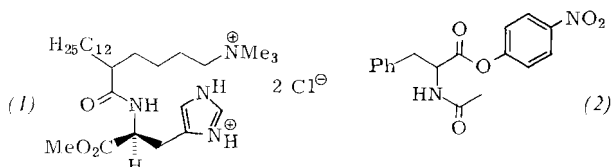


Selektive micellare Katalyse mit Histidinyl-Tensiden definierter absoluter Konfiguration^[**]

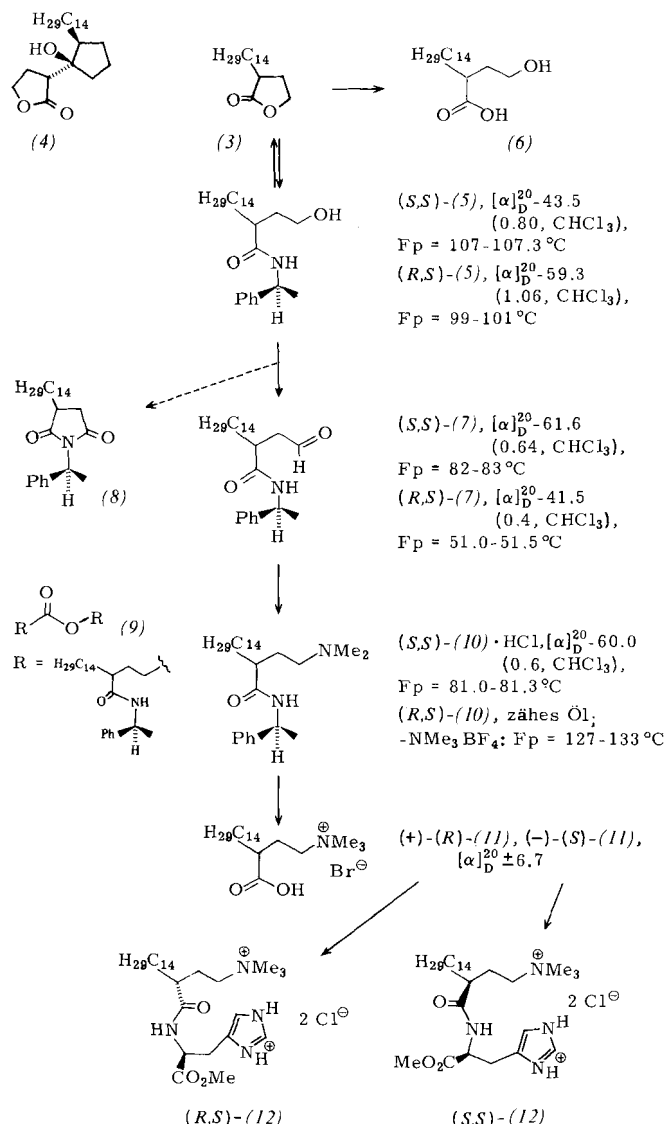
Von John M. Brown, Richard L. Elliott, Colin G. Griggs, Günter Helmchen und Günter Nill^[*]

Die Hydrolyse von Aminosäureestern wird durch asymmetrische Micellen des Histidinyl-Tensids (1) katalysiert^[1]; dabei reagiert z. B. (S)-konfigurierter N-Acetyl-phenylalanin-p-nitrophenylester (2) dreimal so schnell wie (R)-konfigurierter. Die absolute Konfiguration an C-5 von (1) wurde nicht bestimmt. Nachdem dann zunächst die Histidinyl-Gruppe variiert wurde^[2], haben wir nun beide Diastereomere einer zu (1) analogen Verbindung synthetisiert und untersucht, wie diese die Hydrolyse der Enantiomere von (2) katalysieren.



Racemisches α -Tetradecyl- γ -butyrolacton (3) wurde durch Alkylierung von Butyrolacton (Lithiumdiisopropylamid, Tetrahydrofuran – Hexamethylphosphorsäuretriimid 1 : 1, -40°C , $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{I}$) hergestellt und vom Nebenprodukt (4) abgetrennt^[3]. Die Racematspaltung gelingt über die durch Umsetzung von (3) mit (–)-(S)- α -Phenylethylamin erhaltenen diastereomeren Amide (5), die durch Mitteldruckflüssigkeitschromatographie oder „Flash-Chromatographie“^[4] getrennt wurden; nach Rückspaltung unter sauren Bedingungen^[5] wurden (+)-(S)-(3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 8.17$ ($c = 10.2$, CHCl_3), und (–)-(R)-(3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.13$ ($c = 10.0$, CHCl_3) isoliert. Die absolute Konfiguration wurde durch Analogieschluß – mit der gleichen Methode sind zahlreiche ähnliche Racemate gespalten worden – zugeordnet^[5]. Alle Versuche, die enantiomerenreinen Lactone (3) unter milden Bedingungen (z. B. KOH in Methanol, 0°C , 30 s) in die Hydroxycarbonsäuren (6) umzuwandeln, lieferten partiell racemische Verbindungen^[6]. Daher wurden die diastereomerenreinen Hydroxyamide (5) mit Pyridiniumchlorochromat^[7] zu den Aldehyden (R,S)- bzw. (S,S)-(7) oxidiert, die jeweils von ca. 20% des Succinimid-Derivats (8) chromatographisch gereinigt werden mußten. Die Oxidation mit CrO_3 -Pyridin verläuft ähnlich, jedoch wird als Hauptverunreinigung (9) erhalten. Reduktive Aminierung der Aldehyde $[\text{NaBH}_3\text{CN}, \text{NH}(\text{CH}_3)_2]$ ^[8] ergibt die tertiären Amine (R,S)- bzw. (S,S)-(10), die mit CH_3Br methyliert und zu den enantiomeren quartären Ammoniumsalzen (11) hydrolysiert wurden^[9]. Die Diastereomere (R,S)- und (S,S)-(12), amorphe Feststoffe, wurden schließlich wie beschrieben^[1] hergestellt. Beide waren gemäß den ^{13}C -NMR-Spektren chemisch und stereochemisch einheitlich (75.47 MHz, D_2O , $\delta(\text{CO})$; (R,S)-(12): 176.2, 171.7; (S,S)-(12): 176.5, 172.0).

Sowohl (R)- als auch (S)-(2) wurde in wäßrigem Phosphat-Puffer in Gegenwart beider diastereomerer Katalysa-



toren (12) umgesetzt. Die Geschwindigkeitsprofile sind in Abbildung 1 dargestellt. Es handelt sich um Kurven, wie sie für die nucleophile Katalyse in Homomicellen typisch

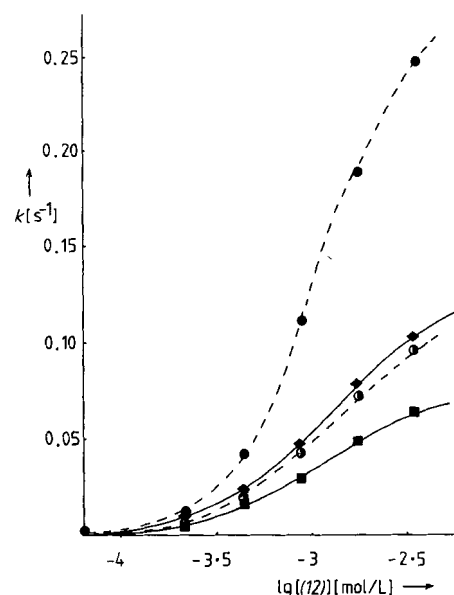


Abb. 1. Geschwindigkeitsprofil der durch (12) katalysierten Hydrolyse des Esters (2); pH 7.26 ± 0.04 , 0.02 M Phosphatpuffer, $[I(2)] = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, 0.47 Vol.-% Aceton in Wasser. ● (S,S)-(12), (S)-(2); ● (S,S)-(12), (R)-(2); ◆ (R,S)-(12), (R)-(2); ■ (R,S)-(12), (S)-(2).

[*] Dr. J. M. Brown, R. L. Elliott, Dr. C. G. Griggs
Dyson Perrins Laboratory
South Parks Road, Oxford OX1 3QY (England)

Prof. Dr. G. Helmchen, Dr. G. Nill
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Diese Arbeit wurde durch die Firma Procter and Gamble, U. K. (Teilstipendien für R. L. E. und C. G. G.) und die deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt He 880/6) unterstützt.

sind^[10]. Die schnellste Reaktion wird für die Kombination (*S,S*)-(12) mit (*S*)-(2) beobachtet, wobei (*S*)-(2) in der Plateau-Region 2.5fach schneller reagiert als (*R*)-(2). Danach ist für (1) auf die Konfiguration (*S,S*) zu schließen. Überraschenderweise zeigt das andere Diastereomer, (*R,S*)-(12), umgekehrte Selektivität, denn (*R*)-(2) reagiert im Plateau-Gebiet 1.5fach schneller als (*S*)-(2). Dies läßt darauf schließen, daß die Kette für die stereochemische Kontrolle der Katalyse wesentlich ist, was wiederum den Kreis möglicher Modelle für den Übergangszustand stark einschränkt.

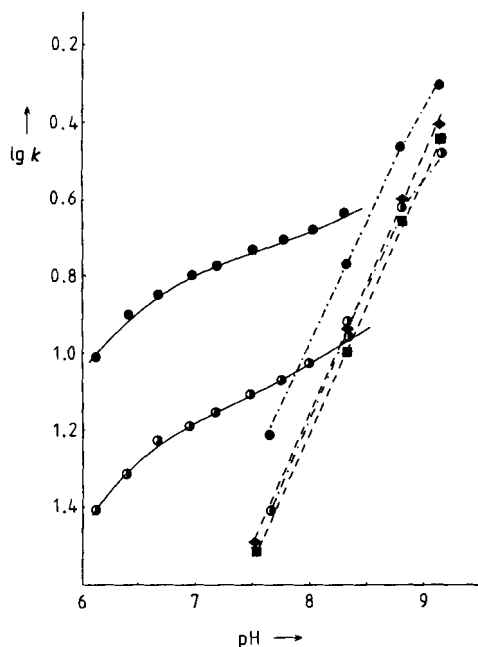
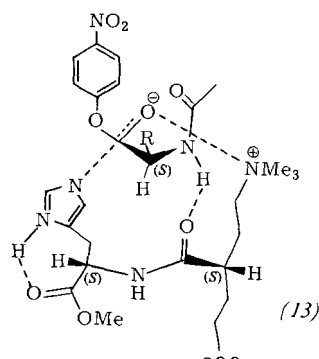


Abb. 2. Abhängigkeit von $\lg k$ vom pH-Wert der Lösung bei der von (12) katalysierten Hydrolyse von (2); $[(12)] = 1.08 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $[(2)] = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $[\text{Puffer}] = 0.02 \text{ M}$, 0.47 Vol.-% Aceton in Wasser. ● (*S,S*)-(12), (*S*)-(2), ---- Borat-Puffer, — Phosphat-Puffer; ■ (*R,S*)-(12), (*S*)-(2), ---- Borat-Puffer; ● (*S,S*)-(12), (*R*)-(2), ---- Borat-Puffer, — Phosphat-Puffer; ◆ (*R,S*)-(12), (*R*)-(2), --- Borat-Puffer.

Die Auftragung von $\lg k$ gegen den pH-Wert (Abb. 2) ist ebenso aufschlußreich. In Phosphat-Puffer bei $\text{pH} < 8$ erfolgt im wesentlichen nucleophile Katalyse durch die neutrale Imidazolgruppe; es wird nur eine geringe Änderung der Stereoselektivität beobachtet. In Borat-Puffer, in dem zumindest teilweise das Imidazolid-Ion das reaktive Nucleophil ist^[11], unterscheiden sich die Stereoisomere sehr viel weniger in ihrer Reaktivität. Für die asymmetrische Katalyse ergibt sich daraus: (a) nur das neutrale Histidin ist wirksam; (b) Phosphat-Puffer (überwiegendes Gegenion HPO_4^{2-} bei $\text{pH} 7.5$) ist stärker wirksam als Borat-Puffer (überwiegendes Gegenion eher Cl^- als H_3BO_4^-).



bei $\text{pH} 9$). All diese Ergebnisse lassen (13) als Modell für den Übergangszustand der durch (12) katalysierten Hydrolyse von (2) plausibel erscheinen.

Eingegangen am 23. Februar 1981 [Z 873]

- [1] J. M. Brown, C. A. Bunton, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 969; siehe auch C. A. Bunton, Pure Appl. Chem. 49, 969 (1977); J. M. Brown: Further Perspectives in Organic Chemistry, Ciba Found. Ser. 53, 149 (1978).
- [2] K. Ohkubo, K. Sugahara, K. Yoshinaga, R. Ueoka, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980, 637; Y. Ihara, *ibid.* 1978, 984; J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1980, 1483; K. Yamada, H. Shosenji, H. Ihara, Y. Otsubo, Tetrahedron Lett. 1979, 2529; K. Yamada, H. Shosenji, H. Ihara, Chem. Lett. 1979, 491.
- [3] Alle neuen Verbindungen gaben richtige Analysenwerte und passende Spektren.
- [4] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1979).
- [5] G. Helmchen, G. Nill, D. Flockert, M. S. K. Youssef, Angew. Chem. 91, 64 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 62 (1979); G. Helmchen, G. Nill, *ibid.* 91, 66 (1979) bzw. 18, 65 (1979).
- [6] Wir haben bereits früher auf die äußerst leichte Racemisierung von Lactonen hingewiesen [5]; vgl. dazu auch A. I. Meyers, Y. Yamamoto, E. D. Mihelich, R. A. Bell, J. Org. Chem. 45, 2792 (1980).
- [7] E. J. Corey, J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- [8] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971); C. F. Lane, Synthesis 1975, 135.
- [9] Durch Umwandlung in die entsprechenden Methylester und Untersuchung von deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz, CDCl_3) in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ wurde vollständige Enantiomerenreinheit festgestellt.
- [10] W. Tagaki, D. Fukushima, T. Eiki, Y. Yano, J. Org. Chem. 44, 555 (1979).
- [11] P. Heitmann, R. Husung-Bublitz, H. J. Zunft, Tetrahedron 30, 4137 (1974).

Effektive und schonende Methode zur Wiederherstellung oder Erhaltung der Aktivität von Heterogenkatalysatoren^[**]

Von Helmut Tiltcher, Helmut Wolf und Joachim Schelchshorn^[*]

Professor Franz Patat zum 75. Geburtstag gewidmet

Hochverdichtete fluide Mischungen im kritischen und überkritischen Bereich finden steigendes Interesse, nicht zuletzt wegen ihrer Bedeutung bei neuen Verfahren zur Stofftrennung^[1]. Die sehr ausgeprägte Änderung von Stoffeigenschaften durch Druckerhöhung ins überkritische Gebiet eröffnet auch Möglichkeiten zur Beeinflussung von homogenen und heterogenen Reaktionen. Abgesehen von einigen älteren Arbeiten^[2] sind kaum systematische Untersuchungen auf diesem Gebiet bekannt.

Bei Messungen der Isomerisierung von 1-Hexen an $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ mit 2-Chlorhexan als Cokatalysator fanden wir, daß ein bei gasförmigem oder flüssigem Fluidzustand deaktivierter Katalysator schonend reaktiviert werden kann, wenn Druck und/oder Temperatur bis ins überkritische Gebiet erhöht werden. Die Methode ist bei Aktivitätsverlust durch Ablagerung schwerflüchtiger Stoffe oder Einwirkung spezifischer Katalysatorgifte anzuwenden. Wird bei einer heterogenkatalytischen Umsetzung von Anfang an mit höheren Drücken im überkritischen Gebiet gearbeitet, kann eine derartige Desaktivierung vermieden werden.

[*] Dr. H. Tiltcher, Dipl.-Chem. H. Wolf, Dipl.-Ing. J. Schelchshorn
Institut für Technische Chemie, Lehrstuhl II
der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

[**] 5. Mitteilung der Reihe „Hochdruckreaktionen“. Prof. Dr. K. Dialer danken wir für wertvolle Diskussionen. – 4. Mitteilung: H. Tiltcher, Y. K. Wang, H. Wolf, High Temperatures – High Pressures 9, 529 (1977).