzink gebildete optisch aktive Pyridylalkohol ein chiraler Katalysator für seine eigene Bildung ist.^[134] Bis zu diesem Zeitpunkt führten alle Systeme zu einem Absinken der *ee*-Werte im Produkt. Schon bald nach dem ersten Beispiel einer asymmetrischen Autokatalyse berichteten Danda et al. über eine starke asymmetrische Verstärkung durch einen kokatalytischen Effekt der optisch aktiven Produkte bei einer durch ein cyclisches Peptid katalysierten HCN-Addition an 3-Phenoxybenzaldehyd.^[135] Dies ist ein interessanter Fall einer asymmetrischen Katalyse, bei der das chirale Produkt den chiralen Katalysator für die Reaktion beeinflusst und dabei zu einem stark verbesserten Katalysator führt und gleichzeitig die absolute Stereokontrolle der eigenen Bildung bestimmt.

Ein besonderer Durchbruch auf diesem Gebiet war die Entdeckung der katalytischen asymmetrischen Automultiplikation durch Soai et al., bei der Dialkylzink-Reagentien an Pyrimidincarbaldehyde ohne eine Abnahme der optischen Reinheit des Produkts addiert werden.^[136] Diese Entdeckung bildet die Basis für das erste autokatalytische System, das asymmetrische Verstärkung zeigt (Schema 15).^[137] Die 1,2-Addition in der Gegenwart von (*S*)-**32** mit einem *ee*-Wert von 2% lieferte weiteres (*S*)-**32** mit 10% *ee*, und weitere Zyklen verstärkten den *ee*-Wert bis auf 88% bei einem über 900fachen Anstieg der Produktbildung. Dies repräsentiert ein asymmetrisches autokatalytisches Verstärkungssystem, das mit dem Modell von Frank übereinstimmt. Kürzlich berich-



Schema 15. Vorgeschlagenes Reaktionsschema der asymmetrischen Katalyse von **32** mit Verstärkung des Enantiomerenüberschusses.

teten Soai et al. über eine ähnliche autokatalytische Reaktion von Pyrimidincarbaldehyden mit schwach enantiomerenangereicherten Aminosäuren als einziger chiraler Vorgabe.^[138] Mit diesem Ansatz konnten bis zu 51% *ee* erzielt werden. Vom Standpunkt des Ursprungs der Chiralität aus betrachtet ist besonders interessant, daß der vorgegebene *ee*-Wert der eingesetzten Aminosäuren gleich dem *ee*-Wert war, der mit der asymmetrischen Photolyse erhalten werden konnte (Abschnitt 5.1).^[87]

Der sogenannte „nichtlineare Effekt“ ist sehr wichtig für die Verstärkung des Enantiomerenüberschusses des Produkts einer absoluten asymmetrischen Synthese. Horeau fand eine starke Abweichung zwischen der über die spezifische optische Rotation bestimmten optischen Reinheit und dem tatsächlichen *ee*-Wert von chiralen Bernsteinsäuren.^[139] Der nichtlineare Effekt wurde einer diastereomeren Assoziation über Wasserstoffbrückenbindungen zugeschrieben. 1976 entdeckten Wynberg und Feringa die sogenannten antipodischen Effekte.^[140] Die Diastereoselektivität bei der LiAlH₄-Reduktion von Campher ist z. B. vom *ee*-Wert des Edukts abhängig; dies deutet auf einen nichtlinearen Effekt in der stöchiometrischen asymmetrischen Synthese hin. Kagan et al. entdeckten 1986 als erste bedeutsame nichtlineare Effekte bei drei katalytischen asymmetrischen Reaktionen, nämlich der asymmetrischen Sulfoxidation, der Sharpless-Epoxidierung und der durch (*S*)-Prolin katalysierten Aldolcyclisierung.^[141] Seitdem wurden vielfältige katalytische enantioselektive Reaktionen mit nichtlinearem Verhalten beschrieben.^[142] Kagan hat die Prinzipien und wichtigen Beobachtungen bezüglich nichtlinearer Effekte ausführlich diskutiert,^[143] und wir werden uns deshalb hier auf die wesentlichen Aspekte der Verstärkung beschränken.

Eine lineare Beziehung bei einer asymmetrischen katalytischen Reaktion bedeutet, daß der *ee*-Wert des Produkts proportional zu dem des chiralen Auxiliars, z. B. des Liganden, ist. Die lineare Beziehung ist in Abbildung 11 durch die Kurve A gezeigt und ist durch Gleichung (2) für $g=1$ gegeben.^[144]

$$ee_{\text{Produkt}} = \left(ee_0 \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} \right) ee_{\text{aux}} \quad (2)$$

Wenn diastereomere Assoziationen zwischen chiralen Spezies in nicht homochiralen Systemen auftreten, dann kann eine Abweichung von der linearen Beziehung [Gl. (2)] resultieren, die zu einem positiven nichtlinearen Effekt ($g < 1$; Kurve B in Abbildung 11) oder einem negativen nichtlinearen Effekt ($g > 1$; Kurve C in Abbildung 11) führt. Beispielsweise führt die von Noyori beschriebene Verwendung von (–)-DAIB **33** als chiraler Ligand für die ligandenbeschleunigte katalytische Addition von Diethylzink an Benzaldehyd (Schema 16) zu einem starken nichtlinearen Effekt, wie aus Abbildung 12 ersichtlich ist.^[145] Die asymmetrische 1,2-Addition von Organozink-Reagentien wurde im Detail untersucht, und die drastische Verstärkung wird der Bildung des stabilen (und damit katalytisch nicht wirksamen)

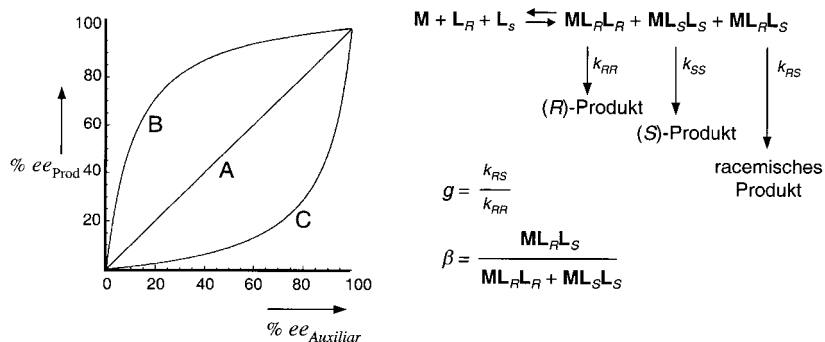
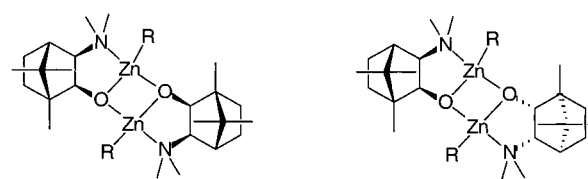
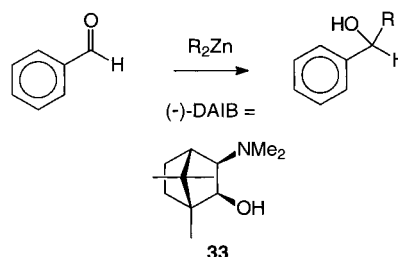


Abbildung 11. A) Lineare Beziehung zwischen dem *ee*-Wert eines chiralen Auxiliars und dem des Produkts; B) positiver nichtlinearer Effekt; C) negativer nichtlinearer Effekt. (Nach Lit. [143].)



(–)(–) - **34** homochirales Dimer (–)(+) - **35** heterochirales Dimer

Schema 16. (–)-DAIB-katalysierte Addition von Dialkylzink-Reagentien an Benzaldehyd. (Nach Lit. [145].)

heterochiralen Dimern **35** des Zn-Komplexes des chiralen Liganden zugeschrieben (Schema 16).

Es wurden mehrere Modelle vorgeschlagen, um die nichtlinearen Effekte in der asymmetrischen Katalyse zu erklären.^[143, 145–148] Ein Modell, das eine vernünftige Erklärung der asymmetrischen Verstärkung liefert, ist ein von Bailey für ein einfaches autokatalytisches selbstreplizierendes System vorgeschlagenes Katalysatormodell.^[149] Es beruht auf einem Metallkomplex mit zwei Produktmolekülen als chiralen

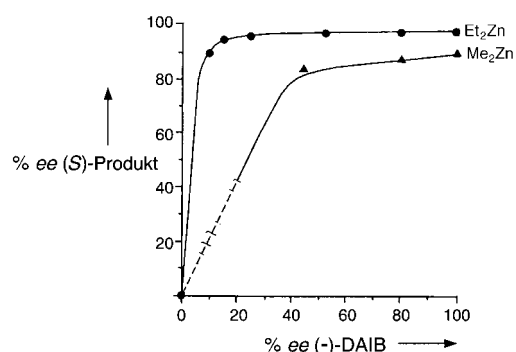
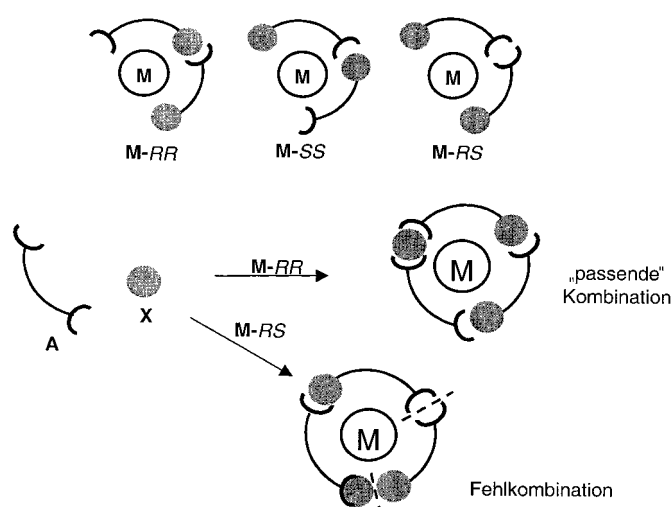


Abbildung 12. Beobachtete nichtlineare Effekte bei Diethylzink- und Dimethylzink-Additionen an Benzaldehyd mit (-)-DAIB als Katalysator. (Nach Lit. [145].)

Liganden, der die Bildung von chiralem Produkt nur über die homochirale „passende“ Ligandenkombination effizient katalysieren kann (Schema 17).



Schema 17. Mechanismus für die asymmetrische Verstärkung in einem autokatalytischen Metall-Ligand-System. (Nach Lit. [149].)

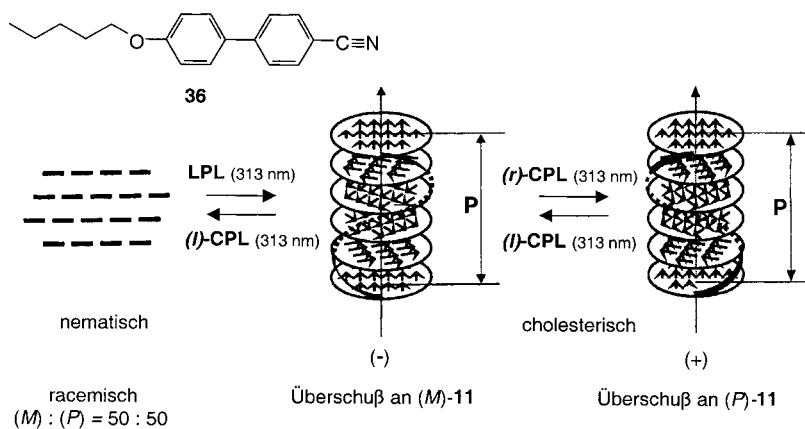
Wenn ein nichtlinearer Effekt vorhanden ist, kann in zwei Fällen eine Verstärkung erwartet werden (Abbildung 11):^[143] a) Wenn der *meso*-Katalysator weniger reaktiv ist als der homochirale Katalysator; b) wenn ein Teil des chiralen Liganden aus der katalytisch aktiven Spezies durch die Bildung eines inaktiven Komplexes entfernt wird, wodurch der *ee*-Wert des chiralen Ausgangsliganden verstärkt wird. Durch den homochiralen Katalysator werden optisch aktive Produkte gebildet, während durch den *meso*-Katalysator racemische Produkte erhalten werden. Ähnliches trifft auch auf andere Metall-Ligand-Kombinationen und auf chirale Katalysatoren auf Nichtmetallbasis zu.

Nichtlineare Effekte sind eine bedeutende Eigenschaft vieler katalytischer asymmetrischer Reaktionen, und die Selbstverstärkung in dem von Soai et al. beschriebenen autokatalytischen System kann auf diese Weise erklärt werden.

7.2. Chiralitätsverstärkung in Makromolekülen und supramolekularen Aggregaten

Ein empfindliches Gleichgewicht zwischen nichtkovalenten Wechselwirkungen, stereochemischen Eigenschaften und der konformativen Flexibilität ist bei der erfolgreichen Anordnung von großen supramolekularen Strukturen üblich.^[150] Dazu gehört auch, daß einige dieser Systeme gegenüber chiralen Störungen sehr empfindlich sind, besonders im Fall von flüssigkristallinen Materialien. Es ist unzweifelhaft, daß eine kleine Menge eines optisch aktiven Gastmoleküls, das zu einem nematischen Wirt gegeben wurde, eine cholesterische Phase induzieren kann und daß die helicale Organisation in einem mesoskopischen System sehr empfindlich gegenüber Veränderungen am chiralen Gastmolekül ist. Die Entwicklung eines schaltenden und verstärkenden Systems, in dem Licht eine nematische (achirale) flüssigkristalline Phase in eine cholesterische (chirale) Phase überführen kann, ist reizvoll,^[151] besonders im Hinblick auf neue Informationsspeicher und Display-Systeme.^[152]

Die Kontrolle und Modulation der Chiralität der flüssigkristallinen Mesophase mit einem chiroptischen molekularen Schalter wurde in unserer Arbeitsgruppe untersucht (Schema 5).^[96] Dotieren des mesogenen 4'-(Pentyloxy)-4-biphenyl-carbonitrils **36** mit (*P,M*)-**11** (ungefähr 20 Gew.-%) führte zu einer nematischen Phase, die nach Bestrahlung mit (*l*)- oder (*r*)-CPL bei 313 nm in eine cholesterische Phase überführt wurde. Die photochemische Enantiomerenentrennung des Gasts **11** im nematischen Wirt führte zu einem niedrigen *ee*-Wert (0,07 %), und als Konsequenz werden eine geringe helicale Verdrehungskraft und starke Neigung beobachtet. Die Bestrahlung der cholesterischen Phase, die nach Bestrahlung mit CPL einen Überschuß von (*M*)-**11** enthielt, mit linear polarisiertem Licht (LPL) bei 313 nm führte zudem zu einer nematischen Phase aufgrund der Bildung eines 50:50-Verhältnisses von (*P*)- und (*M*)-Helices von **11**, d.h., es tritt Photoracemisierung auf. Der photochemische Schaltprozeß der flüssigkristallinen Phasen wird komplett durch den Wechsel der Chiralität des Lichtes bei einer einzigen Wellenlänge kontrolliert. Der Wechsel der flüssigkristallinen Phasen und der Dotierung ist in Schema 18 gezeigt. Das Schalten zwischen LPL und CPL führt zu einer nematischen gegenüber einer cholesterischen Modulation. Das Schalten zwischen (*l*)-



Schema 18. Schalten zwischen drei verschiedenen flüssigkristallinen Zuständen nach Bestrahlung bei einer Wellenlänge. Näheres siehe Text.

CPL und (*r*)-CPL moduliert die Chiralität der cholesterischen Phase (d. h. links- bzw. rechtsgängig). Die geringe Effektivität und die eher hohen Dotierungs-Konzentrationen, die in dem gegenwärtigen System benötigt werden, verlangen eine weitere Verbesserung über Strukturmodifikationen des photoansprechenden Gastmoleküls. Es ist faszinierend, erstmals zu erreichen, daß ein besonders geringer durch photochemische Racematspaltung mit CPL induzierter Chiralitätsbeitrag für einen speziellen molekularen Chiralitätssinn einen großen Effekt auf die chirale Organisation eines großen Molekülensembles verursachen kann und daß diese Kontrolle der Chiralität vollständig reversibel ist.

Ein weiterer möglicher Mechanismus zur Verstärkung eines ursprünglich geringen Enantiomerenüberschusses in L-Aminosäuren wurde mit der Verstärkung während der Polymerisation zu Proteinen vorgeschlagen. Ein kleiner Unterschied in den Aktivierungsparametern der enantiomeren Monomere, wirksam auf jeder Stufe der Polymerisation, oder eine Verstärkung der Bildung einer α -helicalen Sekundärproteinstruktur durch das Einsetzen einer einzigen Konfiguration der Aminosäure kann zu einem relativ hohen Enantiomerenüberschuß eines der homochiralen Polymere führen.^[153] Im Experiment konnte gezeigt werden, daß die helicale Struktur von Poly(benzyl-L-glutamat) stufenweise geschwächt wurde, wenn stochastisch L-Glutamat-Einheiten gegen die D-Enantiomere ausgetauscht wurden.^[154] Die Polymerisation von Leucin mit einem *ee*-Wert von 31.1 % (*L* > *D*) lieferte Poly-leucin mit 45.4 % *ee*.^[155] Wenn Poly-leucin mit diesem *ee*-Wert anschließend teilweise hydrolysiert wurde, wiesen die verbleibenden Monomere einen geringeren *ee*-Wert von 30.5 bis 43.7 % auf, die verbleibenden nicht hydrolysierten Polymere hingegen eine Verstärkung auf 49.5 bis 54.9 % *ee*.^[156] Nach diesen Ergebnissen könnte ein sich wiederholender Zyklus von Polymerisation und Hydrolyse eine effiziente Methode zur Verstärkung eines anfangs geringen Enantiomerenüberschusses sein. Es wurde vorgeschlagen, daß Trocken-Naß-Zyklen in der Urzeit sich wiederholende Polymerisations-Hydrolyse-Zyklen verursacht haben könnten, die zur Evolution von optischer Reinheit, ausgehend von einem kleinen abiotischen Enantiomerenüberschuß bei Aminosäuren, geführt haben könnten.^[155]

Kooperative Auswirkungen auf chirale Informationen und Verstärkungseffekte können auch in helicalen Polymeren sehr ausgeprägt sein.^[157] Bahnbrechende Untersuchungen ergaben, daß Polyalkylisocyanate wie Polyhexylisocyanat links- und rechtsgängige Helices bilden, obwohl die Monomere für sich achiral sind;^[158] Green et al. zeigten, daß helicale Windungen entlang der Kette gegenüber chiralen Effekten höchst empfindlich sind. Der Einschluß einer kleinen Zahl von Einheiten mit chiralen Substituenten, z. B. **37**, in Copolymere mit Hexylisocyanat führt zur Kontrolle der helicalen Windungen und zwingt hierbei eine große Zahl von Polymerketten-Einheiten, bei der Steuerung der Chiralität des Polymers zu kooperieren. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse formulierten Green et al. das „Seargents-and-Soldiers“-Prinzip. Ein kleiner Überschuß an (*R*)- gegenüber (*S*)-Monomeren oder eine kleine Menge chiraler

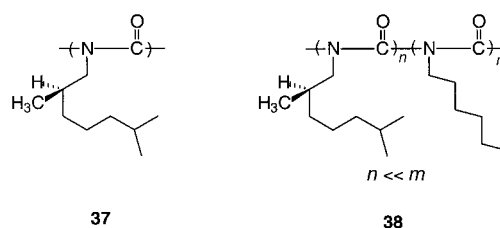


Abbildung 13. Optisch aktive Polyisocyanate.

Einheiten („Seargents“) wird von den achiralen Einheiten („Soldiers“) eingeschlossen und kann z. B. den helicalen Sinn von Hexylisocyanat-Einheiten im Polymer **38** bestimmen (Abbildung 13). Dieser hochwirksame Verstärkungsmechanismus ist sehr attraktiv für die Verstärkung des geringen Chiralitätsbeitrags, die mit der photochemischen Enantiomeren-trennung mit CPL erzielt wird.

Kürzlich war ein Ansatz zur Aufnahme einer photoansprechbaren racemischen Einheit in ein Polyisocyanat und zum Einsatz der Spaltung eines derartigen Trigger-Elements mit CPL zur Kontrolle des helicalen Sinns (und zur Verstärkung des Chiralitätsbeitrags) des Polymers erfolgreich.^[159] Diese Arten von Verstärkungsmechanismen werden in den kommenden Jahren sicherlich ein beträchtliches Interesse hervorrufen, da ähnliche Effekte in anderen helicalen Polymeren^[160] und dynamischen Aggregaten von scheibenförmigen Molekülen^[161] beobachtet wurden.

Zuletzt sollte betont werden, daß Chiralität auf molekularer Ebene keine Vorbedingung für die Beobachtung von Chiralität auf makroskopischer Ebene ist, d. h., es ist nicht notwendig, chirale Moleküle als Bausteine einzusetzen. Ein anschauliches Beispiel ist in Abbildung 14 gezeigt. Achirale Diharnstoff-Verbindungen (Gelbildner mit geringem Molekulargewicht, z. B. **39**) führen eine effiziente und spontane Selbstorganisation durch und bilden so mikrometerlange Fasern mit starker helicaler Verdrehung.^[162] Anscheinend verursachen starkes anisotropes Wachstum und geringe Verzerrungen die makroskopische Helicität. Offensichtlich gibt es keine stereochemische Tendenz, da sowohl links- als auch rechtsgängige Helices gebildet werden.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Es gibt wenige Gebiete der Chemie, in denen es im letzten Jahrzehnt einen derartigen Fortschritt gab wie bei der asymmetrischen Synthese. Es ist bemerkenswert, daß seit den ersten Tagen der organischen Stereochemie im letzten

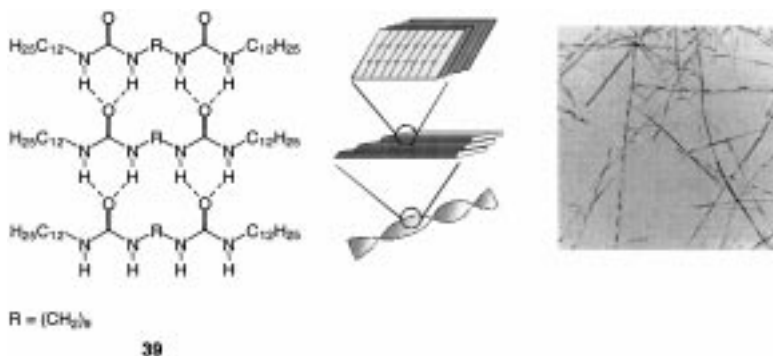


Abbildung 14. Aus achiralen Diharnstoff-Bausteinen gebildete chirale Aggregate.

Jahrhundert die Herausforderung und Begeisterung anhält, absolute asymmetrische Synthesen durchzuführen. Trotz der zahlreichen Versuche und einiger bemerkenswerter Erfolge insbesondere bei der Nutzung von circular polarisiertem Licht bei photochemischen Umsetzungen und Festkörperreaktionen in den letzten Jahren bleibt die Herausforderung bestehen. Es ist zweifelhaft, ob die absolute asymmetrische Synthese für unser präparatives Repertoire zur Herstellung von homochiralen Verbindungen von großem Nutzen sein wird. Wichtiger ist aber der experimentelle Beweis der absoluten asymmetrischen Synthese im Zusammenhang mit dem Ursprung der Chiralität der Biomoleküle und den Möglichkeiten, wie chirale Informationen von der molekularen Ebene auf supra- und makromolekulare Ebenen übertragen werden können. Neue Entdeckungen, die auf einen möglichen extraterrestrischen Ursprung der Chiralität hinweisen, und theoretische Modelle für die spontane Racematspaltung und den Symmetriebruch sind in dieser Hinsicht hochinteressant.

Mechanismen, die mit der Verstärkung von Chiralität und autokatalytischen und selbstreplizierenden Systemen in Zusammenhang stehen, gehören zu diesem Gebiet. Es bleibt das Hauptziel, eine geringe stereochemische Tendenz zu verstärken, die durch absolute asymmetrische Synthese erzielt wurde, wobei die ersten Beispiele, für die chirale Verstärkung in autokatalytischen und supramolekularen Systemen, etwa flüssigkristallinen Materialien, beschrieben wurde, sehr vielversprechend sind.

Da die absolute asymmetrische Synthese und der Ursprung der Chiralität eng mit asymmetrischer Autokatalyse, selbstreplizierenden Systemen und molekularen Verstärkungsmechanismen verbunden sind, liegen zahlreiche spannende Entdeckungen vor uns – und vielleicht kommen wir auch dem Ursprung der chemischen Evolution selbst auf die Spur.^[163]

Eingegangen am 13. November 1998 [A311]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3418–3438

Übersetzt von Dipl.-Chem. Peter G. Nell, Marburg

- [1] a) F. Crick, *Life Itself*, McDonald, London, **1981**; b) M. Gardner, *The Ambidextrous Universe*, 2. Aufl., C. Scribner, New York, Harmondsworth, Großbritannien, **1982**.
- [2] D-Aminosäuren findet man z.B. in Bakterien-Zellwänden; T. L. V. Ulbricht, *Origins Life Evol. Biosphere* **1981**, 11, 55–70; für eine Spiegelbild-Version eines natürlichen Enzyms, das aus D-Aminosäuren aufgebaut ist, siehe: R. C. de L. Milton, S. C. F. Milton, S. B. H. Kent, *Science* **1992**, 256, 1445–1448.
- [3] L. Pasteur, *Comp. Rend. Paris* **1848**, 26, 535–538.
- [4] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [5] a) S. F. Mason, *Nature* **1984**, 311, 19–23; b) W. A. Bonner, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 1–96.
- [6] a) *Origins of Optical Activity in Nature* (Hrsg.: D. C. Walker), Elsevier, Amsterdam, **1979**; b) G. Wald, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1957**, 69, 352–368; c) W. E. Elias, *J. Chem. Educ.* **1972**, 49, 448–454.
- [7] a) M. Calvin, *Chemical Evolution*, Clarendon, Oxford, **1969**; b) J. Chela-Flores, *Chirality* **1991**, 3, 389–392; c) J. H. Brewster, *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 667–670.
- [8] a) V. I. Goldanskii, V. V. Kuzmin, *Nature* **1991**, 352, 114; b) A. Salam, *J. Mol. Evol.* **1991**, 33, 105–113.
- [9] S. L. Miller, L. E. Orgel, *The Origin of Life on the Earth*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, **1974**.
- [10] Ein faszinierendes Beispiel künstlicher Evolution: M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2961–2963; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2830–2832.
- [11] L. Pasteur, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1884**, 41, 215–221.
- [12] M. Faraday, *Phil. Mag.* **1846**, 28, 294–317.
- [13] a) J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337–354; b) J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445–454 – für eine englische Übersetzung sei der Leser verwiesen auf *Classics in the Theory of Chemical Combination* (Hrsg.: O. T. Benfey), Dover, New York, **1963**.
- [14] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2611–2624; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993.
- [15] *The Lock and Key Principle* (Hrsg.: J.-P. Behr), Wiley, New York, **1994**.
- [16] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, L. D. Barron, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2391–2404.
- [17] J. H. van't Hoff, *Die Lagerung der Atome im Raume*, 2. Aufl., Vieweg, Braunschweig, **1894**.
- [18] a) W. A. Bonner, *Chem. Ind.* **1992**, 640–644; b) W. A. Bonner in *Exobiology* (Hrsg.: C. Ponnamperna), North-Holland, Amsterdam, **1972**, S. 170–234.
- [19] F. A. Avetisov, V. I. Goldanskii, *Biosystems* **1991**, 25, 141–149.
- [20] M. Bolli, R. Micura, A. Eschenmoser, *Chem. Biol.* **1997**, 4, 309–320.
- [21] I. Agranat, B. Perlmutter-Hayman, Y. Tapuhi, *Nouv. J. Chim.* **1977**, 2, 183–185. Für eine exzellente Diskussion siehe Lit. [4], Kap. 7.
- [22] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**.
- [23] D. K. Kondepudi, J. K. Hall, *Physica A* **1992**, 188, 113–119; siehe auch Lit. [26] und [28].
- [24] E. Havinga, *Chem. Weekbl.* **1941**, 38, 642–644; E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta* **1954**, 13, 171–174.
- [25] a) R. E. Pincock, R. R. Perkins, A. S. Ma, K. R. Wilson, *Science* **1971**, 174, 1018–1020; b) R. E. Pincock, K. R. Wilson, *J. Chem. Educ.* **1973**, 50, 455–457; c) V. A. Avetisov, V. I. Goldanskii, S. N. Grechukha, V. V. Kuz'min, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 184, 526–530.
- [26] Kurze Übersicht: J. M. McBride, R. L. Carter, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 298–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 293–295.
- [27] W. A. Bonner, P. R. Kavasmanek, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2225–2226.
- [28] a) D. K. Kondepudi, R. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, 250, 975–976; b) D. K. Kondepudi, K. L. Bullock, J. A. Digits, J. K. Hall, J. M. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10211–10216.
- [29] J. S. Siegel, *Chirality* **1998**, 10, 24–27.
- [30] M. H. Engel, S. A. Macko, J. A. Silfer, *Nature* **1990**, 348, 47–49.
- [31] J. R. Cronin, S. Pizzarello, *Science* **1997**, 275, 951–955.
- [32] J. Podlech, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 501–502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 477–478.
- [33] a) W. A. Bonner, *Origins Life Evol. Biosphere* **1991**, 21, 59–111; b) W. A. Bonner, E. Rubenstein in *Prebiological Self-Organization of Matter* (Hrsg.: C. Ponnamperna, F. R. Eirich), Deepak, Hampton, Virginia, **1990**, S. 35–50; c) W. A. Bonner, E. Rubenstein, *Biosystems* **1987**, 20, 95–98.
- [34] T. D. Lee, C. N. Yang, *Phys. Rev.* **1956**, 102, 290–291.
- [35] C.-S. Wu, E. Ambler, R. W. Hayward, D. D. Hoppes, R. P. Hudson, *Phys. Rev.* **1957**, 105, 1413–1415.
- [36] R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Sci. Am.* **1990**, 262(1), 98–105.
- [37] S. Weinberg, *Phys. Rev. Lett.* **1967**, 19, 1264–1266.
- [38] M.-A. Bouchiat, L. Pottier, *Sci. Am.* **1984**, 250(6), 76–85.
- [39] L. S. Rodberg, V. F. Weisskopf, *Science* **1957**, 125, 627–633.
- [40] L. D. Barron, *Mol. Phys.* **1981**, 43, 1395–1406.
- [41] W. J. Meiring, *Nature* **1987**, 329, 712–714.
- [42] F. Vester, T. L. V. Ulbricht, H. Krauch, *Naturwissenschaften* **1959**, 46, 68.
- [43] R. A. Hegstrom, D. W. Rein, P. G. H. Sandars, *J. Chem. Phys.* **1980**, 73, 2329–2341.
- [44] J. C. van House, A. Rich, P. W. Zitzewitz, *Origin Life Evol. Biosphere* **1984**, 14, 413–420.
- [45] S. F. Mason, G. E. Tranter, *Mol. Phys.* **1984**, 53, 1091–1111.
- [46] S. F. Mason, G. E. Tranter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 117–119.
- [47] M. L. Wolfrom, R. U. Lemieux, S. M. Olin, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2870–2873.

- [48] S. F. Mason, *Chem. Br.* **1985**, 538–545.
- [49] T. L. V. Ulbricht, F. Vester, *Tetrahedron* **1962**, 18, 629–637.
- [50] S. F. Mason, *Molecular Optical Activity and the Chiral Discrimination*, Cambridge University Press, Cambridge, **1982**.
- [51] a) W. A. Bonner, *Nature* **1975**, 258, 419–421; b) W. A. Bonner, M. A. van Dort, M. R. Yearian, *Nature* **1976**, 264, 197–198.
- [52] D. Radulescu, V. Moga, *Bull. Soc. Chim. Rom.* **1939**, 1, 18–24.
- [53] H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1967**, 8, 493–553.
- [54] a) R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 380–381; b) D. Edwards, K. Cooper, R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 381–382; c) W. Rhodes, R. C. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6247–6248.
- [55] K. Piotrowska, D. Edwards, A. Mitch, R. C. Dougherty, *Naturwissenschaften* **1980**, 67, 442–445.
- [56] a) C. A. Mead, A. Moscovitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7301–7302; b) A. Peres, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7389–7390.
- [57] K. L. Kovacs, L. Keszthelyi, V. I. Goldanskii, *Origins Life Evol. Biosphere* **1981**, 11, 93–103.
- [58] C. Honda, H. Hada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 177–180.
- [59] B. Nordén, *J. Phys. Chem.* **1978**, 82, 744–746.
- [60] P. Curie, *J. Physique Théor. Appl. Ser. 3* **1894**, 3, 393–415.
- [61] P. Gerike, *Naturwissenschaften* **1975**, 62, 38–39.
- [62] C. A. Mead, A. Moscovitz, H. Wynberg, F. Meuwese, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1063–1064.
- [63] F. Takahashi, K. Tomii, H. Takahashi, *Electrochim. Acta* **1986**, 31, 127–130.
- [64] W. A. Bonner, *Origins Life Evol. Biosphere* **1990**, 20, 1–13.
- [65] G. Zadel, C. Eisenbraun, G.-J. Wolff, E. Breitmaier, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 460–463; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 454–456.
- [66] a) B. L. Feringa, R. M. Kellogg, R. Hulst, C. Zondervan, W. H. Kruizinga, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1526–1527; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1458–1459; b) G. Kaupp, T. Marquardt, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1527–1529; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1459–1461.
- [67] D. Bradley, *Science* **1994**, 264, 908. Eine Diskussion über dieses Phänomen fand 1994 auf der Bürgenstock-Konferenz über Stereochemie statt, siehe auch: W. Leitner, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, 42, 714; D. Clery, D. Bradley, *Science* **1994**, 265, 21.
- [68] Eine Diskussion der Bedingungen, unter denen ein statisches Magnetfeld den durch chirale autokatalytische Radikalpaar-Reaktionen erzeugten Enantiomerenüberschuß beeinflussen kann: R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 253, 322–326.
- [69] a) L. D. Barron, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, 123, 423–427; b) L. D. Barron, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5539–5542; c) L. D. Barron in *New Developments in Molecular Chirality* (Hrsg.: P. G. Mezey), Kluwer Academic, **1991**, S. 1–55; d) T. Li, A. Nadin, *Chirality* **1998**, 10, 289–293.
- [70] L. D. Barron, *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 135, 1–8.
- [71] L. D. Barron, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 221, 311–316.
- [72] Für eine ausführliche Diskussion der Theorie des Übergangszustands siehe: A. A. Frost, R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1961**, S. 77–102.
- [73] L. D. Barron, *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 189–223.
- [74] L. D. Barron, *Science* **1994**, 266, 1491–1492.
- [75] G. Wagnière, A. Meier, *Experientia* **1983**, 39, 1090–1091.
- [76] a) G. Wagnière, A. Meier, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 93, 78–81; b) L. D. Barron, J. Vrbancich, *Mol. Phys.* **1984**, 51, 715–730; c) G. Wagnière, *Z. Naturforsch. A* **1984**, 39, 254–261; d) M. W. Evans, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 152, 33–38.
- [77] F. M. Jaeger, *Optical Activity and High Temperature Measurements*, McGraw-Hill, New York, **1930**, S. 75–76.
- [78] a) M. Shapiro, P. Brunner, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 8658–8661; b) J. Shao, P. Hänggi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 9935–9941.
- [79] Y. Izumi, A. Tai, *Stereo-Differentiating Reactions, the Nature of Asymmetric Reactions*, Academic Press, New York, **1977**.
- [80] B. Nordén, *Nature* **1977**, 266, 567–568.
- [81] Zur Methodenentwicklung siehe Lit. [75], [85], [86] und [93].
- [82] A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.* **1896**, 8, 347–432.
- [83] A. Byk, *Z. Phys. Chem.* **1904**, 49, 641–687.
- [84] a) W. Kuhn, E. Braun, *Naturwissenschaften* **1929**, 17, 227–228; b) W. Kuhn, E. Knopf, *Naturwissenschaften* **1930**, 18, 183.
- [85] a) S. Mitchell, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1829–1834; b) S. Mitchell, I. M. Dawson, *J. Chem. Soc.* **1944**, 452–454.
- [86] a) G. Balavoine, A. Moradpour, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5152–5158; b) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249–330.
- [87] J. J. Flores, W. A. Bonner, G. A. Massey *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3622–3625.
- [88] Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 741–770.
- [89] K. L. Stevenson, J. F. Verdick, *Mol. Photochem.* **1969**, 1, 271–288.
- [90] a) K. L. Stevenson, J. F. Verdick, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2974–2975; b) B. Nordén, *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 349–351.
- [91] W. Kuhn, *Trans. Faraday Soc.* **1930**, 26, 293–308.
- [92] R. P. Lemieux, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 100–110.
- [93] Y. Zhang, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1855–1862.
- [94] Y. Zhang, G. B. Schuster, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7192–7197.
- [95] M. Suarez, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6732–6738.
- [96] a) N. P. M. Huck, W. F. Jager, B. de Lange, B. L. Feringa, *Science* **1996**, 273, 1686–1688; b) B. L. Feringa, N. P. M. Huck, A. M. Schoevaars, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 681–684.
- [97] G. Karagunis, G. Drikos, *Naturwissenschaften* **1933**, 21, 607.
- [98] a) A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, H. Kagan, G. Tsoucaris, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2353–2354; b) H. Kagan, A. Moradpour, J. F. Nicoud, G. Balavoine, R. H. Martin, J. P. Cosyn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2479–2482.
- [99] a) W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 494–497; b) W. J. Bernstein, M. Calvin, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2195–2198; c) W. J. Bernstein, M. Calvin, O. Buchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 527–532.
- [100] a) T. Fujiwara, N. Nauba, K. Hamada, F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4532–4537; b) S. Akutsu, I. Miyahara, K. Hitotsu, H. Miyamoto, N. Maruyama, S. Kikuchi, F. Toda, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 278, 87–97.
- [101] a) F. Toda, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 480–486; b) F. Toda in *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, JAI Press, **1992**, S. 141–191; c) F. Toda, *Synlett* **1993**, 303–312.
- [102] B. S. Green, M. Lahav, D. Rabinovich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 191–197.
- [103] A. Collet, M. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 127–142.
- [104] Für weitere Informationen: JCPDS, International Centre for Diffraction Data, 12 Campus Boulevard, Newtown Square, Pennsylvania 19073-3273, USA, Fax: (+1) 610-325-9810; Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, Großbritannien, Fax: (+44) 1223-336-408.
- [105] K. Penzien, G. M. J. Schmidt, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 608–609.
- [106] a) B. S. Green, M. Lahav, G. M. J. Schmidt, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1975**, 29, 187–200; b) L. Addadi, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2838–2844; c) B. S. Green, L. Haller, *Science* **1974**, 185, 525–527; d) L. Addadi, J. van Mil, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3422–3429; e) L. Addadi, M. Lahav, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1269–1284. Für eine exzellente Übersicht siehe: I. Weissbuch, R. Popovitz-Biro, L. Leiserowitz, M. Lahav in Lit. [15], Kap. 6.
- [107] G. M. J. Schmidt, D. Ginsburg, M. D. Cohen, *Solid State Photochemistry* (Hrsg.: D. Ginsburg), Verlag Chemie, Weinheim, **1976**.
- [108] A. Elgavi, B. S. Green, G. M. J. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2058–2059.
- [109] a) L. Caswell, M. A. Garcia-Garibay, J. R. Scheffer, J. Trotter, *J. Chem. Educ.* **1993**, 70, 785–787; b) G. Kaupp, M. Haak, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 727–728; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 694–695.
- [110] F. Toda, M. Yagi, S. Soda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1413–1414.
- [111] M. Sakamoto, M. Takahashi, K. Kamiya, K. Yamaguchi, T. Fujita, S. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10664–10665.
- [112] A. L. Roughton, M. Muneer, M. Demuth, I. Klopp, C. Krüger *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2085–2087.
- [113] L.-C. Wu, C. J. Cheer, G. Olovsson, J. R. Scheffer, J. Trotter, S.-L. Wang, F.-L. Liao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3135–3138.
- [114] D. Y. Curtin, I. C. Paul, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 525–541.
- [115] Für ein weiteres neueres Beispiel siehe: D. Hashizume, H. Kogo, A. Sekine, Y. Ohashi, H. Miyamoto, F. Toda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*

- 2 **1996**, 61–66. Für eine *ortho*-disubstituierte Verbindung siehe: I. Azumaya, K. Yamaguchi, I. Okamoto, H. Kagechika, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9083–9084.
- [116] F. Toda, K. Tanaka, *Supramol. Chem.* **1994**, *3*, 87–88.
- [117] a) M. Sakamoto, N. Hokari, M. Takahashi, T. Fujita, S. Watanabe, I. Iida, T. Nishio, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 818; b) M. Sakamoto, M. Takahashi, T. Fujita, S. Watanabe, I. Iida, T. Nishio, H. Aoyama, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3476–3477; c) M. Sakamoto, M. Takahashi, M. Shimizu, T. Fujita, T. Nishio, I. Iida, K. Yamaguchi, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7088–7089.
- [118] a) S. V. Evans, M. Garcia-Garibay, N. Omkaram, J. R. Scheffer, J. Trotter, F. Wireko, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5648–5650; c) M. Sakamoto, M. Takahashi, T. Fujita, T. Nishio, I. Iida, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4682–4683.
- [119] a) J. Chen, P. R. Pokkuluri, J. R. Scheffer, J. Trotter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6803–6808; b) S. V. Evans, M. Garcia-Garibay, N. Omkaram, J. R. Scheffer, J. Trotter, F. Wireko, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5648–5650.
- [120] a) H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka, T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12059–12065; b) H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka, T. Matsuura, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 101–104.
- [121] T. Suzuki, T. Fukushima, Y. Yamashita, T. Miyahi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2793–2803.
- [122] H. L. Holland, M. F. Richardson, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1980**, *58*, 311–314.
- [123] F. C. Frank, *Biochem. Biophys. Acta* **1953**, *11*, 459–463.
- [124] a) D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature* **1985**, *314*, 438–441; b) V. Avetisov, V. Goldanskii, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 11435–11442; c) D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Phys. Rev. Lett.* **1983**, *50*, 1023–1026.
- [125] L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209.
- [126] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932–934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935.
- [127] G. von Kiedrowski, *Bioorg. Chem. Front.* **1993**, *3*, 113–146.
- [128] a) E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 469–485; b) R. Dagani, *Chem. Eng. News* **1996**, *33*(74), 8–10; c) B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2145–2152; d) Q. Feng, T. K. Park, J. Rebek, Jr., *Science* **1992**, *256*, 1179–1180; e) T. Li, K. C. Nicolaou, *Nature* **1994**, *369*, 218–221; f) P. A. Bachmann, P. Walde, P. L. Luisi, J. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8204–8209; g) P. A. Bachmann, P. Walde, P. L. Luisi, J. Lang, *Nature* **1992**, *357*, 57–59. Siehe auch: h) T. R. Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3613–3614; i) S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475.
- [129] a) T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250; b) J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831–8839; c) V. Rotello, J. I. Hong, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9422–9423. Siehe auch: F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613; D. N. Reinhoudt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6880–6889.
- [130] a) A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656; b) D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221–224.
- [131] H. L. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528.
- [132] Für den stereochemischen Effekt durch chirale Aggregate und Produkte siehe: a) D. Seebach, R. Amstutz, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2622–2626; b) A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265–7266.
- [133] H. Wynberg, *Chimia* **1989**, *43*, 150–152.
- [134] a) K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982–983; b) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 789–792; c) K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 637–638.
- [135] a) H. Danda, *Synlett* **1991**, 263–264; b) H. Danda, K. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6740–6741.
- [136] T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471–472.
- [137] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–768. Highlight: C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1657–1659.
- [138] T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12157–12158.
- [139] a) A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3121–3124; b) A. Horeau, J. P. Guetté, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923–1931.
- [140] H. Wynberg, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831–2834.
- [141] C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357.
- [142] a) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877–7878; b) M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623–1624; c) C. Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701–704; d) S. Y. Zhang, C. Girard, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2637–2640; e) Q. L. Zhou, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *58*, 4467–4478; f) C. Zondervan, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1895–1898, zit. Lit.
- [143] Übersicht: C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959.
- [144] Dieser Wert *g* entspricht der Terminologie aus Lit. [143] und ist nicht mit dem Kuhn-Anisotropiewert (Abschnitt 5) zu verwechseln.
- [145] a) M. Kitamura, S. Okado, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 34–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *30*, 49–69; c) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832–4842.
- [146] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [147] D. Guillaenex, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430–9439.
- [148] Für eine neuere Diskussion kinetischer Aspekte von nichtlinearen Effekten in der asymmetrischen Synthese siehe: D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13349–13353.
- [149] P. D. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1797–1798.
- [150] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [151] Für ein neues Beispiel zur Verwendung eines asymmetrischen flüssigkristallinen Reaktionsmediums zur Synthese von helicaem Polyacetylen siehe: K. Akagi, G. Piao, S. Kaneko, K. Sakamaki, H. Shirakawa, M. Kyotani, *Science* **1998**, *282*, 1683–1686.
- [152] B. L. Feringa, N. P. M. Huck, H. A. van Doren, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9929–9930.
- [153] Y. Yamagata, *J. Theor. Biol.* **1966**, *11*, 495–498.
- [154] E. R. Blout, P. Doty, J. T. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 749–750.
- [155] N. E. Blair, W. A. Bonner, *Origins Life* **1980**, *10*, 255–263.
- [156] N. E. Blair, F. M. Dirbas, W. A. Bonner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 27–29.
- [157] a) H. Morawetz, *Macromolecules in Solution*, 2. Aufl., Wiley-Interscience, New York **1975**, S. 252; b) *Optically Active Polymers* (Hrsg.: E. Sélégny) D. Reidel, Dordrecht, **1979**.
- [158] a) M. M. Green, M. P. Reidy, R. J. Johnson, G. Darling, D. J. O'Leary, G. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452–6454; b) M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860–1866.
- [159] M. M. Green, persönliche Mitteilung; siehe auch: M. Müller, R. Zentel, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1609–1617.
- [160] a) M. M. Green, H. Ringsdorf, J. Wagner, R. Wüstefeld, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1525–1528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1478–1481; b) Q. S. Hu, D. Vitharana, G.-Y. Liu, V. Jain, M. W. Wagaman, L. Zhang, T. R. Lee, L. Pu, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1082–1084.
- [161] A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, E. E. Havinga, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2763–2765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2648–2651.
- [162] J. van Esch, S. De Feyter, R. M. Kellogg, F. De Schrijver, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1238–1243.
- [163] Anmerkungen bei der Korrektur: a) Nach Einreichen des Manuskripts wurde über den Einfluß der Energiedifferenz aufgrund der Paritätsverletzung bei der Kristallisation von Cobalt- und Iridiumkomplexen berichtet: A. Szabó-Nagy, L. Keszthely, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4252–4255. b) Ein Beispiel für spontane Racematspaltung in flüssigkristallinen Phasen: Y. Takishi, H. Takezoe, Y. Suzuki, I. Kobayashi, T. Yajima, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2502–2504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2354–2536 (siehe auch Zitate bezüglich zweidimensionaler Konglomeratbildung in dieser Zuschrift).