

leicht» und Dieselöl mit einem Schwefelgehalt von mehr als 0,1% (%-Masse);

- Lenkungsabgabe auf Handelsdüngern und Pflanzenbehandlungsmitteln.

Mit solchen Lenkungsabgaben soll ein marktwirtschaftliches Instrument in die schweizerische Umweltpolitik eingebaut werden. Von der Lenkungsabgabe auf flüchtigen organischen Kohlenwasserstoffen (VOC) werden vorwiegend Lösungsmittel, Treibgase oder Kühlmittel erfasst. Die Abgabe beträgt 2 bis 3 Fr./kg VOC. Die Lenkungsabgabe auf Heizöl «extra leicht» soll die Luftbelastung durch Schwefel weiter reduzieren. Erfasst würden aber nur Heizöl «extra leicht» mit einem Schwefelgehalt von mehr als 0,1 Massen-%. Hier wird an eine Abgabe in der Grössenordnung zwischen Fr. 1.50 und Fr. 1.80 pro 100 kg gedacht. Die Abgabe auf Handelsdüngern und Pflanzenbehandlungsmitteln trifft in erster Linie die Landwirtschaft und soll zur Förderung einer weniger intensiven Agrarproduktion beitragen. Die anvisierten Produkte würden zwischen 30 und 50% verteuert. Diese Lenkungsabgaben würden Einnahmen in der Grössenordnung von 450–500 Mio. Fr. pro Jahr bringen.

Zusätzlich zu diesen Lenkungsabgaben hat der Bundesrat 1990 auch noch den Auftrag erteilt, eine Vorlage für eine CO₂-Abgabe zur Verbrauchsreduktion der fossilen Brenn- und Treibstoffe vorzubereiten. Dieses Instrument soll allerdings nicht im USG sondern in einer eigenen gesetzlichen Grundlage verankert werden.

5. Förderung der Entwicklung von Umweltschutztechnologien

Die Vorlage bezweckt, die Entwicklung neuer Umweltschutztechnologien durch den Bund zu fördern. Dem Bund soll ein Instrument zur Verfügung gestellt werden, das ihm erlaubt, die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Praxis zu unterstützen. Gedacht wird an Beiträge oder Subventionen an die Entwicklungskosten verbesserter Anlagen und Verfahren, die zur Reduktion der Umweltbelastung beitragen.

Besonders gross ist der Bedarf nach neuen und verbesserten Recycling-Technologien und nach produktionsintegrierten Umweltschutztechnologien, welche die Entstehung von Emissionen oder Abfällen vermindern oder ganz vermeiden.

6. Ausblick

Mit der USG-Änderung, wie sie in die Vernehmlassung gegeben worden ist, wird ein weiterer wichtiger umweltpolitischer Schritt getan. Er hilft mit, noch bestehende Lücken zu schliessen und entspricht dem fortschrittlichen Bild, das die Schweiz in internationaler Hinsicht im Bereich der Umweltpolitik bietet. Die Resultate der Vernehmlassung werden zur Zeit ausgewertet.

Eingegangen am 14. März 1991

- [1] Umweltschutzgesetz (USG) vom 7. Oktober 1983; in Kraft seit 1. Januar 1985.
- [2] Erläuterungen zum Umweltschutzgesetz (BUWAL August 1988).
- [3] Änderung des Umweltschutzgesetzes (USG). Entwurf und erläuternder Bericht. Eidgenössisches Departement des Innern. Mai 1990
- [4] A. Mohr, USG-Änderung bringt neue Massnahmen (BUWAL-Bulletin 3/90).
- [5] H. Hosbach, Biotechnologie-Regelung im neuen Entwurf des Schweizerischen Umweltschutzgesetzes. Umweltwissenschaften und Schadstoffforschung, *Z. Umwelchem. Ökotoxikol.* 1990, 2, 142–143.
- [6] Pressemitteilung CO₂-Abgabe.

Chimia 45 (1991) 195–198
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Enantioselektive Synthese von (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat durch enzymkatalysierte Veresterung von *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol mit Acetanhydrid. Gaschromatographische Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

Alexander Knoll¹⁾, Monika Böhme¹⁾, Steffen Merker¹⁾, Gerd Fabian¹⁾, Barbara Häfner¹⁾ und Fritz Theil²⁾

Abstract. (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetate (**1**), an attractive starting material for the synthesis of prostaglandins, was readily prepared by an enzyme-catalyzed interesterification procedure using acetic anhydride as acylation agent. As the chemical yield of the chiral monoacylation product is rather low (45%), we investigated the acylation mechanism of this reaction to optimize the product output. Kinetic measurements were carried out by means of gas chromatography on a chiral stationary phase, synthesized by methylation of β -cyclodextrin.

1. Einführung

Enantiomerenreines (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (**1**) gehört zu einer Klasse optisch aktiver Cyclopenten-Derivate, die als Bausteine für die Synthese von Prostaglandinen [1–4] und anderen cyclopentanoiden Naturstoffen [5] eingesetzt werden können.

Die enzymkatalysierte Synthese des Cyclopentenderivats **1** durch enantioselektive Hydrolyse der entsprechenden *cis*-Diester **2** wurde bereits mehrmals beschrieben [2][6–9]. Die Konfiguration des entstehenden chiralen Monoesters ist im hohen Masse vom eingesetzten Biokatalysator abhängig. Die meisten Esterasen [7–9], Chymotrypsin [7] und Bäckerhefe [1][6][7] begünstigen die Spaltung der *Re*-Estergruppe des *meso*-Diesters **2** und somit die Bildung des (1*S*,4*R*)-Monoesters **1**. Lipasen dagegen katalysieren die asymmetrische Hydrolyse des *cis*-Diesters **2** mit umgekehrter Enantioselektivität zum Monoester *ent*-**1** [7][10][12] (*Schema 1*).

Wird Schweinepankreaslipase (in Form des Rohpräparates Pankreatin) in wasserfreien Medien für die Veresterung des *meso*-Diols **3** eingesetzt, wird die *Si*-OH-Gruppe acyliert [13]. Auf diese Weise ist das in

*Korrespondenz: Dr. A. Knoll¹⁾

¹⁾ FZB Biotechnik GmbH, Alt-Stralau 62 D-1017 Berlin

²⁾ Zentralinstitut für Organische Chemie Rudower Chaussee 5, D-1199 Berlin

leicht» und Dieselöl mit einem Schwefelgehalt von mehr als 0,1% (%-Masse);

- Lenkungsabgabe auf Handelsdüngern und Pflanzenbehandlungsmitteln.

Mit solchen Lenkungsabgaben soll ein marktwirtschaftliches Instrument in die schweizerische Umweltpolitik eingebaut werden. Von der Lenkungsabgabe auf flüchtigen organischen Kohlenwasserstoffen (VOC) werden vorwiegend Lösungsmittel, Treibgase oder Kühlmittel erfasst. Die Abgabe beträgt 2 bis 3 Fr./kg VOC. Die Lenkungsabgabe auf Heizöl «extra leicht» soll die Luftbelastung durch Schwefel weiter reduzieren. Erfasst würden aber nur Heizöl «extra leicht» mit einem Schwefelgehalt von mehr als 0,1 Massen-%. Hier wird an eine Abgabe in der Grössenordnung zwischen Fr. 1.50 und Fr. 1.80 pro 100 kg gedacht. Die Abgabe auf Handelsdüngern und Pflanzenbehandlungsmitteln trifft in erster Linie die Landwirtschaft und soll zur Förderung einer weniger intensiven Agrarproduktion beitragen. Die anvisierten Produkte würden zwischen 30 und 50% verteuert. Diese Lenkungsabgaben würden Einnahmen in der Grössenordnung von 450–500 Mio. Fr. pro Jahr bringen.

Zusätzlich zu diesen Lenkungsabgaben hat der Bundesrat 1990 auch noch den Auftrag erteilt, eine Vorlage für eine CO₂-Abgabe zur Verbrauchsreduktion der fossilen Brenn- und Treibstoffe vorzubereiten. Dieses Instrument soll allerdings nicht im USG sondern in einer eigenen gesetzlichen Grundlage verankert werden.

5. Förderung der Entwicklung von Umweltschutztechnologien

Die Vorlage bezweckt, die Entwicklung neuer Umweltschutztechnologien durch den Bund zu fördern. Dem Bund soll ein Instrument zur Verfügung gestellt werden, das ihm erlaubt, die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Praxis zu unterstützen. Gedacht wird an Beiträge oder Subventionen an die Entwicklungskosten verbesserter Anlagen und Verfahren, die zur Reduktion der Umweltbelastung beitragen.

Besonders gross ist der Bedarf nach neuen und verbesserten Recycling-Technologien und nach produktionsintegrierten Umweltschutztechnologien, welche die Entstehung von Emissionen oder Abfällen vermindern oder ganz vermeiden.

6. Ausblick

Mit der USG-Änderung, wie sie in die Vernehmlassung gegeben worden ist, wird ein weiterer wichtiger umweltpolitischer Schritt getan. Er hilft mit, noch bestehende Lücken zu schliessen und entspricht dem fortschrittlichen Bild, das die Schweiz in internationaler Hinsicht im Bereich der Umweltpolitik bietet. Die Resultate der Vernehmlassung werden zur Zeit ausgewertet.

Eingegangen am 14. März 1991

- [1] Umweltschutzgesetz (USG) vom 7. Oktober 1983; in Kraft seit 1. Januar 1985.
- [2] Erläuterungen zum Umweltschutzgesetz (BUWAL August 1988).
- [3] Änderung des Umweltschutzgesetzes (USG). Entwurf und erläuternder Bericht. Eidgenössisches Departement des Innern. Mai 1990
- [4] A. Mohr, USG-Änderung bringt neue Massnahmen (BUWAL-Bulletin 3/90).
- [5] H. Hosbach, Biotechnologie-Regelung im neuen Entwurf des Schweizerischen Umweltschutzgesetzes. Umweltwissenschaften und Schadstoffforschung, *Z. Umwelchem. Ökotoxikol.* 1990, 2, 142–143.
- [6] Pressemitteilung CO₂-Abgabe.

Chimia 45 (1991) 195–198
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009–4293

Enantioselektive Synthese von (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat durch enzymkatalysierte Veresterung von *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol mit Acetanhydrid. Gaschromatographische Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

Alexander Knoll¹⁾, Monika Böhme¹⁾, Steffen Merker¹⁾, Gerd Fabian¹⁾, Barbara Häfner¹⁾ und Fritz Theil²⁾

Abstract. (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetate (**1**), an attractive starting material for the synthesis of prostaglandins, was readily prepared by an enzyme-catalyzed interesterification procedure using acetic anhydride as acylation agent. As the chemical yield of the chiral monoacylation product is rather low (45%), we investigated the acylation mechanism of this reaction to optimize the product output. Kinetic measurements were carried out by means of gas chromatography on a chiral stationary phase, synthesized by methylation of β -cyclodextrin.

1. Einführung

Enantiomerenreines (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (**1**) gehört zu einer Klasse optisch aktiver Cyclopenten-Derivate, die als Bausteine für die Synthese von Prostaglandinen [1–4] und anderen cyclopentanoiden Naturstoffen [5] eingesetzt werden können.

Die enzymkatalysierte Synthese des Cyclopentenderivats **1** durch enantioselektive Hydrolyse der entsprechenden *cis*-Diester **2** wurde bereits mehrmals beschrieben [2][6–9]. Die Konfiguration des entstehenden chiralen Monoesters ist im hohen Masse vom eingesetzten Biokatalysator abhängig. Die meisten Esterasen [7–9], Chymotrypsin [7] und Bäckerhefe [1][6][7] begünstigen die Spaltung der *Re*-Estergruppe des *meso*-Diesters **2** und somit die Bildung des (1*S*,4*R*)-Monoesters **1**. Lipasen dagegen katalysieren die asymmetrische Hydrolyse des *cis*-Diesters **2** mit umgekehrter Enantioselektivität zum Monoester *ent*-**1** [7][10][12] (*Schema 1*).

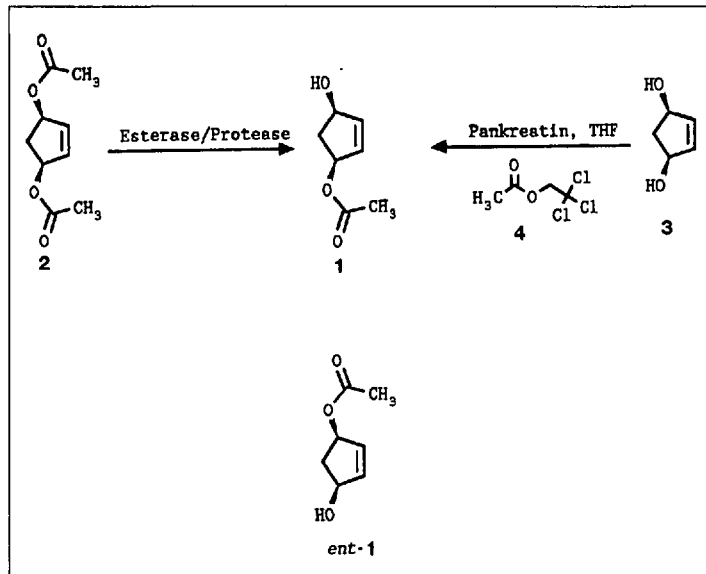
Wird Schweinepankreaslipase (in Form des Rohpräparates Pankreatin) in wasserfreien Medien für die Veresterung des *meso*-Diols **3** eingesetzt, wird die *Si*-OH-Gruppe acyliert [13]. Auf diese Weise ist das in

*Korrespondenz: Dr. A. Knoll¹⁾

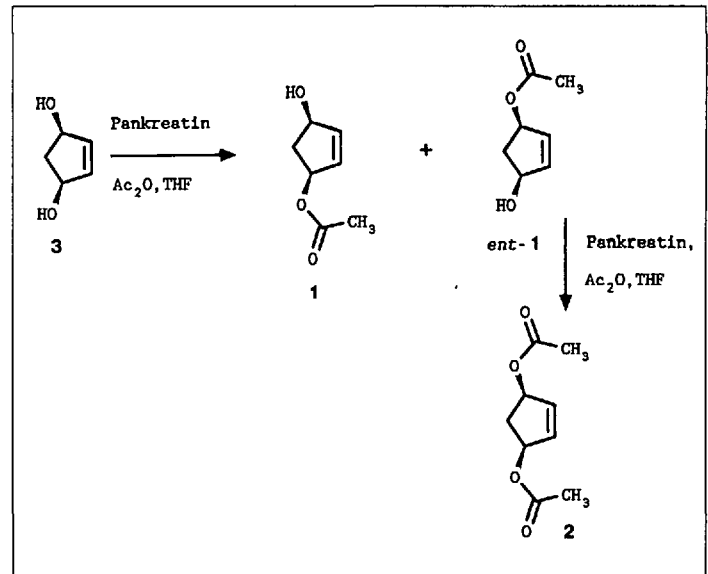
¹⁾ FZB Biotechnik GmbH, Alt-Stralau 62 D–1017 Berlin

²⁾ Zentralinstitut für Organische Chemie Rudower Chaussee 5, D–1199 Berlin

Schema 1



Schema 2



wässrigen Medien durch Lipase-Katalyse nicht zugängliche (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (1) durch Acylierung des *meso*-Diols 3 mit Trichloroethyl-acetat (4) in THF in Gegenwart von Et₃N mit hoher Enantiomerenreinheit (> 98% ee) erhältlich [13].

Im Unterschied zur hydrolytischen Spaltung des *meso*-Diesters 2 mit PPL [12] wird bei der Veresterung des Diols 3 das chirale Monoacetat 1 erheblich stärker mit dem entsprechenden symmetrischen Nebenprodukt kontaminiert. So entsteht bei dieser Reaktion der *cis*-Diester 2 mit nahezu 50% Ausbeute.

Die hohe Reinheit des (1*S*,4*R*)-Monoesters 1, die in hydrolytischen Reaktionen bisher nicht erreicht wurde, veranlasste uns, durch kinetische Untersuchungen die Ursache für die Zweitacylierung zum Diester 2 zu ermitteln.

2. Resultate und Diskussion

Grundlage der Untersuchungen war eine modifizierte Variante der bereits beschriebenen [13] enzymatischen Acylierung des *meso*-Diols 3 im wasserfreien THF. Das von Theil *et al.* [13] als Acylierungsmittel eingesetzte Trichloroethyl-acetat (4) wurde durch Ac₂O ersetzt, wobei auf die Verwendung der bisher notwendigen Hilfsbase verzichtet werden konnte. Hierbei zeigte sich, dass der Wechsel des Acylierungsmittels keine Änderung bezüglich der Ausbeute und der Enantioselektivität erbrachte. Eine neben der enzymatischen Reaktion ablaufende nichtenzymatische Acylierung konnte ausgeschlossen werden.

Zur Klärung des Mechanismus der Bildung von 2 während der pankreatin-katalysierten Veresterung des *meso*-Diols 3 mit Ac₂O wurde der Reaktionsverlauf durch GC-Analyse an einer chiralen stationären Phase verfolgt.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die stereoselektive Veresterung von 3 mit Pankreatin als Biokatalysator ein Zwei-

stufenprozess ist. Primär erfolgt eine nicht-selektive Acylierung einer der beiden OH-Gruppen des *meso*-Diols 3, wobei das racemische Gemisch beider Monoester 1 und *ent*-1 gebildet wird. Erst im weiteren Verlauf der Reaktion wird das (1*R*,4*S*)-Enantiomere *ent*-1 enantioselektiv zum *cis*-Diester 2 acyliert (Schema 2 und Fig. 1).

Dabei sichert die vollständige enzymatische Veresterung des (1*R*,4*S*)-Monoesters *ent*-1 die hohe Enantiomerenreinheit des verbleibenden Enantiomeren 1, das vom Pankreatin nicht als Substrat akzeptiert wird. Die Inaktivität des Enzym-Präparates gegenüber dem (1*S*,4*R*)-Monoacetat 1 wurde an der isolierten enantiomerenreinen Verbindung nachgewiesen: unter den zur Acylierung des *cis*-Diols 2 verwendeten Reak-

tionsbedingungen konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Hingegen wird aus racemischem Monoester unter gleichen Bedingungen durch Pankreatin der (1*R*,4*S*)-Halbester *ent*-1 vollständig in den Diester 2 umgewandelt. Diese Reaktionsabfolge der pankreatin-katalysierten Acetylierung des *meso*-Diols 3 legt die Ausbeute an enantiomerenreinem Monoester 1 auf maximal 50% fest. Bei dieser Umsetzung handelt es sich somit *de facto* nicht um eine enantioselektive Acetylierung eines *meso*-Diols, sondern um eine kinetische Racemattrennung.

Die 'Symmetrierung' optisch aktiver Monoester von *meso*-Diolverbindungen mit PPL ist bei Hydrolysen an verschiedenen Substraten dieser Stoffklasse beschrieben worden [9][12], wobei sich bei der Hydroly-

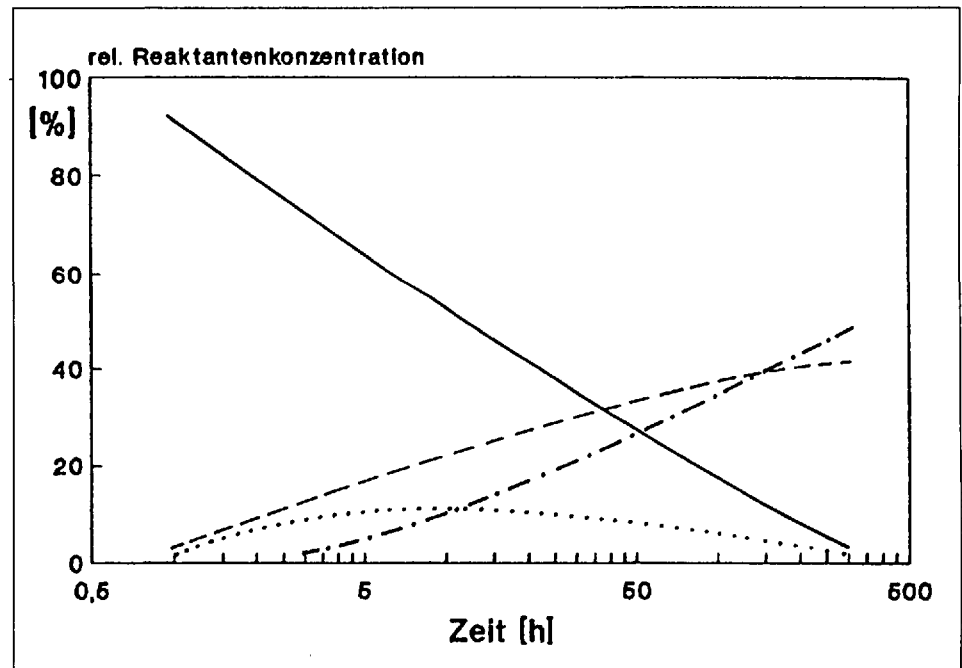


Fig. 1. Zeitliche Änderung der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei der pankreatin-katalysierten Umsetzung von *cis*-Cyclopent-2-en-1,4-diol 3 mit Ac₂O

- - - 2-Cyclopentenyl-*cis*-1,4-diacetat (2)
- · - (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (1)
- (1*R*,4*S*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat *ent*-(1)
- 2-Cyclopenten-*cis*-1,4-diol (3)

se von Diacetat 2 das symmetrische Nebenprodukt 3 neben *ent*-1 nur in Spuren bildet [12].

Die primär während der Veresterung von 3 unselektiv ablaufende Bildung des Racemates der Monoester 1, die für die hohen Ausbeuten an symmetrischem Nebenprodukt 2 verantwortlich ist, ist auf die unspezifische Substrat-Enzym-Wechselwirkung zwischen der Lipasekomponente des Pankreatins und dem *meso*-Diol 3 zurückzuführen. Nach Auftrennung des Enzympräparates an DEAE-Cellulose [14][15] wurden sowohl die lipolytische als auch die proteolytische Fraktion zur Katalyse der Veresterung des Diols 3 eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass ausschliesslich die lipolytischen Fraktionen des Pankreatins die Katalyse des Acylierungsprozesses bewirken; die proteolytische Komponente liefert keinen Beitrag.

3. GC an chiraler stationärer Phase

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der biokatalytischen Acylierung des Cyclopenten-1,4-diols 3 mit Ac₂O bot sich die Kapillargaschromatographie an chiralen stationären Phasen an. Die jüngsten Entwicklungen [16–19] zur Enantiomertrennung durch GC ermunterten uns, modifizierte Cyclodextrine als chirale Selektor einzusetzen. Permethyliertes β-Cyclodextrin wurde bereits mehrfach zur Trennung von Racematen unterschiedlicher Strukturen erfolgreich eingesetzt [20–22]. Aufgrund des relativ hohen Schmelzpunktes des β-Cyclodextrin-Derivates von 158° [16] ist seine Eignung für niedrig siedende Komponenten, wie beispielsweise die Cyclopentenderivate 1–3, stark limitiert.

Zur Verbesserung der Kinetik des Stoffaustausches zwischen mobiler und stationärer Phase während des Trennprozesses wurde deshalb von Schurig und Mitarbeitern [21] dem permethylierten β-Cyclodextrin ein apolares Polysiloxan beigemischt.

In unseren Versuchen zur Herstellung einer für die Verfolgung der enzymatischen Acylierung von 3 geeigneten chiralen Phase wurde ein Gemisch von β-Cyclodextrinen mit unterschiedlichem Methylierungsgrad (> 0.7) (PERALDEX) hergestellt und charakterisiert [23]. Im Unterschied zum bereits beschriebenen permethylierten β-Cyclodextrin hat dieses Gemisch neben einem deutlich niedrigeren Schmelzbereich von 89–95° eine hohe Trennleistung auch für Racemate leicht flüchtiger Verbindungen. Die Eignung dieses Selektors zur Trennung verschiedener cyclopentenoider Strukturen wurde anhand verschiedener Prostaglandinvorstufen 5–7 [25] sowie 9 und 10 [26] nachgewiesen (Fig. 2).

Aufbauend auf diesen Voruntersuchungen wurde diese chirale stationäre Phase zur Klärung des Mechanismus der enzymatischen Acylierung von 3 eingesetzt.

Mit Hilfe einer mit PERALDEX beleg-

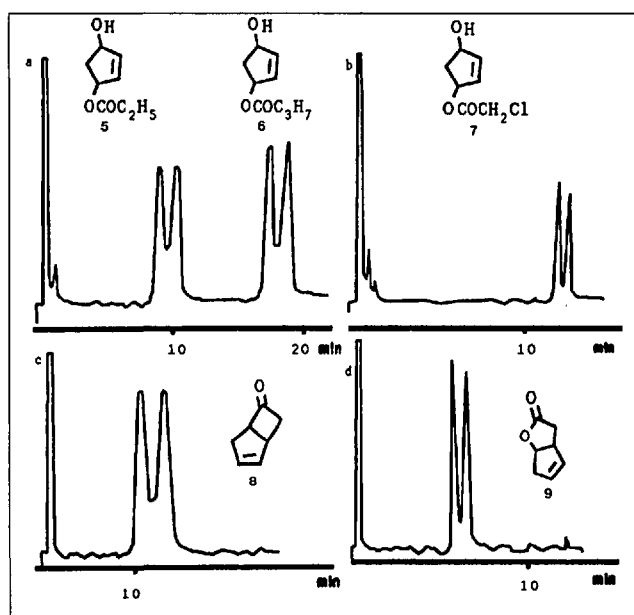


Fig. 2 GC-Trennung verschiedener cyclopentenoider Prostaglandin-Vorstufen an PERALDEX
Bedingungen: Kapillare 10 m x 0,25 mm i.d., isotherm
a) 150°
b) 170°
c) 170°
d) 160°

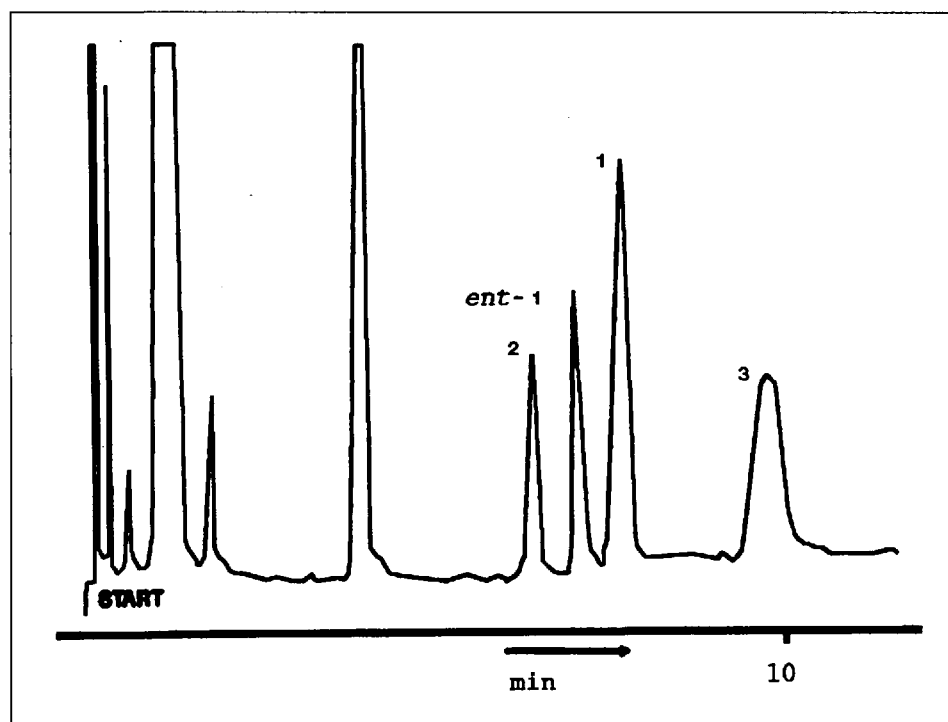


Fig. 3 GC-Trennung der Cyclopenten-Derivate 1–3 an PERALDEX.
Bedingungen: Kapillare, 10 m x 0,25 mm i.d.; 100° isotherm.

ten Kapillare konnten sowohl die beiden enantiomeren Cyclopentenmonoester 1 und *ent*-1 als auch das Diol 3 sowie das während der Reaktion entstehende zweifach acylierte Nebenprodukt 2 in einem Lauf innerhalb von 10 min getrennt werden.

Dieser chirale Selektor stellt somit ein wertvolles Hilfsmittel zur Reaktionsverfolgung und Reinheitsbestimmung bei der Herstellung leichtflüchtiger optisch aktiver Hydroxy-Verbindungen dar.

4. Experimenteller Teil

Die GC-Untersuchungen wurden an einer 10-m-Glaskapillare (Hartglas, VEB Technisches Glas Ilmenau, i.d. 0,25 mm) durchgeführt. Die Vorbehandlung und statische Belegung (*d_f* = 0,25 μm) der Kapillare erfolgte in bekannter Weise [24]. Die Trennungen wurden auf einem Gaschromatographen der Fa. Hewlett-Packard Typ 5890 Series II isotherm, mit He als

Trägergas (lineare Trägergasgeschwindigkeit = 20 cm/s) und einem Splitverhältnis von 1:30 durchgeführt.

Enzymatische Acylierung von *cis*-Cyclopent-2-*en*-1,4-diol (3)

1,6 g (0,016 mol) 3 werden in 35 ml H₂O-freiem THF gelöst, mit 7,5 ml Ac₂O und 6 g Pankreatin versetzt. Die Mischung wird bei 25° bis zum vollständigen Verbrauch von 3 gerührt und durch Filtration vom Enzym befreit. Die klare Lösung wird i.V. eingeeengt, mit 10% NaHCO₃-Lsg. neutralisiert und anschliessend mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und vollständig vom Lsgm. befreit. Das zurückbleibende Öl wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Korngrösse 0,04–0,063 mm) mit AcOEt/Hexan 1:4 getrennt. Dabei werden 1 g (44%) (1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl-acetat (1; Schmp. 46–48° (Hexan/Et₂O), [α]_D²⁰ = –66,3 (c=1; CHCl₃)) und 1,3 g (45%) *cis*-Cyclopent-2-enyl-1,4-diacetat (2; Sdp. (0,5) 75–76°) isoliert.

Gemisch hochmethylierter β-Cyclodextrine

1 g (8,8 mmol) β-Cyclodextrin werden in 20 ml trockenem DMSO gelöst und nacheinander mit 2,2 g

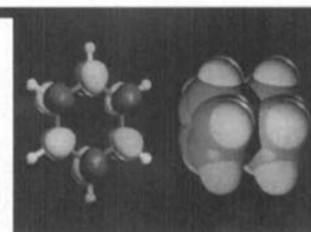
(0,095 mol) gepulvertem NaOH und 5,8 ml (0,2 mol) frisch destilliertem CH₃I versetzt. Die Mischung wird bei RT. 2 h gerührt, mit 30 ml AcOEt verdünnt und anschliessend 5 x mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wird getrocknet und i. V. eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig Et₂O versetzt und zur Kristallisation gebracht. Nach Reinigung der Kristalle über Kieselgel (Kieselgel 60, Korngrösse 0,04–0,063 mm, Laufmittel: AcOEt/Hexan 94:6) werden 0,920 g eines Gemisches hochmethylierter β-Cyclodextrine mit einem Schmelzbereich von 86–95° erhalten.

Eingegangen am 21. Dezember 1990

- [1] T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1713.
 [2] S. Takano, K. Tanigawa, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 189.
 [3] M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3161.
 [4] R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854.
 [5] M. Harre, P. Raddatz, R. Walenta, E. Winterfeld, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 496.
 [6] S. Miura, S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, S. Matsubara, S. Ishimoto, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1893.
 [7] K. Laumen, M. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5875.
 [8] K. Laumen, E. H. Reimerdes, M. Schneider, H. Görlich, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 407.
 [9] Y.-I. Wang, C.-S. Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695.
 [10] T. Sugai, K. Mori, *Synthesis* **1988**, 18.
 [11] D. R. Deardorff, A. J. Matthews, D. S. McMeekin, C. L. Craney, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5615; *ibid.* **1986**, *26*, 1255.
 [12] K. Laumen, M. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1298.
 [13] F. Theil, S. Ballschuh, H. Schick, M. Haupt, B. Häfner, S. Schwarz, *Synthesis* **1988**, 540.
 [14] P. J. Keller, E. Cohen, H. Neurath, *J. Biol. Chem.* **1958**, *233*, 344.
 [15] G. Marchis-Mouren, M. J. Constantin, P. Desnuelle, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1958**, *40*, 2019.
 [16] G. Alexander, Z. Jurvancz, J. Szejtli, *J. High Res. Chrom. Chrom. Commun.* **1988**, *11*, 110.
 [17] V. Schurig, H. P. Novotny, *J. Chromatogr.* **1988**, *441*, 155.
 [18] W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 471.
 [19] D. W. Armstrong, W. Li, C. D. Chang, J. Pitha, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 914.
 [20] Z. Jurvancz, G. Alexander, J. Szejtli, *J. High Res. Chrom. Chrom. Commun.* **1987**, *10*, 105.
 [21] H. P. Novotny, D. Schmalring, D. Wistuba, V. Schurig, *J. High Res. Chrom. Chrom. Commun.* **1989**, *12*, 383.
 [22] J. Mraz, L. Feltl, E. Smolkowa-Keulemansova, *J. Chromatogr.* **1984**, *286*, 17.
 [23] G. Fabian, A. Knoll, F. Theil, M. Böhme, in Vorbereitung.
 [24] K. Grob, 'Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography', Dr. Hüthig Verlag, München, 1986, S. 156 ff.
 [25] F. Theil, H. Schick, M. A. Lapitzkaya, K. K. Pivnitzky, *Liebigs Ann. Chem.*, im Druck.
 [26] P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2363.

COMPUTATIONAL CHEMISTRY COLUMN

Column Editors:
 Prof. Dr. J. Weber, University of Geneva
 PD Dr. H. Huber, University of Basel
 Dr. H. P. Weber, Sandoz AG, Basel



Editors' Note

We would like to remind our readers that their contributions to this *Column* are most welcome, in the form of comments, letters, etc., relating to any topic of general interest in computational chemistry or to the subjects presented in previous issues. It is indeed one of the main purposes of the *Column* to be a forum where, in addition to the publication of general articles, ideas could be exchanged and, would it be the case, debated for the sake of providing new information to our readership.

Chimia 45 (1991) 198–199
 © Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009–4293

Computational Chemistry in Switzerland and the Future HLR-91 Supercomputer

All Swiss scientists, and chemists are no exception, specialized in supercomputing are aware of the developments of the HLR-91 (HLR = Hochleistungsrechner) project. However, in view of its importance and the new possibilities it offers to Swiss computational chemists, we found it worthwhile to present and discuss the HLR-91 project in some detail in this Column, keeping in mind that most of our readers are probably not specialized in (super)computers.

All the story started a few years ago when the Swiss federal parliament voted a budget of 40 Mio SFr. for encouraging and developing the use of supercomputers by the universities and federal institutes of technology of our country. This gave birth to the so-

called HLR-91 project consisting essentially in the acquisition of a third HLR in Switzerland (in addition to the CRAY-YMP and CRAY-2 machines installed at ETHZ and EPFL, respectively) and to have it functioning in the early nineties. There is no doubt that this project is both important and timely, as high-level research in several fields can no longer be achieved without resorting to large-scale calculations on supercomputers with performance rates of the order of 100–1000 Mflops (1 Mflop = 1 million floating point operations per second). It is indeed a truism to state that supercomputers have become indispensable in the following applications (the list being not exhaustive):

- computational fluid dynamics (e.g. turbulence and combustion processes)
- structural analysis (e.g. crash simulation)
- weather forecasting and climate research
- quantum chemistry and macromolecular modelling (e.g. drug design and protein folding)
- materials science (e.g. new high-T_c superconductors)
- plasma physics
- seismic explorations.

There was, therefore, every reason to believe that the research projects undertaken in these fields and in progress in Swiss universities and ETHs would also take advantage of supercomputing facilities, and the Swiss parliament and high authorities should be thanked for having initiated the HLR-91 project. So, today, five years after the installation of the first supercomputer in Switzerland (CRAY-1S at EPFL), where are we going with HLR-91?

After many years of long discussions within several *ad-hoc* committees (under our latitudes, the decisional procedures are always slower than one would normally expect), the final decisions concerning HLR-