

Bild und Spiegelbild aus elektrochemischer Sicht

Von Susanne Pleus und Carl H. Hamann

Es gibt Moleküle, welche trotz gleicher chemischer Struktur nicht ganz identisch sind. Dies ist gegeben, wenn die Moleküle aus den Atomen wie Bild und Spiegelbild aufgebaut sind. Bild und Spiegelbild entstehen dabei in üblichen chemischen Synthesen als 1:1-Gemisch, können jedoch unterschiedlich wirken. Im Falle des Thalidomid-Moleküls (Handelsname Contergan®) war z. B. die eine Spezies schlaffördernd wirksam, ihr Spiegelbild bewirkte hingegen Missbildungen bei Neugeborenen. Insbesondere (aber nicht nur) die pharmazeutische Chemie ist also an Methoden interessiert, mit denen Bild- und Spiegelbildmoleküle isoliert werden können - sei es durch Trennung des Gemisches oder durch Synthesen, in welchen eine der Spezies bevorzugt erzeugt wird. Wir berichten über eine neue elektrochemische Methode, mit der letzteres möglich ist. Werkzeug hierfür sind mit Polymeren beschichtete Elektroden.

There are molecules which, despite similar chemical structure, are not quite identical. This is given if the molecules are formed from the atoms like image and mirror-image. In this case, the image and its mirror-image usually form chemical syntheses as an 1 : 1-mixture, but they can work in different ways. In the case of the thalidomide-molecule (commercial name: Contergan®), e. g., a special species was effectively sleep-promoting, on the other hand, its mirror-image caused deformities with newborns. Especially (but not only), the Pharmaceutical Industry is interested in methods for isolating image- and mirror-image-molecules. This is possible by a new electrochemical method we are reporting on. Therefore, as instrument we use electrodes coated with polymers.



Einander zu- oder abgewandt:
asymmetrische Kuriosa in der Natur.

Bild und Spiegelbild lassen sich nicht zur Deckung bringen, gleich wie man sie drehen und wenden mag. Sie sind total asymmetrisch. Oder wissenschaftlich: Es existieren weder Symmetrieebenen noch -achsen. Totale Asymmetrie findet man im Übrigen überall, auch ohne einen Spiegel zu bemühen. Man braucht sich nur die eigenen beiden Hände anzuschauen - und erkennt, dass Asymmetrie große Vorteile bietet. Wie wollte man mit zwei Händen, bei denen die eine Handinnenfläche nach außen zeigte, wohl jemanden umarmen oder auch nur eine Schaufel anfassen. Eher Kuriosa aus der belebten Natur sind rechts- und linksdrehende Schneckenhäuser (Rechts-/Links-Verhältnis 20.000:1) oder Ringelschwänzchen (kommen gleich häufig vor). Diese und andere Beobachtungen veranlassten Louis Pasteur um ca. 1850 zu dem Ausspruch: „L'universe est dissymétrique“. Der wissenschaftliche Name dafür ist *Chiralität*, aus dem Griechischen für „Händigkeit“.

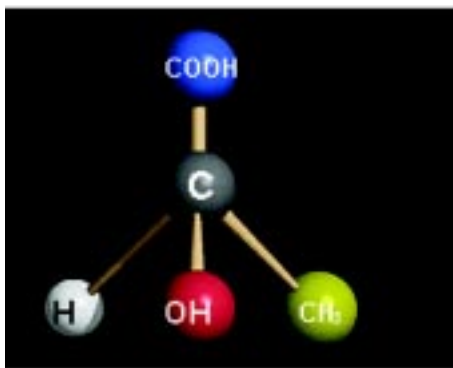
Chiralität finden wir auch auf molekularer Ebene. Ein Beispiel ist das Milchsäuremolekül. Es ist tetraedrisch aufgebaut. Im Zentrum ist ein Kohlenstoffatom angeordnet. Nach oben ist eine Carboxylgruppe (COOH) gebunden, nach rechts hinten eine Methylgruppe (CH₃), nach links hinten ein Wasserstoffatom (H) und nach vorne eine Hydroxylgruppe (OH). Oder das Was-

serstoffatom liegt rechts hinten und die CH₃-Gruppe links hinten. Man kann wieder drehen und wenden, wie man will ... (s. Abb. S. 19).

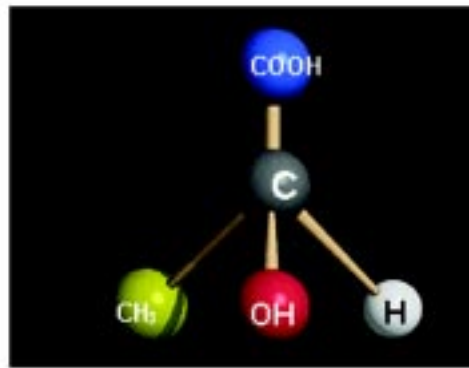
Beide Spezies bestehen aus gleichen Bausteinen, Bindungslängen und -winkel zwischen den Bausteinen sind identisch. Dies bedeutet auch gleiche Bindungsenergien zwischen den Bausteinen und damit den gleichen energetischen Zustand der beiden sog. *Enantiomere*, die damit auch identische physikalische Eigenschaften besitzen.

Die rechte und die linke Hand

Trotzdem können sie unterschiedlich chemisch reagieren. Für ein einfaches Verständnis stellen wir uns zwei Menschen vor, welche sich gegenüberstehen. Der eine streckt seine rechte, der andere seine linke Hand (oder umgekehrt) mit nach vorne zeigender Handfläche vor. So können sich die Spitzen aller vier Finger und die des Daumens berühren und im übertragenen Sinne miteinander reagieren. Für den Fall zweier ausgestreckter rechter (oder linker) Hände gilt dies nur für die vier Finger, die Reaktion ist eine andere. Werten wir nur eine Reaktion mit fünf Berührungspunkten als vollständig, so unterbleibt sie im zweiten Fall. In Verallgemeinerung: Befinden sich enantiomere Moleküle selbst in chiraler Umgebung, so können sie unterschiedlich reagieren, bis hin zur Reaktion von nur einem



„R“



„S“

Die beiden Enantiomere der Milchsäure.

Enantiomer. Das „Hände-Sinnbild“ greift im übrigen auch dann noch, wenn man nur Daumen und zwei Finger besäße. Insoweit wurde für den aufgezeigten Effekt für den molekularen Bereich der Begriff „Drei-Punkte-Regel“ geprägt.

Damit ist es zwingend erforderlich, zunächst für eine Unterscheidung und unterschiedliche Benennung der Enantiomere ein möglichst einfaches Verfahren zu finden. Dies gelang bereits 1848. Es basiert auf der Tatsache, dass eine asymmetrische Spezies die Polarisationssebene von passierendem Licht zu drehen vermag. Eines der reinen Enantiomere dreht die Ebene um den absoluten Winkel α_0 nach links, das andere um den gleichen Winkel nach rechts. Liegt eine 1:1-Mischung vor (das sog. *Racemat*), so erfolgt keine Drehung. Liegt eines der Enantiomere im Überschuss vor, so erhält man einen Drehwinkel α mit $\alpha_0 > \alpha > 0$. Das Verhältnis α/α_0 wird als optische Reinheit bezeichnet, Symbol o.p. („optical purity“). Die linksdrehende Spezies erhält die Zusatzbezeichnung S (von *sinister*, lat. für links), die rechtsdrehende R (von *rectus*, lat. für rechts). - Jeder kennt ihn, den Joghurt mit der rechtsdrehenden Milchsäure.). Entsprechende Experimente werden zumeist mit den gelösten Spezies ausgeführt. Auf die Erläuterung von mit dem genauen Molekülbau verbundenen Feinheiten der wissenschaftlichen Bezeichnungen müssen wir verzichten. Was würde es dem Leser schon helfen, wenn man ihm den Begriff der Diastereoisomerie oder der Prochiralität erklärte? (Tatsächlich haben die Autoren nur eine Stelle gesucht, diese Begriffe zu nennen, um zu verhindern, dass Fachkollegen anschließend behaupten, sie könnten sie nicht.) Lehrbücher der organischen Chemie benötigen für eine systematische Darstellung viele Seiten.

Der Fall Contergan

Viele Naturstoffe sind chirale Verbindungen, die nur in Form eines der Enantiomere auftreten und als solches von Orga-

nismen für bestimmte Aufgaben herangezogen werden. So werden Proteine mit Ausnahme des Cysteins nur aus linksdrehenden Aminosäuren aufgebaut, die DNS - Träger der genetischen Information - besteht ebenfalls aus chiralen Bausteinen.

Jeder Organismus stellt also eine chirale Umgebung dar. Da sich Enantiomere in einer solchen Umgebung wie zwei unterschiedliche Moleküle verhalten, ist es verständlich, dass die biologische Aktivität von Enantiomeren unterschiedlich ist. Drastisch zeigte sich dieses Phänomen Ende der 60er Jahre bei dem Wirkstoff Thalidomid. Das (R)-Enantiomer war schlaffördernd, das (S)-Enantiomer war unerkannt - fruchtschädigend. Beide lagen in einem Arzneimittel mit dem Handelsnamen „Contergan“ als Racemat vor. Allerdings muss angemerkt werden, dass die Gabe reinen (R)-Thalidomids in diesem Fall ebenfalls in die Katastrophe geführt hätte: Unter physiologischen Bedingungen wandelt sich (R)-Thalidomid in das Racemat um.

Aufgabe der Chemie muss es daher sein, die Entwicklung neuer Synthesestrategien zur Herstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe wie Arzneimittel, Insektizide, Duftstoffe und Geschmacksstoffe voranzutreiben. Viele Buchseiten würden zur systematischen Darstellung solcher Strategien benötigt. Wir beschränken uns auf diejenigen Aspekte, wie sie für das Verständnis unserer neuen Methode erforderlich sind. Synthesen von chiralen Molekülen, die von Vorstufen ausgehen, führen bei Abwesenheit von Hilfsstoffen chiralen Aufbaus (chirale Auxiliare, von *auxilium*, lat. für Hilfe) immer zum Racemat. Läuft die Synthese jedoch in chiraler Umgebung ab, so kann durch spezifische Wechselwirkungen mit Teilchen dieser Umgebung eine sog. „chirale Induktion“ einsetzen. Die Auxiliare wirken dann als ein Katalysator für das Entstehen z. B. des (R)-Enantiomers, das Entstehen des (S)-Enantiomers wird hingegen nicht katalysiert. Die (R)-Form entsteht

dann im Überschuss, im Idealfall allein („enantiomerenreine Spezies“).

Wir können damit folgende Strategien unterscheiden:

- Ein Racemat wird synthetisiert und anschließend in seine Komponenten aufgespalten (das ist allerdings leichter gesagt als getan). Der Nachteil: 50 Prozent des eingesetzten Synthesematerials ist verloren. Trotzdem ist das Verfahren verbreitet.
- Die Synthese geht von preiswerten, enantiomerenreinen Naturstoffen aus (etwa Aminosäuren, Zucker, Terpene, Alkaloide). Für komplexe Moleküle, z. B. Pharmazeutika, ist diese so genannte „Ex chiral-pool-Synthese“ verbreitet. Allerdings ist oft nur ein Enantiomer eines gewünschten Bausteins in der Natur (im Pool) vorhanden, so dass nicht jedes Zielprodukt erreichbar ist.
- Die „asymmetrische Synthese“ benutzt passende chirale Auxiliare, die z. B. auch aus dem Pool stammen können. Dies bedeutet im Idealfall die hundertprozentige Ausnutzung des Synthese-Ausgangsmaterials. Kommen wir nun zu unserem eigenen Meßtier, der Elektrochemie. Hier wird über eine negativ oder positiv geschaltete Elektrode ein Elektron auf das Substrat übertragen oder von ihm abgezogen. Seltener werden zwei Elektronen, ganz selten drei Elektronen ausgetauscht. Zerfalls- oder Anlagerungsreaktionen schließen sich an. Da Elektronen keinesfalls eine chirale Spezies darstellen, gibt es keinen Unterschied zum zuvor geschilderten chemischen Fall: Man kann für enantioselektive Ergebnisse ein Racemat synthetisieren und trennen, vom chiral pool ausgehen oder chirale Auxiliare benutzen.

Dotierte und nichtdotierte Zustände

Als chirale Auxiliare in elektrochemischen Synthesen wurden bisher mit eher mäßigem Erfolg in Elektrolyten gelöste chirale Spezies benutzt. Zentrale Idee der anschließend dokumentierten Arbeiten ist die Verwendung eines auf der Elektrode als Film fixierten chiralen Auxiliars für enantio-

selektive Synthesen. Dies bietet den Vorteil einer sehr viel höheren räumlichen Dichte des Auxiliars als es etwa bei gelösten Spezies möglich wäre.

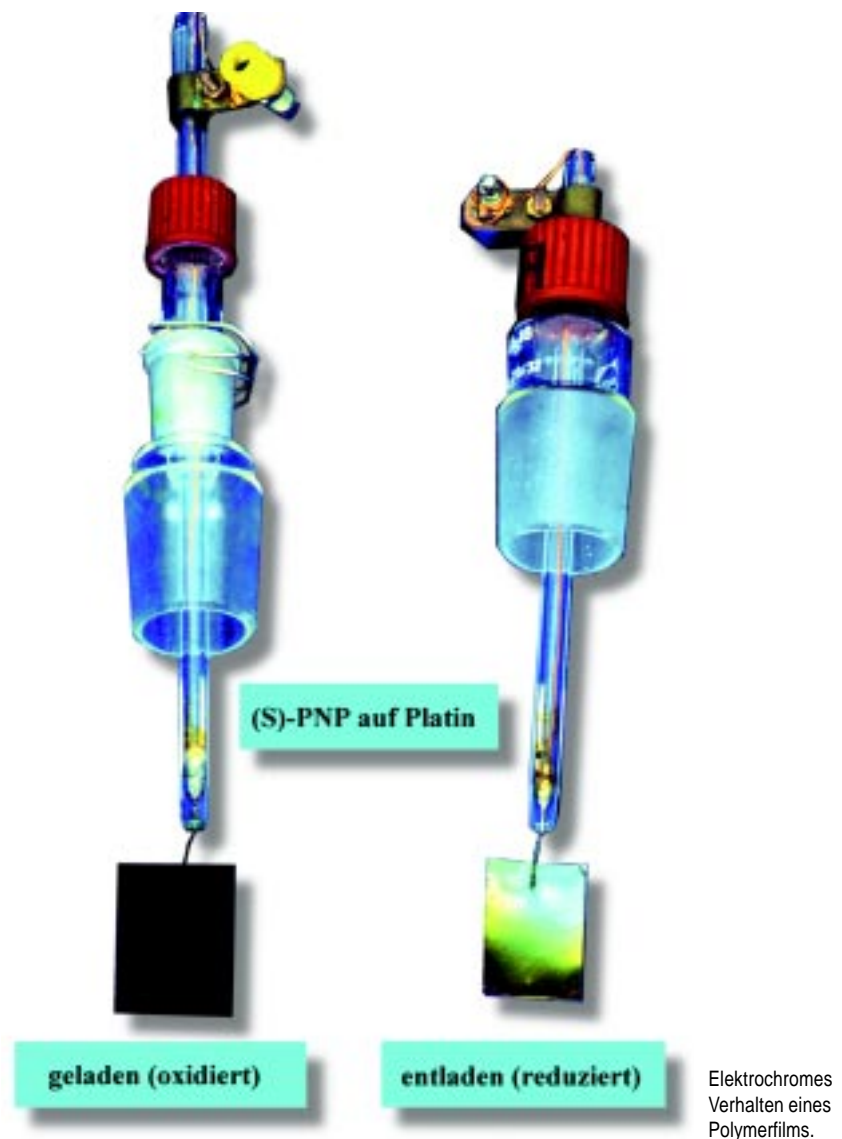
Für den Fall beschichteter Elektroden ist von der Beschichtung gute Haftung auf der Metallunterlage, ausreichende mechanische Beständigkeit und leichte Reproduzierbarkeit von Filmdichte und -dicke zu fordern. Ein guter Ansatz dafür ist das Aufbringen eines Polymerfilms.

Tatsächlich kann man Polymerfilme sehr gut auf Elektrodenmetallen aufwachsen lassen. Hierzu wird das Elektrodenmetall in eine Lösung des zugehörigen Monomers (der Einzelbausteine) getaucht und ausreichend positiv geschaltet. Dadurch werden von den an der Elektrodenoberfläche befindlichen Monomermolekülen Elektronen abgezogen, d. h. Radikalkationen gebildet. Diese können sich miteinander verbinden, und so weiter und so fort. Das Wachstum des entstehenden Polymerfilms kann in einfacher Weise über den Stromfluss verfolgt und gesteuert werden.

Etwa Pyrrol, Indol oder auch Anilin sind als Monomere für eine solche „Elektropolymerisation“ gut geeignet. Die Polymerisationsmechanismen sowie die Eigenschaften des Polypyrrols, Polyindols bzw. Polyanilins wurden von uns in früheren Publikationen dokumentiert, die Rolle der früheren Mitarbeiter Rudolf Holze (jetzt Universitätsprofessor in Chemnitz) und Fatih Köleli (jetzt Professor in Mersin/Türkei) sei dabei hervorgehoben. In allen drei Fällen stellte sich heraus, dass aus dem Polymer weitere negative Ladungen abziehbar sind, wenn man die beschichtete Elektrode in monomerfreier Lösung studiert. Die Polymerkette trägt dann positive Ladungen, zur Kompensation wandern Leitsalzanionen (Leitsalzanionen und -kationen stellen die erforderliche Lösungsleitfähigkeit her) in das Polymer ein.

Weiterer Fakt ist, dass das geladene Polypyrrol elektronische Leitfähigkeit aufweist (gilt auch für geladenes Polyindol und -anilin). Dieser Zustand wird daher in (nicht ganz glücklicher) Analogie zur Halbleiterphysik auch als „dotiert“ bezeichnet. Im „nichtdotierten“ Zustand sind die Materialien wie übliche Polymere nichtleitend. Durch Lade-Entladevorgänge kann man ohne weiteres zwischen beiden Zuständen hin- und herschalten.

Um als chirales Auxiliar wirksam zu sein, müssen dem Polypyrrolfilm noch chirale Eigenschaften verliehen werden, d.h. er muss aus chiralen Monomeren zusammengesetzt sein. Zu chiralen Monomeren gelangten wir, indem wir Pyrrol mit einer chiralen Substanz verknüpften. Hierfür haben wir u.a. (S)- und (R)-Milchsäureethylester benutzt. Diese beiden Monomere verhalten sich wiederum



wie Bild und Spiegelbild und lassen sich ohne weiteres zu Poly-S(-)-2-hydroxy-N-(2-pyrrol-1-yl-ethyl)propionamid ((S)-PNP) bzw. (R)-PNP als Film auf der Elektrode elektro-polymerisieren. Die entstehenden Filme lassen sich positiv aufladen und zeigen dann Leitfähigkeit und außerdem einen Farbwechsel (sog. Elektrochromie, s. Abb. oben). Nur nebenbei: Die beiden Spezies waren bisher nicht literaturbekannt. Die Synthesen verlaufen, ausgehend von preiswerten Bausteinen, über drei Stufen.

Bild und Spiegelbild elektrochemisch gemessen

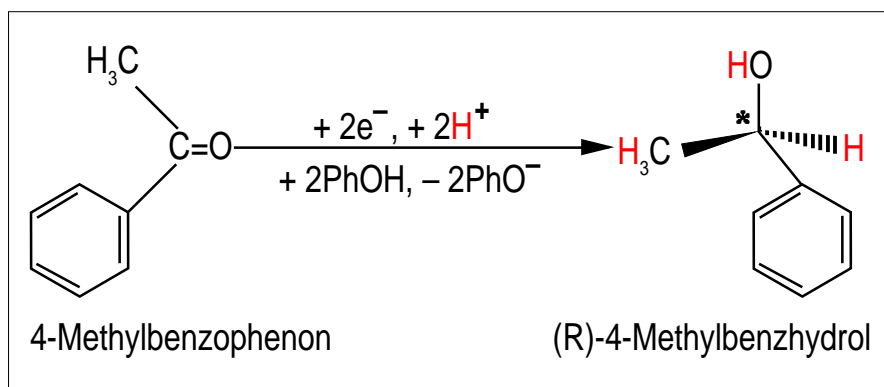
Ein Enantiomer wird erkannt, wenn es mit einer Sonde entweder stärker oder schwächer wechselwirkt als sein Spiegelbild. Wie zuvor berichtet, wandern in einem elektrochemischen System Anionen in ein

sich positiv aufladendes Polymer zwecks Ladungskompensation ein. Sind Polymer wie Anionen chiral, so wird - im Sinne der Drei-Punkte-Regel - diese Einwanderung entweder verstärkt oder geschwächt. Dies entspricht einer Erhöhung oder Erniedrigung des fließenden Ladestroms.

Für eine Verifizierung haben wir die Ladeströme im Falle von (S)- und (R)-PNP bei Anwesenheit der (S)- und (R)-Konfiguration des chiralen Camphersulfonsäure-Anions ((S)-CSA und (R)-CSA) bestimmt. Selbstverständlich waren Elektrodengröße (1 cm²), Beschichtungsdicke (3 µm) und angelegtes Elektrodenpotenzial (+ 600 mV, gemessen gegen eine Ag/AgNO₃-Bezugselektrode) bei den Messungen identisch. Die Ergebnisse sind eindeutig:

Kombination (R)-PNP/(R)-CSA : 15 µA
 Kombination (R)-PNP/(S)-CSA : 70 µA
 Kombination (S)-PNP/(S)-CSA : 25 µA

ANZEIGE



Elektroreduktion von 4-Methylbenzophenon zu 4-Methylbenzhydrol. Es werden von der Elektrode zwei Elektronen (e^-) auf das Substrat übertragen. Anschließend erfolgt die Anlagerung von zwei Protonen (H^+). Sie werden von zugesetztem Phenol (PhOH) geliefert, Phenolat (PhO^-) bleibt zurück. Zur Erkennung des Nichtvorhandenseins einer Symmetrieebene ist zu beachten, dass ein langgestrecktes Dreieck eine nach vorne, ein gestricheltes Dreieck eine nach hinten zeigende Bindung bedeutet (jeweils bezogen auf die Zeichenebene). Der Stern kennzeichnet ein „Chiralitätszentrum“.

Kombination (S)-PNP/(R)-CSA : 40 μA
Tatsächlich vermag also eine elektrochemische Messung Bild und Spiegelbild zu unterscheiden. Die fachliche Bezeichnung hierfür lautet „positiver recognition effect“.

Enantioselektive Synthesen

Für den Nachweis, dass Elektrodenbeschichtungen mit (S)-PNP wie (R)-PNP als ein chirales Auxiliar wirksam sind, haben wir die Elektroreduktion von achiralem 4-Methylbenzophenon als Beispielreaktion gewählt. Dabei werden zwei Elektronen übertragen und anschließend zwei Protonen angelagert, d. h. es bildet sich der chirale Alkohol 4-Methylbenzhydrol.

Für die Elektronenübertragung muss die Elektrode natürlich negativ geschaltet werden, d. h. das Polymer befindet sich nunmehr im undotierten, nichtleitenden Zustand. Die Synthese kann dann nicht auf der Polymeroberfläche stattfinden. Vielmehr wandert das Substrat durch Poren im dünnen Überzug zum Elektrodengrundmetall (hier Platin), wo Elektronenübergang und Protonenanlagerung unter dem Einfluss des benachbarten Auxiliars stattfinden (chirale Induktion).

Entsprechende Experimente haben wir mit in DMF (ein organisches Lösemittel) gelöstem 4-Methylbenzophenon unter Zusatz von Phenol ausgeführt. Die erforderliche Lösungsleitfähigkeit wurde durch Zugabe von Lithiumbromid eingestellt, die Elektrode wurde mit - 2,2 Volt (wiederum gegen die $Ag/AgNO_3$ -Elektrode gemessen) polarisiert. Wir erhielten die folgenden Ergebnisse (Mittelwerte aus drei Versuchen):

- Eine Elektrodenbeschichtung mit (S)-PNP ergibt die Bildung des (R)-Alkohols in 13 Prozent optischer Reinheit.
- Die Beschichtung mit (R)-PNP ergibt (S)-Alkohol in 12 Prozent optischer Reinheit. Die Enantioselektivität der elektrochemischen Synthese an polymerbeschichteten Elektroden ist also gegeben, wenngleich noch verbesserungsfähig. Hierfür gibt es eine Reihe von Möglichkeiten.

Zunächst sind (S)-PNP bzw. (R)-PNP ja nicht die einzigen Vertreter chiraler Polymere. Man kann die Struktur der Seitenkette ändern, man kann ihre Position am Pyrrolnucleus ändern.

Weiterhin spielen Poren im Material bei der enantioselektiven Elektrosynthese an polymerbeschichteten Elektroden eine Rolle. Damit werden die Herstellungsbedingungen wichtig. Unterschiedliche Porositäten lassen sich z. B. durch Verwendung unterschiedlicher Leitsalze bei der Elektropolymerisation realisieren (die eben genannten Ergebnisse wurden mit in Anwesenheit von Lithiumperchlorat synthetisierten Filmen erzielt).

Schließlich gibt es nicht nur die von uns benutzte Beispielreaktion für einen elektrochemischen Prozess, welcher von achiralen Edukten zu chiralen Produkten führt.

Alle genannten Parameter wurden im Übrigen von uns bereits variiert. Es sei verraten, dass wir bereits optische Reinheiten von 50 Prozent erzielen konnten. Und: Alle erhaltenen Ergebnisse fügen sich nahtlos in die vorgestellten Überlegungen ein. (Originaldaten/Publikation: siehe <http://www.chemie.uni-oldenburg.de/pc/pleus>). Was wir noch nicht variiert haben: die Natur des Grundpolymers.

Ausblick

Die vorgestellte Arbeit befasst sich einmal mit der Herstellung dünner Polymerfilme, wobei die Filme in den elektronisch leitfähigen Zustand überführt werden können. Zum anderen geht es um die Funktion dieser Filme als chirales Auxiliar. Für einen Ausblick muss beides getrennt diskutiert werden.

Leitfähige Polymere haben in Form chemisch hergestellter und mit permanenter Leitfähigkeit ausgestatteten Materials längst den Weg in allgemeine Anwendungen gefunden. Zum Beispiel dient derartige Material als Zuschlag bei der Herstellung von Verpackungsfolien. Sie sind dann (begrenzt) leitfähig und daher antistatisch. Viel interessanter sind die Einsatzmöglichkeiten hin-

und herschaltbarer Überzüge. Da diese wie unser PNP in vielen Fällen Elektrochromie zeigen, sind großflächige Displays und selbstabdunkelnde Fenster in Reichweite. Am interessantesten dürfte die Möglichkeit sein, auf dieser Basis eine komplette „Plastikelektronik“ anstelle der gebräuchlichen Halbleiter zu benutzen. Stand der Entwicklung sind heute (2001) logische Schaltungen mit bis zu 1000 „Plastiktransistoren“. Für Fachleute: Die Taktfrequenz liegt leider erst im 10 kHz-Bereich. Auch von „Plastik LED's“, welche weißes Licht emittieren, wird bereits berichtet.

Was enantioselektive Synthesen mit Hilfe der vorgestellten Auxiliaren auf Polymerbasis angeht, so ist dieses Gebiet noch relativ neu. Aber es ist in der wissenschaftlichen Welt ein schnelles zunehmendes Interesse festzustellen. Dies weist eine zunehmende Zahl von Einladungen an die Hauptautorin dieses Beitrags aus.

Die Autoren



Dr. Susanne Pleus

Dr. Susanne Pleus studierte Chemie in Münster und Oldenburg. Sie promovierte 1994 im Arbeitskreis Angewandte Physikalische Chemie. Sie arbeitet dort jetzt als wissenschaftliche Assistentin an Elektroden, welche enantioselektive Elektrolysen ermöglichen sollen.



Prof. Dr. Carl H. Hamann

Prof. Dr. Carl H. Hamann studierte Mathematik, Physik, Biologie und Volkswirtschaft in Hamburg und in Bonn. Er wurde 1975 auf den seinerzeit neu eingerichteten Oldenburger Lehrstuhl für Angewandte Physikalische Chemie berufen. Sein Hauptinteresse gilt elektrolytischen Produktionsprozessen.