Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Amines: Use of Palladium as the Racemization Catalyst

Manfred T. Reetz* and Klaus Schimossek

Abstract. The simultaneous use of a biocatalyst (lipase Candida antarctica) and a transition-metal catalyst (palladium) makes the dynamic kinetic resolution of racemic phenylethylamine possible, conversion to the enantiomerically pure N-acylated form being 75–77% (ee = 99%).

1. Introduction

Recently we described an efficient procedure for the lipase-catalyzed kinetic resolution of chiral amines [1]. Accordingly, the enantioselective N-acylation of such compounds as racemic phenylethylamine (R)-I/(S)-I using acetic acid ethyl ester (AcOEt) as the acylating agent in the presence of catalytic amounts of the lipase Candida antarctica (NOVOZYME SP 435®) results in the preferential formation of the (R)-configured amide 2. Experimentally, conversion amounted to 25–43% and ee values of 96–98% were observed. By nature, maximum conversion cannot exceed 50%, since half of the racemic material is the (S)-configured amine (S)-I, which is not accepted by the enzyme. If one had a way to transform (S)-I into (R)-I under the conditions of lipase-induced kinetic resolution, conversion to product 2 could be expected to be >50%, which would be of considerable synthetic interest. Related experiments directed toward the dynamic kinetic resolution [2] of lactols [3], cyanohydrins [4], and phenylethyl alcohol [5] using lipases were recently performed with varying degrees of success. Here, we report that Pd-catalyzed racemization of 1 is compatible with lipase-catalyzed N-acylation, resulting in synthetically viable conversion to the desired product 2 having an exceptionally high degree of enantiomeric purity.

2. Results

The initial challenge was to find a racemization catalyst that can be used in the presence of lipases without denaturing the latter. Some time ago, Murahashi et al. demonstrated that chiral primary amines such as 1 can be racemized by the action of palladium black in the temperature range

*Correspondence: Prof. Dr. M. T. Reetz
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
D-45470 Mülheim an der Ruhr

Scheme
of 50–100° [6]. Upon screening various solvents at different temperatures under a variety of conditions, we discovered that dynamic kinetic resolution of 1 using AcOEt as the acylating agent and NOVOZYM SP 435® as the lipase is best performed in triethylamine at 50–55°, the racemization catalyst being Pd on charcoal. Under optimal conditions, conversion of the racemic mixture (R)-1/(S)-1 to 2 reaches 75–77% as shown by GC analysis. The product 2 can be isolated in 64% yield and is essentially enantiomerically pure (ee = 99%). Sideproducts include small amounts of acetophenone, the imine derived from acetophenone and 1 as well as d(phenylethyl)amine and traces of (S)-1 (<1%).

3. Discussion

We have shown for the first time that Pd-catalyzed racemization of a chiral amine is compatible with lipase-catalyzed enantioselective N-acylation. Obviously, racemization occurs only with amine 1 and not with the acylated form 2, a requirement for successful dynamic kinetic resolution. This opens the way to a useful one-pot procedure for preparing chiral amines such as 2. It remains to be seen whether other chiral amines are also amenable to this novel type dynamic kinetic resolution and whether other lipase immobilisates can also be used [7].

4. Experimental

Pd/C (Fluka, 10%, 10 mg) was placed in a Schlenk tube under an atmosphere of Ar. The tube was evacuated, filled with H₂ gas, and gently warmed (80–100°). The procedure was repeated, the H₂ removed, and the tube purged twice with Ar. Then dry Et₃N (5 ml), the enzyme immobilisate NOVOZYM SP 435® (100 mg), racemic 1-phenylethylamine (121.2 mg, 1 mmol), and AcOEt (352.4 mg, 4 mmol) were added. The reaction vessel was shaken at 50–55° for 8 d. CH₂Cl₂ (2 ml) was added and a sample was removed, centrifuged, and analyzed by GC. The reaction mixture was filtered from the heterogeneous components and the solvent removed i. v. The residue was flash-chromatographed over silica gel using AcOEt/hexane 10:1 and again using CH₂Cl₂/MeOH 10:1 to provide 104.7 mg (64%) of the known (R)-amide 2. The enantiomeric purity determined by GC-measurement with a Beckman Packard instrument (column: 0.25 mm fused silica capillary, 25 m column length, stationary phase: 20% 2.6-dimethyl-3-pentyl-β-cyclodextrin in SE54; flame ionization detector, operating temperature: 80–180°, 27/min, carrier gas: H₂ at 0.8 MPa) amounted to 99%.

Received: October 30, 1996

[1] M.T. Reetz, C. Dreisbach, Chimia 1994, 48, 570; see also, F. Balkenhohl, B. Hauer, W. Landner, U. Pressler, German Pat. DE 43 32 738 A 1, 1995.
[2] H.B. Kagan, J.C. Fraud, Top. Stereochem. 1988, 18, 249.
[3] H. van der Deen, A.D. Cuiper, R.P. Hof, A. van Oeveren, B.L. Ferina, R.M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 3801.
[4] M. Inagaki, J. Hiratake, T. Nishioka, J. Oda, J. Org. Chem. 1992, 57, 5643.
[5] P.M. Dinh, J.A. Howarth, A.R. Hudnott, J.M.J. Williams, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 7623.
[6] S.I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5002.
[7] M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, Angew. Chem. 1995, 107, 373; ibid. Int. Ed. 1995, 34, 301; M.T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, Biotechnol. Bioeng. 1996, 49, 527.
David Lilley was born in Colchester, England, in 1948. He studied chemistry at the University of Durham, where he obtained his B.Sc. in 1969 with a dissertation on "The mechanism of action of Chymotrypsin" and his Ph.D. in physical chemistry with a thesis carried out under the supervision of Prof. D.T. Clark and entitled "Theoretical and experimental investigations of structure, reactivity and bonding in some organic systems". In 1973, he passed with distinction his M.Sc. in biochemistry at Imperial College and was awarded the Ewart Stickings Memorial Prize for Excellence in Biochemistry. After spending four years as a Research Fellow at the Universities of Warwick and Oxford and then five years as a Senior Research Investigator in the Biophysics Department of the Searle Research Laboratories, High Wycombe, UK, he was appointed in 1981 as Lecturer in Biochemistry at the University of Dundee, where he was later promoted to Reader (1984), and eventually to Professor of Molecular Biology (1989). Since 1993 he has acted as Director of the CRC Nucleic Acid Structure Research Group. David Lilley is married and father of two daughters.

Following an interest in the structure of chromatin and nucleosomes, Lilley turned his attention to the higher order structure of DNA and rapidly won reputation as a leading authority in this area. He is responsible for the first demonstration of a cruciform stabilizing the supercoiled conformation of DNA. These investigations paved the way for his best-known work, in which he established the solution structure of the four-way helical junctions in DNA; such folded structures are believed to represent the central feature of homologous genetic recombination. To unravel the details of what is now known as the stacked X-structure, Lilley pioneered new approaches including a gel-electrophoretic method for estimating the angles subtended by the different arms and fluorescence resonance energy transfer (FRET) for assessing the relative end-to-end distances of such arms. Knowledge of the geometry of the junctions was then exploited for gaining an understanding of the interactions with the resolvases, i.e. with the structure-specific nucleases that catalyse their cleavage. Lilley also investigated three-way DNA junctions, analysed the consequences of single and multiple mismatches on DNA distortion and demonstrated for the first time that base bulges cause axial kinking of helical DNA. The expertise gained in these investigations is now being applied to the study of the folding and dynamic properties of RNA molecules, including a number of important catalytic species such as the hammerhead ribozyme, the hairpin ribozyme and the ribosome from hepatitis delta virus.

Lilley's research activity is documented in ca. 160 publications. He has coedited four books on nucleic acids and shares editorial responsibility for a number of established biochemical journals. Lilley is a fellow of the Royal Society of Edinburgh (1988). In 1992, he was selected as the bestowal of the Prelog Medal on David Lilley was intended as an homage of the Organic Chemistry Laboratory to a scientist who has dared to venture far beyond the traditional limits of our discipline in tackling unusual stereochemical aspects of biologically important macromolecules.

**Prelog Lecturers**
1986 Kurt Mislow
1987 Meir Lubin/Klebst-Leventowitsch
1988 K. Barry Sharpless
1989 Jeremy R. Knowles
1990 Hellri B. Kagan
1991 C.H. Heathcock
1992 J. Michael McBride
1993 Hisashi Yamamoto
1994 Jean-Pierre Sauvage
1995 Yoshito Kishi

K. Osterwalder
D.M.J. Lilley

**Prelog-Medaille**
1996 an Professor David M.J. Lilley, Department of Biochemistry, Medical Science Institute, The University, Dundee DD1 4HN, UK. Der Titel des anschliessenden Vortrages lautete: "The Folding Principles of Branched Nucleic Acids - Structure, Recognition and Catalysis"
The Folding Principles of Branched Nucleic Acids – Structure, Recognition and Catalysis

(Author's abstract)

Nucleic-acid conformation is important in many aspects of molecular biology. In the Prelog-Vorlensung I shall review a number of aspects of the folding of branched DNA and RNA species. A number of common features will be found to emerge. For example, metal ions are intimately associated with conformational transitions of these highly charged polyelectrolyte molecules.

One structure of interest is formed by DNA that contains runs of oligoguanine bases. Such sequences are found at the very ends of chromosomes. In the presence of monovalent metal ions, the guanine bases can associate to form a tetrahedral structure in which the four strands have parallel orientation. We have solved the structure of \( d(TGGGT) \) by \(^1\)H-NMR in solution, and in the crystal to very high resolution. The guanine bases form tetrahedrons based on hydrogen bonding between \( N(1)H \) to \( O(6) \), and \( N(2)H \) to \( N(7) \), while the backbone geometry is very B-like with \( C2'\)-endo deoxyribose and exclusively anti glycosyl torsion angles. Sodium ions are bound along the axis of the tetraplex, coordinated by the eight \( O(6) \) oxygen atoms of the neighbouring tetrahedrons (Fig. 1).

When we come to helical junctions in nucleic acids, we require alternative methods to study the global structure, and complementary gel electrophoresis and fluorescence resonance energy transfer (FRET) are especially valuable. FRET provides distance information over a range (up to 100 Å) unavailable from other solution methods.

The four-way helical junction in DNA (known to biologists as the Holliday intermediate of genetic recombination) undergoes an ion-dependent conformational transition. In the absence of added metal ions, the junction is fully extended with an open centre. Upon addition of magnesium ions, the junction undergoes a folding transition based upon pairwise coaxial stacking of helical arms and rotation. The structure can exist in two stereochemically equivalent conformers, based on the alternative choices of stacking partners. A high affinity metal ion binding site exists at the point of strand exchange (Fig. 2).

The structure of the four-way DNA junction is recognized by a series of proteins (mainly involved in the repair or recombination of DNA). These proteins are fundamentally structure-selective, and it is a major goal to understand the manner of such recognition. Interestingly, these proteins not only recognize the branched structure of the DNA, but also manipulate it.

RNA also forms four-way junctions, and a number of interesting biological examples are known. The four-way RNA junction also folds by coaxial helical stacking (with a choice of stacking conformers), but the resulting global conformation is different from its DNA equivalent. In general, the structure adopted is a 90° cross of helices, but the structure is dependent both on local base sequence and ion conditions. Both antiparallel and parallel structures are possible.

Ribozymes are RNA species that exhibit enzymatic activity, such as self-cleavage in the presence of magnesium ions. One such small nucleolytic catalytic RNA is the hairpin ribozyme of the tobacco ringspot virus. This is part of a four-way RNA junction and requires folding into the correct stacked conformer in order to undergo self-cleavage.

The hammerhead ribozyme is another metal-ion-dependent self-cleaving RNA species. It is a special example of a three-way junction, with a conserved core sequence that must be folded precisely in order to exhibit self-cleavage. The hammerhead undergoes a two stage magnesium-ion-induced folding transition that can be followed using complementary gel electrophoresis and FRET. In the first stage, there is coaxial association of two arms to generate an incompletely folded, inactive species. At higher magnesium ion concentrations, the core undergoes a second folding process that involves a rotation about the scissile bond and generates the catalytically active species. The folding generates a high-affinity metal ion binding site.

In summary, we find that there are some common folding principles in branched nucleic acids. All have a propensity to undergo coaxial helical stacking, and alternative conformers are frequently possible. Folding frequently requires the presence of divalent cations, and the folding itself generates high affinity metal ion binding sites. The combination of local conformation and bound metal ions can generate catalytic activity in RNA.

**Literature**

- "Solution structure of a parallel-stranded tetraplex formed by \( d(TG_T) \) in the presence of sodium ions by nuclear magnetic resonance spectroscopy", F. Aboul-e1, A.I.H. Murchie, D.G. Norman, D.M.J. Lilley, J. Mol. Biol. 1994, 243, 458.
- "The high-resolution crystal structure of a parallel-stranded guanine tetraplex", G. Laughan, A.I.H. Murchie, D.G. Norman, M.H. Moore, P.C.E. Moody, D.M.J. Lilley, B. Lusis, Science 1994, 265, 520.
- "The structure of the Holliday junction, and its resolution", D.R. Duckett, A.I.H. Murchie, S. Diekmann, E. von Kitzing, B. Kemper, D.M.J. Lilley, Cell 1998, 53, 79.
- "Fluorescence energy transfer shows that the four-way DNA junction is antiparallel and right-handed", A.I.H. Murchie, R.M. Clegg, E. von Kitzing, D.R. Duckett, S. Diekmann, D.M.J. Lilley, Nature (London) 1989, 341, 763.
- "4' endonuclease VII selects and alters the structure of the four-way DNA junction; binding of a resolution-defective mutant enzyme", J.R.G. Pöhler, M.-E. Giraud-Panis, D.M.J. Lilley, J. Mol. Biol. 1996, 260, 687.
- "The global folding of four-way helical junctions in RNA, including that in U1 snRNA", D.R. Duckett, A.I.H. Murchie, D.M.J. Lilley, Cell 1995, 83, 1027.
- "Ionic interactions and the global conformations of the hammerhead ribozyme", G.S. Bassi, N.-E. Møllegaard, A.I.H. Murchie, E. von Kitzing, D.M.J. Lilley, Nature Structural Biology, 1995, 2, 45.
Vorzeige Frühjahrsversammlung Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft

Die Frühjahrsversammlung der Gesellschaft findet aus Anlass des hundertjährigen Jubiläums der Lonza AG in ihren Walliser Werken in Visp am 10. und 11. April 1997 statt. Die Veranstaltung hat die

Industrielle Asymmetrische Synthese

zum Thema.

Provisorisches Programm

Donnerstag, 10. April 1997
ab 10.30 Uhr
15.30–16.15 Uhr Generalversammlung und Preisverleihung im Theatersaal 'La Poste'
16.15–17.30 Uhr Begrüßung durch den Präsidenten Sektion Industrielle Chemie und Eröffnungsvortrag durch Prof. D. Seebach

Freitag, 11. April 1997
09.00–16.30 Uhr Vorträge im Theatersaal 'La Poste', dazwischen
13.30–14.00 Uhr Generalversammlung der Sektion Industrielle Chemie

Folgende Referenten haben bisher ihre Teilnahme zugesagt:

Prof. Dr. D. Seebach
ETH-Zürich/CH
'Catalytic Enantioselective Reactions from Research Laboratories to Production – Diaryl-methanol-Containing Auxiliaries as a Case Study'

Dr. H. U. Blaser
Ciba, Basel/CH
'Enantioselective Catalysis for Agrochemicals: The Case History of the S-DUAL® Herbicide'

Prof. Dr. K. Dracz
Degussa AG, Hanau/D
'Chemo-enzymatic Synthesis in Amino Acid Manufacture'

Dr. R. Imwinkelried
Lonza AG, Visp/CH
'Catalytic Asymmetric Hydrogenations in the Manufacture of d-Biotin and Dextromethorphan'

Dr. P. Reider
Merck/Sharp & Dohme
Rahway, N.J./USA
'The Asymmetric Synthesis of CRIXIVATM and other HIV Therapeutic Agents'

Prof. R. Schmid
F. Hoffmann-La Roche AG Basel/CH
'Asymmetric Hydrogenation vs. Resolution in the Synthesis of POSICOR®, a New Type of Calcium Antagonist'

Prof. H. E. Schoemaker
DSM, Geel/BE
'Application of Enzymes in Industrial Organic Synthesis'

Das detaillierte Programm wird in der CHIMIA Nr. 1–2/1997 im Februar 1997 publiziert werden.

Vorträge

Laboratorium für Organische Chemie der ETH-Zürich

Montag, 16.30 Uhr
Hörsaal CHIN A 31, Universitätstrasse 16, Zürich

6. Januar 1997
Dr. C. Schofield
University of Oxford, UK
'Adventures at the Interface of Chemistry and Biology'

13. Januar 1997
Dr. M. Bradley
University of Southhampton, UK
'Reaction Analysis and Assays in Combinatorial Chemistry'

20. Januar 1997
Dr. F. Winkler
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel
'The Mechanism of Specific DNA Cleavage by Restriction Endonucleases'

27. Januar 1997
Prof. Dr. P. Bäuerle
Universität Ulm, Deutschland
'Oligothiophene – mehr als nur Modellverbindungen für leitfähige Polymere?'

Laboratorium für Technische Chemie der ETH-Zürich

Sicherheit und Umweltschutz in der Chemie

Montag, 10.15 Uhr
Seminarraum CAB D43, Universitätstrasse 6, Zürich

10. Januar 1997
O. Klais
 Hoechst AG, Verfahrenstechnik, Frankfurt am Main, Deutschland
'Beurteilung exothermer Reaktionen'

17. Januar 1997
H.-P. Kohler
EAWAG, Dübendorf
'Aus der Umwelt bis zum Einsatz in biotechnologische Verfahren: Verschiedene Stufen in der Laufbahn eines Enzyms'

24. Januar 1997
C. Guntern, J. Henoch
Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich
'Integrierte Prozessentwicklung am Beispiel der Vitaminproduktion'

31. Januar 1997
T. Mettler, C. Schreyer
Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich
'Life Cycle Risk Assessment von Chemikalien'
Voranzeige Frühjahrsversammlung Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft

Die Frühjahrsversammlung der Gesellschaft findet aus Anlass des hundertjährigen Jubiläums der Lonza AG in ihren Walliser Werken in Visp am 10. und 11. April 1997 statt. Die Veranstaltung hat die Industrielle Asymmetrische Synthese zum Thema.

Provisorisches Programm

Donnerstag, 10. April 1997
ab 10.30 Uhr
15.30–16.15 Uhr Generalversammlung und Preisverleihung im Theater Saal "La Poste"

16.15–17.30 Uhr Begrüßung durch den Präsidenten Sektion Industrielle Chemie und Eröffnungsvortrag durch Prof. D. Seebach

Freitag, 11. April 1997
09.00–16.30 Uhr Degussa AG, Basel/CH - "Application of Enzymes in Industrial Organic Synthesis"

13.30–14.00 Uhr Vorträge im Theater Saal "La Poste", dazwischen Mittagessen

Folgende Referenten haben bisher ihre Teilnahme zugesagt:

- Prof. Dr. D. Seebach ETH-Zürich/CH - 'Catalytic Enantioselective Reactions from Research Laboratories to Production - Diaryl-methanolContaining Auxiliaries as a Case Study'

- Dr. H. U. Blaser Ciba, Basel/CH - 'Enantioselective Catalysis for Agrochemicals: The Case History of the S-DUAL Herbicide'

- Prof. Dr. K. Drewz Degussa AG, Hanau/D - 'Chemo-enzymatic Synthesis in Amino Acid Manufacture'

- Dr. R. Inwinkelried Lonza AG, Visp/CH - 'Catalytic Asymmetric Hydrogenations in the Manufacture of dBiotin and Dextrorphan'

- Dr. P. Reider Merck/Sharp & Dohme Rahway, NJ/USA - 'The Asymmetric Synthesis of CRXIVANT™ and other HIV Therapeutic Agents'

- Dr. R. Schmid F. Hoffmann-La Roche AG Basel/CH - 'Asymmetric Hydrogenation vs. Resolution in the Synthesis of POSICOR®, a New Type of Calcium Antagonist'

- Prof. H. E. Schneemaker DSM, Geleen/NL - 'Application of Enzymes in Industrial Organic Synthesis'

Das detaillierte Programm wird in der CHIMIA Nr. 1–2/1997 im Februar 1997 publiziert werden.

News

Ciba Additive plant Zusammenarbeit mit Roche zur Entwicklung von Additiven für Polymere auf der Grundlage von Vitamin E

Ciba und Roche haben am 11. November 1996 bekanntgegeben, dass sie bei der Entwicklung von Vitamin E als Stabilisator für Polymere zusammenarbeiten werden. Im Rahmen dieser Vereinbarung wird Ciba von Roche die Rechte für die Entwicklung und Vermarktung der Vitamin-E-Antioxidantienlinie für Polymere überwachsen und Roche wird Ciba mit Vitamin E beliefern. Ciba kauft damit die Produkte und die Technologie, welche Roche mit Vitamin E als Additiv für Polyurethane entwickelt hat. Dazu gehören verschiedene kommerzielle Produkte. Die wichtigsten sind: Ronotec® E 201, ein flüssiges technisches Vitamin E, Ronotec® CF 120, eine schwach gefärbte Flüssig-Formulierung, und Ronotec® Dry 17, ein pulververformtes Vitamin E. Die Akquisition erfolgt durch die Division Additive der Ciba-Spezialitätenchemie. Diese Division wird die Vermarktung und den Verkauf der Produkte an die Kunden von Roche unter den neuen Ciba-Handelsnamen Irganox® E 201, Irganox® E 120 und Irganox® E 17 fortführen. Ciba setzt auf eine Marktexpansion und den Ausbau der bestehenden Technologie, wobei sie ihre Erfahrung zur Entwicklung von Stabilisatoren-Formulierungen und -Systemen nutzen will, um neue Produkte und Systeme auf der Grundlage von Vitamin E auf den Markt zu bringen.

Vorträge

Laboratorium für Organische Chemie der ETH-Zürich

Montag, 16.30 Uhr
Hörzaal CHIN A 31, Universitätstrasse 16, Zürich

6. Januar 1997 Dr. C. Schofield University of Oxford, UK 'Adventures at the Interface of Chemistry and Biology'

13. Januar 1997 Dr. M. Bradley University of Southampton, UK 'Reaction Analysis and Assays in Combinatorial Chemistry'

20. Januar 1997 Dr. F. Winkler F. Hoffmann-La Roche AG, Basel 'The Mechanism of Specific DNA Cleavage by Restriction Endonucleases'

27. Januar 1997 Prof. Dr. P. Bäuerle Universität Ulm, Deutschland 'Oligothiophene – mehr als nur Modellverbindungen für leitfähige Polymere?'

Laboratorium für Technische Chemie der ETH-Zürich

Sicherheit und Umweltschutz in der Chemie

Montag, 10.15 Uhr
Seminarraum CAB D43, Universitätstrasse 6, Zürich

10. Januar 1997 O. Klaas Hoechst AG, Verfahrenstechnik, Frankfurt am Main, Deutschland 'Beurteilung exothermer Reaktionen'

17. Januar 1997 H.-P. Kohler EAWAG, Dübendorf 'Aus der Umwelt bis zum Einsatz in biotechnologische Verfahren: Verschiedene Stufen in der Laufbahn eines Enzyms'

24. Januar 1997 C. Guntern, J. Henoch Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich 'Integrierte Prozessentwicklung am Beispiel der Vitaminproduktion'

31. Januar 1997 T. Mettler, C. Schreyer Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich 'Life Cycle Risk Assessment von Chemikalien'
**Voranzeige Frühjahrsversammlung Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft**

Die Frühjahrsversammlung der Gesellschaft findet aus Anlass des hundertjährigen Jubiläums der Lonza AG in ihren Walliser Werken in Visp am 10. und 11. April 1997 statt. Die Veranstaltung hat die Industrielle Asymmetrische Synthese zum Thema.

---

**Provisorisches Programm**

| Tag          | Uhrzeit       | Veranstaltung                                                                 |
|--------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Donnerstag, 10. April 1997 | ab 10.30 Uhr | Werksbesichtigung und Mittagessen                                             |
| 15.30–16.15 Uhr | Generalversammlung und Preisverleihung im Theatersaal 'La Poste'             |
| 16.15–17.30 Uhr | Begrüssung durch den Präsidenten Sektion Industrielle Chemie und Eröffnungsvortrag durch Prof. D. Seebach |
| Freitag, 11. April 1997 | 09.00–16.30 Uhr | Vorträge im Theatersaal 'La Poste', dazwischen                                |
| 13.30–14.00 Uhr | Generalversammlung der Sektion Industrielle Chemie                           |

Folgende Referenten haben bisher ihre Teilnahme zugesagt:

- **Prof. Dr. D. Seebach** ETH-Zürich/CH: 'Catalytic Enantioselective Reactions from Research Laboratories to Production – Diallylmethanol-Containing Auxiliaries as a Case Study'
- **Dr. H. U. Blaser** Ciba, Basel/CH: 'Enantioselective Catalysis for Agrochemicals: The Case History of the S-DUAL® Herbicide'
- **Prof. Dr. K. Dreuz** Degussa AG, Hanau/D: 'Chemoenzymatic Synthesis in Amino Acid Manufacture'
- **Dr. R. Imwinkelried** Lonza AG, Visp/CH: 'Catalytic Asymmetric Hydrogenations in the Manufacture of d-Biotin and Dextromethorphan'
- **Dr. P. Reider** Merck/Sharpe & Dohme Rahway, NJ/USA: 'The Asymmetric Synthesis of CRIXIVAN™ and other HIV Therapeutic Agents'
- **Dr. R. Schmid** F. Hoffmann-La Roche AG Basel/CH: 'Asymmetric Hydrogenation vs. Resolution in the Synthesis of POSICOR®, a New Type of Calcium Antagonist'
- **Prof. H. E. Schuenemaker** DSM, Geel/BE: 'Application of Enzymes in Industrial Organic Synthesis'

Das detaillierte Programm wird in der CHIMIA Nr. 1–2/1997 im Februar 1997 publiziert werden.

---

**Vorträge**

**Laboratorium für Organische Chemie der ETH-Zürich**

Montag, 16.30 Uhr
Hörsaal CHIN A 31, Universitätstrasse 16, Zürich

- 6. Januar 1997: Dr. C. Schofield, University of Oxford, UK: 'Adventures at the Interface of Chemistry and Biology'
- 13. Januar 1997: Dr. M. Bradley, University of Southhampton, UK: 'Reaction Analysis and Assays in Combinatorial Chemistry'
- 20. Januar 1997: Dr. F. Winkler, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel: 'The Mechanism of Specific DNA Cleavage by Restriction Endonucleases'
- 27. Januar 1997: Prof. Dr. P. Bäuerle, Universität Ulm, Deutschland: 'Oligothioisoprene – mehr als nur Modellverbindungen für leitfähige Polymere?'

**Laboratorium für Technische Chemie der ETH-Zürich**

Sicherheit und Umweltschutz in der Chemie

Montag, 10.15 Uhr
Seminarraum CAB D43, Universitätstrasse 6, Zürich

- 10. Januar 1997: O. Klaiss, Hoechst AG, Verfahrenstechnik, Frankfurt am Main, Deutschland: 'Betreibung exothermer Reaktionen'
- 17. Januar 1997: H.-P. Kohler, EAWAG, Dübendorf: 'Aus der Umwelt bis zum Einsatz in biotechnologische Verfahren: Verschiedene Stufen in der Laborei eines Enzyms'
- 24. Januar 1997: C. Guntern, H. Herrisch, Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich: 'Integrierte Prozessentwicklung am Beispiel der Vitaminproduktion'
- 31. Januar 1997: T. Mettler, C. Schreery, Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich: 'Life Cycle Risk Assessment von Chemikalien'

---

**Ciba Additive plant Zusammenarbeit mit Roche zur Entwicklung von Additiven für Polymere auf der Grundlage von Vitamin E**

*Ciba mit Vitamin E beliefern. Ciba kauft damit die Produkte und die Technologie, welche Roche mit Vitamin E als Additiv für Polyurethane entwickelt hat. Dazu gehören verschiedene kommerzielle Produkte. Die wichtigsten sind: Ronotec® 201, ein flüssiges technisches Vitamin E, Ronotec® CF 120, eine schwach gefärbte Flüssig-Formulierung, und Ronotec® Dry 17, ein pulverförmiges Vitamin E. Die Akquisition erfolgt durch die Division Additive der Ciba-Spezialitätchemie. Diese Division wird die Vermarktung und den Verkauf der Produkte an die Kunden von Roche unter den neuen Ciba-Händelsnamen Irganox® E201, Irganox® E 120 und Irganox® E 17 fortführen. Ciba setzt auf eine Marktausweitung und den Ausbau der bestehenden Technologie, wobei sie ihre Erfahrung zur Entwicklung von Stabilisator-Formulierungen und -Systemen nutzen will, um neue Produkte und Systeme auf der Grundlage von Vitamin E auf den Markt zu bringen.
7. Februar 1997  A. ImoberdorJ, M. Pistor
Laboratorium für Technische Chemie, ETH-Zürich
"Ökobilanzen: a) oranger Reaktivfarbstoff; b) N-
Elimination in kommunaler ARA"

Chemische Gesellschaft Zürich

Mittwoch, 17.15 Uhr
Hörsaal CAB D2, ETH-Zentrum, Chemiegebäude
Universitätstrasse 6, Zürich

8. Januar 1997  Prof. Dr. C. Toniolo
Dipartimento di Chimica Organica, Universität di
Padova, Italy
"Peptides from a New Family of Amino Acids: Preferred Conformations and Selected Applications"

15. Januar 1997  Prof. Dr. W. Kutzelnigg
Lehrstuhl für Theoretische Chemie, Ruhr-Universi-
tät Bochum, Deutschland
"Quantenmechanische Rechnungen mit chemischer bzw. spektroskopischer Genauigkeit"

22. Januar 1997  Prof. Dr. G. Fleet
Dyson Perrins Laboratory, University of Oxford, UK
"Sugar Mimics from Sugar Lactones"

29. Januar 1997  Prof. Dr. R. Cortiu
Precursoren Organometalliques de Materiaux, Uni-
versité de Montpellier II, France
"The Hybrid Organic-Inorganic Solids: Synthesis, Structure, and Texture"

5. Februar 1997  Prof. Dr. A. Maelicke
Institut für Physiologische Chemie und Pathobio-
chemie, Universität Mainz, Deutschland
"Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren: physiologische Funktion und Beziehung zum Mor-
bus Alzheimer"

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Dienstag, 17.15 Uhr
Hörsaal 03-G-91, Winterhurstrasse 190
Zürich-Irchel

7. Januar 1997  Sarah El Housar (Gruppe Hansen)
"Synthesis of New Photo- and Thermochromic Systems Based on Cyclic Double Bond Shifts in Heptalenes"

14. Januar 1997  Prof. Dr. E. Schau mann
Institut für Organische Chemie, Technische Uni-
versität Clausthal, Deutschland
"Naturstoffsynthesen mit Epoxiden und Ally-
Anionen"

21. Januar 1997  Christoph Strässler (Gruppe Heimgartner)
"Heterospirocyclische 3-Amino-2H-azirine-Syn-
thone für α,β-betarecyclische α-Aminosäuren"

28. Januar 1997  Dr. F. Stuart (Gruppe Robinson)
"Characterization of Epitopes on the Extracellular Interferon γ Receptor by X-Ray Crystallography and Homolog Scanning Mutagenesis"

4. Februar 1997  Dr. H. Hilpert
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel
"Synthese des HIV-Protease-Hemmers Invirase®: Eine Herausforderung für die Verfahrensforschung"

Anorganisch-chemisches Institut der Universität Zürich

Freitag, 17.00 Uhr, Seminarraum 34-F-48,
Winterhurstrasse 190, Zürich-Irchel

10. Januar 1997  Prof. Dr. W. Thiel
Organisch-chemisches Institut der Universität Zür-
ich
"Ab initio und Dichtefunktional-Rechnungen an kleinen anorganischen Molekülen"

17. Januar 1997  Dipl.-Chem. R. Wiedewiilt
Anorganisch-chemisches Institut der Universität Zürich
"Synthese und Reaktivität von Dinitrosylkolfram-
Komplexen mit tridentalen N-Donor Liganden"

31. Januar 1997  Prof. Dr. G. Lauener
Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Paris, France
"Thema noch offen"

Basler Chemische Gesellschaft

Donnerstag, 16.45 Uhr
Institut für Organische Chemie, kleiner Hörsaal

9. Januar 1997  P. Grogg
BACHEM Feinchemikalien AG, Bubendorf
"Nischenplayer in der Basler Chemieszene"

23. Januar 1997  Prof. Dr. T. J. Simpson
University of Bristol, UK
"Chemical, Biochemical and Genetic Studies of Polyketide Antibiotic Biosynthesis"

6. Februar 1997  Prof. Dr. M. Oehme
Universität Basel
"Von chiralen Trennungen bis zur Strukturauf-
klärrung mittels multiplier Massenspektrometrie im pg- bis ng-Bereich"

Institut für Physikalische Chemie der Universität Basel

Mittwoch, 16.30 Uhr
Kleiner Hörsaal (2. Stock), Klingelbergerstrasse 80, Basel

8. Januar 1997  Prof. Dr. H. Baumgürtel
Institut für Physikalische und Theoretische Che-
mie, Freie Universität Berlin, Deutschland
"Was können Chemiker aus Experimenten mit freien molekularen Aggregaten lernen"

22. Januar 1997  Prof. Dr. J. Wolff
Institut für Organische Chemie, Universität Hei-
delberg, Deutschland
"Mehrfach mit Donatoren und Akzeptoren substi-
tuierte Benzole: Auswirkungen der molekularen Symmetrie auf ihre Strukturen und nichtlinear-
optischen Eigenschaften"

29. Januar 1997  Prof. Dr. J. Gauss
Fachbereich Chemie, Universität Mainz, Deutsch-
land
"Das Zusammenspiel von Theorie und Experiment am Beispiel der NMR-Spektroskopie"

5. Februar 1997  Prof. Dr. G. Frens
Delft University of Technology, Faculty of Chemi-
cal Technology and Materials Science, Delft, The Netherlands
"Die Welt der vernachlässigten Dimensionen: Pro-
zeßbeherrschung in dispersen Systemen"
12. Februar 1997 Dr. D. Marx
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart, Deutschland
"Neue Entwicklungen der ab initio Molekül-Dynamik-Simulationen: Solvation und flüssionale Moleküle"

Institut de Chimie, Université de Neuchâtel

Avenue de Bellevaux 51
Neuchâtel

Cours BENEFRI
Mercredi 8.1.1997
Prof. Dr. A. von Zelewsky, Prof. Dr. W. Schlappefer
Université de Fribourg

Mercredi 15.1.1997
"Electron Spin Resonance Spectroscopy"

Mercredi 22.1.1997

Mercredi 29.1.1997
14.15 h, Salle E-14

Chemische Gesellschaft Fribourg

Dienstag, 17.15 Uhr
Grosser Horsaal der Chemischen Institute der Universität Fribourg (Pérolles)

7. Januar 1997
Prof. Dr. R. Stephenson
University of East Anglia, Norwich, UK
"The Multiple Use of Organoiron-Mediated Bond Formation in Asymmetric Synthesis"

28. Januar 1997
Prof. Dr. H.-H. Brintzinger
Fakultät für Chemie, Universität Konstanz, Deutschland
"Chiral Metallocenes as Polymerization Catalysts"

4. Februar 1997 Prof. Dr. K. Müllen
MPI für Polymerforschung, Mainz, Deutschland
"The Benzene Ring as Modular Building Block of Macromolecular and Supramolecular Structures"

Bücher

Bei der Redaktion eingetroffene Bücher

H. Kaufmann, A. Hädener
"Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie"
13. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel - Berlin - Boston, 1996

H. Kaufmann, A. Händener
"Grundlagen der organischen Chemie"
10. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel - Berlin - Boston, 1996

Neue Mitglieder

Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft

Adihart, Christian, 8001 Zürich
Frey, Hansueli C., Dr., 5001 Aarau
Chen, P., Prof. Dr., 8092 Zürich
Stauffer, Frederic, 2523 Lignieres
Edelmann, Michael
9205 Wartkirch
Studer, Arnold, Dr., 8092 Zürich

Der CHIMIA-Leserdienst zu Ihrem Vorteil

CHIMIA-Leserdienst 12 – 96
Chimia-Report (Talon 1 Jahr gültig)
Bitte senden Sie mir Unterlagen zu den angekreuzten Nummern:

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
| 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 |
| 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 |
| 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 |
| 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 |
| 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 |
| 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 |

Name
Firma
Strasse
PLZ/Ort
Bitte ausfüllen und einsenden

Die Beiträge der Rubrik «CHIMIA-Report» sind mit einer Kennziffer markiert.
Wenn Sie zu einem oder mehreren der auf diese Weise gekennzeichneten Informationsangebote zusätzlich Auskünfte erhalten möchten, empfehlt sich als einfachster und billigster Weg:
1. Entsprechende Nummer(n) auf dem nebenstehenden Leserdienst-Talon anzeichnen;
2. Absender angeben;
3. Talon an unterstehende Adresse einsenden.
Ihre Anfragen werden sofort an die einzelnen Firmen weitergeleitet, die Ihnen die gewünschten Auskünfte gerne zur Verfügung stellen werden. Wir würden uns freuen, wenn Sie unseren Leserdienst benutzen!

CHIMIA-Leserdienst
ofaZeitschriften
Sägereistrasse 25
CH-8152 Glattbrugg
Telefon 01 · 809 31 11
Telefax 01 · 810 60 02
12. Februar 1997 Dr. D. Marx
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart, Deutschland
"Neue Entwicklungen der ab initio Molekül-Dynamik-Simulationen: Solvatation and fluxionale Moleküle"

Institut de Chimie, Université de Neuchâtel
Avenue de Bellevaux 51
Neuchâtel
Cours BENEFRI
Mercredi 8.1.1997 Prof. Dr. A. von Zelewsky, Prof. Dr. W. Schluepfer
Université de Fribourg
Mercredi 15.1.1997 'Electron Spin Resonance Spectroscopy'
Mercredi 22.1.1997
Mercredi 29.1.1997 14.15 h, Salle E-14

Chemische Gesellschaft Fribourg
Dienstag, 17.15 Uhr
Grosser Hörsaal der Chemischen Institute der Universität Fribourg (Pérolles)
7. Januar 1997 Prof. Dr. R. Stephenson
University of East Anglia, Norwich, UK
'The Multiple Use of Organoiron-Mediated Bond Formation in Asymmetric Synthesis'
28. Januar 1997 Prof. Dr. H.-H. Brintzinger
Fakultät für Chemie, Universität Konstanz, Deutschland
"Chiral Metallocenes as Polymerization Catalysts"

Die Beiträge der Rubrik «CHIMIA-Report» sind mit einer Kennziffer markiert.
Wenn Sie zu einem oder mehreren der auf diese Weise gekennzeichneten Informationsangebote zusätzlich Auskünfte erhalten möchten, empfiehlt sich als einfachster und billigster Weg:
1. Entsprechende Nummer(n) auf dem nebenstehenden Leserdienst-Talon anzeichnen;
2. Absender angeben;
3. Talon an untenstehende Adresse einsenden. Ihre Anfragen werden sofort an die einzelnen Firmen weitergeleitet, die Ihnen die gewünschten Auskünfte gerne zur Verfügung stellen werden. Wir würden uns freuen, wenn Sie unseren Leserdienst benutzen!

Der CHIMIA-Leserdienst zu Ihrem Vorteil

CHIMIA-Leserdienst 12 - 96
Chimia-Report (Talon 1 Jahr gültig)
Bitte senden Sie mir Unterlagen zu den angekreuzten Nummern:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

Name
Firma
Strasse
PLZ/Ort
Bitte ausfüllen und einsenden

4. Februar 1997 Prof. Dr. K. Müllen
MPI für Polymerforschung, Mainz, Deutschland
"The Benzene Ring as Modular Building Block of Macromolecular and Supramolecular Structures"

Bücher

Bei der Redaktion eingetroffene Bücher

H. Kaufmann, A. Hädener
'Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie'
13. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel – Berlin – Boston, 1996

H. Kaufmann, A. Hädener
'Grundlagen der organischen Chemie'
10. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel – Berlin – Boston, 1996

Neue Mitglieder

Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
Adihart, Christian, 8001 Zürich
Frey, Hansueli C., Dr. 5001 Aarau
Chen, P., Prof. Dr., 8092 Zürich
Stauffer, Frederic, 2523 Lignieres
Edelmann, Michael 9205 Wartkirch
Studer, Armido, Dr., 8092 Zürich

CHIMIA-Leserdienst
ofaZeitschriften
Sägereistrasse 25
CH-8152 Glattbrugg
Telefon 01 - 809 31 11
Telefax 01 - 810 60 02
12. Februar 1997  
Dr. D. Marx  
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart, Deutschland  
"Neue Entwicklungen der ab initio Molekül-Dynamik-Simulationen: Solvatisation and fluxionale Moleküle"

Institut de Chimie, Université de Neuchâtel

Avenue de Bellevaux 51  
Neuchâtel

Cours BENEFRI  
Prof. Dr. A. von Zelewsky, Prof. Dr. W. Schluepfer  
Université de Fribourg

Mercredi 8.1.1997  
"Electron Spin Resonance Spectroscopy"

Mercredi 15.1.1997  
"The Multiple Use of Organoiron-Mediated Bond Formation in Asymmetric Synthesis"

Chemische Gesellschaft Fribourg

Dienstag, 17.15 Uhr  
Grosser Horsaal der Chemischen Institute der Universität Fribourg (Pérolles)

7. Januar 1997  
Prof. Dr. R. Stephenson  
University of East Anglia, Norwich, UK  
"The Multiple Use of Organoiron-Mediated Bond Formation in Asymmetric Synthesis"

28. Januar 1997  
Prof. Dr. H.-H. Brintzinger  
Fakultät für Chemie, Universität Konstanz, Deutschland  
"Chiral Metallocenes as Polymerization Catalysts"

4. Februar 1997  
Prof. Dr. K. Müllen  
MPI für Polymerforschung, Mainz, Deutschland  
"The Benzene Ring as Modular Building Block of Macromolecular and Supramolecular Structures"

Bücher

Bei der Redaktion eingetroffene Bücher

H. Kaufmann, A. Hädener  
"Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie"  
13. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel – Berlin – Boston, 1996

H. Kaufmann, A. Hädener  
"Grundlagen der organischen Chemie"  
10. Auflage, Birkhäuser Verlag AG, Basel – Berlin – Boston, 1996

Neue Mitglieder

Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft

Adjhart, Christian, 8001 Zürich  
Frey, Hansueli C., Dr. 5001 Aarau

Chen, P., Prof. Dr., 8092 Zürich  
Stauffer, Frederic, 2523 Lignieres

Edelmann, Michael 9205 Warkirch  
Studer, Armido, Dr., 8092 Zürich

Der CHIMIA-Leserdienst zu Ihrem Vorteil

CHIMIA-Leserdienst 12 – 96

Chimia-Report (Talon 1 Jahr gültig)

Bitte senden Sie mir Unterlagen zu den angekreuzten Nummern:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Name

Firma

Strasse

PLZ/Ort

Bitte ausfüllen und einsenden

Die Beiträge der Rubrik »CHIMIA-Report« sind mit einer Kennziffer markiert.

Wenn Sie zu einem oder mehreren der auf diese Weise gekennzeichneten Informationsangebote zusätzlich Auskünfte erhalten möchten, empfiehlt sich als einfachster und billigster Weg:

1. Entsprechende Nummern(n) auf dem nebenstehenden Leserdienst-Talon anzukreuzen;
2. Absender angeben;
3. Talon an untenstehende Adresse einsenden.

Ihre Anfragen werden sofort an die einzelnen Firmen weitergeleitet, die Ihnen die gewünschten Auskünfte gerne zur Verfügung stellen werden. Wir würden uns freuen, wenn Sie unseren Leserdienst benutzen!

CHIMIA-Leserdienst
Sägereistrasse 25
CH-8152 Glattbrugg
Telefon 01 · 809 31 11
Telefax 01 · 810 60 02