

# Von der Ostwald-Reifung zur Homochiralität

Wim L. Noorduin, Elias Vlieg, Richard M. Kellogg und Bernard Kaptein\*

Abrieb · Deracemisierung · Konglomerate · Kristallisation · Racematspaltung

**V**or einhundert Jahren erhielt Wilhelm Ostwald den Nobelpreis für Chemie. Obwohl Ostwald wenig mit dem Phänomen der Chiralität befasst war, gilt eine seiner Entdeckungen, die Ostwald-Reifung, als wegbereitend für eine kürzlich eingeführte Methode, bei der durch zermahlungsinduzierten Abrieb racemische Konglomerate praktisch quantitativ in ein einzelnes Enantiomer überführt werden. Wir erläutern hier die von Ostwald eingeführten Konzepte und geben einen Überblick über den Stand der Technik bei zermahlungsinduzierten asymmetrischen Umwandlungen. Wir werden sehen, wie nahe schon Ostwald der Entdeckung dieser Technik gekommen war.

## 1. Wilhelm Ostwald

Diese Tage jährt sich zum 100. Mal die Vergabe des Chemie-Nobelpreises an Wilhelm Ostwald (1853–1932) für seine Arbeiten über Katalyse, chemische Gleichgewichte und Reaktionsgeschwindigkeiten (Abbildung 1). Am Ende des 19. Jahrhunderts war die Chemie in Deutschland eine Domäne der organischen Synthesechemiker. Die physikalische Chemie – oder allgemeine Chemie, wie Ostwald sie nannte – befand sich noch in ihren Anfängen. Zusammen mit Van't Hoff (Nobelpreis 1901) und Arrhenius (Nobelpreis 1903), mit denen er gemeinsam an der Universität Leipzig forschte, erkannte Ostwald, dass ein grundlegendes Verständnis für viele der fundamentalen Fragen der Chemie gebraucht wurde. Ostwald war Autor vieler Lehrbücher der physikalischen Chemie, und sein *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie* (1885) gilt als Standardwerk. Zusammen mit Van't Hoff begründete er die *Zeitschrift für Physikalische Chemie*.

Ostwalds Katalysearbeiten knüpften an die Arbeiten von Berzelius an, der den Begriff Katalyse eingeführt hatte. Zur damaligen Zeit standen vereinzelte Informationen über ka-

talytische chemische Umwandlungen zur Verfügung, etwa für die Umwandlung von Stärke in Dextrine und Zucker bei der Einwirkung von Säure, allerdings wurden solche Reaktionen als individuelle Phänomene gesehen und nicht als Beispiele einer wechselseitigen Beziehung. Ostwald erkannte das allgemeine Prinzip der Katalyse durch Säuren und Basen und fand, dass diese chemischen Umwandlungen beschleunigten, dabei aber chemisch unverändert blieben.<sup>[1]</sup> Für einen historischen Überblick über Ostwalds Leben und Wirken verweisen wir auf einen Essay von G. Ertl, der kürzlich in der *Angewandten Chemie* erschienen ist.<sup>[2]</sup>

Obwohl Ostwald eine dauerhafte Zusammenarbeit mit Van't Hoff pflegte, der seine bahnbrechenden Arbeiten zur dreidimensionalen Konformation von Molekülen 1874 veröffentlichte, war er mit Stereochemie und Chiralität nicht näher befasst.<sup>[3]</sup> Es ist deshalb bemerkenswert, dass von Ostwald um 1900 entwickelte Theorien zu einer kürzlich entdeckten Methode für die autokatalytische und praktisch quantitative Umwandlung von Racematen in einzelne

[\*] Dr. B. Kaptein  
Innovative Synthesis & Catalysis, DSM Pharmaceutical Products  
PO Box 18, 6160 MD Geleen (Niederlande)  
Fax: (+31) 46-476-7604  
E-Mail: bernard.kaptein@dsm.com  
Prof. Dr. R. M. Kellogg  
Syncrom BV  
Kadijk 3, 9747 AT Groningen (Niederlande)  
W. L. Noorduin, Prof. Dr. E. Vlieg  
IMM Solid State Chemistry, Radboud University Nijmegen  
Heyendaalseweg 135, 6525 AJ Nijmegen (Niederlande)



Abbildung 1. Wilhelm Ostwald.

Enantiomere beigetragen haben. Wir beginnen mit Ostwalds grundlegenden Arbeiten über das Wachstum und die Stabilität von Kristallen.

## 2. Ostwaldsche Stufenregel und Ostwald-Reifung

1897 beschrieb Ostwald eine Studie zur Keimbildung von Kristallen in Tröpfchen. Er beobachtete, dass manche Verbindungen zunächst Kristallkeime einer weniger stabilen Kristallstruktur bildeten, die sich dann in ein stabileres Polymorph umwandelt.<sup>[4]</sup> Ostwald fasste diese Beobachtung in die allgemeine Form der Stufenregel, die besagt, „.... *dass beim Verlassen irgend eines Zustandes und dem Übergang in einen stabileren nicht der unter vorhandenen Verhältnissen stabilste aufgesucht wird, sondern der nächstliegende*“. In moderner Sprache: Zuerst bildet sich der weniger stabile Polymorph, der sich dann, manchmal über Strukturen mit intermediärer Stabilität, in den stabilsten Polymorphen umwandelt.

In weiteren Arbeiten fand Ostwald, dass eine gesättigte Lösung, die große und kleine Kristalle enthält, bezüglich der großen Kristalle übersättigt und bezüglich der kleinen Kristalle untersättigt ist. Im Jahr 1900 untermauerte er diese Theorie, indem er den Einfluss der Kristallgröße auf die Löslichkeit erforschte.<sup>[5,6]</sup> Ostwald maß die Löslichkeit von Kristallen im Kontakt mit einer unbewegten gesättigten Lösung, setzte dann „Tariерgranate“ hinzu (vermutlich kleine Metallkügelchen, wie sie zum Austarieren von Waagen verwendet werden) und ließ die Aufschlammung einige Tage lang zermahlen. Während des Zermahlens der Kristalle beobachtete er einen Anstieg der Löslichkeit. Dies ist auf den

Gibbs-Thomson-Effekt zurückzuführen, der besagt, dass kleine Teilchen eine höhere Löslichkeit haben als große.<sup>[7]</sup> Die unterschiedliche Löslichkeit folgt unmittelbar aus dem Oberfläche-Volumen-Verhältnis der Teilchen, da das System versucht, die gesamte freie Oberflächenenergie zu minimieren.

Das Zermahlen erhöht den Anteil kleiner Kristalle und somit die gesamte freie Oberflächenenergie, sodass sich auch die Löslichkeit erhöht. In einer unbewegten Lösung lösen sich deshalb die kleinen Kristalle auf, und die größeren Kristalle wachsen: Ostwald-Reifung.<sup>[8]</sup> Oder anders ausgedrückt: „Die Reichen werden reicher, die Armen ärmer“.

## 3. Ostwald-Reifung: ein Weg zur Homochiralität

Der Gibbs-Thomson-Effekt, der der Ostwald-Reifung zugrundeliegt, führt zum Endzustand einer gesättigten Lösung im Kontakt mit einem einzelnen Kristall. Dies hat interessante Auswirkungen für ein System von chiralen Kristallen im Kontakt mit einer flüssigen Phase, in der die Kristalle ihre Chiralität entweder verlieren oder, falls sie intrinsisch chiral sind, eine reversible Racemisierung mit wechselseitiger Umwandlung zwischen zwei Enantiomeren eingehen können: Der thermodynamisch stabilste Zustand ist ein einzelner und deshalb enantiomerenreiner Kristall!<sup>[9]</sup> Mit anderen Worten führt Ostwald-Reifung immer zu vollständiger Enantiomerenreinheit. Ein solcher zu Enantiomerenreinheit führender Prozess ist in einer unbewegten Lösung von Natriumchlorat ( $\text{NaClO}_3$ ) leicht zu beobachten (Abbildung 2). Die Auflösung der kleinen Kristalle geht relativ schnell vonstatten, dennoch erreicht man den Endzustand



Wim Noorduin studierte Chemie an der Radboud-Universität in Nijmegen (Niederlande) und arbeitet zurzeit an seiner Dissertation über die Trennung chiraler Moleküle durch kombinierte Anwendung von chemischen Reaktionen und Kristallisierungsprozessen in der Arbeitsgruppe von Prof. E. Vlieg.



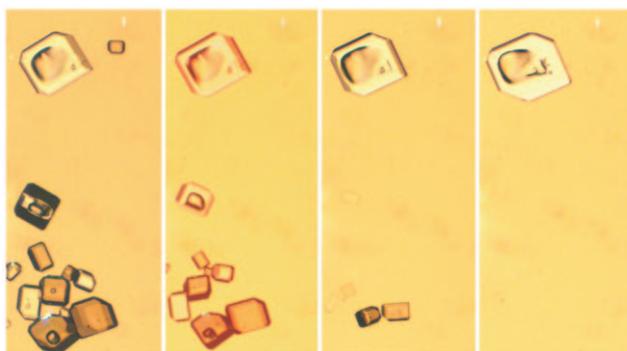
Richard M. Kellogg promovierte 1965 an der University of Kansas (USA) bei Prof. E. S. Huyser. Er ist Co-Direktor des Auftragsforschungsinstituts Syncrom BV und war lange Zeit Professor für organische Chemie an der Universität Groningen. Seine Forschungsinteressen liegen im Bereich der Stereochemie, bioorganischen Chemie und Katalyse.



Elias Vlieg promovierte 1988 in Physik an der Universität Leiden (Niederlande) bei Prof. J. F. van der Veen am FOM-Institut AMOLF in Amsterdam. Er ist gegenwärtig Professor für Festkörperchemie an der Radboud-Universität Nijmegen (Niederlande) und forscht außerdem als Leiter der Arbeitsgruppe für angewandte Materialwissenschaften über die praktische Anwendung von GaN- und III-V-Halbleitern in Dünnschichtsolarzellen. Seine Forschungsinteressen gelten der Enantiomeren trennung, Nanodrähten, der Proteinkristallisation, Additiven, der Selbstorganisation und der Struktur von Fest-flüssig-Grenzflächen auf atomarer Skala.



Bernard Kaptein promovierte 1989 in organischer Chemie an der Universität Groningen (Niederlande) bei Prof. R. M. Kellogg. Zurzeit arbeitet er in der Forschung & Entwicklung bei der Fa. DSM Pharmaceutical Products in Geleen (Niederlande). Seine Forschungsinteressen gelten der Stereochemie, Kristallisation, Biokatalyse und der Chemie von Aminosäuren.



**Abbildung 2.** Polarisationslichtmikroskopische Aufnahmen von  $\text{NaClO}_3$ -Kristallen im Gleichgewicht mit einer gesättigten Lösung. Die Bilder illustrieren den Vorgang der Ostwald-Reifung, bei dem große Kristalle auf Kosten kleinerer Kristalle wachsen. Die Chiralität der Kristalle kann bestimmt werden, indem man einen der gekreuzten Polarisatoren geringfügig im oder gegen den Uhrzeigersinn dreht. Wenn man dies tut, werden die L- bzw. D-Kristalle unter dem Mikroskop dunkel. Die Aufnahmen (links nach rechts), die über einen Zeitraum von zwei Monaten erhalten wurden, zeigen, dass die Ostwald-Reifung unaufhaltsam zur Bildung eines einzelnen großen homochiralen Kristalls führt.<sup>[9]</sup>

eines einzelnen Kristalls nur sehr langsam, weil die Reifung der größeren Kristalle viel Zeit braucht. Es erweist sich, dass dieser bremsende Effekt überwunden werden kann, indem man die großen Kristalle durch Rühren oder Zermahlen fortlaufend in viele kleine Kristalle aufbricht. Genau dies fand sich in dem überraschenden Experiment, das Viedma 2005 ausführte.<sup>[10]</sup>

Viedma untersuchte die primäre Keimbildung von  $\text{NaClO}_3$ , wobei er Arbeiten von Kondepudi et al.<sup>[11]</sup> über die spontane Racematspaltung fortführte, wie sie erstmals 1941 durch Havinga bei quartären Ammoniumsalzen beschrieben wurde.<sup>[12]</sup> Kondepudi et al. hatten berichtet, dass die Kristallisation einer klaren *übersättigten* Lösung von  $\text{NaClO}_3$  unter kräftigem Rühren zu einer festen Phase führt, die in den meisten Experimenten fast ausschließlich aus Kristallen gleicher Händigkeit bestand. McBride et al. gelang es, diesen Prozess mit einer Videokamera aufzuzeichnen. Dabei zeigte sich, dass die nach dem primären Keimbildungsereignis eintretende sekundäre Keimbildung, die durch das Rühren induziert war, zur Fortpflanzung vieler kleiner Kristallite gleicher Händigkeit führte.<sup>[13]</sup> Viedma beobachtete jedoch, dass die Symmetriebrechung beim  $\text{NaClO}_3$  selbst dann vorstatten geht, wenn die primäre Keimbildung sehr schnell ist, was zunächst zur Keimbildung vieler Kristalle beider Enantiomere führt. Aufgrund der Tatsache, dass die nachfolgende sekundäre Keimbildung, die durch das Rühren verursacht wird, nun zu Keimkristallen beider enantiomorpher Formen führt, argumentierte Viedma, dass die sekundäre Keimbildung allein die beobachtete Symmetriebrechung nicht vollständig erklären kann.<sup>[14]</sup> Diese Argumentation wurde untermauert durch die überraschende Beobachtung, dass auch eine Aufschlämmung bestehend aus einem Gemisch racemischer Kristalle beim isothermen Zermahlen (mit Glaskügelchen) eine enantiomerenreine feste Phase ergab.<sup>[10]</sup> Selbst also im Fall einer  $\text{NaClO}_3$ -Aufschlämmung (später auch  $\text{Na}-$

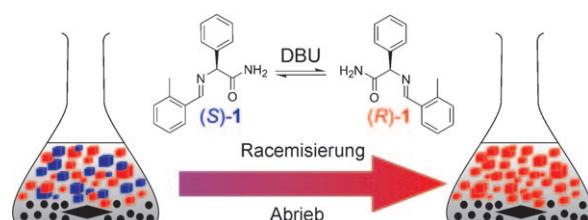
$\text{BrO}_3$ ), die sich im Kontakt mit einer *gesättigten* Lösung unter gleichgewichtsnahen Bedingungen befindet, führte Zermahlen zur Umwandlung eines Gemisches enantiomorpher Kristalle zu Kristallen gleicher Händigkeit. Es wurde gefunden, dass die Händigkeit des letztlich gebildeten Festkörpers bei verschiedenen Experimenten zufällig zwischen links- und rechtsgängig variierte.<sup>[15]</sup>

Der erfolgreiche Verlauf dieses gleichgewichtsnahen Prozesses beruht auf der Tatsache, dass sich die Festkörper unterschiedlicher Händigkeit über den Umweg der achiralen Lösung gegenseitig „ernähren“ können (Schema 1).



**Schema 1.** Vergleich zwischen den Feststoff-Lösungs-Gleichgewichten eines intrinsisch achiralen Moleküls (links) und eines intrinsisch chiralen Moleküls (rechts), die einer Racemisierung in der flüssigen Phase unterliegen.

Könnte diese Zermahlungstechnik auch auf intrinsisch chirale Moleküle angewendet werden? Der äquivalente Prozess wäre hier die separate Kristallisation der Enantiomere im Verbund mit einer Racemisierungsreaktion in der Lösungssphäre (Schema 1).<sup>[16]</sup> Ein chirales Molekül, das in einem Kristall gleichhändiger Moleküle eingebunden ist, kann in Lösung gehen, zu einem Molekül umgekehrter Händigkeit racemisieren und dann mit dieser umgekehrten Händigkeit in einen Kristall eingebaut werden. Wir entschlossen uns – in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Blackmond –, diese Idee am Beispiel der Aminosäure **1** zu prüfen.<sup>[17]</sup> Wir wussten aus früheren Studien, dass **1** als ein Konglomerat vorliegt, gut kristallin ist und beim Zusatz der Base DBU leicht racemisiert (Schema 2). In einer Serie von mehr als 100 Experimenten, die in vier verschiedenen Laboratorien ausgeführt wurden, wurde die vollständige Deracemisierung der festen Phase innerhalb von etwa 30 Tagen beobachtet.<sup>[18,19]</sup> Unerwarteterweise lieferten jedoch alle Experimente das R-Enantiomer; das Verhalten des Systems war nicht zufällig. Obwohl chirale Einflüsse wie paritätsverletzende Energiedifferenzen (PVED) oder zirkular polarisiertes Licht (CPL) als Ursachen symmetriebrechender Prozesse in Betracht gezogen werden können, gilt bislang die Arbeitshypothese, dass winzige Mengen von chiralen Verunreinigungen natürlichen Ursprungs auf enantioselektive Weise das



**Schema 2.** Deracemisierung von  $(R,S)$ -**1** durch abrasives Zermahlen, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.<sup>[18]</sup>

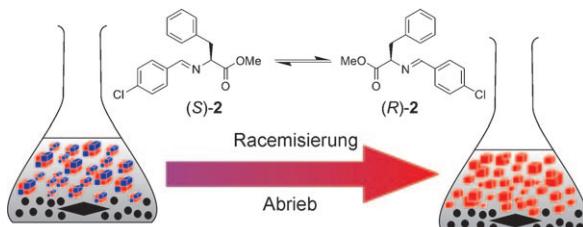
Wachstum von Kristallen einer bestimmten Händigkeit blockieren und so den Prozess hin zum nicht blockierten Enantiomer lenken.<sup>[18,20,21]</sup> Wir konnten diesen Effekt unterdrücken und dadurch gezielt zu wahlweise einem der beiden Enantiomere gelangen, indem wir mit einer geringen Ungleichverteilung der Enantiomere in der Festphase begannen oder enantiomerenreine Additive zusetzen.<sup>[18]</sup>

Computersimulationen der gegenläufigen Effekte der Ostwald-Reifung und des Abriebs gewährten Einblick in den Mechanismus der Deracemisierung und lieferten entscheidende Kenngrößen für die Optimierung der Prozesse.<sup>[9,19]</sup> Typischerweise wurde ein exponentieller Anstieg des Enantiomerenüberschusses (*ee*) mit der Zeit gefunden. Außerdem gestattete uns das Modell, die Zeit zum Erreichen eines enantiomerenreinen Endzustands von fast einem Monat auf weniger als einen Tag zu verkürzen, womit sich eine praxis taugliche Route zur Bildung enantiomerenreiner Verbindungen bietet.<sup>[19]</sup>

#### 4. Allgemeine Anwendbarkeit

Wie allgemein ist diese Methode? Kurz nach unserem ersten Bericht beschrieben Cuccia et al., dass Ethylendiammoniumsulfat, eine achirale Verbindung, die wie NaClO<sub>3</sub> im festen Zustand ein Konglomerat bildet, ebenfalls durch zermahlungsinduzierten Abrieb deracemisiert wird.<sup>[22]</sup> In einer späteren Veröffentlichung demonstrierten die Autoren auch, dass der Verlauf der Deracemisierung mithilfe enantiomerenreiner Aminosäuren als Additive gesteuert werden kann.<sup>[23]</sup>

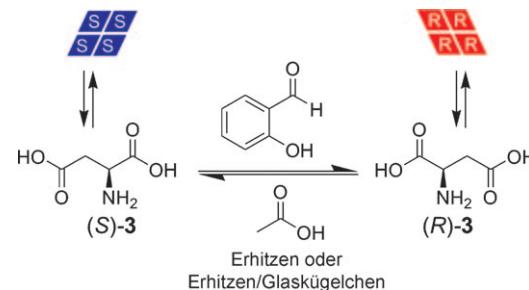
In der Literatur wurde berichtet, dass die Verbindung **2**, ein Derivat der natürlichen Aminosäure Phenylalanin, ein Konglomerat ist (Schema 3).<sup>[24]</sup> Allerdings zeigen bei dieser Verbindung die beiden enantiomeren Festkörper ein beiderseitiges epitaxiales Wachstum, was zu Kristallen führt, die aus mehreren Blöcken der beiden Enantiomere bestehen. Ein solcher Wachstumsmodus stört die direkte Trennung durch selektive Kristallisation („Entrainment“). Erfreulicherweise beobachteten wir dennoch, dass bei abrasiver Zermahlung ein Gemisch von Enantiomeren vollständig in eine homochirale feste Phase der gewünschten Händigkeit überführt wurde. Darüber hinaus konnte der Verlauf der Deracemisierung über die anfänglichen Kristallgrößenverteilungen der beiden Enantiomere gesteuert werden. Es wurde gefunden, dass eine Population kleiner Kristalle, die einen Enantiomerenüberschuss aufweist, die Population der großen Kristalle umgekehrter Händigkeit speisen kann. Die Ergebnisse bestätigen,



**Schema 3.** Deracemisierung eines Aminosäurederivats, das das Verhalten eines epitaxialen Konglomerats zeigt.<sup>[24]</sup>

dass es sich bei diesem Prozess um eine Ostwald-Reifung handelt, bei dem große Kristalle auf Kosten kleiner Kristalle wachsen.

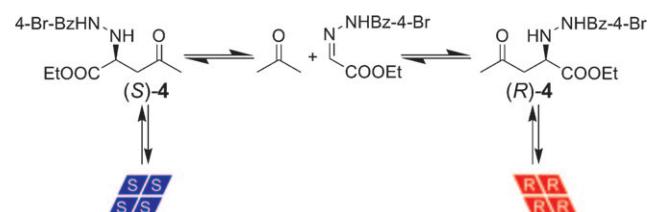
Viedma, Blackmond et al. berichteten, dass ein Gemisch enantiomerenreiner Kristalle von Asparaginsäure (**3**) in Gegenwart einer katalytischen Menge Salicylaldehyd (zur reversiblen Bildung des Imins) in Essigsäure ebenfalls durch Zermahlen deracemisiert wird (Schema 4).<sup>[25]</sup> Asparaginsäure



**Schema 4.** Feststoff-Lösungs-Gleichgewichte bei der Deracemisierung von Asparaginsäure.<sup>[25]</sup>

ist eine racemische Verbindung (d.h. ein kristallines Racemat), dennoch zeigt ein künstlich erzeugtes Gemisch von enantiomerenreinen Kristallen das Verhalten eines (meta)stabiles Konglomerats. Bemerkenswerterweise gelang die Deracemisierung auch durch einfaches Rühren ohne Glaskügelchen, allerdings war die Enantiomerenanreicherung dann langsamer als exponentiell. Die Autoren argumentieren, dass die Ostwald-Reifung ohne kräftiges Zermahlen der Kristalle weniger effektiv ist als unter Bedingungen einer kontinuierlichen Abtragung.

In einer neueren Studie beschrieben Tsogoeva et al. die Deracemisierung der racemischen Verbindung **4** (Schema 5).<sup>[26]</sup> In diesem Fall beruhte der Deracemisierungsme-

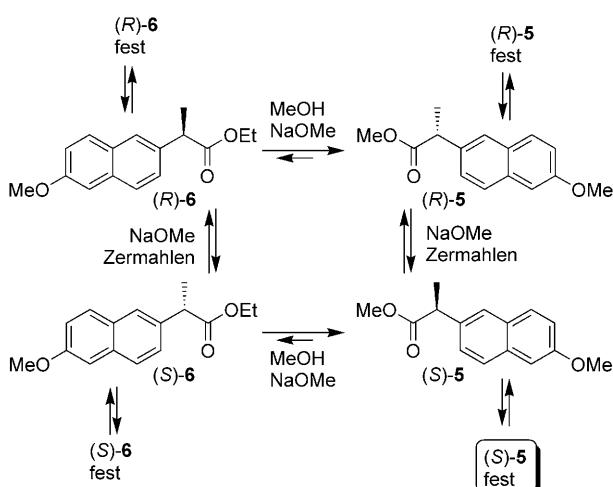


**Schema 5.** Deracemisierende Bedingungen für Verbindung **4** bei Anwendung einer reversiblen Mannich-Reaktion.<sup>[26]</sup> Bz = Benzoyl.

chanismus auf der Mannich-Reaktion, deren reversible Natur für die gegenseitige Umwandlung der Enantiomere in der Lösung sorgt. Auch in diesem Fall waren keine Glaskügelchen nötig, und normales Rühren genügte, um Kristallabtragung zu bewirken. Möglicherweise spielt die Kristallhärte eine wichtige Rolle.

In Anbetracht der erfolgreichen Deracemisierung dieser Aminosäurederivate stellten wir uns die Frage, ob diese Zermahlungsmethode zur Produktion von enantiomerenreinen pharmazeutischen Verbindungen eingesetzt werden könnte. Tatsächlich gelang uns damit eine enantioselektive

Synthese des entzündungshemmenden Wirkstoffs Naproxen. Wir konnten demonstrieren, dass das kommerziell interessante (*S*)-Enantiomer durch Zermahlen unter racemisierenden Bedingungen erhältlich ist.<sup>[27]</sup> Die Deracemisierungsgeschwindigkeit ließ sich enorm steigern, indem wir den weniger löslichen racemischen Methylester **5** in situ aus dem gut löslichen Ethylester **6** erzeugten (Schema 6). Die Umwandlung

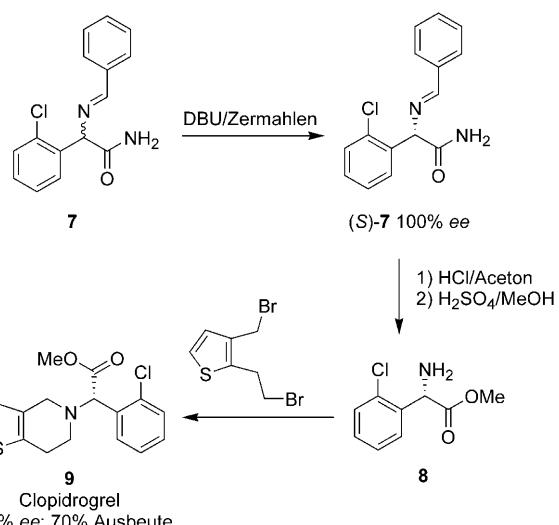


**Schema 6.** Chemische und physikalische Gleichgewichte bei der simultanen Umesterung und Deracemisierung von racemischem **6** in enantiomerenreines **5**.<sup>[27]</sup>

resultiert in einer kontinuierlichen Einspeisung nach dem Prinzip von Dimroth und erzeugt eine Übersättigung, ohne hierzu kühlen zu müssen.<sup>[28]</sup> Die kontinuierliche Einspeisung von racemischem Material in ein angereichertes festes Gemisch in Kombination mit dem exponentiellen Verhalten der Umwandlungsgeschwindigkeit ergibt einen sehr effizienten Prozess.

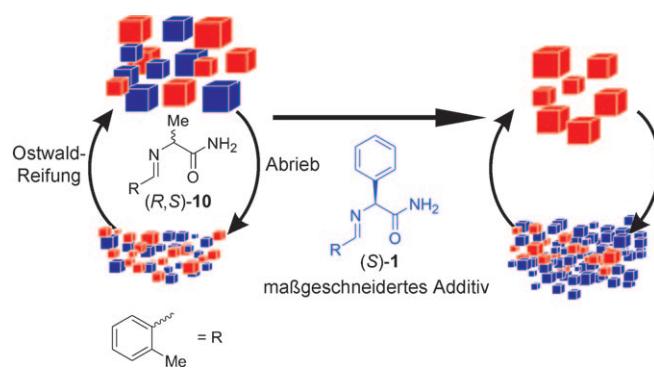
Clopidogrel (**9**, Plavix) ist ein verkaufsstarker Wirkstoff, der als Plättchenaggregationshemmer eingesetzt wird (Schema 7). Er wird in Form des (*S*)-Enantiomers produziert, entweder durch Trennung des Methylesters von 2-Chlorphenylglycin (**8**) oder durch Trennung von **9** selbst.<sup>[29]</sup> In einem alternativen Ansatz zur Herstellung von enantiomerenreinem Material erzeugten wir das Amid von 2-Chlorphenylglycin, stellten eine Serie von Iminderivaten her und rasterten diese mithilfe der Frequenzverdopplungstechnik, die zur schnellen Identifizierung eines Konglomerats dient, ab.<sup>[30,31]</sup> Das vom Benzaldehyd abgeleitete Imin **7** offenbarte sich als racemisches Konglomerat. Es konnte leicht deracemisiert werden, wobei ein etwas anderes Verfahren genutzt wurde, bei dem eine Lösung in Acetonitril (MeCN) mit DBU-Zusatz unter kräftigem Zermahlen zu einer klaren Lösung erhitzt und dann zur Übersättigung abgekühlt wurde.<sup>[31]</sup> Enantiomerenreines **7** wurde in Mengen von mehreren Gramm binnen 16 h erhalten und nach Literaturangaben weiter zu **9** umgesetzt.<sup>[29]</sup>

Obschon die experimentelle Prozedur der zermahlungs-induzierten Umwandlung bemerkenswert einfach ist, kann es sich als schwierig erweisen, ein intrinsisch chirales Molekùl zu finden, das die Anforderung, sowohl als Konglomerat zu kristallisieren als auch in Lösung zu racemisieren, erfüllt.



**Schema 7.** Synthese von Clopidogrel durch zermahlungsinduzierten Abrieb [31]

Unsere Überlegung war, das Wachstum eines der beiden Enantiomere mithilfe eines chiralen Additivs zu hemmen, wodurch diese Kristalle nach dem Zermahlen klein bleiben würden. Auf diese Weise würde eine Größenbedingte Enantiomerentrennung gelingen, ohne dass es einer Racemisierungsreaktion in der Lösung bedürfte. Die Idee wurde an einem Alaninderivat **10** getestet, von dem bekannt ist, dass es als Konglomerat vorliegt (Schema 8).<sup>[32]</sup> In diesem Fall hemmt ein chirales Additiv auf stereoselektive Weise das Kristallwachstum, und die Größenverteilung der Kristalle verschiebt sich hin zu kleineren Größen jenes Enantiomers. Die enantioselektive Wachstumshemmung folgt der „Chiralitätsumkehr-Regel“, d.h., das Additiv (*R*)-**1** hemmt das Wachstum von (*R*)-**10**, was zu einer Anreicherung großer Kristalle von (*S*)-**10** führt und umgekehrt.<sup>[33]</sup> Die großen, enantiomeren-



**Schema 8.** Auflösung und Wachstum von racemischen Konglomeratkristallen von **10** bei kontinuierlichem Kristallabrieb. Ein Zusatz des enantiomerenreinen Additivs (*S*)-**1** blockiert auf stereoselektive Weise das Wachstum von (*S*)-Kristallen (blau) der gleichen Händigkeit. Dies hat zur Folge, dass die (*S*)-Kristalle allmählich schrumpfen und die Population an größeren Kristallen durch das nicht-blockierte (*R*)-Enantiomer (rot) vereinnahmt wird. Die beiden Populationen von Kristallgrößen, die hier separat gezeigt sind, sind in Wirklichkeit vollständig miteinander vermischt.<sup>[32]</sup>

reinen Kristalle können anschließend durch Filtrieren leicht abgetrennt werden.

## 5. Mechanistische Studien

Die abriebinduzierte Deracemisierung war mehrfach Gegenstand der Debatte. 1953 beschrieb Frank ein mathematisches Modell für die Fortpflanzung von Symmetriebrechungen. Hierbei wirkt eine chemische Substanz als Katalysator für ihre eigene Bildung und als Inhibitor für die Bildung der spiegelbildlichen Spezies.<sup>[34]</sup> Der erste Versuch einer mechanistischen Beschreibung des Viedmaschen Experiments wurde durch Uwaha veröffentlicht.<sup>[35]</sup> Ein entscheidender Schritt in diesem Modell ist der Wiedereinbau subkritischer Cluster in Kristalle der gleichen Händigkeit. Auf diese Weise wird die in geringeren Mengen vorliegende Population vollständig in die Hauptpopulation umgekehrter Händigkeit umgewandelt, wobei die Geschwindigkeit dem experimentell beobachteten, exponentiellen Verhalten folgt. Spätere Modelle schließen allesamt diese Art der Asymmetrie ein, welche die größere Population von Kristallen auf Kosten der kleineren begünstigt.<sup>[9, 19, 26, 35]</sup>

In einer kürzlichen Studie brachten Saito et al. die asymmetrische Racemisierung an Kristalloberflächen als einen möglichen Ursprung der Asymmetrie ins Spiel. Auch dieser Effekt sollte der größeren Population einen Vorteil verschaffen.<sup>[35f]</sup> Diese jüngsten Entwicklungen lassen sich früher beschriebenen symmetriebrechenden Prozessen gegenüberstellen, wie sie in Experimenten mit gleichgewichtsfreier Keimbildung aufgetreten.<sup>[11,36]</sup> In solchen Fällen wird der sekundären Keimbildung beim Zermahlen der ursprünglich gebildeten Kristalle eine wichtige Rolle zugeschrieben. Auch wenn diese Modelle in der Lage sein mögen, die experimentell bestimmten Parameter wiederzugeben, besteht die wahre Herausforderung nun darin, von den Modellen zu beobachteten molekularen Mechanismen zu gelangen.<sup>[37]</sup>

## **6. Schlussbemerkungen**

Methoden zur Erzeugung homochiraler Verbindungen sind heute von enormer praktischer Bedeutung. Für die vielen pharmazeutischen Verbindungen, die in enantiomerenreiner Form angemeldet werden müssen, sind ausbeutestarke, ökonomisch attraktive Prozesse absolut unumgänglich. Im direkten Vergleich mit der asymmetrischen Synthese und der klassischen Racematspaltung zeigt sich die Methode der gleichgewichtsnahen Deracemisierung als eine vielversprechende Technik: Sie liefert praktisch quantitative Ausbeuten, und sie ist technologisch einfach umzusetzen. Gegenwärtig ist die Methode auf kristalline racemische Konglomerate beschränkt, die in Lösung racemisieren, aber jüngste Entwicklungen beim schnellen Abrastern von Derivaten auf Konglomeratverhalten mittels Frequenzverdopplungstechniken erschließen Möglichkeiten für ein breiteres Anwendungsbereich.<sup>[30]</sup> Von einem anderen Standpunkt aus betrachtet bietet diese Deracemisierungsmethode einen potenziell spontanen Weg zur Erzeugung enantiomerenreiner Verbindungen aus-

gehend von racemischen Komponenten und trägt damit zur Diskussion über die Entstehung präbiotischer homochiraler Moleküle bei.

Aus historischer Sicht mag man sich fragen, weshalb die verblüffend einfache Methode des Zermahlens einer Aufschlammung von Natriumchlorat (mithin das archetypische Beispiel einer enantioselektiven Kristallisation) nicht früher entdeckt wurde. Rückblickend sehen wir, wie nah Ostwald der Viedmaschen Entdeckung gekommen war. Die ersten Experimente, die die Grundlage der Ostwaldschen Stufenregel bildeten, wurden in der Tat mit  $\text{NaClO}_3$  ausgeführt, wobei Ostwald seine Kristalle unter einem Polarisationslichtmikroskop beobachtete. Auf der anderen Seite führte er auch Zermahlungsexperimente durch – dies aber mit Aufschlammungen von  $\text{Hg}_2\text{O}$  –, um seine Theorie der Kristallreifung zu beweisen. Ostwald arbeitete ursprünglich mit der richtigen Verbindung, und er zermahlte auch Aufschlammungen unter Bedingungen, die fast identisch mit denen des Viedmaschen Experiments mehr als 100 Jahre später waren. Man kann nur darüber spekulieren, was geschehen wäre, wenn der sorgfältige Experimentator Ostwald seine Zermahlungsexperimente mit  $\text{NaClO}_3$  anstatt der Quecksilberverbindungen, für die er sich später entschied, durchgeführt hätte.

*Wir danken der SNN (Cooperation Northern Netherlands) und dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRO) für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Prof. D. G. Blackmond für fruchtbare Diskussionen während unserer gemeinsamen Zusammenarbeit und Dr. H. Meekes für hilfreiche Anmerkungen. W.L.N. und E.V. danken COST Action CM0703 für Unterstützung.*

Eingegangen am 17. September 2009

- [1] Nobel-Vortrag, 12. Dezember 1909, *Ann. Naturphilos.* **1909**, 9, 1.
  - [2] G. Ertl, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6600.
  - [3] Ein Überblick über die Arbeiten Van't Hoffs: E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3899; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3783.
  - [4] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschaftsl.* **1897**, *22*, 289.
  - [5] W. Ostwald, *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie*, Vol. 2, Part 1, Engelmann, Leipzig, **1896**.
  - [6] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschaftsl.* **1900**, *34*, 495.
  - [7] J. W. Gibbs, *Collected Works*, Vol. I, *Thermodynamics*, Yale University Press, New Haven, **1948**.
  - [8] R. E. Liesegang, *Z. Phys. Chem. Stoechiom. Verwandtschaftsl.* **1911**, *75*, 374.
  - [9] W. L. Noorduin, H. Meekes, A. A. C. Bode, W. J. P. van Enckevort, B. Kaptein, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1675.
  - [10] C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
  - [11] D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science* **1990**, *250*, 975; McBride verweist auf folgende interessante Literaturstelle: A. Holden, P. Singer, *Crystals and Crystals Growing*, Anchor Books Doubleday, New York, **1960**, S. 291: „Die Zufälligkeit, mit der sich rechts- und linkshändige Kristallkeime von Natriumchlorat in einer Lösung bilden, könnte durch geeignete Einflüsse

überworfen werden ... man muss vorsichtig sein, ob die Kristallkeime, die man letzendes untersucht, nicht allesamt von einem einzelnen Keim stammen, der in der Lösung umhergestoßen wurde und dabei mehr seiner Art produzierte.“ Erste Experimente auf dem Gebiet der kristallisationsinduzierten asymmetrischen Umwandlungen wurden durch den niederländischen Wissenschaftler Havinga mit *N,N,N*-Methylethylallylanilinium-iodid durchgeführt.<sup>[12]</sup> Die niederländische Fassung dieses Papers enthält eine interessante Fußnote, in der Havinga spekuliert, dass der Abrieb kleiner Bruchstücke eines enantiomorphen Kristalls Kristallkeime gleicher Händigkeit ergibt, die dann weiter wachsen könnten.<sup>[12a]</sup>

- [12] a) E. Havinga, *Chem. Weekbl.* **1941**, 38, 642; b) E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta* **1954**, 13, 171.
- [13] J. M. McBride, R. L. Carter, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 298; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 293.
- [14] C. Viedma, *J. Cryst. Growth* **2004**, 261, 118.
- [15] Viedma beobachtete beim NaClO<sub>3</sub> eine geringfügige Präferenz für einen der enantiomorphen Endzustände: a) C. Viedma, *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 533; b) C. Viedma, *Astrobiology* **2007**, 7, 312.
- [16] a) J. Crusats, S. Veintemillas-Verdaguer, J. M. Ribó, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7776–7781; b) D. G. Blackmond, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3290.
- [17] Diese Experimente wurden 2006 im Rahmen einer Kollaboration zwischen einem Forschungsverbund aus der Fa. Syncrom, der Radboud-Universität Nijmegen und der Fa. DSM [R. M. Kellogg, B. Kaptein, T. R. Vries, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 269, 159] und Prof. D. G. Blackmond am Imperial College, London, in der Folge einer Diskussion der Viedmaschen Ergebnisse durchgeführt.<sup>[10,16]</sup>
- [18] W. L. Noorduin, T. Izumi, A. Millemaggi, M. Leeman, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, R. M. Kellogg, B. Kaptein, E. Vlieg, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1158.
- [19] W. L. Noorduin, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, A. Millemaggi, M. Leeman, B. Kaptein, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6445.
- [20] B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3418.
- [21] W. L. Noorduin, A. A. C. Bode, M. van der Meijden, H. Meekes, A. F. van Etteger, W. J. P. van Enckevort, P. C. M. Christianen, B. Kaptein, R. M. Kellogg, T. Rasing, E. Vlieg, *Nat. Chem.* **2009**, 2, DOI: 10.1038/nchem.416.
- [22] P. S. M. Cheung, J. Gagnon, J. Surprenant, Y. Tao, H. Xu, L. A. Cuccia, *Chem. Commun.* **2008**, 987.
- [23] P. S. M. Cheung, L. A. Cuccia, *Chem. Commun.* **2009**, 1337.
- [24] B. Kaptein, W. L. Noorduin, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7226.
- [25] C. Viedma, J. E. Ortiz, T. de Torres, T. Izumi, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15274.
- [26] a) S. B. Tsogoeva, S. Wei, M. Freund, M. Mauksch, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 590; b) S. Wei, M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, *Chem. Eur. J.* **2009**, DOI: 10.1002/chem.200900979.
- [27] W. L. Noorduin, B. Kaptein, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4581.
- [28] O. Dimroth, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 377, 127.
- [29] a) Teva Pharmaceutical Industries, US 6800759, **2004**; Teva Pharmaceutical Industries, US 6737411, **2004**; b) Sanofi SA, US 4847265, **1989**; c) USV Ltd., US 2004073057, **2004**; USV Ltd., US 2006074242, **2006**; d) B. Srinivsa Reddy, WO 2006/003671, **2006**; e) S. Eswaraiah, A. Raghupathi Reddy, G. Goverdhan, M. Lokeswara Rao, US 2007225320, **2007**; f) Sanofi-Synlabo, US 6670486, **2003**.
- [30] A. Galland, V. Dupray, B. Berton, S. Morin-Grochet, M. Sanselme, H. Atmani, G. Coquerel, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 2713.
- [31] M. W. van der Meijden, M. Leeman, E. Gelens, W. L. Noorduin, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, B. Kaptein, E. Vlieg, R. M. Kellogg, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, DOI: 10.1021/op900243c.
- [32] W. L. Noorduin, P. van der Asdonk, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, B. Kaptein, M. Leeman, R. M. Kellogg, E. Vlieg, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3278.
- [33] a) L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, N. Domb, E. Gati, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Nature* **1982**, 296, 21; b) L. Addadi, S. Weinstein, E. Gati, I. Weissbuch, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4610; c) L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, J. van Mil, L. J. W. Shirnon, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem. 1985*, 97, 476; d) I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 125; e) D. K. Kondepudi, K. E. Crook, *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 2173.
- [34] F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459.
- [35] Allgemeine Bemerkungen hierzu: a) J. M. McBride, J. M. Tully, *Nature* **2008**, 452, 161; b) M. Uwaha, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2004**, 73, 2601; c) M. Uwaha, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2008**, 77, 083802; d) Y. Saito, H. Hyuga, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2005**, 74, 2; e) J. H. E. Cartwright, J. M. O. Piro, I. Tuval, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 98, 165501; f) Y. Saito, H. Hyuga, *J. Phys. Soc. Jpn.* **2008**, 77, 113001.
- [36] D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 946.
- [37] Wir wollen anmerken, dass beim Arbeiten mit praktischen Systemen allein die Beobachtung einer Enantiomerenanreicherung keine Garantie dafür ist, dass eine zermahlungsinduzierte asymmetrische Umwandlung stattgefunden hat. Wenn z. B. eine Nebenreaktion in der Lösung stattfindet, die die gelösten Enantiomere irreversibel umwandelt, so führt dies dazu, dass beide Enantiomere aus der kristallinen Phase gelöst werden. Falls es bereits einen Enantiomerenüberschuss in der festen Phase gibt, so wird die Auflösung der beiden Enantiomere in einer Enantiomerenanreicherung resultieren – diese ist dann natürlich nicht auf eine asymmetrische Umwandlung zurückzuführen. Es ist deshalb überaus wichtig, das Reaktionsgemisch auf Nebenprodukte zu prüfen und die Kristallstruktur der festen Phase zu kontrollieren, um das Auftreten einer zermahlungsinduzierten asymmetrischen Umwandlung unzweifelhaft belegen zu können.