

Der Abstand der Ringebenen kann aus der Dipolwechselwirkung von zwei Cu^{2+} -Zentren abgeschätzt werden^[10]. Aus dem ESR-Spektrum (Abb. 1) ergibt sich eine Nullfeldaufspaltung von 0.043 cm^{-1} entsprechend einem $\text{Cu} \cdots \text{Cu}$ -Abstand von ca. 4.1 \AA . Am ungewöhnlichsten ist das unerwartet intensive Signal für den Halbfeldübergang ($\Delta M_s = \pm 2$). Nach der Theorie wird der Halbfeldübergang durch die Stärke der Dipolwechselwirkung bestimmt. Kürzlich berechneten Eaton und Eaton^[11] die relative Intensität, d. h. (Intensität von $\Delta M_s = \pm 2$)/(Gesamtintensität von $\Delta M_s = \pm 1$), zu etwa $20/r^6$; dabei ist r der Interspinabstand in \AA . Wenn man annimmt, daß die Porphyrinringe im Dikupferkomplex von 7 nicht wesentlich verzerrt sind, ergibt sich daraus ein $\text{Cu} \cdots \text{Cu}$ -Abstand von $< 2 \text{ \AA}$; das ist sehr unwahrscheinlich. Dieser Punkt muß durch Röntgen-Strukturanalyse geklärt werden.

Den Dicobaltkomplex von 7 haben wir ebenfalls hergestellt. Nach vorläufigen Versuchen kann ein pyrolytischer Graphit, der mit diesem Komplex beschichtet ist, O_2 in 0.5 M wässriger Trifluoressigsäure fast ausschließlich über den $4e$ -Weg reduzieren^[12].

Eingegangen am 26. Oktober 1983 [Z 604]

- [1] J. P. Collman, P. Denisevich, Y. Konai, M. Marrocco, C. Koval, F. C. Anson, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 6027; H. Y. Liu, M. Weaver, C. B. Wang, C. K. Chang, *J. Electroanal. Chem.* **145** (1983) 439.
- [2] T. L. Netzel, M. A. Bergkamp, C. K. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 1952.
- [3] C. K. Chang, *J. Heterocycl. Chem.* **14** (1977) 1285; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 800.
- [4] a) C. F. Wilcox, Jr., J. P. Utrecht, K. G. Grohmann, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2532; b) C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C* 1969, 742; F. M. Logullo, A. H. Seitz, L. Friedman, *Org. Synth.* **48** (1968) 12.
- [5] C. F. Wilcox, Jr., G. D. Grantham, *Tetrahedron* **31** (1975) 2889.
- [6] J. L. Archibald, D. M. Walker, K. B. Shaw, A. Markovac, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **44** (1966) 345.
- [7] 7: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.45$ (12 H, t, Et), 1.75 (12 H, t, Et), 3.00 (12 H, s, Me), 3.25 (12 H, s, Me), 3.80 (8 H, q, Et), 3.50 und 4.15 (8 H, 2q, Et), 6.90 (2 H, d, H-4,5(Biph.)), 7.00 (2 H, t, H-3,6(Biph.)), 7.25 (2 H, d, H-2,7(Biph.)), 8.45 (4 H, s, meso-H), 8.95 (2 H, s, meso-H), -7.45 (2 H, s, NH), -7.80 (2 H, s, NH); MS: m/z 1104 (M^+), 552 (M^{2+}); UV-VIS: $\lambda_{\text{max}}(\text{eM})$ 630 nm (2800), 578 (7500), 542 (7700), 508 (13200), 378 (189500).
- [8] C. K. Chang, I. Abdalmuhdi, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [9] H. P. Figeys, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1967, 495.
- [10] T. D. Smith, J. R. Pilbrow, *Coord. Chem. Rev.* **13** (1974) 173; M. Chikira, H. Kon, R. A. Hawley, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1979, 245.
- [11] S. S. Eaton, G. R. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5002.
- [12] C. K. Chang, H. Y. Liu, I. Abdalmuhdi, noch unveröffentlicht.

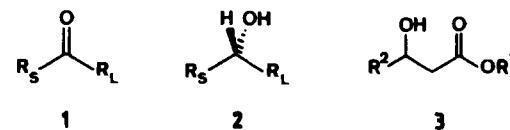
Präparative mikrobiologische Reduktion von β -Oxoestern mit *Thermoanaerobium brockii*

Von Dieter Seebach*, Max F. Züger, Fabio Giovannini, Bernhard Sonnleitner und Armin Fiechter

Die Nützlichkeit chiraler Edukte für die organische Synthese ist größer, wenn beide Enantiomere zugänglich sind^[11]. Der am häufigsten verwendete Mikroorganismus für enantioselektive Reduktionen von Carbonylverbindungen ist die Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*)^[2]. Wie mit den meisten anderen Mikroorganismen und isolierten

* Prof. Dr. D. Seebach, M. F. Züger, F. Giovannini
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Prof. Dr. A. Fiechter, Dr. B. Sonnleitner
Institut für Biotechnologie der ETH Zürich

Enzymen wird der Wasserstoff mit Hefe nach der Regel von *Prelog*^[3] übertragen (siehe 1 → 2). Bei der Reduktion von β -Oxoestern^[4] zu den als Synthesebausteine besonders vielseitig nutzbaren 3-Hydroxycarbonsäureestern 3 wird bevorzugt von der *Re*- oder *Si*-Seite reduziert, je nach Größe der Gruppen R^1 und R^2 am Substrat^[4,5] (siehe dritte Spalte von Tabelle 1).



R_s = kleinere, R_L = größere Gruppe

Wir berichten hier über die Verwendung von thermophilen Bakterien^[6] – die für die Praxis als besonders vorteilhaft erachtet werden^[7] –, zur Reduktion der β -Oxoester. Diese Reduktion findet teilweise unter Umkehr des mit Hefe beobachteten stereochemischen Verlaufs statt^[8]. Hierzu wurde in einem strikt anaeroben, kontinuierlich betriebenen Bioreaktor von 3 L Arbeitsvolumen eine Kultur von *Thermoanaerobium brockii* (*Th. brockii*)^[9] in einem Natriumsulfid-haltigen TYEG-Medium („Trypton, Yeast Extract, Glucose“) gezüchtet^[10]. Die in der ersten Spalte von Tabelle 1 angegebenen Ester wurden in Mengen von 20–100 mmol jeweils auf einmal zugegeben. Die ersten 10 L der aus dem Bioreaktor entnommenen Lösung wurden filtriert und mit Essigester extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. In Ausbeuten von 50–80% ließen sich die Hydroxyester 3 mit den in der vierten Spalte von Tabelle 1 angegebenen Enantiomerenüberschüssen isolieren.

Wie Tabelle 1 zeigt, kann die zur Zeit noch aufwendigere Reduktion mit *Th. brockii* zu wesentlich höheren Enantiomerenüberschüssen führen als die Reduktion mit Hefe. Für beide Mikroorganismen gibt es offensichtlich Substrate, deren enantiotope Seiten schlecht differenziert werden. So wechselt die geringe (*S*)-Selektivität der Hefereduktion von Chloracetessigester zu einer hohen (*R*)-Selektivität mit den Thermophilen. Bemerkenswert ist, daß

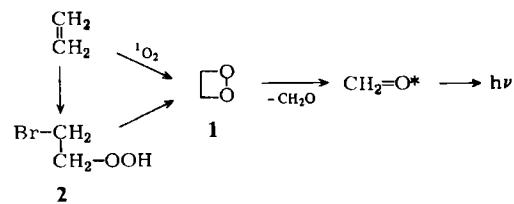
Tabelle 1. Vergleich der Reduktion von β -Oxoestern und 2-Formylpropionsäureestern mit Bäckerhefe (bei 30°C) und mit den thermophilen Bakterien (bei 72°C). Drehwerte in CHCl_3 (ca. 1.5).

Substrat	Reduktionsprodukt	Absol. Konfig./ $[\alpha]_D/$ % ee [Lit.] mit Hefe	Absol. Konfig./ $[\alpha]_D/$ % ee [Lit.] mit <i>Th. brockii</i>
3-Oxobutter-säureethylester		$S/+41/97$ [4]	$S/+35/80$
3-Oxovaleriansäureethylester		$R/-13/40$ [4]	$S/+28/84$
4-Chlor-3-oxo-buttersäure-methylester		$S/-8/36$ [11]	$R/+21/89$
3-Oxohexan-säureethylester		$R/-21/>90$ [4]	$S/+6/25$
4,4,4-Trichlor-3-oxobutter-säureethylester		$R/-21/94$ [12]	
2-Formylpropionsäureethylester		$R/-13/60$ [13]	$R/-16/72$

der Wasserstoff auf Acetessigester und Trichloracetessigester *gleichartig* übertragen wird^[14] – trotz beträchtlicher Vergrößerung von R² (siehe 1–3). Die beiden jetzt mikrobiologisch in hoher Enantiomerenreinheit zugänglichen halogenierten β -Hydroxyester (*R*)-3c und (*R*)-3e sind Ausgangsmaterialien für die Synthese von (*R*)-Carnitin^[5] bzw. (*R*)-Äpfelsäure^[12].

Eingegangen am 5. Oktober 1983 [Z 581]

- [1] D. Seebach, E. Hungerbühler in R. Scheffold: *Modern Synthetic Methods 1980*, Salle + Sauerländer, Aarau 1980, S. 91; D. Seebach, M. F. Züger, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 495.
 [2] A. Fischli in [1], S. 269.
 [3] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 9 (1964) 119.
 [4] R. U. Lemieux, J. Giguere, *Can. J. Chem.* 29 (1951) 678; B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1175; G. Fräter, *ibid.* 62 (1979) 2825, 2829; B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. Leuenberger, *ibid.* 66 (1983) 485; M. Hirama, M. Shimizu, M. Iwashita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 599.
 [5] B. Zhou, A. S. Gopalan, F. VanMiddlesworth, W.-R. Shieh, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5925.
 [6] T. D. Brock, *Science* 158 (1967) 1012.
 [7] Übersichten: H. Zuber, *Chem. Unserer Zeit* 13 (1979) 165; J. G. Zeikus, T. K. Ng, *Annu. Rep. Ferment. Processes* 5 (1982) 263; B. Sonnleitner, A. Fiechter, *Trends Biotechnol.* 1 (1983) 74.
 [8] a) Zeikus et al. [8b] fanden, daß 2-Pentanon von der isolierten Alkohol-Dehydrogenase aus *Thermoanaerobium brockii* zu (*R*)-2-Pentanol (bis 80% ee) reduziert wird, während Mosher et al. [8c] zeigten, daß gängige Bäckerhefe bevorzugt das (*S*)-Enantiomer (bis 64% ee) liefert; vgl. auch [10]; b) R. J. Lamed, E. Keinan, J. G. Zeikus, *Enzyme Microb. Technol.* 3 (1981) 144; c) R. MacLeod, H. Prosser, L. Fikentscher, J. Lanyi, H. S. Mosher, *Biochemistry* 3 (1964) 838.
 [9] Deutsche Sammlung von Mikroorganismen, Göttingen (DSM Nr. 1457).
 [10] Vgl. J. G. Zeikus, P. W. Hegge, M. A. Anderson, *Arch. Microbiol.* 122 (1979) 41. – Rührgeschwindigkeit 1000 U/min, pH 6.9, T=72°C, spezifische Durchflußquote 0.3–0.5 h⁻¹, 30 L/h N₂ nachgereinigt. – Unter diesen Bedingungen wird 2-Pentanon zu racemischem 2-Pentanol reduziert, vgl. [8]. – Ausführliche Beschreibung der biotechnologischen Details: A. Fiechter, D. Seebach et al., *Eur. J. Appl. Micro-Biotechnol.*, im Druck.
 [11] Enantiomerenverhältnis nach J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 512, durch 300 MHz-¹H-NMR-Spektroskopie, vgl. auch [5].
 [12] M. F. Züger, D. Seebach, unveröffentlicht; % ee durch Hydrolyse zur 4,4,4-Trichlor-3-hydroxybuttersäure und Vergleich mit den Drehwerten in: H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 166.
 [13] M. F. Züger, F. Giovannini, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 1024; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 1012.
 [14] Die CIP-Nomenklatur gibt dies nicht wieder: In 3a ist CH₂C die ranghöhere, in 3e die rangniedrigere Gruppe.



Synthese: Nachdem bei der Photooxygenierung von Ethen in Trichlorfluormethanolösung bei –40°C und in der Gasphase nicht einmal Spuren 1,2-Dioxetan 1 durch Chemilumineszenz nachgewiesen werden konnten, wendeten wir die inzwischen klassische Kopecky-Methode^[5] an. Eine Lösung von 2.82 g (20.0 mmol) 1-Brom-2-hydroperoxyethan 2^[6] in 20 mL Dichlormethan und eine Lösung von 8.00 g (143 mmol) KOH in 20 mL Wasser wurden 15 min kräftig mechanisch gerührt und dabei von 0 auf 20°C erwärmt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 10 mL kaltem Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. 1,2-Dioxetan 1 in CH₂Cl₂-Lösung wurde bei 0°C/100 Torr bis 20°C/10 Torr destilliert. Das Dünnschichtchromatogramm (Silicagel/CH₂Cl₂) reagierte bei R_F=0.58 mit KI (Peroxidtest) positiv. Versuche, das Solvens durch fraktionierende Destillation zu entfernen, mißlangen wegen der hohen Flüchtigkeit und thermischen Labilität von 1. Für die Untersuchungen wurde deshalb diese Lösung verwendet. Die Ausbeute an 1 (iodometrisch) schwankt zwischen 0.1 und 1%.

Charakterisierung: Die Lösung von 1 in CH₂Cl₂ zeigte im Photometer direkte Chemilumineszenz, die durch 9,10-Dibromanthracen (DBA) beträchtlich verstärkt wurde. Kontrollexperimente bestätigten, daß das Hydroperoxid 2 unter ähnlichen Bedingungen nur schwach chemiluminesziert. Das 400MHz-¹H-NMR- und das 100MHz-¹³C-NMR-Spektrum einer CD₂Cl₂-Lösung von 1 bei –40°C wiesen die erwarteten Signale bei δ=5.38 bzw. δ=76.14 auf, die beide bei 40°C in 1 h verschwanden. Das charakteristische Singulett von Formaldehyd, dem erwarteten Zerfallsprodukt, konnte bei δ=9.60 im ¹H-NMR-Spektrum beobachtet werden. Diese Befunde stützen die vorgeschlagene Struktur des Produkts 1.

Stabilität: Die Aktivierungsparameter von 1,2-Dioxetan 1 wurden durch DBA-sensibilisierte Chemilumineszenz bestimmt^[7]. Leider ist 1 für katalytische Dunkelzerersetzung sehr anfällig. Um verlässliche und reproduzierbare Daten zu erhalten, war es nötig, die Aktivierungsparameter aus der Temperaturabhängigkeit der Anfangschemilumineszenzintensität zu ermitteln^[7] (Tabelle 1). Die mit der normalen Chemilumineszenzmethode erhaltenen Werte (Angaben in Klammern), besonders die viel zu niedrige Aktivierungsentropie, zeigen eindeutig die Beteiligung von katalytischen Dunkelprozessen an. Die freie Aktivierungsenthalpie scheint deshalb ein zuverlässigeres Maß für die

1,2-Dioxetan: Synthese, Charakterisierung, Stabilität und Chemilumineszenz^{**}

Von Waldemar Adam* und Wilhelm J. Baader

Unseres Wissens^[1] konnte 1,2-Dioxetan 1 bisher nur als Zwischenstufe in der Gasphase bei der Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an Ethen durch die Formaldehyd-Fluoreszenz beobachtet werden^[2]. Das Statement ... “isolation and characterization of 1,2-dioxetane still remain a challenge ...”^[3] hat uns ermutigt, die Synthese von 1,2-Dioxetan zu versuchen. Im folgenden berichten wir über Synthese, Charakterisierung, Stabilität und Chemilumineszenz dieser Stammverbindung^[4].

[*] Prof. Dr. W. Adam, Dr. W. J. Baader
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Stiftung Volkswagenwerk unterstützt.

Tabelle 1. Aktivierungsparameter und Anregungsausbeuten für den thermischen Zerfall von 1,2-Dioxetan 1 in Toluol und zum Vergleich von Tetramethyl-1,2-dioxetan 3 in Benzol [e]. Eingeklammerte Werte siehe Text.

	ΔH ⁺ [kcal/mol]	ΔS ⁺ [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG ⁺ (343 K) [kcal/mol]	Φ ^S [a] × 10 ⁴	Φ ^T [b] × 10 ²	Φ ^T / Φ ^S
1	22.1 ± 0.3 [c]	-3.9	23.3 (18.9 ± 0.8) [d]	0.03 ± 0.01 (23.4)	0.2 ± 0.05 700	
3	26.9 ± 0.1	3.7 ± 0.3	25.8	25 ± 14	35 ± 15	140

[a] Bestimmt aus der DPA-Fluoreszenz durch Stern-Vollmer-Kinetiken [9]. [b] Bestimmt aus der DBA-Fluoreszenz durch Stern-Vollmer-Kinetiken [9]. [c] Bestimmt aus der Temperaturabhängigkeit der Anfangschemilumineszenzintensitäten, beobachtet durch die DBA-Fluoreszenz [7]. [d] Bestimmt aus dem Zeitprofil der DBA-Fluoreszenzintensität bei verschiedenen Temperaturen. [e] Entnommen aus [7, 9].