

# Enantioselektive Gewinnung beider optischer Antipoden von 1-(4-Pyridyl)ethanol

J. Peter Rasor<sup>1)</sup> und Christoph Rüchardt\*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,  
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 26. Januar 1989

**Key Words:** Chiral reagents / Enzymatic methods / 1-(4-Pyridyl)ethanol, optically active

## Enantioselective Preparation of both Enantiomers of 1-(4-Pyridyl)ethanol

4-Acetylpyridin is reduced enantioselectively in high chemical yield by nonfermenting bakers' yeast to form (*S*)-1-(4-pyridyl)ethanol. The kinetic resolution of racemic 1-(4-pyridyl)ethyl acetate by pig liver esterase yields (*R*)-1-(4-pyridyl)ethanol, the (*S*)-enantiomer remains in the acetate.

Optisch aktive  $\alpha$ -Arylcarbonsäuren oder  $\alpha$ -Aryloxy-carbonsäuren sind von vielfältigem Interesse: In  $\alpha$ -Stellung arylierte Propionsäuren gehören zu einer wichtigen Gruppe entzündungshemmender Wirkstoffe<sup>2-6)</sup> (Antiphlogistika), während die 2-Aryl-3-methylbuttersäuren als Pyrethroidsäuren in synthetischen Insektiziden<sup>7-9)</sup> eingesetzt werden.  $\alpha$ -Aryloxy-carbonsäuren zählen zu den pflanzlichen Wachstumsregulatoren und damit zu den bedeutendsten Herbiziden<sup>10,11)</sup>.

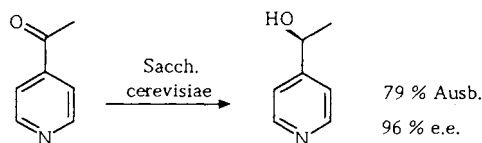
Es konnte gezeigt werden, daß sich diese Säuren in optisch aktiver Form erhalten lassen, wenn deren racemische Anhydride mit stöchiometrischen Mengen an enantiomerenreinem 1-(4-Pyridyl)ethanol umgesetzt werden<sup>12-14)</sup>. Dieser optisch aktive Hilfsstoff wurde bisher durch klassische Racematspaltung<sup>15)</sup>, Reduktion von 4-Acetylpyridin mit chiralen Hydriden<sup>16,17)</sup> bzw. Mikroorganismen<sup>19,20)</sup> oder durch mikrobielle Verseifung der Acetate<sup>19,21)</sup> gewonnen. Obwohl *Sporotrichum exile* 3-Acetylpyridin enantioselectiv zu (*S*)-1-(3-Pyridyl)ethanol reduziert<sup>22)</sup>, konnte (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol nur in einer Enantiomerenreinheit von 88% erhalten werden<sup>1)</sup>.

Allen Methoden ist jedoch gemeinsam, daß sie sich nicht für die einfache Darstellung des Hilfsstoffs in größeren Mengen bei gleichzeitiger hoher optischer und chemischer Ausbeute eignen. Wir möchten nun zwei Wege vorstellen, die dies ermöglichen.

Für die Reduktion von 4-Acetylpyridin mittels Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* wurden verschiedene Versuchsbedingungen getestet. Dabei zeigte sich im Einklang mit den Untersuchungen von Torre und Mitarbeitern<sup>21)</sup>, daß die Enantioselectivität der Reduktion bei Verwendung ruhender Hefe etwas höher ist als bei Zusatz von Glucose. Eine nennenswerte Abhängigkeit der Enantioselectivität durch Variation der Substratkonzentration<sup>23)</sup> oder durch Fixierung der Hefe in Calciumalginat<sup>24,25)</sup> konnte nicht festgestellt werden. Darüber hinaus bringt bei der von uns angewendeten Methode der Aufarbeitung die Immobilisierung der Hefe keinerlei Vorteil.

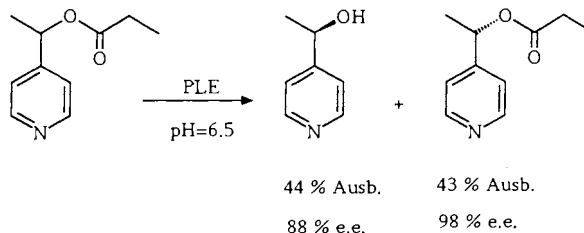
Es zeigte sich aber, daß die Herkunft der Hefe einen erheblichen Einfluß auf die Enantioselectivität der Reduktion hat: Hefe der Firma Fala (Achern) reduzierte 4-Acetylpyridin zu (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol unter nichtfermentierenden Bedingungen mit 98% e.e., während Hefe der Firma Pleser (Darmstadt) nur mit 50–60% e.e. reduzierte. Mit Hilfe einer optimierten Methode der Aufarbeitung konnte der Alkohol mit 79% chemischer und 96% optischer Aus-

beute erhalten werden<sup>26)</sup>. Durch Kristallisation aus Cyclohexan kann die Enantiomerenreinheit auf > 99% gesteigert werden.



Die enantioselective Verseifung racemischer Ester mit Enzymen ist ein erfolgreicher und vielbeschrittener Weg<sup>28,29)</sup>. Durch Wahl geeigneter Cosolventien oder durch Zusätze von Rinderserumalbumin können Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Enantioselectivität der Verseifung gesteigert werden<sup>30,31)</sup>.

In unserem Fall erwies sich die Verseifung von 1-(4-Pyridyl)ethylacetat mit Schweineleberesterase bei einem konstanten pH-Wert von 6.5 in reinem Wasser bei 15 °C als sehr erfolgreich. (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol konnte in 43proz. Ausbeute mit einer Enantiomerenreinheit von 88%, das nicht umgesetzte Acetat des (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanols in 44proz. Ausbeute (98% e.e.) erhalten werden. Nach zweimaliger Kristallisation des Alkohols in Cyclohexan betrug der Enantiomerenüberschuß > 99%, die Ausbeute noch 31%. Zur mehrfachen Verwendung kann die Schweineleberesterase auf Eupergit C<sup>32)</sup> immobilisiert werden.



Wie Vorversuche zeigten, senkt ein Zusatz von organischen Cosolventien (DMSO, Methanol, *tert*-Butanol) sowohl die Enantioselectivität als auch die Geschwindigkeit der Verseifung zum Teil drastisch. Ebenso sinkt die Enantioselectivität bei Steigerung der Temperatur (30 oder 40 °C) oder des pH-Werts (7.5 oder 8.5), während sich die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht. Der Zusatz von Rinderserumalbumin führt zu keinerlei Änderung.

Deutlich schneller, aber weniger enantioselectiv wird der Buttersäureester in reinem Wasser verseift. Das Pivalat von 1-(4-Pyridyl)ethanol hingegen wird erheblich langsamer und mit niedrigerer Enantioselectivität als das Acetat hydrolysiert.

Andere Enzyme wie z. B.  $\alpha$ -Chymotrypsin oder Lipasen verseifen 1-(4-Pyridyl)ethylacetat nur sehr langsam und mit geringer Enantioselectivität.

Somit ergänzen sich die mikrobielle Reduktion von 4-Acetylpyridin und die enzymatische Verseifung von 1-(4-Pyridyl)ethylacetat

derart, daß beide Enantiomere des chiralen Hilfsstoffs 1-(4-Pyridyl)ethanol in einfacher Weise und guten Ausbeuten zugänglich sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit, der Fa. Raschig, Ludwigshafen für eine Spende 4-Acetylpyridin.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Der Enantiomerenüberschuß von 1-(4-Pyridyl)ethanol und der Umsatz wurden mittels einer chiralen HPLC-Säule bestimmt [Chiralcel OB-N, speziell für Amine modifizierte Säule Chiralcel OB; Fa. Daicel (Europa) GmbH, Vertrieb durch Fa. Baker Chemikalien; *n*-Hexan mit 12% 2-Propanol, flow: 1.0 ml/min]. Die HPLC-Analysen wurden mit einem Waters-System durchgeführt (Pumpe 510; Injektor U6K; UV-Detektor UV 440). Die enzymatischen Verseifungen wurden mit einem Autotitratorsystem der Fa. Metrohm durchgeführt (pH-Meter 632; Impulsomat 614; Dosimat 665).

4-Acetylpyridin wurde von der Fa. Raschig zur Verfügung gestellt. 1-(4-Pyridyl)ethanol wurde durch Reduktion von 4-Acetylpyridin mit Natriumborhydrid in Wasser, dessen Ester durch Veresterung mit dem entsprechenden Säureanhydrid und anschließender Destillation dargestellt. Die Bäckerhefe wurde von der Fa. Fala (Achern), die Schweineleberesterase von der Fa. Boehringer Mannheim bezogen.

(*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol, Reduktion von 4-Acetylpyridin mit *Saccharomyces cerevisiae*: Bäckerhefe (2.5 kg) und Wasser (1.0 l) werden in einem 3-l-Planschliffkolben mit Dreihalsaufsatz auf 35°C temperiert. 4-Acetylpyridin (20.0 g, 156 mmol) wird während 1 h unter mechanischem Rühren zugetropft (Vorsicht, die Suspension kann heftig gasen!). Es wird 3.5 d bei 35°C unter Luftausschluß gerührt. Dann wird auf Raumtemp. abgekühlt und die Suspension mit Aceton (2 l) verdünnt. Nach Zentrifugation wird der Überstand im Wasserstrahlvak. auf etwa 1 l eingedampft und auf pH = 11 eingestellt (konz. NaOH). Nach kontinuierlicher Extraktion der alkalischen Phase mit Methylenchlorid (5 d, nach 2.5 d Vorlage wechseln) wird die organische Phase getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Das Solvens wird abgedampft und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule mit Ethylacetat chromatographiert. Ausb. 16.1 g (79%), > 96% e.e. (HPLC).

(*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol, Verseifung von 1-(4-Pyridyl)ethylacetat mit Schweineleberesterase (PLE): 1-(4-Pyridyl)ethylacetat (10.0 g, 60.5 mmol) wird in deionisiertem Wasser (150 ml) bei 15°C mit Schweineleberesterase (15.0 mg) verseift. Der pH-Wert von 6.5 wird mittels eines Autotitrators durch Zugabe von 1.0 N NaOH konstant gehalten. Nach 105 h wird die Reaktion abgebrochen. Der pH-Wert wird auf 9.0 eingestellt und die wäßrige Phase 2 d kontinuierlich mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase (MgSO<sub>4</sub>) wird das Solvens abgedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat chromatographiert. Der so erhaltene Ester wird durch Kugelrohrdestillation (Ofentemp. 180°C/14 Torr) weiter gereinigt. Ausb. 4.3 g (43%) (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethylacetat,  $[\alpha]_D^{20} = -86.6$  ( $c = 1.01$ , CHCl<sub>3</sub>), 98% e.e. und 3.4 g (44%) (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol, 88% e.e. (HPLC). Zweimalige Kristallisation von (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol aus Cyclohexan ergab 2.5 g (31%), 99.5% e.e. (HPLC), Schmp. 65–66°C,  $[\alpha]_D^{20} =$

+46.7 ( $c = 0.51$ , EtOH) <Lit.<sup>34</sup>) (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol: Schmp. 63–65°C (Petrolether),  $[\alpha]_D^{20} = -49.8$  ( $c = 0.50$ , EtOH).

CAS-Registry-Nummern

PLE: 9013-79-0 / (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol: 54656-96-1 / (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol: 27854-88-2 / 4-Acetylpyridin: 1122-54-9 / 1-(4-Pyridyl)ethylacetat: 86561-34-4 / (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethylacetat: 66842-22-6

- <sup>1)</sup> J. P. Rasor, *Dissertation*, Universität Freiburg, 1988.
- <sup>2)</sup> C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.* **96** (1984) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 413.
- <sup>3)</sup> I. T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis, J. H. Fried, *J. Med. Chem.* **13** (1980) 203.
- <sup>4)</sup> S. S. Adams, K. F. McCullough, J. S. Nicholson, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **178** (1969) 114.
- <sup>5)</sup> S. Rendic, V. Sunjic, F. Kajfez, N. Blazevic, T. Alebic-Kolbah, *Chimia* **29** (1975) 170.
- <sup>6)</sup> R. C. Nickander, R. J. Kraay, W. S. Marshall, *Fed. Proc.* **30** (1971) 2059.
- <sup>7)</sup> D. Arlt, M. Jautelat, R. Latzsch, *Angew. Chem.* **93** (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 703.
- <sup>8)</sup> M. Elliott, N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.* **7** (1978) 473.
- <sup>9)</sup> I. Nakayama, N. Ohno, K.-I. Aketa, Y. Suzuki, T. Kato, H. Yoshioka, *Adv. Pesticide Sci. Part 2*, **1979**, 174.
- <sup>10)</sup> R. L. Wain, *Chem. Soc. Rev.* **6** (1977) 261.
- <sup>11)</sup> H. J. Sanders, *Chem. Eng. News* **1981**, 20.
- <sup>12)</sup> U. Salz, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **117** (1984) 3457.
- <sup>13)</sup> H. Gärtner, U. Salz, C. Rüchardt, *Angew. Chem.* **96** (1984) 166; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 172.
- <sup>14)</sup> A. Franck, C. Rüchardt, *Chem. Lett.* **1984**, 1431.
- <sup>15)</sup> O. Cervinka, O. Belovsky, P. Rejmanova, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **38** (1973) 1358.
- <sup>16)</sup> K. Soai, S. Niva, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 801.
- <sup>17)</sup> Mit (*S*)-Binaphthol modifiziertes Lithiumaluminiumhydrid (Noyori-Reagenz<sup>18</sup>) reduzierte 4-Acetylpyridin zu (*S*)-1-(4-Pyridyl)ethanol mit 85% e.e.<sup>1)</sup>
- <sup>18)</sup> R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **53** (1981) 2315.
- <sup>19)</sup> M. Imuta, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 3530.
- <sup>20)</sup> H. Ziffer, K. Kawai, M. Imuta, C. Froussios, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 3017.
- <sup>21)</sup> M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, G. Torre, *Synthesis* **1983**, 879.
- <sup>22)</sup> M. R. Uskokovic, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6742.
- <sup>23)</sup> C. J. Sih, *Angew. Chem.* **96** (1984) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 570.
- <sup>24)</sup> M. Kierstan, C. Bucke, *Biotechnol. Bioeng.* **19** (1977) 387.
- <sup>25)</sup> K. Nakamura, M. Higaki, K. Ushio, S. Oka, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4213.
- <sup>26)</sup> Die optische Ausbeute stimmt mit der von M. Takeshita<sup>27)</sup> unter ähnlichen Versuchsbedingungen durchgeführten Reduktion überein; Takeshita<sup>27)</sup> erreichte jedoch eine chemische Ausbeute von nur 18%.
- <sup>27)</sup> M. Takeshita, K. Terada, N. Akutsu, S. Yoshida, T. Sato, *Heterocycles* **26** (1987) 3051.
- <sup>28)</sup> H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **36** (1988) 1114.
- <sup>29)</sup> J. B. Jones in *Asymmetric Synthesis* (J. D. Morrison, Ed.), Bd. 5, S. 309, Academic Press, New York 1985.
- <sup>30)</sup> J. B. Jones, L. K. P. Lam, R. A. Hui, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 2047.
- <sup>31)</sup> G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, R. Riva, S. Thea, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4639.
- <sup>32)</sup> K. Laumen, E. H. Reimerdes, M. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 407.
- <sup>33)</sup> Bestimmt durch Drehwertvergleich mit (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethylacetat, dargestellt aus (*R*)-1-(4-Pyridyl)ethanol mit Acetanhydrid, siehe H. Gärtner, *Dissertation*, Freiburg, 1985.
- <sup>34)</sup> G. Gottarelli, B. Samori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1462.

[20/89]