

**Stichwörter:** Alkaloide • Kombinatorische Chemie • Signaltransduktion • Totalsynthesen • Wirkstoff-Forschung

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555; d) D. Obrecht, J. M. Villagordo, *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon, New York, **1998**.
- [2] In einigen Fällen wurde die Synthese von Bibliotheken auf der Basis von Naturstoffen beschrieben. Siehe: a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hansel, *Nature* **1997**, 387, 268; b) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Oshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10814; c) K. C. Nicolaou, J. A. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132; d) L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2066; e) S. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8724; f) J. Nielsen, L. O. Lynsco, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8439.
- [3] a) Y. Nishizuka, *Science* **1986**, 233, 305; b) Y. Nishizuka, *Science* **1992**, 258, 607; c) D. Bradshaw, C. H. Hill, J. S. Nixon, S. E. Wilkinson, *Agents Actions* **1993**, 38, 135.
- [4] Für die Anwendung eines Isoenzym-selektiven PKC-Inhibitors mit gewebespezifischer Wirkung siehe: H. Ishii, M. R. Jirouselz, D. Koya, C. Tatzagi, P. Xia, A. Clermont, S.-E. Bursell, T. S. Kern, L. M. Ballas, W. F. Heath, L. E. Stramm, E. P. Femer, G. L. King, *Science* **1996**, 272, 728.
- [5] Übersichtsartikel: H. Fugitzi, T. Sugimura, *Adv. Cancer Res.* **1987**, 49, 223.
- [6] a) A. P. Kozikowski, S. Wang, D. Ma, J. Yao, S. Ahmad, R. I. Glazer, K. Bogi, P. Acs, S. Modarres, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1316, zit. Lit.; b) I. Irie, T. Isaka, Y. Iwata, Y. Yanai, Y. Nakamura, F. Koizumi, H. Ohgashi, P. A. Wender, Y. Satomi, H. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10733, zit. Lit.; c) O. A. Moreno, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8180; d) Y. Endo, M. Hasegawa, A. Itai, K. Shudo, M. Tori, Y. Asakawa, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1069; e) G. Zhang, M. G. Kazanietz, P. M. Blumberg, J. H. Hurley, *Cell* **1995**, 81, 917; f) I. Irie, S. Okuno, S. Kajiyama, K. Koshimizu, H. Nishino, A. Iwashima, *Carcinogenesis* **1991**, 12, 1883; g) G. Krauter, C. W. Von Der Lieth, R. Schmidt, E. Hecker, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 242, 417; h) Y. Endo, M. Ohno, S. Takehana, P. E. Driedger, S. Stabel, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 424; i) L. Qiao, S. Wang, C. George, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6629; j) Y. Kishi, R. R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 163, zit. Lit.
- [7] Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, M. Hasegawa, S. Sakai, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5905.
- [8] M. Iwao, *Heterocycles* **1993**, 36, 29.
- [9] K. Nishiyama, N. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1322.
- [10] S. Friedrich-Bochnitschek, H. Waldmann, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 751.
- [11] M. Nettekoven, M. Psiorz, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1425.
- [12] Der *ee*-Wert wurde durch HPLC an einer Chirobiotic-T-Säule (250 × 4.6 mm; Partikelgröße 5 µm; ASTEC) mit H<sub>3</sub>CCN/MeOH/NEt<sub>3</sub>/AcOH (545/455/4/2) als Eluens bei einer Flußgeschwindigkeit von 1 mL min<sup>-1</sup> oder 0.4 mL min<sup>-1</sup> bestimmt.
- [13] Totalsynthesen von Indolactam V: T. P. Kogan, T. C. Somers, M. C. Kenuti, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6623, zit. Lit.
- [14] a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9333; b) H. P. Hsieh, Y.-T. Wu, S. T. Chen, K.-T. Wang, *Chem. Commun.* **1998**, 649.
- [15] Die Beladungsdichte wurde anhand der Massenbalance nach Abspalten der Verbindung vom Harz mit TFA/H<sub>2</sub>O (95:5) bestimmt.
- [16] Y. Endo, Y. Sato, K. Shudo, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2241.
- [17] S. Berteina, S. Wendeborn, W. K.-D. Brill, A. De Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 676, zit. Lit.
- [18] Für eine ähnliche Beobachtung siehe: F. Persico, B. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, 53, 95.
- [19] Die parallele Festphasensynthese wurde mit einem Reaktionsblock (Robbins Scientific) durchgeführt.
- [20] a) T. Herget, E. Rozengurt, *Eur. J. Biochem.* **1994**, 225, 539; b) T. Herget, S. Broad, E. Rozengurt, *Eur. J. Biochem.* **1994**, 225, 549.
- [21] a) T. Herget, S. A. Oehrlein, D. J. C. Pappin, E. Rozengurt, P. J. Parker, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 233, 448; b) F. Überall, S. Giselsbrecht, K. Hellbert, F. Fresser, B. Bauer, M. Gschwendt, H. H. Grunicke, G. Baier, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 4072.
- [22] D. R. Olivier, P. J. Parker, *J. Cell Physiol.* **1992**, 240.

## Nichtkatalysierte organische Synthese in überkritischem Wasser: bemerkenswertes Verhalten in der Nähe des kritischen Punkts

Yutaka Ikushima,\* Kiyotaka Hatakeda, Osamu Sato, Toshirou Yokoyama und Masahiko Arai

Die Industrie hat sich in den letzten Jahren verstärkt bemüht, Alternativen für die gebräuchlichen unpolaren Lösungsmittel zu finden, denn diese sind oft toxisch und umweltschädlich. Diese Entwicklung führt zu neuen Herausforderungen u. a. für die Verfahrens- und Umwelttechnik sowie für die Umwelt- und Materialwissenschaften. Überkritisches Wasser (scH<sub>2</sub>O), das Temperaturen und Drücken jenseits des kritischen Punkts, 374 °C und 22.1 MPa, ausgesetzt wurde, sollte eine solche Alternative darstellen, denn es ist nicht nur das umweltverträglichste, in der Natur am weitesten verbreitete und billigste Lösungsmittel, sondern seine physikochemischen Eigenschaften können, abhängig von Druck und Temperatur, auch in hohem Maße variiert werden.<sup>[1]</sup> So liegt die statische Dielektrizitätskonstante des Wassers in der flüssigen Phase bei 80 und fällt bei 30 MPa und 400 °C im überkritischen Bereich auf 6.0 ab.<sup>[1b]</sup> Die Eigenschaften von überkritischem Wasser unterscheiden sich deutlich von denen des flüssigen oder überhitzten Wassers; so sind unpolare organische Verbindungen sehr gut hierin löslich oder hiermit mischbar.<sup>[1c]</sup> Diese besondere Beschaffenheit sowie sein hohes Diffusionsvermögen und seine niedrige Viskosität sollten scH<sub>2</sub>O zu einem idealen Ersatz für unpolare organische Lösungsmittel machen. Überkritisches Wasser und überhitztes Wasser wurden bislang hauptsächlich für den „Abbau“ organischer Reaktanten eingesetzt, z. B. für die Vernichtung organischer Abfälle,<sup>[2a]</sup> für die Pyrolyse und Hydrolyse von Kohle und Biomasse<sup>[2b]</sup> sowie für geochemische Reaktionen.<sup>[3a]</sup>

Daneben gibt es jedoch auch einige Arbeiten über die Verwendung von scH<sub>2</sub>O als Katalysator, Reaktant oder auch

[\*] Dr. Y. Ikushima, Dr. K. Hatakeda, Dr. O. Sato, Dr. T. Yokoyama  
National Industrial Research Institute of Tohoku  
4-2-1 Nigatake, Miyagino-ku, Sendai 983-8551 (Japan)  
Fax: (+81) 22-237-5224  
E-mail: ikushima@tniri.go.jp  
Dr. M. Arai  
Institute for Chemical Reaction Science, Tohoku University  
2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577 (Japan)

als Medium für präparative organische Reaktionen.<sup>[3]</sup> Organische Synthesen, die normalerweise nur säurekatalysiert ablaufen, erfolgen in  $\text{scH}_2\text{O}$  sogar in Abwesenheit jeglicher saurer Katalysatoren. Dies ist vor dem Hintergrund von Studien über die Struktur von Wasser bei hohen Temperaturen und hohen Drücken grundsätzlich nicht überraschend, denn diese zeigen, daß das Netzwerk der Wasserstoffbrücken gegenüber Normalbedingungen erheblich verändert vorliegt.<sup>[4]</sup> Wie wir kürzlich durch Anwendung von In-situ-Raman-Spektroskopie zeigen konnten, nehmen Ausmaß und Stärke der Wasserstoffbrückenassoziation in der Nähe des kritischen Punktes drastisch ab, und es kommt zur Freisetzung von Protonen.<sup>[4d]</sup>

Wir berichten hier über interessante Beispiele einer nichtkatalysierten Pinakol-Umlagerung und einer nichtkatalysierten Beckmann-Umlagerung, die beide in hervorragenden Ausbeuten nahe dem kritischen Bereich von  $\text{scH}_2\text{O}$  stattfinden; bekanntlich werden beide Reaktionen normalerweise durch starke Säuren in herkömmlichen Lösungsmitteln katalysiert. Die Beckmann-Umlagerung von Cyclohexanonoxim zu  $\epsilon$ -Caprolactam ist eine wirtschaftlich bedeutende, für die Produktion von synthetischen Fasern eingesetzte Reaktion, während die Pinakol-Umlagerung als grundlegende Methode zur Herstellung von Aldehyden und Ketonen bekannt ist. Beide Reaktionen haben jedoch den Nachteil, daß hochkonzentrierte einbasige Säuren oder Festbettsäuren mit geringer Lebensdauer als Katalysatoren verwendet werden müssen und daß häufig wirtschaftlich unbedeutende Nebenprodukte gebildet werden.<sup>[5]</sup>

Obwohl die Geschwindigkeit der Umlagerung von Pinakol zu Pinakolon durch saure Katalysatoren bei hohen Konzentrationen verbessert werden kann,<sup>[6]</sup> verläuft sie immer noch langsam und zudem weniger selektiv. So betragen die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung unter Destillationsbedingungen bei Anwendung von 0.71 M  $\text{HClO}_4$  und 2.43 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bestenfalls  $3.0 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ <sup>[6a]</sup> bzw.  $2.9 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .<sup>[6b]</sup> Weiterhin verläuft die Addition nur mit 65–72 % Selektivität bezüglich der Bildung von Pinakolon, selbst wenn die Reaktion in 6 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung durchgeführt wird.<sup>[6c]</sup>

Abbildung 1 zeigt die untergrundkorrigierten Echtzeit-FT-IR-Spektren der Reaktionsgemische von Pinakol-Umlagerungen in  $\text{scH}_2\text{O}$  (390 °C, 25 MPa), in überhitztem  $\text{H}_2\text{O}$  (250 °C, 25 MPa) und in normalem Wasser (20 °C, 0.1 MPa) bei einer identischen Reaktionszeit von 108.0 s. Das in  $\text{scH}_2\text{O}$  aufgenommene Spektrum (C) weist beträchtliche Veränderungen auf; eine neue starke Bande wird bei 1701  $\text{cm}^{-1}$  sichtbar. Diese Bande läßt sich der CO-Streckschwingung ( $\nu_1$ ) von Pinakolon zuordnen, das in dem überkritischen Medium gebildet wurde. Diese Bande wurde weder in überhitztem (B) noch in normalem Wasser (A) beobachtet. Weiterhin verschwindet in  $\text{scH}_2\text{O}$  die Bande der von Pinakol stammenden OH-Beugeschwingung ( $\nu_2$ ) bei 945  $\text{cm}^{-1}$  völlig. Diese In-situ-Beobachtung dokumentiert den ersten Fall einer sehr schnellen Pinakol-Pinakolon-Umlagerung in  $\text{scH}_2\text{O}$  ohne die Notwendigkeit des Zusatzes saurer Katalysatoren und belegt eindrucksvoll, daß  $\text{scH}_2\text{O}$  eine Funktion als saurer Katalysator übernimmt. Gegen Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch durch GC-MS und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie weiter analysiert, und es wurde bestätigt, daß

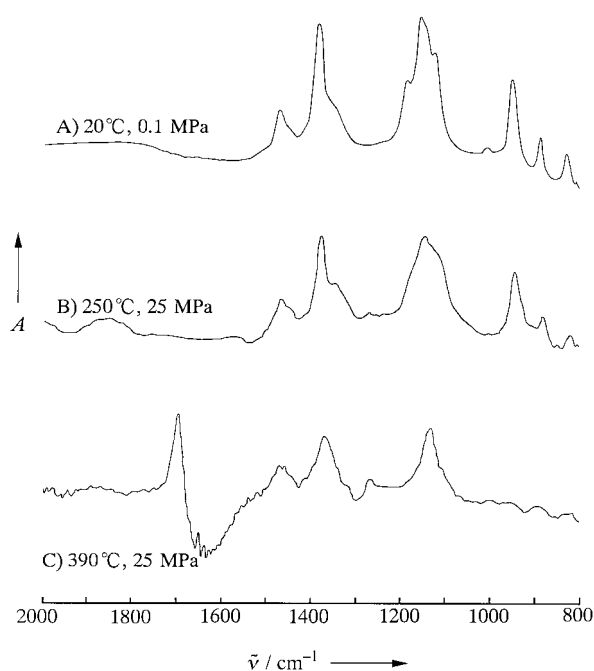


Abbildung 1. IR-Spektren des Reaktionsgemischs bei der nichtkatalysierten Pinakol-Umlagerung in  $\text{H}_2\text{O}$  bei verschiedenen Drücken und Temperaturen. Die Banden bei 1701 und 945  $\text{cm}^{-1}$  entsprechen der CO-Streckschwingung ( $\nu_1$ ) von Pinakolon bzw. der OH-Beugeschwingung ( $\nu_2$ ) von Pinakol. Die Reaktionszeit beträgt 108 s.

die Selektivität bezüglich der Pinakolon-Bildung bei 390 °C und 25 MPa 100 % erreicht.

Da die Reaktion bezüglich Pinakol<sup>[6]</sup> erster Ordnung verläuft, konnten die Geschwindigkeitskonstanten bei Temperaturen von 20–450 °C und Drücken von 0.1–35 MPa mit spektroskopischen Messungen in situ bestimmt werden. Die Veränderung der Pinakol-Konzentration wurde über die abnehmende FT-IR-Absorption der  $\nu_2$ -Bande von Pinakol bei 945  $\text{cm}^{-1}$  verfolgt. Der Extinktionskoeffizient von  $\nu_2$ , der über das Lambert-Beer-Gesetz bestimmt wurde, wurde in grober Näherung als temperaturunabhängig angesehen. Druckunterschiede wirkten sich bei Raumtemperatur nicht auf die Absorption aus, wie anhand des unveränderten Absorptionsverhaltens von Pinakol innerhalb des Druckbereichs von 0.1–35 MPa bei einer konstanten Konzentration von 0.40 M in  $\text{H}_2\text{O}$  belegt wird.

Abbildung 2 zeigt die Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion erster Ordnung unter verschiedenen Bedingungen:  $\text{scH}_2\text{O}$ , überhitztes  $\text{H}_2\text{O}$  und wässrige konzentrierte Säurelösungen. Bei einer Anwendung von  $\text{scH}_2\text{O}$  wird eine drastische Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit sogar in Abwesenheit jeglicher saurer Katalysatoren beobachtet. Die Reaktion ist in  $\text{scH}_2\text{O}$  bei 25 MPa und 450 °C mehr als 100mal schneller als die in 2.43 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>[6a]</sup> und 0.71 M  $\text{HClO}_4$ <sup>[6b]</sup> unter Destillationsbedingungen, und sie ist auch 28200mal schneller als die in 0.871 M  $\text{HCl}$  bei 46.7 MPa und 70 °C.<sup>[6d]</sup> Eine quantitative Bildung von Pinakolon aus Pinakol erfordert dreistündiges Erhitzen unter Rückfluß in 25proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .<sup>[6c]</sup> Die Reaktion wird durch Anheben der Temperatur in den unterkritischen und  $\text{scH}_2\text{O}$ -Bereich deutlich beschleunigt; es erfolgte jedoch keine Reaktion in überhitztem Wasser unterhalb von 300 °C bei konstanten Drücken. Für eine quantitative Pinakol-

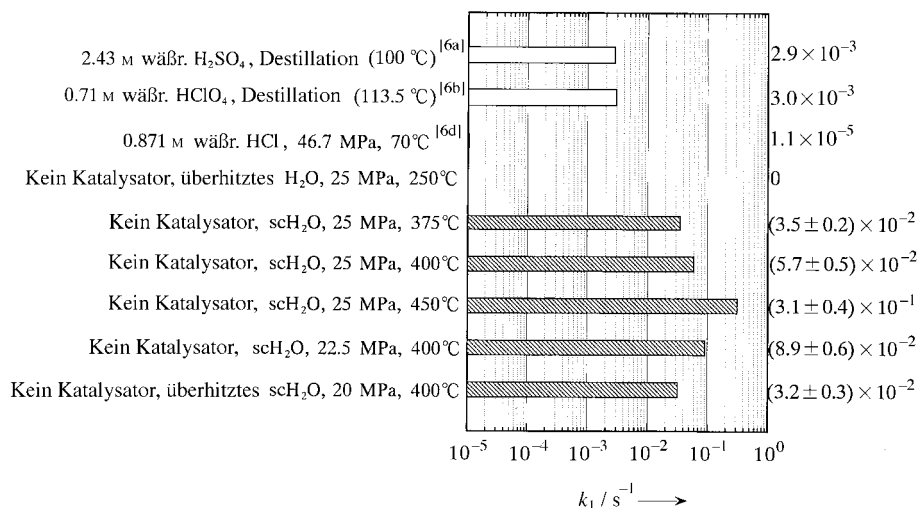


Abbildung 2. Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  (rechts) der Umlagerung von Pinakol zu Pinakolon (Reaktion erster Ordnung). Der saure Katalysator und dessen Konzentration, Lösungsmittel, Druck und Temperatur sind links angegeben. Für unsere eigenen Daten liegt ein 95%-Konfidenzintervall zugrunde.

Umlagerung wurden in überhitztem Wasser bei 275 °C nur 60 min benötigt.<sup>[6f]</sup> Weiterhin wurde bisher noch von keiner Pinakol-Umlagerung in wäßrigen sauren Lösungen berichtet, bei denen so hohe Temperaturen und Drücke angewendet wurden, daß das Reaktionsmilieu in überhitztem Wasser in einem sehr korrosiven Zustand vorliegt<sup>[7]</sup> und sich Dissoziationsverhalten und -dynamik völlig von den Raumtemperaturbedingungen unterscheiden.<sup>[8]</sup>

Abbildung 3 zeigt die druckabhängige Veränderung der Geschwindigkeitskonstanten bei einer konstanten Temperatur von 400 °C. Es wurde hierbei klar, daß die Geschwindigkeitskonstante bei dieser Pinakol-Umlagerung ein Maximum in der Nähe des kritischen Drucks von 22.5 MPa erreicht.

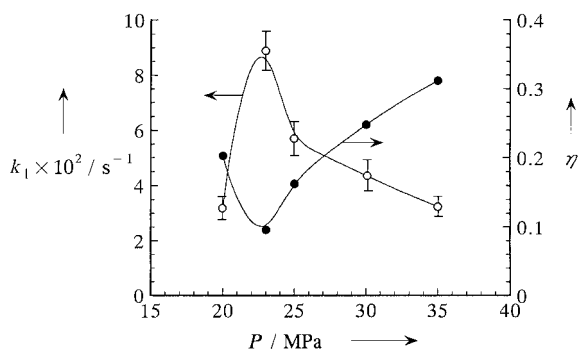


Abbildung 3. Beziehung zwischen dem Ausmaß der Wasserstoffbrückenassoziation  $\eta$  (●) und der Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  (○) für die Pinakol-Umlagerung als Funktion des Drucks bei einer konstanten Temperatur von 400 °C (Reaktion erster Ordnung). Fehlerbalken für 95%-Konfidenzintervall.

Für säurekatalysierte Reaktionen spielt das Ionenprodukt  $K_w$  eine wichtige Rolle.<sup>[3c,f,i]</sup> Die vorliegenden, in den Abbildungen 2 und 3 gezeigten Ergebnisse können jedoch nicht mit einer Veränderung von  $K_w$  erklärt werden. Bei einer konstanten Temperatur von 400 °C beträgt  $K_w$  bei 5 MPa  $10^{-33.18}$  und steigt mit zunehmendem Druck, z. B. auf  $K_w = 10^{-19.43}$  bei 25 MPa, einem Bereich in der Nähe des kritischen Drucks.<sup>[1d]</sup> Diese Druckabhängigkeit steht nicht im Einklang mit den

Daten in den Abbildungen 2 und 3, und wir sollten weniger makroskopische/statische Faktoren wie das Ionenprodukt als vielmehr mikroskopische/dynamische Faktoren berücksichtigen. Wir sind überzeugt, daß die Veränderung der Wasserstoffbrückenassoziation ein entscheidender Faktor ist. In Abbildung 3 ist das Ausmaß der Wasserstoffbrückenassoziation  $\eta$  des Wassers zusätzlich dargestellt; hierbei entspricht  $\eta = 0$  dem einen Extrem (ausbleibende Wasserstoffbrückenbindungen bei heißem Dampf mit niedriger Dichte) und  $\eta = 1$  dem anderen Extrem (Wasser bei 25 °C and 0.1 MPa).

Unsere Raman-Daten, die die Wasserstoffbrückenassoziation von Wasser widerspiegeln, wurden erfolgreich in den  $\eta$ -Maßstab<sup>[4d]</sup> überführt, indem eine lineare Beziehung zwischen der NMR-Verschiebung  $\delta$  von Wasser und dem  $\eta$ -Wert aufgestellt wurde.<sup>[9]</sup> Der  $\eta$ -Wert zeigt in der Nähe des kritischen Bereichs ein Minimum und ist deutlich kleiner als unter anderen Bedingungen im überhitzten oder überkritischen Bereich. Es wurde damit gezeigt, daß sich das Ausmaß der Wasserstoffbrückenassoziation in der Nähe des kritischen Drucks in bemerkenswerter Weise verringert; unter diesen Bedingungen herrschen Dimere und/oder Monomere vor,<sup>[9]</sup> aber die Monomere sind als Folge der hohen Fluktuation der Struktur von Wasser teilweise weiter dissoziiert.<sup>[4d]</sup> Die Organisation zu einem Verband von 4–10 Wassermolekülen wird benötigt, um die übertragenen Protonen zu solvatisieren,<sup>[10]</sup> und das Wasser verliert in der Nähe des kritischen Drucks seine Fähigkeit, die freigesetzten Protonen aufzunehmen. Dies bedeutet, die „lokale“ Protonenkonzentration würde extrem hoch werden. Weiterhin wäre, wie schon an anderer Stelle beschrieben,<sup>[11]</sup> die „lokale“ Konzentration von Pinakol in der Umgebung der Protonen nahe dem kritischen Druck sehr hoch. Diese Effekte sind möglicherweise die Ursache für den beobachteten Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit.

Um zu demonstrieren, daß ein verringertes Ausmaß an Wasserstoffbrückenassoziation diesen Typ von nucleophiler Umlagerung in  $\text{scH}_2\text{O}$  nahe dem kritischen Bereich auslösen kann, haben wir eine zweite Reaktion untersucht. Hierzu wählten wir die Beckmann-Umlagerung von Cyclohexanon zu  $\epsilon$ -Caprolactam ohne Säurezusatz in überhitztem und in überkritischem Wasser, wobei die Reaktion mit einem Durchflußsystem kontrolliert wurde. Eine neue Carbonylbande, die dem  $\epsilon$ -Caprolactam zugeordnet wurde, wurde im IR-Spektrum nahe dem kritischen Punkt (nicht gezeigt) beobachtet, wohingegen keine dem Cyclohexanon, dem Hydrolyseprodukt von Cyclohexanonoxim, zugehörigen Banden gefunden wurden. Weiterhin stimmt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des gereinigten, bei 22.1 MPa und 375 °C erhaltenen Hauptprodukts mit dem der authentischen Probe überein. Wie die Pinakol-Umlagerung kann demnach auch die Beckmann-Umlagerung ohne den Zusatz saurer Katalysatoren erfolgreich in  $\text{scH}_2\text{O}$

durchgeführt werden. In Abbildung 4 ist für die Bildung von  $\epsilon$ -Caprolactam bei kritischem Druck die Geschwindigkeitskonstante für eine Reaktion erster Ordnung gegen die Temperatur aufgetragen. Es läßt sich auch hier eine interessante Temperaturabhängigkeit feststellen. In auffälliger

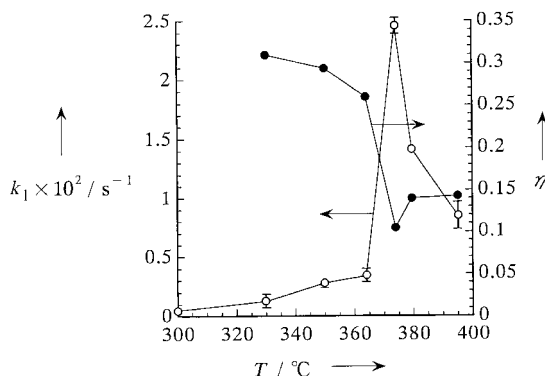
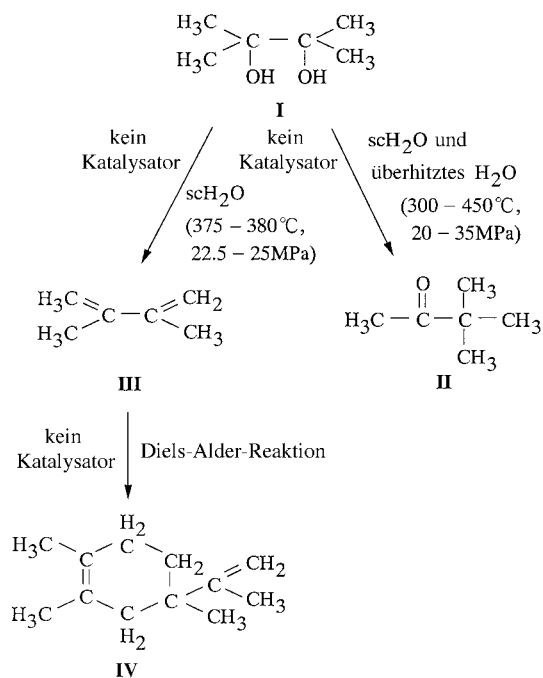


Abbildung 4. Beziehung zwischen dem Ausmaß der Wasserstoffbrückenassoziation  $\eta$  (●) und der Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  (○) für die Beckmann-Umlagerung zu  $\epsilon$ -Caprolactam als Funktion der Temperatur beim kritischen Druck von 22.1 MPa (Reaktion erster Ordnung). Fehlerbalken für 95%-Konfidenzintervall.

Weise wird bei dieser Beckmann-Umlagerung das  $\epsilon$ -Caprolactam innerhalb eines engen Temperaturfensters gebildet, und die Geschwindigkeit steigt beträchtlich bei der Annäherung an die kritische Temperatur. In Abbildung 4 ist das Ausmaß der Wasserstoffbrückenassoziation  $\eta$  in Wasser auf der Grundlage von Raman-Daten<sup>[4d]</sup> wiedergegeben. Der  $\eta$ -Wert sinkt oberhalb von 370 °C sehr stark und zeigt ein Minimum bei der kritischen Temperatur. Es läßt sich deshalb vermuten, daß ein deutlicher Verlust der Fähigkeit von Wasser, ein Proton in der Nähe des kritischen Punkts aufzunehmen, eine wichtige Ursache für das Eintreten der Beckmann-Umlagerung sowie der Pinakol-Umlagerung ist.

Überkritisches Wasser könnte auch als profitabler saurer Katalysator für die Dehydratisierung und andere Reaktionen zum Einsatz kommen, falls sich seine eigene „Acidität“ kontrollieren ließe. Pinakolon trat unter den oben beschriebenen Bedingungen als einziges Produkt auf; im sehr schmalen nahe-kritischen Bereich von 375–380 °C bei 22.5–25 MPa wurde dagegen erstmals die bevorzugte Entstehung von 1,2,4-Trimethyl-4-isopropenylcyclohexen **IV** aus Pinakol **I** vor der Bildung von Pinakolon **II** (Schema 1) beobachtet. Der Umsatz von **I** nach **IV** beträgt 50–70 %. Das Ergebnis wurde durch Vergleich mit einer authentischen Probe bestätigt (GC-MS). Wir glauben, daß Pinakol vollständig zu 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **III** dehydratisiert wird und daß die darauffolgende intermolekulare Diels-Alder-Reaktion von **III** zur Bildung von **IV** führt. Von Diels-Alder-Reaktionen war bereits bekannt, daß sie in  $\text{scH}_2\text{O}$  in Abwesenheit saurer Katalysatoren ablaufen.<sup>[3e]</sup> Es ist ebenfalls bekannt, daß die vollständige Dehydratisierung von **I** zu **III** mit relativ schwachen Säuren wie HBr erreicht werden kann.<sup>[12]</sup> Diese Dehydratisierung sollte über einen von der oben erwähnten Pinakol-Pinakolon-Umlagerung abweichenden Mechanismus verlaufen. Damit kann nicht nur die „lokale“ Konzentration



Schema 1. Nichtkatalysierte Reaktionswege führen zur Bildung von Pinakolon (Umlagerung) und 1,2,4-Trimethyl-4-isopropenylcyclohexen (Diels-Alder-Reaktion) in  $\text{scH}_2\text{O}$ .

von Protonen, sondern auch die „Acidität“ von  $\text{scH}_2\text{O}$  selbst, speziell im kritischen Bereich, eingestellt werden. Es ist also damit zu rechnen, daß  $\text{scH}_2\text{O}$  weitere wichtige Anwendungen in der organischen Synthese finden wird. In einem stark komprimierbaren Medium wie einer überkritischen Flüssigkeit sollte es bei geeigneter Kontrolle von Druck und Temperatur möglich sein, den mittleren Abstand zwischen einem Solvensmolekül und einer größeren gelösten Spezies innerhalb eines bestimmten Bereichs einzustellen, wobei die wechselseitige Paarfunktion deutlich verändert wird.<sup>[13]</sup> Es hat den Anschein, daß der alternative Reaktionsweg der Dehydratisierung über eine geeignete Feineinstellung des Durchschnittsabstands zwischen den freigesetzten Protonen und den Substratmolekülen, die eine Änderung der Solvatationsenergie des Substrats bewirkt, gezielt angesteuert werden kann.

### Experimentelles

Die Reaktionen wurden in einem Bereich zwischen Raumtemperatur- und  $\text{scH}_2\text{O}$ -Bedingungen durchgeführt. Verwendet wurde ein Hochdruck/Hochtemperatur-Durchflußsystem mit einer bei 500 °C und 50 MPa operierenden FT-IR-Zelle mit kurzer Weglänge (20  $\mu\text{m}$ ; Abbildung 5), mit der die Reaktionen gesteuert und verfolgt werden konnten. Die Zelle bestand aus Hastelloy C 276 sowie Typ-IIa-Diamantfenstern. Diese neuartige Zelle ermöglichte erstmals einen weitläufigen optischen Zugang von IR-Frequenzen im nahen und mittleren Bereich in einer  $\text{scH}_2\text{O}$ -Atmosphäre. Wäßrige Lösungen von Pinakol (0.40 M) und Cyclohexanonoxim (0.15 M) wurden über eine Hochdruck-Flüssigkeitspumpe mit Flußgeschwindigkeiten von 0.07 bis 2.0  $\text{mL min}^{-1}$  in das System eingelassen (die Reaktionszeit variierte von 4 bis 215 s); Druckkontrolle erfolgte über einen Gegen-druckregulator. Die Temperatur wurde dann auf den gewünschten Wert eingestellt. Nach erfolgter Stabilisierung wurden 50 Spektren (Auflösung 4  $\text{cm}^{-1}$ ) akkumuliert. Jedes Spektrum wurde gegen das Spektrum von reinem  $\text{H}_2\text{O}$  unter gleichen Bedingungen korrigiert. Alle Produkte wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie und GC-MS charakterisiert.

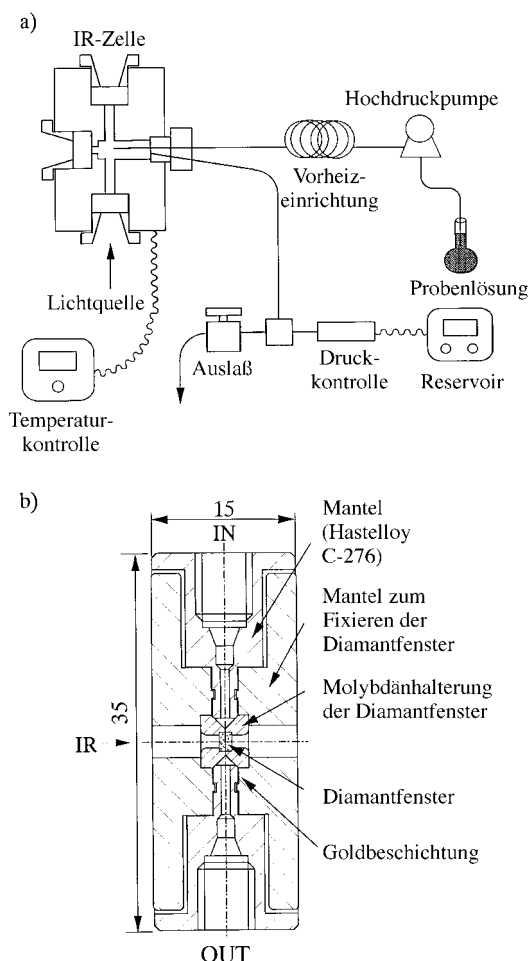


Abbildung 5. a) Schematisches Diagramm des Hochtemperatur/Hochdruck-FT-IR-Durchflußreaktionssystems. b) Querschnittsansicht einer für Hochdruck- und Hochtemperatur-Bedingungen geeigneten optischen IR-Zelle.

Die Genauigkeit der Raman-Frequenz der symmetrischen OH-Schwingung ( $\nu_1$ ) hängt von den Veränderungen der optischen Pixelbreite des CCD-Detektors ab, und der resultierende Frequenzfehler für  $\nu_1$  liegt innerhalb von  $2.0 \text{ cm}^{-1}$ .<sup>[8]</sup>

Eingegangen am 22. März 1999 [Z13199]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2910–2914

**Stichwörter:** Schwingungsspektroskopie • Solvenseffekte • Überkritische Flüssigkeiten • Umlagerungen

- [1] a) *NBC/NRC Steam Tables* (Hrsg.: L. Haar, J. S. Gallagher, G. S. Kell), Hemisphere, New York, **1984**; b) *High-Temperature Aqueous Solutions: Thermodynamic Properties* (Hrsg.: P. R. J. Fernandez, H. R. Corti, M. L. Japer), CRC, Boca Raton, FL, **1992**; c) R. W. Shaw, T. B. Brill, A. A. Clifford, C. A. Eckert, E. U. Franck, *Chem. Eng. News* **1991**, 69, 2639; d) W. L. Marshall, E. U. Franck, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1981**, 10, 295.
- [2] a) K. Hatakeda, Y. Ikushima, S. Ito, O. Sato, N. Saito, *Chem. Lett.* **1997**, 245; b) B. M. Kabyemela, T. Adschiri, R. Malaluan, K. Arai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, 36, 1552.
- [3] a) M. Siskin, A. R. Katritzky, *Science* **1991**, 254, 231; b) D. M. Masten, B. R. Foy, D. M. Harradine, R. B. Dyer, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8557; c) A. R. Katritzky, S. M. Allin, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 399; d) J. W. Schoppelrei, M. L. Kieke, T. B. Brill, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7463; e) M. B. Korzenski, J. W. Kolis, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5611; f) J.

- An, L. Bagnell, T. Cablewski, C. R. Strauss, R. W. Trainor, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2505; g) O. Sato, Y. Ikushima, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9100; h) P. E. Savage, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 603; i) K. Chardler, F. Deng, A. K. Dillow, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, 36, 5175.
- [4] a) E. U. Franck, K. Roth, *Discuss. Faraday Soc.* **1967**, 43, 108; b) W. Kohl, H. A. Lindner, E. U. Franck, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1991**, 95, 1586; c) H. Ohtaki, T. Radnai, T. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 41; d) Y. Ikushima, K. Hatakeda, N. Saito, *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 5855.
- [5] a) M. C. Burguet, A. Aucejo, A. Corma, *Can. J. Chem. Eng.* **1987**, 65, 944; b) S. Sato, K. Urabe, Y. Izumi, *J. Catal.* **1986**, 102, 99.
- [6] a) C. A. Bunton, T. Hadwick, D. R. Liewellyn, Y. Pocker, *J. Chem. Soc.* **1958**, 403; b) J. F. Duncan, K. R. Lynn, *J. Chem. Soc.* **1956**, 3512; c) A. Hill, E. W. Flodorf, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1941**, 1, 462; d) T. Moriyoshi, K. Tamura, *Rev. Phys. Chem. Jpn.* **1970**, 40, 48; e) J. Boeseken, W. R. van Tonning, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1920**, 39, 187; f) B. Kuhlman, E. M. Arnett, M. Siskin, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3098.
- [7] D. B. Mitton, P. A. Marrone, R. M. Latanision, *J. Electrochem. Soc.* **1996**, 143, L59, zit. Lit.
- [8] Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 3029; Y. Ikushima, K. Hatakeda, N. Saito, M. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 1763.
- [9] a) M. M. Hoffmann, S. Conradi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3811; b) N. Matsubayashi, C. Wakui, M. Nakahara, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 2573.
- [10] E. T. Ryan, T. Xiang, K. P. Johnston, M. A. Fox, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 9395.
- [11] a) Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 2293; b) J. B. Ellington, J. F. Brennecke, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1094.
- [12] C. F. R. Allen, A. Bell, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1955**, 3, 312.
- [13] A. A. Clifford, K. Pople, W. J. Gaskill, K. D. Bartle, C. M. Rayne, *Chem. Commun.* **1997**, 595.

## Gastkontrollierte Bildung einer über Wasserstoffbrücken gebundenen Kapsel\*\*

Alexander Shivanyuk,\* Erich F. Paulus\* und Volker Böhmer\*

Für verschiedene konkave, selbstkomplementäre Moleküle<sup>[1]</sup> wurde die selbstorganisierte Bildung dimerer, über Wasserstoffbrücken gebundener Kapseln nachgewiesen, in denen unterschiedliche Gäste reversibel eingeschlossen sein können. Der Einschluß eines geeigneten Gastes ist normalerweise auch für die Dimerisierung notwendig, da ein leerer oder unvollständig gefüllter Hohlraum thermodynamisch

[\*] Dr. A. Shivanyuk, Dr. V. Böhmer  
Fachbereich Chemie und Pharmazie  
Abteilung Lehramt Chemie der Universität  
Duesbergweg 10–14, D-55099 Mainz  
Fax: (+49) 6131-395419  
E-mail: shiva@mail.uni-mainz.de  
vboehmer@mail.uni-mainz.de

Dr. E. F. Paulus  
Hoechst Marion Roussel  
D-65926 Frankfurt/Main  
E-mail: Erich.Paulus@hmrag.com

[\*\*] Diese Untersuchung wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Herrn H. Kolshorn (Universität Mainz) für die 2D-NMR-Messungen.