

Reduktion 4-substituierter Acetophenone mittels Hefe

Kurze Mitteilung

Günter Eichberger, Kurt Faber*
und **Herfried Griengl**

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 14. Juni 1985. Angenommen 22. Juli 1985)

Reduction of 4-Substituted Acetophenones by Yeast (Short Communication)

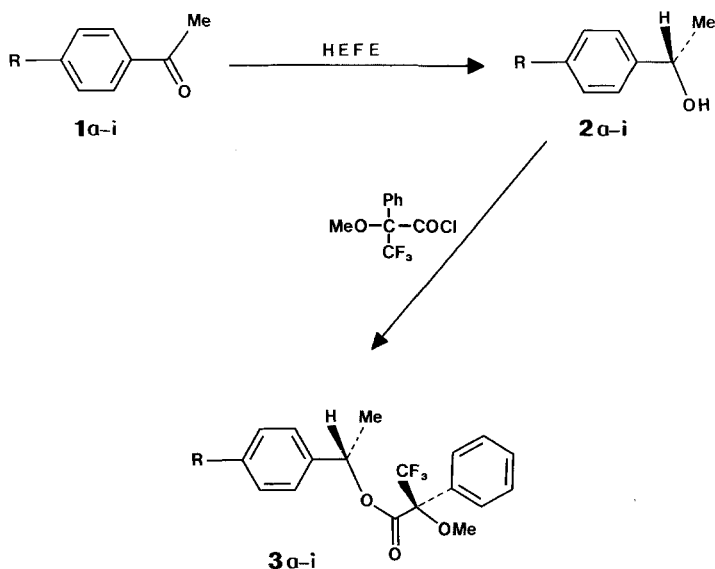
The velocity of reduction of 4-substituted acetophenones by baker's yeast is decreased by electron donating substituents. The steric course, however, is little influenced and (*S*)-1-arylethanol **2** are generally formed with over 90% enantiomeric excess.

[*Keywords: Stereoselective reduction; (S)-1-Phenylethanol; Yeast*]

Der sterische Verlauf der asymmetrischen Reduktion von Ketonen wird in der Regel von der Raumerfüllung von Substituenten beeinflusst^{1-3,6}. Untersuchungen über den Einfluß elektronischer Effekte liegen nur bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit und mit isolierten Enzymen vor^{4a-c}, nicht jedoch mit intakten Mikroorganismen. Daher reduzierten wir eine Reihe 4-substituierter Acetophenone (**1**) mittels Hefe. Erste Ergebnisse zur Reduktion des Grundkörpers **1c**⁵⁻⁷ und der Derivate **1a** und **1i**^{8a} (bei letzteren ohne Angabe des Enantiomerenüberschusses der Produkte) sowie des 4-Jodacetophenons^{8b} liegen vor. Die Ketone **1a** bis **1i** wurden in einer Suspension frischer Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) 48 Stunden bei 30° der mikrobiologischen Reduktion unterworfen. Zur Vermeidung einer Vergiftung der Hefe muß die Substratkonzentration niedrig gehalten werden (etwa 3 g/50 g Hefe-Trockensubstanz)⁵. Extraktion oder Wasserdampfdestillation nach vorheriger Neutralisation, Chromatographie an Kieselgel und Kugelrohrdestillation ergab die 1-Phenylethanole **2** (siehe Tabelle 1).

Es zeigt sich, daß wie bei der Reduktion aromatischer Aldehyde und Ketone mit isolierten Enzymen⁴ elektronenziehende Substituenten die Umsetzung begünstigen. Die Nitrogruppe von **1 i** wird in annähernd gleichem Ausmaß wie die Ketogruppe reduziert (vgl. *Neuburg*³) so daß auch 4-Aminoacetophenon entsteht.

Schema 1



1-3	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	OMe	Me	H	F	Cl	Br	CO ₂ Me	CN	NO ₂

Da zur Bestimmung der optischen Ausbeute die Verwendung von Tris-3-(heptafluorpropyl-hydroxymethylen)-*d*-camphoratoeuropium-(III)¹⁰ infolge ungenügender Aufspaltung keine befriedigenden Ergebnisse brachte, wurde dazu die Methode nach *Mosher*¹¹ über ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung der diastereomeren Ester **3** mit (*S*)-2-Methoxy-2-phenyl-3,3,3-trifluorpropionsäure eingesetzt. Zur quantitativen Auswertung eigneten sich die Methylsignale der Alkoholkomponente am besten. Daß bei der Reduktion von Acetophenon mit Hefe bevorzugt (*S*)-1-Phenylethanol entsteht, wurde bereits von *Mosher* gezeigt^{6,11}. Der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Ester **3** ergibt, daß dies für alle Alkohole **2** gilt: die Dubletts der Methylgruppen der (*R*)-konfigurierten Diastereomeren liegen bei tieferem Feld.

Tabelle 1

Verb.	Erfassungsgrad der Aufarbeitung (%) ^a	Umsatz (%) ^b	Enantiomerenüberschuß (%/S)
2 a	89	1	82
2 b	97	9	84
2 c	33	45	90
2 d	65	26	88
2 e	38	79	86
2 f	29	87	90
2 g	44	52	86
2 h	26	62	96
2 i	31 ^c	100	96

^a Alkohol **2** und rückgewonnenes Ausgangsmaterial **1**, bestimmt nach Destillation.

^b Bestimmt nach chromatographischer Trennung und Destillation.

^c Besteht aus 42% **2 i** und 58% 4-Aminoacetophenon.

Wie Tabelle 1 zeigt, beträgt der Enantiomerenüberschuß in der Regel über 90%. Er wird im Gegensatz zur Reaktionsgeschwindigkeit, kenntlich am Umsatz bei gleicher Reaktionszeit, durch Kernsubstituenten kaum beeinflusst. Für eine Verminderung der Stereoselektivität der Reduktion ist wahrscheinlich eine gewisse Racemisierung der gebildeten Alkohole **2**¹² während der Reaktion (die wäßrige Suspension fermentierender Hefe ist schwach sauer, *pH* ca. 4) und der Aufarbeitung (mittels Wasserdampfdestillation) verantwortlich, wie Kontrolluntersuchungen ergaben. Diese Racemisierung wird durch elektronendrückende Substituenten begünstigt.

Dank

Wir danken Herrn Prof. *H. Sterk* (Universität Graz) für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren. Die Firma Reininghaus Ges.m.b.H. (Graz) stellte dankenswerter Weise frische Hefe zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Es wurde salzfreier Heferahm (Reininghaus Ges.m.b.H., Graz) mit ca. 18% Trockengewicht verwendet. Acetophenone wurden, soweit nicht im Handel erhältlich, nach Literaturangaben hergestellt: **1 g**¹³, **1 h**¹⁴.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Acetophenonen mittels Hefe

Frischer Heferahm (300 ml, entspricht ca. 54 g Trockengewicht) wurde unter kräftigem Rühren mit 700 ml dest. Wasser aufgeschlämmt und mit 100 g Saccharose in einem thermostatisierten Wasserbad (30°) zur Gärung gebracht. Einige Tropfen Polypropylenglycol P2000 dienten als Schaumhemmer. 3 g

Acetophenon **1a—i** wurden langsam zugesetzt und der Ansatz bei derselben Temperatur 48 h gerührt (12 h bei **1i**). Danach wurde mit NaHCO_3 auf pH ca. 7 gestellt und das Gemisch bei der Aufarbeitung von **2g—i** der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Kondensat (ca. 2 l) wurde mit CHCl_3 extrahiert (3×100 ml). In allen anderen Fällen (**2a—f**) wurde der Ansatz direkt mit Diethylether extrahiert (5×200 ml), um Racemisierung vorzubeugen, wobei gelegentlich aufgetretene Emulsionen durch Zentrifugieren gebrochen wurden. Die organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das nach Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl chromatographisch getrennt (Merck Kieselgel 60, Toluol/Essigester 5/1 bzw. 9/1, Säulenlänge 35 cm, Durchmesser 25 mm). Die öligen Produkte wurden durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CDCl_3 (TMS als interner Standard) an einem Varian XL 200 Spektrometer vermessen. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden die diastereomeren Dubletts bei $\delta = 1.57$ ppm ($\Delta\delta = 0.06$ ppm) der Methylgruppe der Alkoholkomponente in **3** integriert.

Literatur

- ¹ Hartter P., in Methoden der Organischen Chemie (Houben/Weyl/Müller), 4. Aufl., 4/d, S. 746. Stuttgart: G. Thieme. 1981. Kieslich K., Microbial Transformations of Nonsteroid Cyclic Compounds, S. 633. Stuttgart: G. Thieme. 1976.
- ² Sih C. J., Zhou B., Gopalan A. S., Shieh W.-R., Van Middlesworth F., in Selectivity—a Goal for Synthetic Efficiency (Bartmann W., Trost B. M., Hrsg.), S. 250. Weinheim: Verlag Chemie. 1983. Zhou B., Gopalan A. S., Van Middlesworth F., Shieh W.-R., Sih C. J., J. Amer. Chem. Soc. **105**, 5925 (1983).
- ³ Prelog V., Pure Appl. Chem. **9**, 119 (1964).
- ⁴ a) Blomquist C. H., Acta Chem. Scand. **20**, 1747 (1966). b) Jacobs J. W., McFarland J. T., Wainer I., Jeanmaier D., Hamm C., Wnuk M., Lam M., Biochemistry **13**, 60 (1974). c) Culp H. W., McMahon R. E., J. Biol. Chem. **243**, 848 (1968). d) Weiner H., Freytag S., Fox J. M., Hu J. H. J., Progr. Clin. Biol. Res. **114**, 91 (1982).
- ⁵ Neuberger C., Nord F. F., Ber. **52**, 2237 (1919).
- ⁶ MacLeod R., Prosser H., Fikentscher L., Lanyi J., Mosher H. S., Biochemistry **3**, 838 (1964).
- ⁷ Bucciarelli M., Forni A., Moretti I., Torre G., Synthesis **1983**, 897.
- ⁸ a) Cervinka O., Hub L., Collect. Czechoslovak. Chem. Comm. **31**, 2615 (1966). b) Nakamura K., Ushio K., Oka S., Ohno A., Yasui S., Tetrahedron Lett. **1984**, 3979.
- ⁹ Neuberger C., Welde E., Biochem. Z. **60**, 472 (1914).
- ¹⁰ Sullivan G. R., Topics in Stereochem. **10**, 287 (1978). Rackham D. M., Spectroscop. Lett. **13**, 321 (1980).
- ¹¹ Dale J. A., Dull D. L., Mosher H. S., J. Org. Chem. **34**, 2543 (1969).
- ¹² Grunwald E., Heller A., Klein F. S., J. Chem. Soc. **1957**, 2604.
- ¹³ Bergmann E. D., Blum J., J. Org. Chem. **24**, 549 (1959). Emerson W. S., Heyd J. W., Lucas V. E., Chapin E. C., Owens G. R., Shortridge R. W., J. Amer. Chem. Soc. **68**, 674 (1946).
- ¹⁴ Friedman L., Shechter H., J. Org. Chem. **26**, 2522 (1961).