

Synthese von (–)-(Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german [(–)-MePhGe(CH₂OAc)(CH₂OH)] durch eine Esterase-katalysierte Umesterung: Die erste enzymatische Synthese eines optisch aktiven Germans

Reinhold Tacke*, Stephan A. Wagner und Jörg Sperlich

Institut für Anorganische Chemie der Universität Karlsruhe,
Engesserstraße, Geb. 30.45, 76128 Karlsruhe

Eingegangen am 21. Oktober 1993

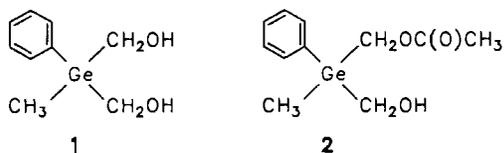
Key Words: Germane, optically active / Biotransformation, stereoselective / Transesterification, enzymatic / Porcine liver esterase

Synthesis of (–)-(Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)germane [(–)-MePhGe(CH₂OAc)(CH₂OH)] by an Esterase-Catalyzed Transesterification: the First Enzymatic Synthesis of an Optically Active Germane

The prochiral germane MePhGe(CH₂OH)₂ (**1**) was synthesized by a six-step synthesis starting from GeCl₄ (**3**) [**3** → Cl₂Ge(CH₂Cl)₂ (**4**) → Ph₂Ge(CH₂Cl)₂ (**5**) → (CF₃S(O)₂O)PhGe(CH₂Cl)₂ (**6**) → MePhGe(CH₂Cl)₂ (**7**) → MePhGe(CH₂OAc)₂ (**8**) → **1**]. Reaction of **1** with Ac₂O/NEt₃ (molar ratio **1**: Ac₂O = 1:1) gave the racemic germane *rac*-MePhGe-

(CH₂OAc)(CH₂OH) (*rac*-**2**). Stereoselective transesterification of **1** with vinyl acetate (acetate source and solvent), catalyzed by immobilized porcine liver esterase (PLE; E.C.-3.1.1.1), yielded the optically active germane (–)-MePhGe(CH₂OAc)(CH₂OH) [(–)-**2**] (yield 57%, enantiomeric purity 50% ee).

In zahlreichen Publikationen wurde über stereoselektive Biotransformationen von siliciumorganischen Verbindungen mit Mikroorganismen oder isolierten Enzymen berichtet (Lit.^[1] und dort zitierte Lit.). Kürzlich wurde auch die erste Umwandlung einer Organosilicium-Verbindung mit pflanzlichen Zellkulturen beschrieben^[2]. Biokatalysierte Reaktionen können prinzipiell genutzt werden, um optisch aktive Silane – mit dem Silicium-Atom als Chiralitätszentrum – im präparativen Maßstab herzustellen^[1b,d,j,n]. Über Biotransformationen von Organogermanium-^[1c,d,t,3] und Organozinn-Verbindungen^[4,5] ist dagegen bisher nur sehr wenig bekannt. Wir stellen nun die erste enzymatische Synthese eines optisch aktiven Germans vor, in dem das Germanium-Atom Chiralitätszentrum ist. Wir berichten hier über die chemische Synthese des prochiralen Bis(hydroxymethyl)methyl(phenyl)germans (**1**) und dessen enzymatische Umwandlung in (–)-(Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german [(–)-**2**].



Ergebnisse und Diskussion

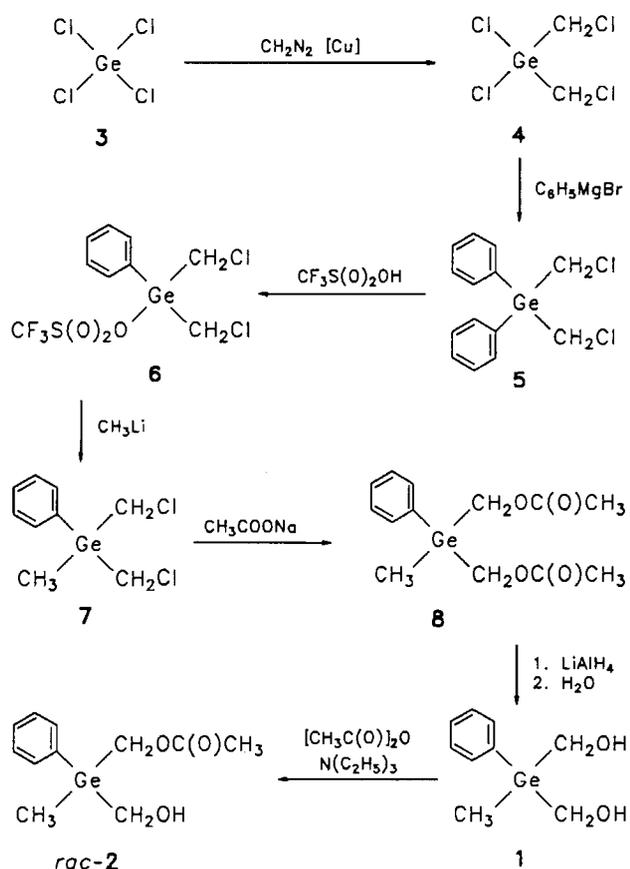
Das prochirale Bis(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german (**1**) und das als Referenzsubstanz benötigte racemische (Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german (*rac*-**2**) wurden ausgehend von Tetrachlorgerman (**3**) durch eine

sechs- bzw. siebenstufige Synthese hergestellt (Schema 1). Durch Umsetzung von **3** mit ca. zwei Äquivalenten Diazomethan in Diethylether wurde zunächst Dichlorbis(chlormethyl)german (**4**) dargestellt (Ausbeute 63%), das durch Reaktion mit zwei Äquivalenten Phenylmagnesiumbromid in Diethylether Bis(chlormethyl)diphenylgerman (**5**) (Ausbeute 61%) lieferte. Dessen Umsetzung mit einem Äquivalent Trifluormethansulfonsäure in Toluol ergab unter Abspaltung einer der beiden Phenyl-Gruppen Bis(chlormethyl)phenyl(trifluormethylsulfonyloxy)german (**6**), das ohne Isolierung^[6] durch Umsetzung mit einer etherischen Lösung von Methyllithium in Bis(chlormethyl)methyl(phenyl)german (**7**) übergeführt wurde (Ausbeute 66%, bezogen auf **5**). Dessen Umsetzung mit zwei Äquivalenten Natriumacetat in Dimethylformamid ergab Bis(acetoxymethyl)methyl(phenyl)german (**8**) (Ausbeute 76%), das sich durch Reaktion mit LiAlH₄ in Diethylether – gefolgt von einer Aufarbeitung mit Wasser – mit einer Ausbeute von 93% in das German **1** überführen ließ. Dieses wurde dann durch Umsetzung mit jeweils einem Äquivalent Acetanhydrid und Triethylamin in *n*-Pentan/Diethylether in das German *rac*-**2** übergeführt, das sich von nicht umgesetztem **1** und dem Disubstitutionsprodukt Bis(acetoxymethyl)methyl(phenyl)german [MePhGe(CH₂OAc)₂] mittels Säulen-Chromatographie an Kieselgel problemlos abtrennen und rein isolieren ließ (Ausbeute 62%).

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß sich das prochirale German **1** mit Vinylacetat unter Katalyse von immobilisierter (Eupergit C®) Schweineleber-Esterase (PLE; E.C.3.1.1.1) stereoselektiv in das optisch aktive (–)-(Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german

[(-)-2] überführen läßt, wobei Vinylacetat sowohl als Acetyl-Donor als auch als Solvens dient (Schema 2). Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Substrat- und Enzymkonzentration, Inkubationszeit) wurde im analytischen Maßstab durchgeführt. Ein präparativer Ansatz erfolgte dann mit einer Substratkonzentration von 350 mg **1** in 25 ml Vinylacetat bei 30°C^[7]. Das optisch aktive German (-)-2 wurde nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden mit einer Ausbeute von 57% und einer Enantiomerenreinheit von 50% ee isoliert.

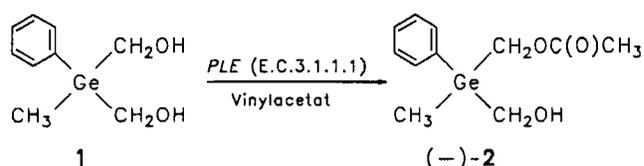
Schema 1



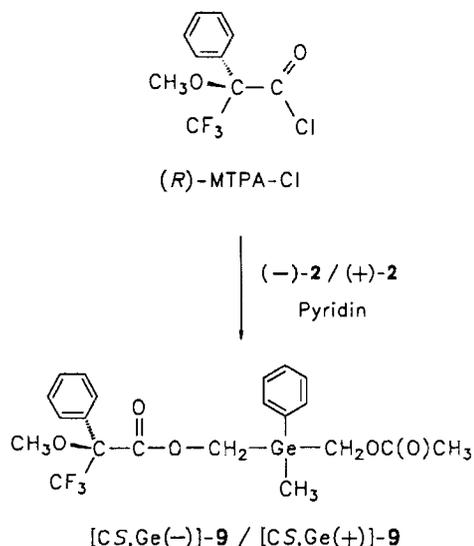
Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des Biotransformationsprodukts (-)-2 erfolgte in Anlehnung an ein in Lit.^[8] beschriebenes allgemeines Verfahren, indem man (-)-2 mit (*R*)-2-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenylacetylchlorid [(*R*)-MTPA-Cl] in den entsprechenden (*S*)-2-Methoxy-2-(trifluormethyl)phenyllessigsäureester [(*S*)-MTPA-Ester] [*S*]-9/[*S*]-9 überführte und das resultierende Diastereomergemisch ¹H-NMR-spektroskopisch untersuchte. Zu Vergleichszwecken wurde das German *rac*-2 in ein 1:1-Gemisch der entsprechenden diastereomeren (*S*)-MTPA-Ester [*S*]-9 und [*S*]-9 übergeführt und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert (Schema 3).

Die absolute Konfiguration von (-)-2 ist noch unbekannt. Alle bisherigen Versuche, das als Flüssigkeit anfallende German (-)-2 in kristalline Derivate zu überführen und deren absolute Konfiguration mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen, sind fehlgeschlagen.

Schema 2



Schema 3



Die hier vorgestellten Untersuchungen zeigen, daß Biotransformationen von germaniumorganischen Verbindungen mit Hilfe isolierter Enzyme zur Darstellung optisch aktiver Germane – mit dem Ge-Atom als Chiralitätszentrum – geeignet sind. Verglichen mit der umfangreichen Literatur über optisch aktive Silane (Chiralitätszentrum Si)^[1b,d,j,n,9,10] ist die Anzahl der bisher beschriebenen optisch aktiven Germane (Chiralitätszentrum Ge)^[10b,11] sehr klein. Letztere wurden bisher ausschließlich durch klassische Racematspaltungen – über fraktionierende Kristallisationen diastereomerer Verbindungen – dargestellt. Da inzwischen gezeigt werden konnte, daß sich die Enantiomere biologisch wirksamer Germane in ihren pharmakologischen Eigenschaften erheblich voneinander unterscheiden können^[10b], ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden zur Herstellung optisch aktiver Germanium-Verbindungen mit dem Ge-Atom als Chiralitätszentrum von Interesse.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert sowie durch Chemikalienspenden der Bayer AG (Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld) unterstützt.

Experimenteller Teil

Die Synthesen erfolgten unter Stickstoff und unter Verwendung getrockneter und sauerstofffreier Lösungsmittel. – ¹H-NMR: AC-250-Gerät (250.1 MHz) der Fa. Bruker; Lösungsmittel CDCl₃ oder C₆D₆; interner Standard CHCl₃ (δ = 7.25) bzw. C₆D₅H (δ = 7.15). – ¹³C-NMR: AC-250-Gerät (62.9 MHz) der Fa. Bruker; Lösungsmittel und interner Standard CDCl₃ (δ = 77.05) oder C₆D₆ (δ =

128.0). Die Signalzuordnungen wurden durch DEPT-Experimente unterstützt; die Ergebnisse dieser Experimente sind in den Zuordnungen enthalten. – EI-MS (70 eV): Gerät Finnigan Mat 711 der Fa. Varian. Neben den Molekül-Ionen (soweit detektiert) werden einige ausgewählte charakteristische Fragmente aufgeführt; die angegebenen m/z -Werte beziehen sich auf die jeweiligen Isotope mit der größten natürlichen relativen Häufigkeit. – GC: Gaschromatograph GC 14A der Fa. Shimadzu; Kapillarsäule SE-30 CB (Fa. Klaus Ziemer, Art.-Nr. 6.232.028), 10 m; Trägergas N_2 . – Polarimeter: Typ 241 der Fa. Perkin-Elmer.

Bis(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german (1): Zu einer Suspension von 600 mg (15.8 mmol) $LiAlH_4$ in 30 ml Diethylether wurde bei 0°C innerhalb von 30 min unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2.50 g (8.04 mmol) **8** in 20 ml Diethylether getropft. Anschließend wurde 2 h bei Raumtemp. und weitere 2 h unter Rückfluß gerührt. Dann hydrolysierte man, indem man tropfenweise eine gesättigte wäßrige Natriumsulfat-Lösung zugab; diese wurde nach beendeter Gasentwicklung so lange zugesetzt, bis sich ein Niederschlag absetzte. Man dekantierte die klare Lösung, wusch den Niederschlag zweimal mit je 40 ml Diethylether, trocknete die vereinigten etherischen Lösungen mit Natriumsulfat, befreite unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und destillierte den Rückstand i.Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen. Ausb. 1.70 g (93%) einer farblosen, 1H -NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit; Sdp. 110°C/0.01 Torr. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.50 (s, 3H; CH_3), ca. 2.5 (br. s, 2H; OH), 3.97 (δ_A) und 4.06 (δ_B) [AB-System, $^2J(H_A H_B)$ = 12.0 Hz, 4H; CH_2], 7.3–7.4 und 7.5–7.6 (m, 5H; Ph). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = -7.7 (CH_3), 55.9 (CH_2), 128.2 (C-3/C-5, Ph), 129.0 (C-4, Ph), 133.7 (C-2/C-6, Ph), 137.1 (C-1, Ph). – MS, m/z (%): 197 (36) [M^+ - CH_2OH], 151 (21) [$GeC_6H_5^+$], 91 (100) [$C_7H_7^+$]. – $C_9H_{14}GeO_2$ (226.8): ber. C 47.66, H 6.22; gef. C 47.4, H 6.2.

rac-(Acetoxymethyl)(hydroxymethyl)methyl(phenyl)german (rac-2): Eine Lösung von 1.00 g (4.41 mmol) **1**, 0.45 g (4.41 mmol) Acetanhydrid und 0.45 g (4.45 mmol) Triethylamin in 80 ml *n*-Pentan/Diethylether (2:1, v/v) wurde 4 h bei Raumtemp. und sodann 6 h unter Rückfluß gerührt. Man extrahierte das Reaktionsgemisch dreimal mit je 30 ml Wasser, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand [Gemisch aus **1**, *rac*-**2** und **8** (\approx 1:4:1); GC-Analyse] wurde einer säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel unterworfen (Innendurchmesser der Säule 2 cm; 100 g Kieselgel 60, 0.063–0.200 mm, Fa. Merck, Art.-Nr. 7734). **8** und *rac*-**2** wurden nacheinander durch Elution mit Diethylether/*n*-Hexan (1:1, v/v) [R_f (**8**) > R_f (*rac*-**2**)] und **1** sodann durch Elution mit Ethylacetat isoliert. Die hierbei erhaltenen Produkte wurden abschließend mittels Kugelrohrdestillation i.Vak. gereinigt (Ofentemperatur 120–150°C, 0.01 Torr). Man isolierte 140 mg (14%) **1**, 740 mg (62%) *rac*-**2** und 164 mg (12%) **8** als farblose, 1H -NMR-spektroskopisch reine Flüssigkeiten. – *rac*-**2**: 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.48 (s, 3H; $GeCH_3$), 2.01 (s, 3H; CCH_3), ca. 2.5 (br. s, 1H; OH), 3.87 (δ_A) und 3.95 (δ_B) [AB-System, $^2J(H_A H_B)$ = 12.5 Hz, 2H; CH_2], 4.24 (δ_A) und 4.29 (δ_B) [AB-System, $^2J(H_A H_B)$ = 12.4 Hz, 2H; CH_2], 7.3–7.5 (m, 5H; Ph). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = -8.1 ($GeCH_3$), 20.0 (CCH_3), 53.9 (CH_2), 56.3 (CH_2), 127.6 (C-3/C-5, Ph), 128.5 (C-4, Ph), 133.1 (C-2/C-6, Ph), 135.9 (C-1, Ph), 171.6 (CO). – MS, m/z (%): 255 (2) [M^+ - CH_3], 239 (55) [M^+ - CH_2OH], 91 (100) [$C_7H_7^+$]. – $C_{11}H_{16}GeO_3$ (268.8): ber. C 49.15, H 6.00; gef. C 48.9, H 5.7.

Tetrachlorgerman (3) stand als Handelsprodukt (Fa. Merck, Art.-Nr. 804079) zur Verfügung.

Dichlorbis(chlormethyl)german (4): Zu einer Lösung von 13.2 g (61.6 mmol) **3** in 500 ml Diethylether gab man 1.2 g Kupferpulver und tropfte dann bei -65°C unter Rühren im Verlauf von 2 h eine

aus 40.0 g (187 mmol) *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid hergestellte und 3 h bei -20°C mit KOH-Plättchen getrocknete etherische Diazomethan-Lösung^[12]. Nach beendeter Zugabe ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb von 12 h auf Raumtemp. erwärmen, trennte die etherische Lösung durch Dekantieren vom Kupferpulver ab und destillierte bei Normaldruck das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck über eine Vigreux-Kolonnen fraktionierend destilliert. Ausb. 9.40 g (63%) einer farblosen, 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.65 (s, 4H; CH_2). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 31.6 (CH_2). – MS, m/z (%): 242 (1) [M^+], 207 (5) [M^+ - Cl], 193 (100) [M^+ - CH_2Cl]. – $C_2H_4Cl_4Ge$ (242.5): ber. C 9.91, H 1.66; gef. C 10.0, H 1.6.

Bis(chlormethyl)diphenylgerman (5): Zu einer Lösung von 15.3 g (63.1 mmol) **4** in 500 ml Diethylether tropfte man innerhalb von 1.5 h bei 0°C unter Rühren ein aus 3.10 g (128 mmol) Magnesium und 19.8 g (126 mmol) Brombenzol in 120 ml Diethylether hergestelltes Grignard-Reagenz. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemp. und weitere 4 h unter Rückfluß gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zweimal mit einer eiskalten, gesättigten wäßrigen Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert. Man extrahierte die vereinigten wäßrigen Phasen zweimal mit je 100 ml Diethylether, vereinigte alle etherischen Extrakte und trocknete diese mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand durch eine fraktionierende Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonnen gereinigt. Ausb. 12.6 g (61%) einer farblosen, 1H -NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit; Sdp. 135°C/0.001 Torr. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.65 (s, 4H; CH_2), 7.5–7.6 und 7.7–7.8 (m, 10H; Ph). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 27.0 (CH_2), 128.6 (C-3/C-5, Ph), 130.1 (C-4, Ph), 133.1 (C-1, Ph), 134.6 (C-2/C-6, Ph). – MS, m/z (%): 326 (1) [M^+], 277 (57) [M^+ - CH_2Cl], 151 (19) [$GeC_6H_5^+$], 91 (100) [$C_7H_7^+$]. – $C_{14}H_{14}Cl_2Ge$ (325.8): ber. C 51.62, H 4.33; gef. C 51.6, H 4.4.

Bis(chlormethyl)methyl(phenyl)german (7): Zu einer Lösung von 5.00 g (15.3 mmol) **5** in 80 ml Toluol tropfte man unter Rühren bei -30°C innerhalb von 10 min 2.29 g (15.3 mmol) Trifluormethansulfonsäure und rührte dann 2 h bei -30°C. Anschließend erwärmte man im Verlauf von 30 min auf 0°C und tropfte dann innerhalb von 30 min unter Rühren 13.2 ml einer 1.16 M Lösung von Methylolithium in Diethylether (15.3 mmol MeLi) hinzu. Nach beendeter Zugabe rührte man 16 h bei Raumtemp., filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit 70 ml Diethylether, vereinigte Filtrat und Waschlösung, verdampfte das Lösungsmittel i.Vak. und versetzte den Rückstand mit 100 ml *n*-Pentan. Nach Abfiltrieren des gebildeten Niederschlags wurde das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i.Vak. fraktionierend über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb. 2.69 g (66%) einer farblosen, 1H -NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit; Sdp. 84°C/0.001 Torr. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.68 (s, 3H; CH_3), 3.29 (δ_A) und 3.35 (δ_B) [AB-System, $^2J(H_A H_B)$ = 12.2 Hz, 4H; CH_2], 7.4–7.6 (m, 5H; Ph). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = -7.2 (CH_3), 27.8 (CH_2), 128.4 (C-3/C-5, Ph), 129.7 (C-4, Ph), 133.5 (C-2/C-6, Ph), 135.1 (C-1, Ph). – MS, m/z (%): 264 (<1) [M^+], 215 (25) [M^+ - CH_2Cl], 91 (100) [$C_7H_7^+$]. – $C_9H_{12}Cl_2Ge$ (263.7): ber. C 40.99, H 4.59; gef. C 41.2, H 4.5.

Bis(acetoxymethyl)methyl(phenyl)german (8): Ein Gemisch aus 2.00 g (7.58 mmol) **7** und 1.25 g (15.2 mmol) Natriumacetat in 50 ml Dimethylformamid wurde 20 h unter Rückfluß gerührt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit 20 ml *n*-Pentan, vereinigte Filtrat und Waschlösung, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und destillierte den Rückstand i.Vak. fraktionierend über eine kleine Vigreux-Kolonnen. Ausb. 1.80 g (76%) einer farblosen, 1H -NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit; Sdp. 101°C/0.001 Torr. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.54 (s, 3H; $GeCH_3$),

1.98 (s, 6H; CCH₃), 4.27 (s, 4H; CH₂), 7.3–7.5 (m, 5H; Ph). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = –6.7 (GeCH₃), 20.5 (CCH₃), 56.4 (CH₂), 128.1 (C-3/C-5, Ph), 129.2 (C-4, Ph), 123.7 (C-2/C-6, Ph), 135.8 (C-1, Ph), 171.5 (CO). – MS, *m/z* (%): 297 (4) [M⁺ – CH₃], 239 (100) [M⁺ – CH₂O(CO)CH₃]. – C₁₃H₁₅GeO₄ (310.9); ber. C 50.23, H 5.84; gef. C 50.5, H 5.8.

Darstellung der MTPA-Ester [CS,Ge(–)]-9/[CS,Ge(+)]-9: Zu einer Lösung von 25.0 mg (93.0 μmol) (–)-2/(+)-2 (*rac*-2 bzw. Biotransformationsprodukt) in 600 μl Tetrachlormethan/Pyridin (1:1, v/v) wurden bei Raumtemp. 40 μl (*R*)-2-Methoxy-2-(trifluormethyl)-2-phenylacetylchlorid [(*R*)-MTPA-Cl] gegeben (Darstellung von (*R*)-MTPA-Cl gemäß Lit.^[13]). Dann rührte man bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz von (–)-2/(+)-2 {ca. 18 h; DC-Kontrolle [Kieselgel 60, Fa. Merck, Art.-Nr. 5554; Laufmittel Diethylether/*n*-Hexan (1:1.8, v/v); R_f (MTPA-Ester) > R_f (2)]}, versetzte mit 50 μl 3-(Dimethylamino)propylamin und ließ weitere 10 min rühren. Nach Zugabe von 15 ml Diethylether wurde nacheinander mit je 10 ml verd. Salzsäure, gesättigter wäßriger Na₂CO₃-Lösung und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung extrahiert und die organische Phase sodann mit MgSO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. nahm man den Rückstand in C₆D₆ (CDCl₃) auf, verdampfte das Lösungsmittel erneut und löste den Rückstand wieder in C₆D₆ (CDCl₃). Die so erhaltenen Proben wurden dann ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert. – [CS,Ge(–)]-9: ¹H-NMR (C₆D₆): δ = 0.36 (s, 3H; GeCH₃), 1.57 (s, 3H; CCH₃), 3.30 (schlecht aufgelöstes q, 3H; OCH₃), 4.09 (δ_A) und 4.14 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.4 Hz, 2H; CH₂], 4.29 (δ_A) und 4.32 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.4 Hz, 2H; CH₂], 7.0–7.2, 7.3–7.4 und 7.5–7.6 (m, 10H; Ph). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.52 (s, 3H; GeCH₃), 1.97 (s, 3H; CCH₃), 3.42 (schlecht aufgelöstes q, 3H; OCH₃), 4.24 (δ_A) und 4.27 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.4 Hz, 2H; CH₂], 4.48 (δ_A) und 4.52 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.7 Hz, 2H; CH₂], 7.2–7.5 (m, 10H; Ph). – [CS,Ge(+)]-9: ¹H-NMR (C₆D₆): δ = 0.37 (s, 3H; GeCH₃), 1.56 (s, 3H; CCH₃), 3.30 (schlecht aufgelöstes q, 3H; OCH₃), 4.10 (s, 2H; CH₂), 4.26 (δ_A) und 4.37 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.4 Hz, 2H; CH₂], 7.0–7.2, 7.3–7.4 und 7.5–7.6 (m, 10H; Ph). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 (s, 3H; GeCH₃), 1.96 (s, 3H; CCH₃), 3.42 (schlecht aufgelöstes q, 3H; OCH₃), 4.23 (s, 2H; CH₂), 4.46 (δ_A) und 4.56 (δ_B) [AB-System, ²J(H_AH_B) = 12.4 Hz, 2H; CH₂], 7.2–7.5 (m, 10H; Ph).

Biotransformation von 1 – Darstellung von (–)-2: Zu einer Lösung von 350 mg (1.54 mmol) **1** in 25 ml frisch destilliertem Vinylacetat wurden 100 mg Schweineleber-Esterase (PLE, E.C.3.1.1.1; Fa. Fluka, Art.-Nr. 46064; 839 U/g) gegeben. Dann rührte man 48 h bei 30°C [GC-Kontrolle des Umsatzes; Temperaturprogramm: 80°C (2 min) – 10°C/min – 250°C; Retentionszeit: 9.5 min (**1**), 10.3 min (**2**), 11.3 min (**8**); Probenentnahme alle 6 h] und brach die Biotransformation bei einem Umsatz von 65% durch Abzentrifugieren des Enzyms ab (Nachweis signifikanter Mengen an **8**). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwecks Isolierung von **2** einer präparativen Schichtchromatographie an Kieselgel unterworfen [Kieselgel 60, Fa. Merck, Art.-Nr. 5717; Laufmittel Diethylether/*n*-Hexan (1:1, v/v); R_f (**8**) > R_f (**2**) > R_f (**1**)]. Nach Kugelrohrdestillation i. Vak. (Ofentemperatur 130°C, 0.01 Torr) erhielt man 238 mg (57%) einer farblosen, ¹H-NMR-spektroskopisch reinen Flüssigkeit; Enantiomerenreinheit 50% [¹H-NMR-Analyse der (*S*)-MTPA-Ester; s.o.]; [α]_D²⁰ = –11.4 (c = 0.5 in Aceton).

[1] [1a] R. Tacke, H. Linoh, B. Stumpf, W.-R. Abraham, K. Kieslich, L. Ernst, *Z. Naturforsch., Teil B*, **1983**, *38*, 616–620. – [1b] R. Tacke, B. Becker, *Main Group Met. Chem.* **1987**, *10*, 169–197. – [1c] C. Sylдат, H. Andree, A. Stoffregen, F. Wagner, B. Stumpf, L. Ernst, H. Zilch, R. Tacke, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1987**, *27*, 152–158. – [1d] C. Sylдат, A. Stoffregen, A. Brans, K. Frit-

sche, H. Andree, F. Wagner, H. Hengelsberg, A. Tafel, F. Wuttke, H. Zilch, R. Tacke in *Enzyme Engineering 9* (Hrsg.: H. W. Blanch, A. M. Klivanov), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Bd. 542, The New York Academy of Sciences, New York, **1988**, S. 330–338. – [1e] C. Sylдат, A. Stoffregen, F. Wuttke, R. Tacke, *Biotechnol. Lett.* **1988**, *10*, 731–736. – [1f] R. Tacke, H. Hengelsberg, H. Zilch, B. Stumpf, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 211–216. – [1g] K. Fritsche, C. Sylдат, F. Wagner, H. Hengelsberg, R. Tacke, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 107–111. – [1h] B. De Jeso, N. Belair, H. Deleuze, M.-C. Rasclé, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 653–654. – [1i] E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Gri-senti, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5657–5660. – [1j] A.-H. Djerou-rou, L. Blanco, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6325–6326. – [1k] M.-H. Zong, T. Fukui, T. Kawamoto, A. Tanaka, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1991**, *36*, 40–43. – [1l] M. A. Sparks, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4085–4088. – [1m] H. Hengelsberg, R. Tacke, K. Fritsche, C. Sylдат, F. Wagner, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 39–45. – [1n] R. Tacke, S. Brakmann, F. Wuttke, J. Fooladi, C. Sylдат, D. Schomburg, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 29–41. – [1o] K. Sonomoto, H. Oiki, Y. Kato, *Enzyme Microbiol. Technol.* **1992**, *14*, 640–643. – [1p] R. B. Silverman, X. Lu, G. M. Banik, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6617–6622. – [1q] T. Fukui, M.-H. Zong, T. Kawamoto, A. Tanaka, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *38*, 209–213. – [1r] N. Belair, H. Deleuze, B. De Jeso, B. Maillard, *Main Group Met. Chem.* **1992**, *15*, 187–195. – [1s] A. Uejima, T. Fukui, E. Fukusaki, T. Omata, T. Kawamoto, K. Sonomoto, A. Tanaka, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1993**, *38*, 482–486. – [1t] Y. Yamazaki, H. Kobayashi, *Chem. Express* **1993**, *8*, 97–100.

[2] R. Tacke, S. A. Wagner, S. Brakmann, F. Wuttke, U. Eilert, L. Fischer, C. Sylдат, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, 13–17.

[3] Die erste in der Literatur beschriebene Biotransformation einer Organogermanium-Verbindung: PhMe₂GeC(O)Me → (R)-PhMe₂GeC(OH)HMe; Biokatalysator *Trigonopsis variabilis* (DSM 70714). Vgl. hierzu: R. Tacke, H. Zilch, B. Stumpf, L. Ernst, D. Schomburg, *Chemie-Dozententagung 1985*, VCH, Weinheim, **1985**, S. 67.

[4] M. Therisod, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361*, C8–C10.

[5] T. Itoh, T. Ohta, M. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6387–6390.

[6] Das German **6** zersetzt sich langsam bei Raumtemp., läßt sich aber nach schonender Aufarbeitung (rasches Verdampfen des Lösungsmittels bei <0°C i. Vak.) NMR-spektroskopisch charakterisieren: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.81 (s, 4H; GeCH₂Cl), 7.5–7.7 (m, 5H; Ph). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.5 (GeCH₂Cl), 118.4 [q, ²J(C,F) = 318.0 Hz; CF₃], 129.7 (C-3/C-5, Ph), 132.1 (C-4, Ph), 133.6 (C-2/C-6, Ph), C-1 von Ph nicht zugeordnet.

[7] Sowohl eine Temperaturerniedrigung (12°C) als auch eine Temperaturerhöhung (50°C) führte zu keiner signifikanten Verbesserung der Enantiomerenreinheit des Biotransformationsprodukts (–)-2.

[8] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

[9] Übersichtsarbeiten über optisch aktive Silane: [9a] R. P. Corriu, C. Guérin, *Adv. Organomet. Chem.* **1982**, *20*, 265–312. – [9b] R. J. P. Corriu, C. Guérin, J. J. E. Moreau, *Top. Stereochem.* **1984**, *15*, 43–198.

[10] [10a] R. Tacke, H. Linoh, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, S. Sarge, H. K. Cammenga, G. Lambrecht, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1229–1237. – [10b] R. Tacke, M. Kropfgang, D. Reichel, J. Sperlich, S. A. Wagner, H. J. Egerer, G. Lambrecht, E. Mutschler, J. Christophe, M. Waelbroeck, Abstracts of Papers, Xth FECHÉM Conference on Organometallic Chemistry, Agia Pelagia, Crete/Greece, **1993**, Abstract P113.

[11] [11a] R. Schwarz, M. Lewinsohn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2352–2358. – [11b] A. G. Brook, G. J. D. Peddie, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1869–1870. – [11c] A. G. Brook, G. J. D. Peddie, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2338–2339. – [11d] R. W. Bott, C. Eaborn, I. D. Varma, *Chem. Ind. (London)* **1963**, 614. – [11e] C. Eaborn, P. Simpson, I. D. Varma, *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1133–1136. – [11f] D. Terunuma, H. Kizaki, T. Sato, K. Masuo, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 664–665.

[12] Vgl. in diesem Zusammenhang auch die Synthese von Cl₂GeCH₂Cl: [12a] D. Seyferth, E. G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 907–908. – [12b] R. Tacke, B. Becker, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *354*, 147–153.

[13] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549. [349/93]