

Rekonfiguration von Stereoisomeren durch mechanische Aktivierung mit Ultraschall**

Giancarlo Cravotto* und Pedro Cintas*

In Memoriam José Manuel Concellón

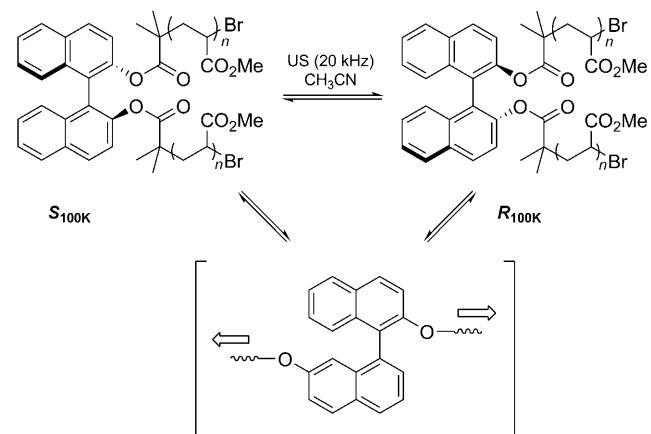
Atropisomere · Konfigurationsumkehr · Mechanochemie · Ultraschallchemie

Die Mechanochemie ist ein Zweig der Chemie, in dem die Spaltung von Bindungen und die nachfolgenden, chemisch angetriebenen Reaktionen durch Anlegen äußerer Kräfte ausgelöst werden. Es finden sich mehrere Mechanismen, von rein mechanischen (z.B. dem Mahlen, Scheren, Reißen oder Reiben) bis hin zu anderen, die als thermische Prozesse angesehen werden können (insbesondere als Resultat sono-chemischer Aktivierung). Ein Teil der Schwierigkeiten bei der Erforschung mechanochemischer Reaktionen ist darauf zurückzuführen, dass es sie entlang vieler Längenskalen wirken, angefangen bei supramolekularen Phasen (z.B. Kristallen oder Polymeren) bis hin zur molekularen Ebene einzelner Bindungen.^[1–3]

Unter den Materialien, die sich zur Übertragung mechanischer Kräfte eignen, zeichnen sich Polymere durch vielfältige Reaktionsmöglichkeiten aus, die sich durch die Polymerstruktur steuern und verstärken lassen. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das Konzept der „funktionellen Mechanophore“: Gemäß diesem Konzept können auf polymergebundene, kleine Moleküle Kräfte wirken, die von den Polymerkettensegmenten übertragen werden. Kürzlich nutzten die Arbeitsgruppen um Moore und Bielawski diese Idee zur Rekonfiguration von Atropisomeren, die andernfalls unter thermischen Bedingungen konfigurationsstabil wären.^[4] (*R*)- und (*S*)-1,1'-Bis-2-naphtholderivate (Binolderivate)^[5] erwiesen sich als überaus vielseitige Liganden und Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese. Mit Isomerisierungsbarrieren, die 30 kcal mol⁻¹ übersteigen,^[6] unterliegen diese axial-chiralen Moleküle keiner thermischen Isomerisierung und können daher getrennt werden.

Bielawski und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass die Konfigurationsumkehr über planare Intermediate ablaufen

sollte, die erzeugt werden könnten, indem mithilfe von Polymerketten mit einem kritischen Molekulargewicht Zugkraft auf die Naphthalinringe ausgeübt wird. Eine solche Kraft sollte genügen, um die Rotationsbarriere zu überwinden und so ein Enantiomer in das andere umzuwandeln (Schema 1). Zur



Schema 1. Konfigurationsumkehr chiraler Atropisomere durch Ultraschall (US).

Überprüfung dieser Vermutung wurde (*S*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-bis-(2-bromoisobutyrat) als Substrat in einer durch Ein-Elektronen-Transfer (SET) induzierten, lebenden Radikalpolymerisation mit Methylacrylat umgesetzt, wobei ein Polymer mit einem Molekulargewicht von ca. 100 kDa (nachfolgend *S*_{100K} genannt) entstand. Eine solche, in eine Polymerkette eingebettete Binaphthyleinheit wurde anschließend unter Argon in CH₃CN mit Ultraschall behandelt (bei 20 kHz, 12.8-mm-Ti-Sonde; Leistungsintensität = 10.1 W cm⁻²). Um eine Zersetzung des Polymers zu vermeiden, erfolgte die Beschallung pulsförmig (1.0 s an und 1.0 s aus), und es wurde eine durchschnittliche Temperatur von ≤ 9°C aufrechterhalten. Die Analyse des Circulardichroismus (CD) zeigte eine mit der Zeit abfallende Intensität des Cotton-Effekt-Signals bei 230 nm. Nach 24-stündiger Ultraschallbehandlung waren über 95 % des *S*_{100K} racemisiert. Die Substanz wies nach der Behandlung spektroskopische Merkmale auf, die mit denen des vorherigen *S*_{100K} nahezu identisch waren (mit Ausnahme des CD-Spektrums). Ähnliche Befunde wurden mit einem Polymer erzielt, das die ent-

[*] Prof. Dr. G. Cravotto

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino, Via Giuria 9, 10125 Turin (Italien)
Fax: (+ 39) 011-670-7687
E-Mail: giancarlo.cravotto@unito.it

Prof. Dr. P. Cintas

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Facultad de Ciencias-UEX, 06071 Badajoz (Spanien)
Fax: (+ 34) 924-271-149
E-Mail: pecintas@unex.es

[**] Wir danken dem Spanischen Ministerium für Wissenschaft und Innovation (Fördernr. MAT2009-14695-C04-C01), der Universität Turin und MIUR (PRIN, Prot. 2008M3Y5WX) für Unterstützung.

gegengesetzte Konfiguration an der Binaphthyleinheit aufwies (**S_{100K}**).

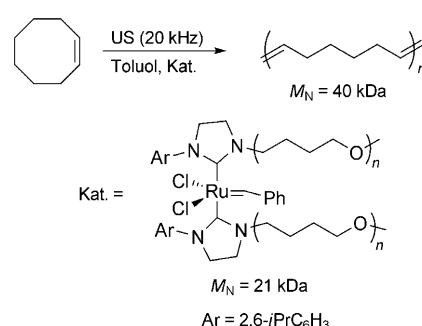
Der Optimierung der Leistungsintensität wurde große Beachtung geschenkt. Die verwendete Intensität entspricht einer Leistungseinstellung von 23 %, andere Geräteeinstellungen wurden jedoch ebenfalls in Betracht gezogen (20, 25 und 28 %). Die Bestrahlung mit Ultraschall bei 20 % Intensität zeigte keine Verringerung des Cotton-Effekt-Signals, wogegen eine Bestrahlung bei 28 % eine merkliche Ketten-spaltung zur Folge hatte. Die Ergebnisse bei 23 und 25 % Intensität waren einander ähnlich (>95 % Verlust an CD-Signalintensität), und es wurde keine Änderung des Molekulargewichts beobachtet.

Ultraschall spielte bei dieser Isomerisierung eine wesentliche Rolle, da unabhängige Experimente mit Lösungen von **S_{100K}** in einem hochsiedenden Lösungsmittel (Ph_2O , Sdp. = 257 °C) unter Rückfluss keine Veränderung der CD-Signalintensität zeigten. Dieser Befund belegt die hohe Isomerisierungsbarriere solcher Atropisomere (bei 364 °C zer-setzt sich **S_{100K}**). Wenn das monomere Substrat in Gegenwart eines Poly(methylacrylat)(PMA)-Homopolymers von vergleichbarem Molekulargewicht mit Ultraschall behandelt wird, sind nach der Behandlung weder das CD-Spektrum noch das Molekulargewicht der Substanz verändert – eine Tatsache, die noch stärker verdeutlicht, dass nur auf Mechano-phore, die kovalent an eine Polymerkette gebunden sind, Ultraschall-induzierte Kräfte wirken.

Wie zuvor erwähnt, scheint die mechanische Aktivierung eines Polymers stark von dessen Molekulargewicht abzu-hängen. Die Autoren beobachteten, dass unterhalb eines bestimmten Molekulargewichts die Substanz nach der Ultraschallbehandlung keine bemerkenswerten Änderungen gegenüber dem Zustand davor aufwies. Mit anderen Worten: Die Polymerkette ist zu kurz, um die mechanischen Kräfte auszuüben, die für die Bindungsspaltung erforderlich sind, allerdings kann die Ketten-spaltung bei Vorhandensein schwächerer Bindungen an bestimmten Positionen des Polymergerüsts verstärkt werden.^[2] Im Unterschied dazu neigen hochmolekulare Polymere bei Ultraschallbestrahlung zur Zersetzung. Wurde das Binaphthylgerüst in ein Methylacry-latpolymer mit einem zahlengemittelten Molekulargewicht von $M_n = 2.8 \text{ MDa}$ eingebaut, führte die Ultraschallbehandlung unter den gleichen Bedingungen zu signifikanter Zer-setzung ($M_n = 156 \text{ kDa}$ für das Produktgemisch) unter mini-maler Veränderung der CD-Signale. Offensichtlich verläuft die Spaltung entlang der Kette schneller als die Isomerisie- rung des Mechanophors.

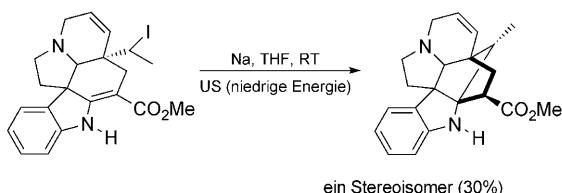
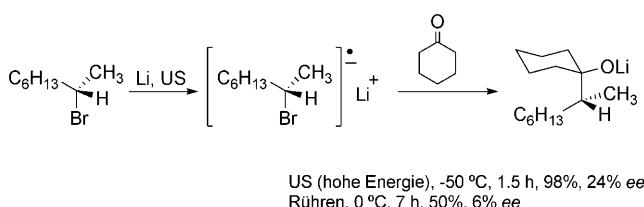
Aktuelle, verwandte Untersuchungen demonstrieren ebenfalls die Eignung dieser Strategie, bei der eine selektive Bindungsspaltung des Mechanophors in der Mitte der Kette durch mechanische, durch Ultraschall erzeugte Kräfte aus-gelöst wird.^[7] Polymermoleküle werden verzerrt und gedehnt, wenn sie die schnellen Strukturveränderungen eingehen, die durch den Kollaps der vom Ultraschall erzeugten Hohlräume in der Flüssigkeit bewirkt werden. Im letzten Schritt dieses Vorgangs bewirkt die damit verbundene Schockwelle eine ausreichende Spannung innerhalb des Polymers, um die Spaltung der Bindung auszulösen.^[8] Sijbesma und Mitarbeiter nutzten dieses Konzept z.B. zur Aktivierung von Katalysa-

toren für organische Reaktionen. In diesem Beispiel wird ein Metallzentrum von zwei N-heterocyclischen Carbenen (NHCs) chelatisiert, die beide an eine Polymerkette gebun-den sind. Die Ultraschallbehandlung von längeren Polymeren hat hohe Scherkräfte in Lösungen zur Folge, die schließlich die Bindung zwischen dem Metallzentrum und dem Liganden unter Bildung des aktiven Katalysators spalten. Unter Ul-traschallbehandlung katalysieren polymere Ag- und Ru-NHCs Umesterungen beziehungsweise die ringöffnende Metathesepolymerisation (Schema 2).^[9] Moore und Mitar-beiter zeigten darüber hinaus, dass durch mechanische Belastung von polymergebundenem Benzocyclobuten die Woodward-Hoffmann-Regeln umgangen werden können.^[10]



Schema 2. Ein katalytischer Mechanophor wird unter Ultraschallbe-strahlung nur aktiv, wenn die anhängenden Polymere eine kritische Masse erreichen.

Beispiele für durch Ultraschall hervorgerufene stereose-lektive Änderungen kleiner Moleküle unterscheiden sich zwar völlig von der Mechanochemie nach Bielawski et al., wir halten sie im vorliegenden Zusammenhang aber dennoch für erwähnenswert. Literaturbeispiele sind reichlich vorhanden, können allerdings nicht immer befriedigend erklärt wer-den.^[11] Stereoselektive Änderungen können erfolgen, wenn durch den Ultraschall die Energieunterschiede zwischen den Übergangszuständen verändert werden können. Anders als bei Polymeren würden Scherkräfte in Lösung kaum die Spaltung kleiner Moleküle bewirken; dementsprechend be-ruhen herausragende Arbeiten gewöhnlich auf Reaktionen an aktivierte Oberflächen. So erwies sich in einem frühen Beispiel von Luche et al. die Barbier-Reaktion von enantio-merenreinen (*S*)-2-Halogenoctanen als signifikant abhängig von der Beschaffenheit des Halogenids und infolgedessen von der Geschwindigkeit der Spaltung der C-X-Bindung.^[12] Ein Bromderivat erzeugt auf der aktivierte Metallooberfläche ein reaktives Radikal-anion. Da der geschwindigkeitsbestimmen-de SET von der Ultraschallbehandlung abhängt, erhöht eine effizientere Bestrahlung die Konzentration der Radikal-ionen und beschleunigt deren Addition an die Carbonylgruppe mit *anti*-Orientierung zum austretenden Bromidion. Die Konfi-urationsumkehr erfolgt mit 24 % ee und in hoher Ausbeute, wogegen konventionelle Bedingungen in einer langsameren Reaktion ein Produkt mit sehr geringer Enantiomerenanrei-cherung ergaben (Schema 3, oben).



Schema 3. Stereoselektive Transformationen, die durch Ultraschallbehandlung auf aktivierten Metallen ausgelöst werden.

Ein herausragendes Ergebnis wurde auch bei der Cyclisierung von 9-Iodtabersonin zum Alkaloid Vindolinin erzielt, die beide das Kerngerüst terpenoider Indolalkaloide aufweisen. Der stereochemische Verlauf wird weitgehend von der Ultraschallenergie bestimmt. Durch Ultraschallbehandlung mit einer Hochenergiesonde wurden vier Diastereomere erzeugt, durch Verringerung der Leistungsintensität nur noch zwei. Ein einziges Stereoisomer wurde schließlich mithilfe geringerer Leistung in einem Ultraschallbad erhalten, allerdings in moderater Ausbeute (Schema 3, unten).^[13] Bestrahlung bei niedriger Energie treibt wahrscheinlich den Prozess auf der Metallooberfläche an, wo die erhöhte Stereoselektivität durch die geringere Zahl an Freiheitsgraden der adsorbierten Spezies bewirkt wird. Eine höhere Energie begünstigt die Desorption, und in der Lösung findet dann eine zufällige Auswahl statt.

Anders als Reaktionen auf Oberflächen oder in kristallinen Schlämmen zeigen homogene Reaktionen gewöhnlich keine merkliche stereoselektive Bevorzugung als Folge einer Ultraschallbehandlung, was darauf zurückzuführen ist, dass Scherkräfte und Schockwellen das Molekül zufällig beeinflussen. Daher ist die Verwendung von Polymeren geeigneter Länge und Molekulargewichtsverteilung eine vielversprechende Idee; die Polymere wirken als molekulare Pinzetten, die mechanische, durch Ultraschall induzierte Kräfte übertragen und verstärken, um so Substrate z.B. zu schneiden oder zu kneten.

Die polymerbasierte, ultraschallinduzierte Rekonfiguration nach Bielawski et al. ist eine innovative Methode zur gegenseitigen Umwandlung von Enantiomeren, die die hohen Energiebarrieren konfigurationsstabilier Stereoisomere überwindet. Bei Verwendung der chemoselektiven Aktivierung zum Ausbalancieren des Verhältnisses zwischen Isomerisie-

rungrung und Polymerkettenspaltung dürften weitere Anwendungen für asymmetrische Reaktionen zu erwarten sein.

Eingegangen am 7. März 2010
Online veröffentlicht am 20. Juli 2010

- [1] a) M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948; b) G. Kaupp, *Making Crystals by Design* (Hrsg.: D. Braga, F. Greponi), Wiley-VCH, **2007**, pp. 87–148.
- [2] M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5755–5798, zit. Lit.
- [3] Eine klare Unterscheidung zwischen der Mechanochemie und der Mechanophysik und ihrer irreführenden Verknüpfung mit Festkörperreaktionen fehlt, was allerdings eher ein semantisches Problem sein mag; siehe hierzu folgenden, aufschlussreichen Artikel: G. Kaupp, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 388–403.
- [4] K. M. Wiggins, T. W. Hudnall, Q. Shen, M. J. Kryger, J. S. Moore, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3256–3257.
- [5] Wenngleich für Atropisomere die *R/S*-Nomenklatur verwendet werden kann, haben diese Verbindungen keine Chiralitätszentren; ihre axiale Chiralität wird am besten mit den *M*- und *P*-Deskriptoren (oder alternativ *aR*, *aS*) beschrieben; siehe: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 1119–1121, 1200.
- [6] Damit eine Konfigurationsumkehr stattfinden kann, sollten die Isomerisierungsbarrieren nicht mehr als 23–24 kcal mol⁻¹ betragen; siehe: M. Ōki, *The Chemistry of Rotational Isomers*, Springer, Berlin, **1993**, Kapitel 1.
- [7] Beispiele zur Mechanotransduktion physikalischer Kräfte auf chemische Systeme: a) J. M. J. Paulusse, R. P. Sijbesma, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4560–4562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4460–4462; b) K. L. Berkowski, S. L. Potisek, C. R. Hickenboth, J. S. Moore, *Macromolecules* **2005**, *38*, 8975–8978; c) O. Azzaroni, B. Trappmann, P. van Rijn, F. Zhou, B. Kong, W. T. S. Huck, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7600–7603; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7440–7443; d) S. S. Sheiko, F. C. Sun, A. Randal, D. Shirvanyants, M. Rubinstein, H.-I. Lee, K. Matyjaszewski, *Nature* **2006**, *440*, 191–194; e) S. Karthikeyan, S. L. Potisek, A. Piermattei, R. P. Sijbesma, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14968–14969; f) J. M. Lenhardt, A. L. Black, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10818–10819; g) D. A. Davis, A. Hamilton, J. Yang, L. D. Cremar, D. Van Gough, S. L. Potisek, M. T. Ong, P. V. Braun, T. J. Martínez, S. R. White, J. S. Moore, N. R. Sottos, *Nature* **2009**, *459*, 68–72; h) M. J. Kryger, M. T. Ong, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, T. J. Martinez, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4558–4559.
- [8] A. M. Basedow, K. H. Ebert, *Adv. Polym. Sci.* **1977**, *22*, 83–148.
- [9] A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 133–137.
- [10] a) C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, *446*, 423–427; ausführlicher Kommentar: b) G. Cravotto, P. Cintas, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5573–5575; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5476–5478.
- [11] Überblick: J.-L. Luche, P. Cintas, *Advances in Sonochemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: T. J. Mason), JAI, London, **1999**, S. 147–174, zit. Lit.
- [12] J. C. de Souza-Barboza, J.-L. Luche, P. Cintas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2013–2016.
- [13] G. Hugel, D. Cartier, J. Levy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4513–4516.
- [14] T. Friščić, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, W. Jones, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 418–426.