

Entstehung von Homochiralität unter präbiotischen Bedingungen**

Pedro Cintas*

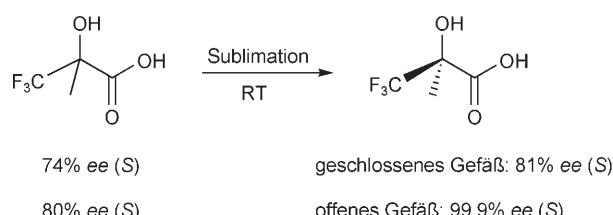
Aminosäuren · Chiralität · Organofluorverbindungen ·
Präbiotische Chemie · Sublimation

Die Chirogenese – der Ursprung und die Evolution der Homochiralität in lebenden Organismen auf der Erde – ist zu einem faszinierenden wie umstrittenen Forschungsbereich geworden. Chiralität und Asymmetrie sind heute zentrale Themen in der Chemie. Dies ist nicht nur ein Zeichen für die enge Verbindung zwischen der Suche nach dem Ursprung der Homochiralität sowie der Herkunft des Lebens an sich – es ist auch ein Beleg für die Bedeutung von verwandten Gebieten, wie der enantioselektiven Synthese und der asymmetrischen Katalyse, für Industrie und Hochschulen.

Zweifellos sollten wir die Chirogenese kleiner Moleküle und Polymere mit Blick auf diejenigen Substrate und Prozesse überdenken, die in einem präbiotischen Szenario plausibel sind,^[1] solange niemand mit einer passenderen Erklärung als einer zufälligen spontanen Racematspaltung aufwarten kann.^[2] Die Verstärkung einer sehr kleinen Unausgewogenheit in einem Gemisch chiraler Moleküle wird durch Grundprinzipien der Stereochemie und der physikalischen Chemie gelenkt, z.B. durch die Art und Eigenschaften des racemischen Zustands, die eutektischen Zusammensetzungen von Enantiomeren und durch weitere thermodynamische und kinetische Aspekte, die von der wissenschaftlichen Gemeinde häufig übersehen, wenn nicht ignoriert wurden. Kristalline Formen chiraler Verbindungen treten als Konglomerate, racemische Verbindungen und feste Lösungen auf.^[3,4] Kleinste Unausgewogenheiten in Enantiomerengemischen resultieren in diastereomeren Beziehungen, die starke Auswirkungen haben und zur Auf trennung genutzt werden können. Insgesamt scheint die evolutionäre Homochiralität stereochemisch vorgegeben zu sein.^[5]

Vor diesem Hintergrund sollen hier Untersuchungen zu stereoselektiven Sublimationen diskutiert werden, die ausgehend von enantiomerenangereichertem Material zu enantiomerenreinen Verbindungen führten.^[6,7] So wurde beobachtet, dass bei einer Probe von (S)- α -(Trifluormethyl) milchsäure der anfängliche Enantiomerenüberschuss von 74 auf 81 % ee anstieg, wenn die Probe in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt wurde und partielle Sublimation erfolgt war. Bemerkenswerterweise wies das sublimierte Material nur einen Enantiomerenüberschuss von 35 % auf (Schema 1).

thyl)milchsäure der anfängliche Enantiomerenüberschuss von 74 auf 81 % ee anstieg, wenn die Probe in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt wurde und partielle Sublimation erfolgt war. Bemerkenswerterweise wies das sublimierte Material nur einen Enantiomerenüberschuss von 35 % auf (Schema 1).



Schema 1. Sublimation von α -Trifluormethylmilchsäure mit entsprechenden Verbesserungen der Enantiomerenüberschüsse.

Um die fraktionierende Sublimation als Ursache für die Enantiomerenanreicherung zu bestätigen, führten Soloshonok und Mitarbeiter weitere Experimente mit enantiomerenangereicherten Proben des Milchsäuredervats in offenen Gefäßen durch. Sie erhielten reproduzierbare Befunde, denen zufolge die Enantiomerenreinheit des Sublimats ausnahmslos niedriger war als die der Ausgangsprobe, während der ee-Wert des Rückstands beträchtlich zunahm. Aus einer Probe mit 80 % ee in einem offenen Gefäß konnten sie schließlich nach 56.5 h bei Raumtemperatur die enantiomerenreine Säure erhalten.

Der Grundgedanke hinter dieser Arbeit ist, dass der Dampfdruck von Enantiomeren und ihren Gemischen sehr unterschiedlich sein kann und hauptsächlich von der Zersetzungsenthalpie der racemischen Verbindung und von der Temperatur, bei der dieser Prozess abläuft, abhängen kann.^[8,9] Mit anderen Worten: Ausgeprägte Unterschiede in den intermolekularen Wechselwirkungen von Enantiomeren und Racematen bedingen Mechanismen, die imstande sind, spontane Enantiomerentrennungen hervorzurufen, sogar mit „achiralen“ physikalischen Einflüssen. Zusätzlich sind solche Unterschiede eine Manifestation der Stereoisomerediskriminierung, eine der größten Herausforderungen der modernen Stereochemie.^[10] Angaben zu Sublimationswärmern aus den frühen 1980ern deuten darauf hin, dass Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Enantiomeren stärker wie

[*] Prof. Dr. P. Cintas
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Facultad de Ciencias-UEX
06071 Badajoz (Spain)
Fax: (+34) 924-271-149
E-Mail: pecintas@unex.es

[**] Der Autor dankt dem Ministerium für Bildung und Wissenschaft (Grant CTQ2005-07676/BQU) für finanzielle Unterstützung und Prof. Jay Siegel für konstruktive Kritik.

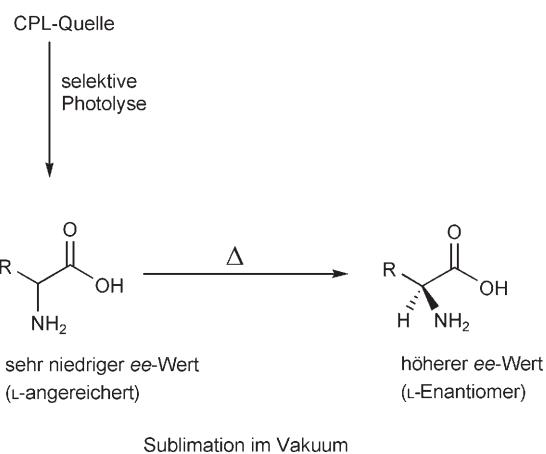
auch schwächer als die Wechselwirkungen zwischen gleichartigen Enantiomeren sein können.^[11]

Um Aufschluss über die „Selbstreinigung“ der α -Trifluormethylmilchsäure zu erhalten,^[6] untersuchten Soloshonok et al. die molekulare Anordnung und Packung in Kristallen des Racemats und eines der Enantiomere. Während das Kristallgitter des Racemats aus heterochiralen Dimeren mit zwei Wasserstoffbrücken zwischen den R- und S-Enantiomeren besteht, sind die Moleküle im Kristall des S-Enantiomers so angeordnet, dass vier Wasserstoffbrücken mit vier anderen benachbarten Molekülen gebildet werden können. Außerdem ist der F···F-Abstand der CF₃-Gruppen im Racemat kleiner als im enantiomerenreinen Kristall, wo keine merklichen Wechselwirkungen beobachtet werden.

Diese Ideen sind gewiss nicht neu. Mehr als vier Jahrzehnte zuvor wurde bereits beobachtet, dass die fraktionierende Sublimation einiger enantiomerenangereicherter Substanzen, darunter Phenylalaninderivate, Fraktionen mit erhöhter Enantiomerenreinheit liefert.^[9,12] Diese und andere Forscher verstanden jedoch die Mechanismen, die diese Trennung verursachen, nicht vollständig. Es ist die Zusammensetzung des Eutektikums in Beziehung zu der des Ausgangsgemisches, die die bevorzugte Sublimation bestimmt.^[9] Entgegen langjähriger Meinung ist die Modifikation mit dem niedrigsten Schmelzpunkt nicht notwendigerweise jene, die zuerst sublimiert.^[13] Ebenso bemerkenswert ist, dass nicht nur die Sublimation teilweise angereicherter Proben von racemischen Verbindungen, sondern auch die von Konglomeraten und Pseudoracematen zur Selbstreinigung führen kann.^[14] Die genannten Punkte führen zu dem Schluss, dass sich der Enantiomerenüberschuss durch solche thermischen Prozesse mindestens genauso effizient erhöhen lassen könnte wie durch spontane Kristallisation geeigneter Verbindungen.^[12c]

Wenn die Sublimation bei der urzeitlichen Trennung chiraler Bausteine tatsächlich eine Rolle gespielt hat, dann sollten auch Aminosäuren betrachtet werden. Zwei neuere Studien ähnlich der von Soloshonok et al. beschäftigen sich mit proteinogenen Aminosäuren. So berichteten Cooks und Mitarbeiter, dass die Sublimation nahezu racemischer Proben von Serin (3% ee, L-angereichert) ein Sublimat lieferte, in dem das Hauptisomer hoch angereichert war (>68% ee erhalten bei Temperaturen zwischen 190 und 205 °C).^[15] Bemerkenswerterweise wurde bei anderen Aminosäuren wie Alanin keine Selektivität festgestellt. Im Zusammenhang mit der Enantiomerenreicherung bei Serin erinnert man sich zwangsläufig an die Bildung homochiraler Serincluster in der Gasphase,^[16] mit denen dann die Chirogenese begründet werden könnte. Diese „magischen“, geladenen Cluster scheinen jedoch nur bei Serin aufzutreten und werden unter ionisierenden Bedingungen gebildet, ein Sachverhalt, der mittels Massenspektrometrie auch bei anderen chiralen Substanzen beobachtet wurde.^[17]

In einer späteren Publikation beschrieben Feringa und Mitarbeiter, dass die L-angereicherten Aminosäuren Leucin, Phenylalanin, Alanin, Valin, Methionin und Serin Sublate mit höherem Enantiomerenüberschuss ergaben, wenn sie in einer Sublimationsapparatur unter Vakuum erhitzt wurden (Schema 2).^[18] Laut den Autoren ist dieses Experiment astrophysikalisch relevant, da in einem geringen Enantio-



Schema 2. Enantiomerenreicherung in Sublimaten von Aminosäuren.

merenüberschuss vorliegende Aminosäuren durch allgegenwärtige physikalische Felder unseres Universums, z.B. durch circular polarisiertes Licht (CPL), erzeugt werden können. Aus L-Leucin mit 1% ee war z.B. nach 21 h ein Sublimat mit 39% ee entstanden.

Offensichtlich erhielten diese Forschungsgruppen unterschiedliche Resultate – gibt es nun eine Möglichkeit, ihre Befunde auf Basis wissenschaftlicher Grundlagen in Einklang zu bringen? Dies wurde von Blackmond und Klussmann in einem hervorragenden Bericht über Modelle zum Phasenverhalten geprüft,^[1a] und für eine eingehendere Beurteilung sei die Leserschaft daher an diesen Beitrag verwiesen. Einige grundlegende Argumente sollen jedoch hier erwähnt werden, die wiederum das unterschiedliche Verhalten und Schicksal verschiedener racemischer Feststoffe aufzeigen. Zunächst sollte man zur Vorsicht mahnen, da die Experimente von Cooks und Feringa höchstwahrscheinlich unter Bedingungen durchgeführt wurden, die weit entfernt vom Gleichgewicht lagen, und zudem die Sublimationstemperaturen unterschiedlich waren. Jedenfalls beobachteten beide Arbeitsgruppen eutektisches Verhalten der Aminosäuren, was auch für die früher erwähnten Experimente von Soloshonok zutrifft.^[6]

Grundsätzlich sollte ein enantiomerenangereichertes Sublimat aus einer Aminosäure entstehen, die bei einer Zusammensetzung mit einem ee-Wert unterhalb desjenigen ihres Eutektikums eine racemische Verbindung bildet. Tatsächlich stimmen die ee-Werte bei Sublimationen gut mit den Werten für die Eutektika überein, die für diese Aminosäuren in Lösung gefunden wurden (z.B. >99% für Serin im Gleichgewicht), was eine gute Parallelität zwischen Kristalllöslichkeit und Flüchtigkeit belegt. Die beiden Arbeitsgruppen stellten die enantiomerenangereicherten Proben auf unterschiedliche Weise her: Cooks et al. vermischten leicht unterschiedliche Mengen reiner D- und L-Aminosäuren, während Feringa et al. die racemische D/L-Verbindung mit einem Überschuss an L-Enantiomer versetzten. Im zweiten Fall hatte sich das Fest-fest-Gleichgewicht von z.B. Alanin vor der Sublimation eingestellt, und die Zusammensetzung würde daher einen ee-Wert nahe dem des eutektischen Punktes

wiedergeben. Das aus getrennten D- und L-Kristallen hergestellte Alanin verhält sich jedoch eher als ein Konglomerat, bevor die Gleichgewichtseinstellung (fest/fest) der festen D/L-Verbindung erreicht wird. Blackmond et al. prägten den Begriff „kinetisches Konglomerat“ für diese Situation.^[1a,19] Zu betonen ist, dass die Phasenübergänge Gas/Feststoff und Lösung/Feststoff nicht direkt vergleichbar sind, obwohl beide Prozesse zu enantiomerenangereicherten Proben führen können.^[1a,20,21]

Die Sublimation ist also offenbar ein plausibler Mechanismus zur Bildung optisch aktiver Kristalle. Schließlich eignet sich der kristalline Zustand gut dafür, die Konfiguration chiraler Moleküle stabil zu halten.^[1,2b,22] Eine nachfolgende, zufällige Auslese von Kristallen enantiomerenangereicherter oder -reiner Verbindungen, die leicht durch natürliche Agentien gelenkt werden kann, könnte Nischen mit hoher Enantiomerenreinheit in der präbiotischen Welt geschaffen haben.^[23]

Unter Verwendung einfacher Konzepte und Experimente haben mehrere Forschungsgruppen nunmehr einen großen Schritt hin zum Verständnis evolutionärer Prozesse gemacht, die zu Homochiralität führen. Die Entstehung homochiraler Sequenzen ist also in Einklang mit vorhersagbaren stereochemischen und thermodynamischen Prozessen, was unser Interesse an diesem Phänomen aber nicht mindern sollte.

Online veröffentlicht am 10. März 2008

-
- [1] Für aktuelle, aufschlussreiche Diskussionen zu Aminosäuren und Peptiden: a) D. G. Blackmond, M. Klussmann, *Chem. Commun.* **2007**, 3990–3996; b) „Prebiotic Chemistry“: I. Weissbuch, L. Leiserowitz, M. Lahav, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 259, 123–165, zit. Lit.; c) J. G. Nery, R. Eliash, G. Bolbach, I. Weissbuch, M. Lahav, *Chirality* **2007**, 19, 612–624.
- [2] a) J. S. Siegel, *Nature* **2002**, 419, 346–347; b) L. Pérez-García, D. B. Amabilino, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 941–967, zit. Lit.
- [3] a) Konglomerate, die 10–15% der bekannten Fälle ausmachen, sind ein mechanisches 1:1-Gemisch aus den Kristallen der beiden Enantiomere, wobei jeder Kristall aus homochiralen Molekülen besteht. Der Begriff *racemisches Gemisch* wurde ebenfalls für Konglomerate verwendet, dieser Ausdruck sollte aber heutzutage vermieden werden. *Racemische Verbindungen*, auch *Racemate* genannt, kommen am häufigsten vor und bestehen aus Kristallen, die bis herab zur Elementarzelle beide Enantiomere im Verhältnis 1:1 enthalten. Feste Lösungen der beiden Enantiomere, auch als *Pseudoracemate* bezeichnet, sind sehr selten und bestehen aus einem ungeordneten stöchiometrischen 1:1-Gemisch beider Enantiomere in der festen Phase. b) Dem Leser sei auch das IUPAC-Dokument zur stereochemischen Terminologie empfohlen: G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193–2222.
- [4] Das Auftreten von Konglomeraten und racemischen Verbindungen wurde durch enantiofobe bzw. enantiophile Moleküle erklärt, was die unterschiedliche Art von Packungskräften wiedergibt; siehe Lit. [2b] für eine umfassende Diskussion.
- [5] J. S. Siegel, *Chirality* **1998**, 10, 24–27.
- [6] V. A. Soloshonok, H. Ueki, M. Yasumoto, S. Mekala, J. S. Hirsch, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12112–12113.
- [7] Der Titel dieses Artikels enthält den Ausdruck *Chiral Non-Racemic Compounds*, dessen Verwendung Unklarheit erzeugt und von dem abzuraten ist (da die Probe nicht enantiomerenrein sein könnte). Um der Klarheit willen siehe: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 5 und 214.
- [8] M. Farina, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1121–1122.
- [9] Für eine ausführliche Diskussion: J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger, Malabar, FL, **1981**, S. 159–165.
- [10] Eine hervorragende Übersicht zur Diskriminierung von Stereoisomeren, die die unterschiedlichen Eigenschaften von Stereoisomeren heraushebt, ist zu finden in: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 153–208.
- [11] J. S. Chickos, D. L. Garin, M. Hitt, G. Schilling, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2255–2259.
- [12] a) G. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 622, 10–22; b) H. Kwart, D. P. Hostet, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1867–1870; c) D. L. Garin, D. J. C. Greco, L. Kelley, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1249–1251.
- [13] In Lit. [6] sublimierten racemische Kristalle schneller als die der einzelnen Enantiomere und folgten einer Kinetik nullter Ordnung.
- [14] Eine ideale feste Lösung zweier Enantiomere sollte jedoch durch Sublimation nicht beeinflusst werden; siehe E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 182.
- [15] R. H. Perry, C. Wu, M. Neffliu, R. G. Cooks, *Chem. Commun.* **2007**, 1071–1073.
- [16] S. C. Nanita, R. G. Cooks, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 568–583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 554–569.
- [17] H. M. Fales, G. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2339–2340.
- [18] S. P. Fletcher, R. B. C. Jagt, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2007**, 2578–2580.
- [19] M. Klussmann, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8157–8160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7989–7992.
- [20] Zum Beispiel können Lösungen von D- oder L-Phenylalanin mit weniger als 1% ee bis zu 90% ee angereichert werden, indem das Lösungsmittel sukzessive abgedampft wird, sodass selektiv das Racemat ausfällt: R. Breslow, M. S. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 12979–12980.
- [21] Soloshonok und Mitarbeiter haben bei einigen Racematen auch die Tendenz beobachtet, in achiralen chromatographischen Phasen mit achiralen Eluenten selbst zu disproportionieren, was eine Enantiomerenanreicherung zur Folge hat: a) V. A. Soloshonok, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 780–783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 766–769; b) V. A. Soloshonok, D. O. Berbasov, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 597–603, zit. Lit.
- [22] a) P. Cintas, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1187–1193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1139–1145; b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Origins Life Evol. Biosphere* **2004**, 34, 391–405.
- [23] C. Welch, *Chirality* **2001**, 13, 425–427.