

50 Jahre Spezifikation der molekularen Chiralität durch Cahn, Ingold und Prelog

Günter Helmchen*



Günter Helmchen
Organisch-Chemisches
Institut,
Universität Heidelberg

Im Jahr 1964 war ich auf der Suche nach einem Platz für meine Doktorarbeit. Damals arbeitete ich an der Technischen Hochschule Hannover in der Arbeitsgruppe von Walter Theilacker an meiner Diplomarbeit. Meine Aufgabe war es, das erste langlebige Dialkylaryl methyl-Radikal herzustellen, was mir nicht gelang. Mein Nachbar Horst Böhm, ein Doktorand, war erfolgreicher. Ihm gelang die Bestimmung der sehr niedrigen Rotationsbarriere von 2,2'-Dimethylbiphenyl, auch heute noch ein schwieriges Unterfangen, dank bemerkenswert intelligenter Experimente durch Polarimetrie bei unter -30°C : $E_A = (15.1 \pm 0.4) \text{ kcal mol}^{-1}$. Horst schöpfte Inspiration aus Eliels *Stereochemistry of Carbon Compounds* von 1962, das meistens auf seinem Tisch lag und oft konsultiert wurde. Seine Begeisterung war ansteckend, und ich begann, in diesem Buch zu schmökern. Es enthielt viele Literaturverweise und ein Namensregister. Vier Autoren besaßen vier Zeilen im Register: Eliel, Allinger, Djerassi und Prelog. Horst erzählte mir, dass Prelog als Papst der Stereochemie gelte und dass die ETH Zürich eine der besten Universitäten sei. Ich bewarb mich, wurde angenommen und konnte meine Doktorarbeit 1965 beginnen.

Mein neues Zuhause war Labor D110, das Prelogs Büro nächstgelegene Labor. Meine neuen Laborkollegen waren die Habilitanden Hans-Herrmann Westen und Hans Gerlach, etwas später der Doktorand Georges Haas. Ich traf ein

Labor an, das teilweise mit Papier bedeckt war – mit Versionen des Manuskripts der Publikation, die im April 1966 erscheinen sollte. Professor Prelog, Pg bei den Mitarbeitern und mit Vlado von amerikanischen Postdoktoranden angesprochen, typisch in wehendem weißem Laborkittel in Eile, kam oft für letzte Änderungen, die von Diskussionen und Anekdoten begleitet wurden, die er zu erzählen liebte.

Der Anfang – London 1951

Ich erfuhr, dass das System durch Robert S. Cahn (London), den Herausgeber des *Journal of the Chemical Society*, initiiert worden war, um eine zunehmende Zahl an Strukturen zu bewältigen, deren Konfigurationen nicht adäquat mittels der D,L-Konvention von Fischer und Rosanoff beschrieben werden konnten. Er wandte sich um Rat an Christopher K. Ingold vom University College London, und Ingold, ein intellektueller Gigant, erfand die Grundlage, 1951 von Cahn und Ingold publiziert,^[1] des späteren CIP-Systems. Allerdings behielten sie die Deskriptoren D und L bei. Prelog kam nicht nur wegen seiner vielfältigen Untersuchungen zu stereochemischen Fragestellungen hinzu, sondern auch, weil er seinem Lehrer Emil Votoček (Prag) in den 1950er Jahren als Mitglied der IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry folgte. Die Zusammenarbeit begann 1954 auf einer Konferenz in der Umgebung von Manchester, die mit einem Tanzabend endete. Prelog entdeckte unter den wenigen Nichttänzern Ingold und Cahn, den er durch die IUPAC-Kommission kannte. Eine lebhafte Diskussion, inklusive Kritik am neuen Sys-

tem, endete mit der Einladung an Prelog mitzumachen.

Das R,S-System – 1956

Das Resultat erschien nur zwei Jahre später in der Zeitschrift *Experientia*.^[2] In der Zwischenzeit hatte Bijvoet (1951) erstmals die absolute Konfiguration einer organischen Verbindung bestimmt. Ferner wurden mehrere neue Beschreibungselemente eingeführt, z.B. pseudo-asymmetrische Einheiten, die Chiralitätsachse und die Chiralitätsebene. All dies erforderte eine grundsätzliche Abgrenzung vom Fischer-System, die durch Einführung der Deskriptoren R und S deutlich gemacht wurde. Die Akzeptanz des R,S-Systems, wie es vor 1966 in der Fachwelt genannt wurde, war keineswegs selbstverständlich, da auch andere Wissenschaftler Regeln für denselben Zweck entwickelten. In dieser Situation war die Mitgliedschaft in der erwähnten IUPAC-Kommission von großer Bedeutung, weil zu deren Mitgliedern Herausgeber von wichtigen Zeitschriften und Handbüchern zählten, z.B. Cahn und Friedrich Richter, der Herausgeber des „Beilstein“. Die Beilstein-Redaktion übernahm das R,S-System und wandte es auf zahlreiche Verbindungen an. Dabei stieß sie immer wieder auf Schwierigkeiten, die regelmäßig mit Prelog diskutiert wurden, welcher die Erfahrungen an Cahn und Ingold weitergab. All dies führte schließlich zu einem neuen Manuskript, zu dem auch Hans-Herrmann Westen sehr erheblich beigetragen hat.

[*] Prof. Dr. G. Helmchen
Organisch-Chemisches Institut
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270
69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: g.helmchen@oci.uni-heidelberg.de

Das CIP-System – 1966

Die Publikation „Spezifikation der molekularen Chiralität“^[3] in der *Angewandten Chemie* war ein sofortiger und anhaltender Erfolg. Der Titel sollte die Fachsprache des Chemikers ändern, indem er ihn mit dem Ausdruck Chiralität bekannt machte. Dieser Begriff war von Lord Kelvin im 19. Jahrhundert geprägt worden und wurde von Kurt Mislow „entdeckt“. Als früherer Gastprofessor an der ETH und Freund überließ er es großmütig Prelog, ihn der chemischen Fachwelt zu enthüllen.

Die Veröffentlichung war eine umfassende Darstellung des Systems mit zahlreichen Beispielen und detaillierten Erläuterungen von problematischen Spezifikationen, von denen viele durch die Beilstein-Experten wie auch von Chemikern aus aller Welt vorgebracht worden waren. Die meisten Beispiele betrafen Moleküle mit Chiralitätszentren mit vier Liganden. Die Ausdehnung auf Koordinationsverbindungen mit bis zu sechs Liganden, hauptsächlich oktaedrische Komplexe, erweiterte den Anwendungsbereich erheblich. Ferner wurde das System auf Konformationen und helicale Stereomodelle ausgeweitet, die mit den neuen Deskriptoren *M* (minus) und *P* (plus) spezifiziert wurden. Es wurde deutlich gemacht, dass Verbindungen mit einer Chiralitätsachse, z.B. Biaryle, sowohl mit einem Modell auf der Basis eines elongierten Tetraeders, Deskriptoren *aR* und *aS*, als auch mittels eines Konformationsansatzes, Deskriptoren *M* und *P*, behandelt werden können. Ein ähnlicher Ansatz war für die Chiralitätsebene bereits etabliert. Es war ein unglücklicher Zufall, dass im Fall der Achse *aR* mit *M* äquivalent ist. Dies ist vielen Nutzern unbekannt und hat zahlreiche falsche Spezifikationen verursacht.

Revision des CIP-Systems – Entwicklungen nach 1966

Die Veröffentlichung von 1966 fiel mit wichtigen anderen Entwicklungen zu-

sammen. So wurde das Konzept Stereotopizität („Prochiralität“) von Mislow, Hanson und anderen im Zeitraum 1965–1967 eingeführt. Die Entwicklung von Computerprogrammen für die Syntheseplanung rief Mathematiker auf den Plan, welche die CIP-Regeln nicht ausreichend präzise fanden. Insbesondere bereiteten cyclische Verbindungen manchmal erhebliche Probleme. Durch die Kritik herausgefordert, entwickelte Prelog großes Interesse an den Grundlagen der Geometrie, die er aus Büchern von großen Mathematikern des 19. Jahrhunderts, insbesondere Felix Klein und A. F. Möbius, entnahm, und er suchte den Kontakt zu Mathematikern und Physikern. So wurde der theoretische Physiker Ernst Ruch häufig an die ETH eingeladen.

Die wichtigsten Resultate aus der Zeit nach 1966 wurden in drei Publikationen niedergelegt. Im Jahr 1972 erschien „Pseudoasymmetrie in der organischen Chemie“.^[4] Darin wurde die zweidimensionale Stereochemie eingeführt und Stereotopizität mit der CIP-Spezifikation kombiniert. Pseudoasymmetrische Stereoisomere sind selten, doch ihre Beschreibung markiert einen Konflikt zwischen den Gesichtspunkten Symmetrie und Ligandenpermutation. Einige unserer Vorschläge waren etwas kühn und veranlassten Kurt Mislow zur Kritik. Dieser publizierte später eine berühmte Analyse der Probleme.^[5]

Es brauchte zehn Jahre, um unser, wie wir es nannten, Opus magnum fertigzustellen.^[6] Darin wurde die geometrische Basis des CIP-Systems geklärt. Diese Arbeit wiederbelebte den weithin unbekannten Begriff stereogene Einheit, der sofort von der Fachwelt akzeptiert wurde. Das wichtigste Resultat war aber, dass die Spezifikation von cyclischen Stereomodellen durch ein widerspruchsfreies Procedere zur Umwandlung von cyclischen in acyclische Liganden über einen hierarchischen Baumgraphen möglich wurde; die Mathematiker konnten das CIP-System nun kodifizieren.

In den späten 1970er Jahren verursachte die „acyclische Stereokontrolle“ große Schwierigkeiten in der stereochemischen Beschreibung. Dieter Seebach ergriff die Initiative zur Anwendung der revidierten CIP-Beschreibung.^[7] Später wuchs die Stereochemie in viele Richtungen. So sind Fullerene oft chiral, und ihre Beschreibung mithilfe des CIP-Systems ist möglich. Im Bereich der topologischen Stereoisomerie und vielfach der Koordinationschemie dürften die Grenzen des CIP-Systems erreicht werden.

Nach dem Wert und der Zukunft des CIP-Systems gefragt, hätte Prelog vielleicht mit einer Anekdote wie dieser geantwortet:^[8] Es begab sich, dass er Sir Robert Robinson auf dem Zürcher Flughafen traf. Robinson: „Hello, Katchalsky. What are you doing here in Zürich?“ Prelog: „Sir Robert, I am only Prelog, and I live here“. Robinson: „You know, Prelog, your and Ingold's configurational notation is all wrong.“ Prelog: „Sir Robert, it can't be wrong. It is just a convention. You either accept it or not.“ Robinson: „Well then, if it is not wrong, it is absolutely unnecessary.“

Zitierweise:

- Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, *55*, 6798–6799
Angew. Chem. **2016**, *128*, 6910–6911

-
- [1] R. S. Cahn, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1951**, 612.
[2] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* **1956**, *12*, 81.
[3] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385; *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413.
[4] V. Prelog, G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2581.
[5] K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319.
[6] V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614.
[7] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696.
[8] V. Prelog, *My 132 Semesters of Chemistry Studies*, American Chemical Society, Washington DC, **1991**.