

Das Kristallisationsverhalten von Prolin und seine Rolle in der asymmetrischen Organokatalyse**

Richard M. Kellogg*

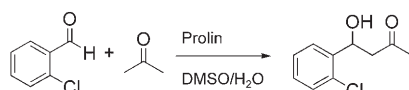
Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Chiralität ·
Phasendiagramme · Prolin · Solvenseffekte

Prolin ist ein bemerkenswert effektiver, homogener Katalysator für enantioselektive Aldol- und Mannich-Reaktionen, Aminoxylierungen und andere Reaktionen.^[1] Das Interesse an der Wirkungsweise und am Mechanismus von Prolin und strukturell verwandten Systemen ist nach wie vor hoch,^[2] und regelmäßig werden neue Anwendungen vorgestellt.^[3] Vor kurzem erschienen vier Publikationen, die einen bemerkenswerten Einblick in das Verhalten von enantiomerenangereichertem Prolin und anderen Aminosäuren unter *heterogenen* Bedingungen geben; die Ergebnisse könnten eine Erklärung für die nichtlinearen Effekte liefern, die bei Organokatalysen manchmal beobachtet werden.^[4] Die unmittelbaren Auswirkungen auf die asymmetrische Katalyse sind offensichtlich, und die Ergebnisse könnten auch für andere Aspekte der Enantiomerenanreicherung von Bedeutung sein, z. B. was den Ursprung der in der Natur auftretenden Homochiralität betrifft.

Am Anfang steht eine Untersuchung von Blackmond und Mitarbeitern.^[5] Die durch L-Prolin katalysierte Aldolreaktion von Aceton mit 2-Chlorbenzaldehyd, die unter heterogenen Bedingungen in DMSO/H₂O ausgeführt wurde (L-Prolin ist kaum löslich in DMSO/H₂O), ergab ein Produkt mit

einem fast konstanten Enantiomerenüberschuss von ca. 35 % *ee*, obwohl der Enantiomerenüberschuss des eingesetzten L-Prolins in einem Bereich von 20 bis 80 % *ee* variiert wurde (Schema 1).



Schema 1. Durch L-Prolin katalysierte Aldolreaktion von Aceton mit 2-Chlorbenzaldehyd.^[5]
DMSO = Dimethylsulfoxid.

Somit wurde trotz der Nichtlinearität in der Zusammensetzung der festen Phase kein nichtlinearer Effekt in Lösung beobachtet. Soweit man weiß, läuft die Aldolreaktion nur in Lösung ab. Wenn enantiomerenreines Prolin in Lösung eingesetzt wurde, betrug der Enantiomerenüberschuss des Aldolprodukts etwa 70 % *ee*. Dass über einen großen *ee*-Bereich der festen Phase nur die Hälfte dieses Maximalwertes erreicht wurde, ließ sich dadurch erklären, dass die eutektische Zusammensetzung von Prolin bei 50 % *ee* liegt (siehe unten); dieser Wert wurde aus dem Löslichkeitsverhalten einer gesättigten Prolinlösung bestimmt, die sich im Gleichgewicht mit der racemischen und der enantiomerenreinen kristallinen Phase befand.

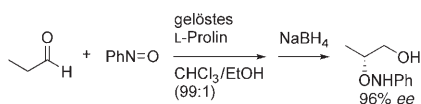
Diesen Beobachtungen folgte eine unabhängige Studie von Hayashi et al.,^[6] die das Verhalten von enantiomerenangereichertem festem Prolin unter heterogenen Bedingungen in CHCl₃ als Solvens untersuchten. In reinem wasserfreiem CHCl₃ sind weder racemisches noch enantiomerenreines Prolin gut löslich. Enantiomerenreines

Prolin löst sich allerdings besser, wenn eine kleine Menge Ethanol zugegeben wird. Die Löslichkeit des Racemats in CHCl₃/EtOH (99:1) beträgt nur etwa $4.3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, wogegen der Wert für die reinen Enantiomere über 100-mal größer ist ($5.4 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$). Hayashi et al. stellten feste Prolinproben mit 1–10 % *ee* her, indem sie die reinen, fein gemahlten Enantiomere mischten. Nachdem sich in Gegenwart des Solvens (CHCl₃) das Gleichgewicht eingestellt hatte, wurde mit einer festen Probe von 1 % *ee* eine gesättigte Prolinlösung mit 97–98 % *ee* erhalten! Bei festen Proben mit 10 % *ee* betrug der Enantiomerenüberschuss in den Lösungen 85–99 % *ee*. Die feste Phase, die nach der Gleichgewichtseinstellung erhalten wurde, bestand nicht aus den Kristallen der reinen Enantiomere, die die anfängliche Probe bildeten, sondern vielmehr aus racemischen Prolinkristallen (siehe unten). Im Verlauf der Gleichgewichtseinstellung gehen nach und nach genügend Mengen der beiden reinen Prolin-Enantiomere in Lösung, sodass das weniger lösliche Racemat auskristallisieren kann. Dadurch bleibt eine hoch enantiomerenangereicherte Lösung zurück. Die geringe Löslichkeit des Racemats wurde auf die im Vergleich zum enantiomerenreinen Prolin dichter gepackte Kristallstruktur (die mit einer bereits veröffentlichten Struktur^[7] praktisch identisch ist) zurückgeführt.

Die enantiomerenangereicherte Lösung wurde durch Filtration von der festen Phase getrennt und in Aminoxylierungen eingesetzt (Schema 2). Aus den Ergebnissen geht klar hervor, dass der *ee*-Wert des Produkts, das bei der Reaktion in Lösung gebildet wird, nicht linear an den *ee*-Wert des festen Aus-

[*] Prof. Dr. R. M. Kellogg
Syncom BV, Kadijk 3
9474 AT Groningen (Niederlande)
Fax (+31) 50-5757399
E-Mail: r.m.kellogg@syncom.nl
Homepage: <http://www.syncom.nl>

[**] Mein besonderer Dank gilt Dr. Bernard Kaptein von DSM Research für seine freundliche Hilfe und vielen Vorschläge.



Schema 2. Prolin-katalysierte α -Aminoxylierung von Propanal.^[6]

gangsstoffs gekoppelt ist. Nahezu unabhängig vom Wert des Enantiomerenüberschusses des anfänglichen Feststoffs findet man in der Lösung nahezu enantiomerenreines Prolin.

Eine erste Erklärung für diese Beobachtungen wurde von Blackmond und Mitarbeitern angegeben; sie konstruierten ein ternäres Phasendiagramm von Prolin in DMSO und bestimmten die eutektischen Zusammensetzungen für acht weitere Aminosäuren (Threonin, Valin, Alanin, Phenylalanin, Methionin, Leucin, Histidin und Serin) in H_2O .^[5] Um die Bedeutung dieser Studie zu verstehen, ist eine vereinfachte Diskussion von Phasendiagrammen hilfreich. Zunächst müssen einige grundlegende Festkörpereigenschaften chiraler Verbindungen betrachtet werden: Racemisches Prolin kristallisiert als eine racemische Verbindung und nicht als ein Konglomerat. Ein bekanntes Beispiel für den zweiten Fall ist Natriumammontartrat, dessen Enantiomere getrennt kristallisieren, sodass sie im Prinzip „von Hand“ getrennt werden können. In der Praxis allerdings erschweren bei den meisten Konglomeraten Verzwillingung und andere Komplikationen ein derartiges Verfahren. Konglomerate sind relativ selten, und von den Standardamino-säuren kristallisieren nur Threonin und Asparagin als Konglomerate. Allerdings bilden viele Aminosäurederivate Konglomerate, was sich z. B. Lahav und Mitarbeiter auf brillante Weise beim Einsatz von maßgeschneiderten Additiven zu Nutzen machten.^[8]

In racemischen Verbindungen wie Prolin wird für Mischungen der beiden Enantiomere in einem bestimmten *ee*-Bereich die Bildung von racemischen Kristallen mit gepaarten Enantiomeren gegenüber der Bildung von Kristallen mit getrennten Enantiomeren bevorzugt. Racemische Verbindungen werden sehr häufig beobachtet. Eine dritte Gruppe kristalliner chiraler Verbindun-

gen, die wiederum recht selten zu beobachten ist, sind die „festen Lösungen“, bei denen im Grunde keine gegenseitige chirale Erkennung der Enantiomere auftritt.

Die Charakterisierung der Kristallstruktur durch die Bezeichnung „racemische Verbindung“ hat innerhalb der organischen Chemie zu einer nicht geringen Verwirrung geführt. Hinzu kommt, dass es leider auch keine praktische Methode gibt, um vorherzusagen, ob eine gegebene Substanz als racemische Verbindung, Konglomerat oder feste Lösung kristallisiert. Eine exzellente, mathematisch fundierte Diskussion der Eigenschaften von Racematen und Enantiomeren in der festen Phase und in Lösung findet man bei Jacques, Collet und Wilen.^[9]

Die Untersuchung des Schmelzverhaltens ist eine übliche Methode zur vorläufigen Identifizierung von Konglomeraten, vorausgesetzt die Verbindung weist einen einfach messbaren Schmelzpunkt auf. Bei Konglomeraten sind die Schmelzpunkte der reinen Enantiomere signifikant höher als die der Racemate, und die Temperaturdifferenz beträgt häufig etwa 25–30 °C. Bei racemischen Verbindungen dagegen sind die Schmelzpunktsdifferenzen weniger ausgeprägt, häufig liegt der Schmelzpunkt des Racemats über dem der reinen Enantiomere. Idealisierte binäre Phasendiagramme (Schmelzverhalten als Funktion des Enantiomerenverhältnisses) sind für Konglomerate und racemische Verbindungen in Abbildung 1 gezeigt. Die Minima in den Kurven entsprechen den eutektischen Zusammensetzungen.

Komplexere (aber auch informativere) Phasendiagramme ergeben sich aus Löslichkeitsdaten (bei konstanter Temperatur). Ein ternäres Löslichkeitsphasendiagramm für Prolin ist in Abbildung 2b gezeigt.^[5] Die drei Komponenten werden von den beiden Enantiomeren (an der Basis des Dreiecks) und dem Solvens (an der Spitze) gebildet. Konzentrationen werden gewöhnlich als Stoffmengenanteile angegeben. Da Prolin nur eine geringe Löslichkeit aufweist, wird das Phasendiagramm vom Solvens dominiert, sodass für unsere Diskussion lediglich der kleine Ausschnitt an der Spitze (Abbildung 2a) von Belang ist.

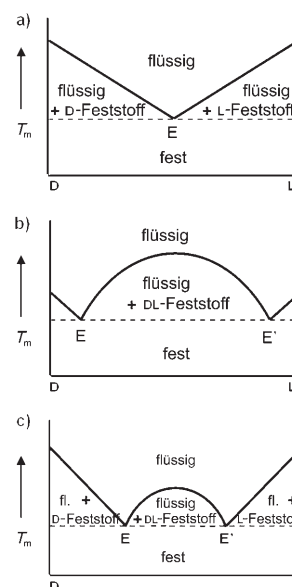


Abbildung 1. a) Idealisiertes binäres Phasendiagramm eines Konglomerats: Der Schmelzpunkt (T_m) der Enantiomere ist höher als der des Racemats, das Eutektikum (E) liegt bei einem Enantiomerenüberschuss von 0% *ee*. b) Binäres Phasendiagramm einer racemischen Verbindung, in dem die Eutektika (E und E'), spiegelsymmetrische Lage) bei höheren Werten des Enantiomerenüberschusses liegen: Der Schmelzpunkt der reinen Enantiomere ist dann niedriger als der des Racemats. c) Wenn die Eutektika bei niedrigeren Werten des Enantiomerenüberschusses liegen, ist der Schmelzpunkt der reinen Enantiomere höher als der des Racemats.

Das eutektische Verhalten, das in binären Phasendiagrammen beobachtet wird (die meist einfacher zu messen und zu verstehen sind), findet sich häufig auch in den ternären Diagrammen wieder.^[9] Allerdings lässt sich diese Extrapolation nicht immer anwenden, beispielsweise kann die Bildung von Solvaten und/oder polymorphen Verbindungen zu einem gänzlich anderen eutektischen Verhalten führen (siehe unten).

Aus der Phasenregel, die die Zahl der Freiheitsgrade in den verschiedenen Gebieten eines Phasendiagramms angibt, ergibt sich, dass die Lösung die gleiche Zusammensetzung wie das Eutektikum aufweist, wenn alle drei Phasen (Racemat, überschüssiges Enantiomer und Solvens) miteinander im Gleichgewicht stehen und in ausreichender Menge vorhanden sind.^[9] Je nach der anfänglichen Zusammensetzung der festen Phase kann die Lösung entweder einen größeren oder einen

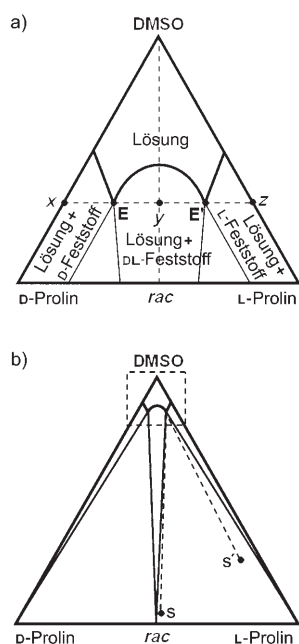


Abbildung 2. a) Vereinfachtes ternäres Phasendiagramm von Prolin in DMSO. b) Aufgrund der geringen Löslichkeit von Prolin wird das Gesamtphasendiagramm von DMSO dominiert; Bild (a) zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des interessierenden Bereichs an der Spitze des Phasendreiecks. Der Enantiomerenüberschuss von L-Prolin beträgt am eutektischen Punkt E': $(zy - E'y)(zy)^{-1} \times 100\% = 50\% ee$. Die kleinen unbeschrifteten Dreiecke unter den Eutektika E und E' (die den Spitzen der beiden größten Bereiche des Gesamtphasendiagramms entsprechen) enthalten Solvens, D,L-konfigurierten Feststoff (Racemat) und D- oder L-konfiguriertes festes Enantiomer. Wenn eine ausreichende Menge Feststoff, der einen kleinen Enantiomerenüberschuss L-Prolin enthält, mit einer geringen Menge Solvens in Kontakt tritt (Punkt S im Gesamtphasendiagramm), wird sich die Konzentration von L-Prolin in der Lösung der eutektischen Zusammensetzung (50% ee) annähern (gepunktete Linie). Das gleiche Verhalten findet man, wenn man mit einem großen Enantiomerenüberschuss von L-Prolin beginnt (Punkt S'). Zu beachten ist, dass die reinen Enantiomere in DMSO geringfügig schlechter löslich sind als das Racemat (im Unterschied zu dem von Hayashi et al.^[6] in CHCl_3 beobachteten Verhalten).

kleineren Enantiomerenüberschuss aufweisen als der Feststoff. Für gewöhnlich können die Zusammensetzungen der festen Phase und der Lösung an bestimmten Punkten in ternären Phasendiagrammen anhand einfacher geometrischer Überlegungen bestimmt werden.

Die eutektischen Zusammensetzungen von racemischen Verbindungen va-

riieren erheblich. Bei idealen Konglomeraten sollte das Eutektikum bei 0% ee liegen. Für den wichtigen Fall der Aminosäuren, die racemische Verbindungen bilden, gibt es in der Literatur offenbar kaum Angaben über die Eutektika. Blackmond und Mitarbeiter bestimmten für die eutektische Zusammensetzung von Threonin erwartungsgemäß einen Wert von 0% ee (in H_2O), denn Threonin bildet ein Konglomerat.^[5] Bei Serin dagegen, einer racemischen Verbindung, liegt die eutektische Zusammensetzung bei über 99% ee (Histidin: 93% ee, Leucin: 87% ee, Phenylalanin: 83% ee, Valin: 46% ee). Um die Auswirkungen zu verdeutlichen, zeigten die Autoren,^[5] dass festes Serin mit einem Gesamtanantiomerenüberschuss von nur 1% ee im Gleichgewicht zu einer wässrigen Lösung von über 99% ee führt. Breslow und Levine wiesen kürzlich nach, dass die langsame Verdampfung einer wässrigen Lösung von Phenylalanin mit einem Überschuss des L-Enantiomers von nur 1% ee zu einer Lösung mit 40% ee an L-Phenylalanin und einer racemischen festen Phase führt.^[10] Ganz ähnlich wie in den anderen Studien erreichte der ee-Wert in der Lösung nicht den eutektischen Wert von 83% ee.

Es stellt sich die Frage, was die Ursache für die unterschiedlichen Enantiomerenüberschüsse der Prolinlösungen ist, die in den beiden Arbeiten von Hayashi und Blackmond et al. angegeben werden. Blackmond und Mitarbeiter erhielten für enantiomerenangereichertes Prolin (10% ee) in DMSO eine Lösung mit 41% ee (nahe am eutektischen Wert von 50%; siehe Abbildungslegende zu Abbildung 2), während Hayashi et al. Werte bis zu 99% ee beobachteten, wenn $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Die Erklärung dafür wurde kürzlich in einer weiteren Veröffentlichung von Blackmond und Mitarbeitern angegeben.^[11] Um sie verstehen zu können, müssen wir uns allerdings noch einmal mit den Löslichkeitseigenschaften von Konglomeraten und racemischen Verbindungen beschäftigen.

Meyerhoffer schlug im Jahr 1904 vor, dass bei einem Konglomerat das Racemat eine doppelt so hohe Löslichkeit haben sollte wie die reinen Enantiomere.^[12] Jacques, Collet und Wilen^[9]

gaben dafür folgende vereinfachte Begründung: Der Dampfdruck eines idealen Gases ist gleich der Summe, die sich aus seinen Komponenten ergibt. Wenn man feste Enantiomere in einem neutralen Solvens als ein dazu ähnliches System betrachtet, sollte man ganz entsprechend erwarten, dass die Löslichkeit eines Konglomerats gleich der Summe der Löslichkeiten seiner Komponenten, nämlich der Enantiomere ist. Diese „Regel der doppelten Löslichkeit“ gilt erstaunlich gut für neutrale Konglomerate.^[9] Die Verhältnisse α der molaren Löslichkeiten von Racemat und Enantiomeren [Gl. (1)] liegen bemerkenswert nahe am „idealen“ Wert von 2.

$$\alpha = \frac{\text{Lösl. des Racemats}}{\text{Lösl. des reinen Enantiomers}} \quad (1)$$

Blackmond und Mitarbeiter erweiterten in ihrer zweiten Veröffentlichung dieses Konzept auf den erheblich komplexeren Fall der racemischen Verbindungen.^[11] Unter der Annahme idealen Verhaltens leiteten sie aus ihrer empirischen Beobachtung, dass im Eutektikum die Konzentration des überschüssigen Enantiomers gleich der Löslichkeit des reinen Enantiomers ist, die in Gleichung (2) angegebene Beziehung für den Enantiomerenüberschuss ee_{eut} am eutektischen Punkt ab. Für ein ideales Konglomerat ($\alpha = 2$) erhält man den erwarteten Wert von 0% ee_{eut} . Für $\alpha > 2$ kann die Gleichung wegen der bei der Herleitung gemachten Annahmen nicht angewendet werden.

$$ee_{\text{eut}} = \frac{1 - (\alpha^2/4)}{1 + (\alpha^2/4)} \times 100\% \quad (2)$$

Diese nützliche Beziehung lässt sich direkt im Labor anwenden. Aus relativ einfachen Löslichkeitsmessungen mit dem Racemat und den reinen Enantiomeren (vorausgesetzt diese sind vorhanden) lässt sich die Lage des Eutektikums abschätzen, ohne ein komplettes ternäres Phasendiagramm erstellen zu müssen. Es wurde festgestellt, dass Gleichung (2) eine gute Abschätzung für Aminosäuren in Wasser und für viele andere Verbindungen wie Binol-, Binap- und Taddol-Liganden liefert. Die untersuchten Werte von α lagen im Bereich von 10^{-2} bis 2. Natürlich gibt es

auch Abweichungen, beispielsweise passen die Werte, die in der Literatur für Mandelsäure und Benzylidencampher angegeben werden, nicht zu den theoretischen Werten.

Gleichung (2) liefert eine schwach gekrümmte Kurve, die zwischen den Randwerten 0% *ee* für eutektische Lösungen idealer Konglomerate ($\alpha=2$) und 100% *ee* für eutektische Lösungen mit α geht gegen 0 verläuft. Mit anderen Worten: Der Enantiomerenüberschuss einer eutektischen Lösung steigt bei racemischen Verbindungen in dem Maße, in dem die Löslichkeit des reinen Enantiomers relativ zu der des Racemats zunimmt. Hieraus ergibt sich eine nützliche Faustregel zur Unterscheidung von racemischen Verbindungen und Konglomeraten.

Bezüglich der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Hayashi (99% *ee* in $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$) und Blackmond (40% *ee* in DMSO) lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Blackmond und Mitarbeiter beobachteten, dass die eutektische Konzentration von Prolin in CHCl_3 tatsächlich 99% *ee* und nicht 50% *ee* wie in DMSO oder Wasser beträgt. Beim Kristallisieren von racemischem Prolin aus $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ isolierten sie ein Solvat, das pro Enantiomerenpaar der Prolinmoleküle ein CHCl_3 -Molekül enthält. In diesem Solvat liegen Wasserstoffbrücken vor, die zu einer relativ schlechten Löslichkeit des Racemats führen. Enantiomerenreines Prolin kristallisiert hingegen aus CHCl_3 ohne den Einschluss von Solvensmolekülen und weist deshalb eine gute Löslichkeit auf. Die Autoren wiesen insbesondere auf die faszinierende Möglichkeit hin, die Konzentration in eutektischen Lösungen zu steuern, indem man mit geeigneten niedermolekularen achiralen Verbindungen das Löslichkeitsverhalten beeinflusst (z.B. durch Wasserstoffbrücken).

Sowohl Blackmond als auch Hayashi haben anhand von enantiomerenangereichertem Prolin und anderen Aminosäuren eindeutig nachgewiesen, dass in heterogenen Systemen der Enantiomerenüberschuss einer Lösung erheblich von dem des entsprechenden Feststoffs abweichen kann. Blackmond und Mitarbeiter konnten darüber hinaus zeigen, dass es eine sinnvolle thermo-

dynamische Begründung für dieses Verhalten gibt.^[13]

Was lässt sich über kinetische Effekte sagen? Wie schnell stellt sich das Gleichgewicht ein und auf welche Weise ändert sich der Enantiomerenüberschuss dabei? Die Ergebnisse von Hayashi et al. für enantiomerenangereichertes Prolin zeigen, dass der Enantiomerenüberschuss in der Lösung über einen Zeitraum von mehreren Stunden von sehr kleinen Anfangswerten auf den sehr hohen Wert steigt, der am Ende beobachtet wird. Blackmond und Mitarbeiter haben dieses Verhalten sorgfältig untersucht und eine Erklärung für das nichtlineare Verhalten gefunden, das manchmal bei Prolin-katalysierten Reaktionen beobachtet wird.^[14] Wenn unterschiedlich große Mengen der beiden festen Prolin-Enantiomere in DMSO gelöst werden, steigt der *ee*-Wert in der Lösung über einen Zeitraum von 3–4 h von 0% *ee* auf den eutektischen Endwert von 50% *ee*. Sie beobachteten, dass eine Prolin-katalysierte Aldolreaktion während der Dauer der Gleichgewichtseinstellung nur ein Kondensationsprodukt mit einem sehr geringen Enantiomerenüberschuss lieferte, selbst wenn stark enantiomerenangereichertes festes Prolin eingesetzt wurde. Zur Erklärung schlugen die Autoren ein „kinetisches Konglomerat“ vor: Wenn in der Anfangsphase der Auflösung die beiden festen Prolin-Enantiomere gemischt werden, liegt effektiv ein Konglomerat vor, und dementsprechend liegt das Eutektikum (und damit der Zustand, den das System zunächst anstrebt) bei 0% *ee*. Im Verlauf der Gleichgewichtseinstellung kristallisiert das schlecht lösliche Racemat von Prolin aus, und der Enantiomerenüberschuss des Systems steigt schließlich auf den eutektischen Wert von 50% *ee* in DMSO. Dieses faszinierende Konzept lädt zu weiteren Untersuchungen darüber ein, wie sich in Lösung ein Enantiomerenüberschuss realisieren und für die heterogene Katalyse einsetzen lässt.

Blackmond und Hayashi weisen beide darauf hin, dass ihre Ergebnisse auch für die Entstehung der natürlichen Homochiralität von Bedeutung sein könnten. Hoch enantiomerenangereicherte Lösungen können sich aus gering enantiomerenangereicherten Feststoffen bilden, und katalytische asymmetri-

sche Reaktionen könnten dann viele verschiedene homochirale Biomoleküle erzeugen. Diese Hypothese scheint in der Tat plausibel.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sollten weitere Anwendungen in der heterogenen Katalyse und anderen Bereichen wie der Enantiomerentrennung und Racematspaltung ermöglichen. Die Kombination von thermodynamischen und kinetischen Konzepten könnte zu noch besseren Modellen für die Entstehung der Homochiralität führen. Möglicherweise sind die Wechselwirkungen chiraler Moleküle in der festen Phase tatsächlich stärker ausgeprägt. Wenn es gelingt, eine „Kommunikation“ zwischen dem Feststoff und der Lösung zu realisieren, sind die sich bietenden Möglichkeiten unbegrenzt.

Jacques, Collet und Wilen^[9] stellten 1981 in der Einführung zu ihrem Buch fest: „Wenn dieses Buch ein zentrales Thema hat, dann sind es die Eigenschaften von Enantiomerenmischungen, die besonders in der festen Phase ein spezielles Verhalten zeigen und sich deutlich von achiralen Molekülen unterscheiden“. Diese Feststellung ist in der Tat wahr.

- [1] Siehe z.B.: a) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548; b) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 6-7; B. List, *Modern Aldol Reactions, Vol. 1*, (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, Kap. 4.
- [2] F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766.
- [3] D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861.
- [4] Siehe z.B.: S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3317.
- [5] M. Klussmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, 441, 621.
- [6] Y. Hayashi, M. Matsuzuwa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4593.
- [7] S. Myung, M. Pink, M.-H. Baik, D. E. Clemmer, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2005**, 61, 506.

- [8] Siehe z.B.: I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 125.
- [9] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger, Malabar, **1994**; J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, **1981**.
- [10] Eutektisches Verhalten spielt wahrscheinlich auch eine Rolle in einer aktuellen Arbeit zur Enantiomerenanreicherung in Phenylalaninlösungen durch Konzentration und Fällung des Racemats; siehe: R. Breslow, M. S. Levine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 12979.
- [11] M. Klussmann, A. J. P. White, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7985.
- [12] W. Meyerhoffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 2604.
- [13] Der Leser kann, sollte sein Appetit auf Phasendiagramme geweckt sein, 14 Phasendiagramme von Aminosäuren und anderen Verbindungen in den Hintergrundinformationen zu Lit. [11] finden. Dort befindet sich auch ein Phasendiagramm von Prolin in CHCl_3 .
- [14] M. Klussman, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7989.

Anzeige

Labor in Greifenberg am Ammersee ab 1.4.2007 zu vermieten, ca. 170 m², 850.- netto kalt.

Dr. Max Medrisch
Liebherrstr. 2
80538 München
Tel.: 089-2 111 2377, 20 331 399
Fax: 0721-151-2 66 33 6
mailto: Max@Medrisch.info

Anzeigenschluss für Stellenanzeigen

8/2007 26. Januar Erscheinungstermin: 12. Februar
9/2007 2. Februar Erscheinungstermin: 19. Februar

Angewandte Chemie

Anzeigenabteilung:

Marion Schulz

Tel.: 0 62 01 – 60 65 65

Fax: 0 62 01 – 60 65 50

E-Mail: MSchulz@wiley-vch.de

Stellenangebote werden zusätzlich 4 Wochen kostenlos ins Internet gestellt!

Don't bet on the wrong horse!



Zeit ist ein knappes Gut. Sparen Sie sich langes Suchen und registrieren Sie sich jetzt für den kostenlosen Wiley-VCH Alerting Service.

www.wiley-vch.de/publish/dt/pas/

 **WILEY-VCH**