

**ENANTIOMERENREINE GLYCERIN-DERIVATE
DURCH ENZYMATISCHE HYDROLYSE PROCHIRALER ESTER¹⁾**

V. Kerscher und W. Kreiser*

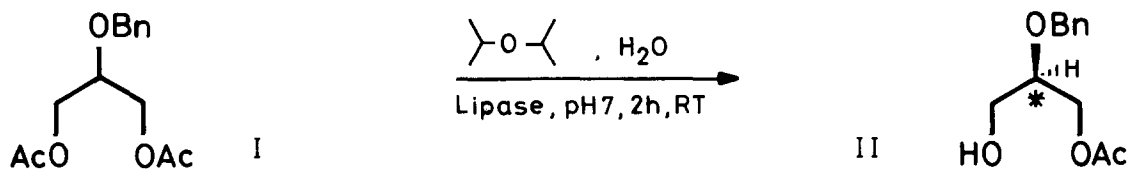
Organische Chemie, Universität Dortmund,
Postfach 500500, D-4600 Dortmund, W. Germany

Summary: A practical method for large scale preparation of optical active glycerols protected in a versatile manner is described herein. Among these the crystalline pure enantiomers **V** deserve highest attention, since they offer three different functionalities for separate deblocking.

Opt. aktive Glycerin-Abkömmlinge werden gegenwärtig aus dem "chiral pool" gewonnen²⁾. Sie finden vielseitige Verwendung zur Darstellung von Pharmazeutika sowie natürlichen Wirkstoffen. Über ihre Herkunft und Einsatz gibt eine gründliche Übersicht von Jurczak³⁾ erschöpfend Auskunft.

Wir möchten hier einen neuen Zugang dieser wichtigen Stoffklasse erschließen, welcher mit technischem Glycerin selbst beginnt und sowohl Aufgaben der Hydroxylgruppen-Differenzierung löst, als auch beide Enantiomeren-Reihen vergleichbar bequem erzeugt. Die mit dem Startmaterial gewählte Oxidationsstufe vermeidet die dem Glycerin-Aldehyd inherente Racemisierungsgefahr, doch erwies sich schnell, daß ein 1,2-Acyl-Transfer bei Vorhandensein freier OH-Reste ähnliche Risiken birgt. Aus diesem Grunde verlief die enzymatische Verseifung von prochiralem Triacetin gänzlich erfolglos.

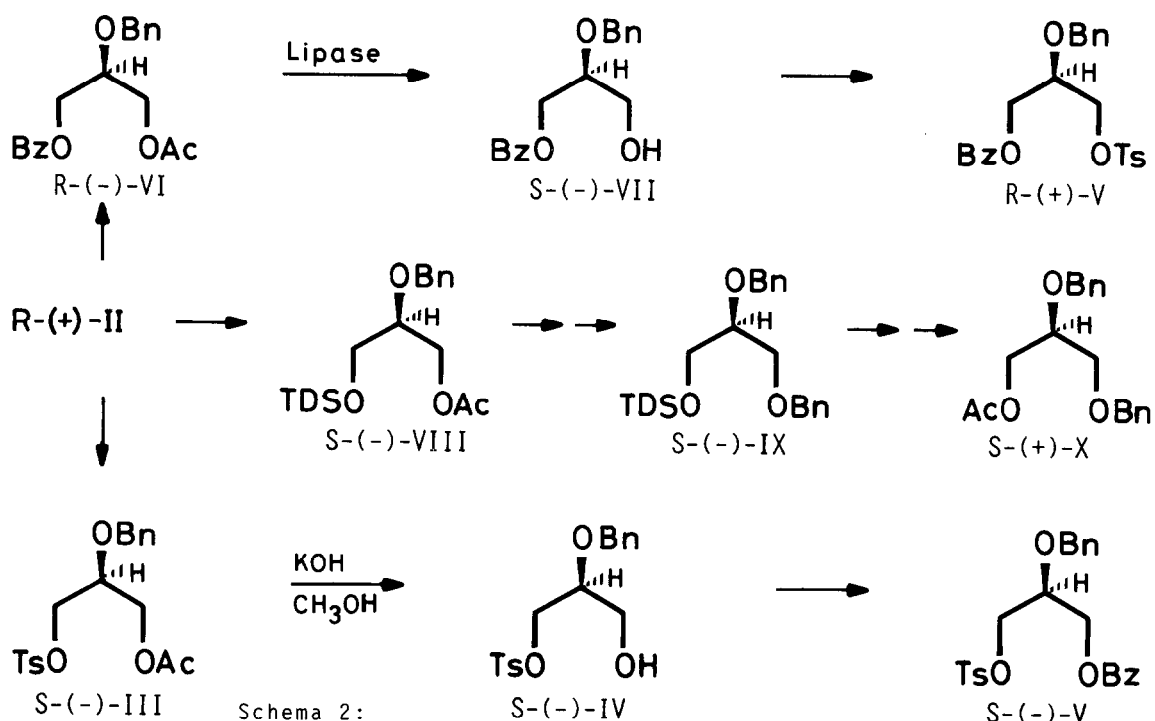
Nach etlichen Fehlschlägen entdeckten wir in den aus Glycerin zugänglichen^{4,5)}, gleichfalls prochiralen 2-Benzylether-Derivaten vom Typ **I** gut geeignete Substrate für eine mikrobielle, enantioselektive, partielle Esterhydrolyse. Entsprechend den bei Jones⁶⁾ referierten Bedingungen variierten wir zur Optimierung des Systems einerseits etliche käufliche Lipasen und andererseits die Länge der Ester-Seitenkette. Mit dem billigsten Enzym (Fa. Fluka, Lipase aus Schweinepankreas, EC 3.1.1.3) wurde in allen untersuchten Fällen das beste Ergebnis erzielt.



Im obigen Formelschema 1 beträgt die isolierte Ausbeute für **II** 45 %. Aus der NMR-Untersuchung der zugehörigen diastereomeren Camphansäureester leitet sich für das Produkt ein e.e.-Wert von 88 % her. Für den bei der enzymatischen Esterspaltung erhaltenen Glycerin-Abkömmling **II** ließ sich die R-Konfiguration durch Überführung in den S-(+)-Dibenzylether **X** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.7^\circ$) und Vergleich mit dem bekannten⁷⁾ R-Antipoden ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.1^\circ$) festlegen (s. Schema 2). Nach Erfahrungen mit zahlreichen Glycerin-Ethern raten wir zu besonderer Sorgfalt bei Ermittlung und Korrelation von Drehwerten in dieser Stoffklasse! Für die opt. Drehung unseres Materials **II** beobachtet man eine erhebliche Lösungsmittelabhängigkeit: In Chloroform beträgt sie $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.0^\circ$ für $c = 2$; in Ethanol dagegen $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.3^\circ$ für $c = 1.8$.

Die zu Schema 1 gemachten Angaben beziehen sich auf 10 g Ansätze; bei 10-20fachem Maßstab sinken sowohl Ausbeute, als auch e.e.-Wert. Hingegen liegen für den entsprechenden Dipropionsäureester als Startmaterial beide Kenngrößen noch deutlich höher: 50 % isolierte Ausb. sowie e.e. > 95 % (Nachweisgrenze der NMR-Methode).

In dem nunmehr reichlich verfügbaren, opt. akt. Monoacetat R-(+)-**II** liegen bereits alle drei Hydroxylreste unterschiedlich funktionalisiert vor. Sie lassen sich unabhängig abwandeln. Es galt nun das (ölig anfallende!) **II** in einen universell verwendbaren, chiralen Synthesebaustein zu überführen, welcher auch industriellen Anforderungen genügt: Dieser sollte a) die optimale Manipulation der Substituenten gewährleisten, b) die bequeme opt. Anreicherung auf > 99 % e.e. zulassen, c) war darüberhinaus eine stabile, racemisierungsfreie Lagerform erwünscht und d) beabsichtigen wir schließlich aus einem gemeinsamen Vorläufer beide Enantiomeren mit vergleichbarem Aufwand zu gewinnen. Von zahlreichen über einen langen Zeitraum studierten Wegen, halten wir die im Schema 2 vorgestellten Umwandlungen für die beste Lösung der vorstehend genannten Aufgaben.



Legende: Ac=Acetyl, Bn=Benzyll, Bz=Benzoyll, TDS=Thexyldimethylsilyll, Ts=p-Tosyll

Die Überführung von Alkohol R-(+)-II in sein Tosylat S-(-)-III erfolgt unter Standard-Bedingungen mit p-Tosylchlorid in Pyridin (82 % Ausb. $\bar{\delta}$ l; $[\alpha]_D^{25} = -12.3^\circ$; $c = 2$, CHCl_3). Verseifung dieses Materials mit KOH in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ erbringt mit 80 % Ausb. öliges S-(-)-IV (in Lit.⁹) wird hier umkristallisiert, ohne jedoch einen Schmelzpunkt anzugeben.), dessen Drehwert in reiner Form $[\alpha]_D^{25} = -30.5^\circ$ ($c = 2$, CHCl_3) beträgt. Anschließende Behandlung mit Benzoylchlorid in Pyridin liefert mit 88 % Ausb. gut kristallines S-(-)-V (Schmp. $95-96^\circ$, aus CH_3OH ; $[\alpha]_D^{25} = -10^\circ$; $c = 2$, CHCl_3). Damit wird in wenigen Schritten und hoher Gesamtausbeute eine stabile Lagerform erreicht.

Sein Antipode läßt sich nach folgender Sequenz zugänglich machen: Zunächst verestert man R-(+)-II wie vorstehend angegeben zum Benzoat R-(-)-VI ($\bar{\delta}$ l, 87 % Ausb.; $[\alpha]_D^{25} = -1.6^\circ$; $c = 2$, CHCl_3). Von beiden nun im Molekül befindlichen Acyl-Schutzgruppen stellt der Benzoat-Rest kein Substrat für das verwendete Enzym dar. Mit derselben Lipase, die zuvor R-(+)-II erschlossen hat, wird nunmehr

selektiv das Acetat zu S-(-)-**VII** verseift. ($\text{O}1$, 98 % Ausb.; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9^\circ$; $c = 2$, CHCl_3). Damit ist der Weg frei für den Einstieg in die enantiomere Reihe: Wiederum mit p-Tosylchlorid in Pyrid. gewinnt man in 81 % Ausb. das kristalline R-(+)-**V**.

Auf dem Wege zur Relais-Substanz S-(-)-**X** für eine chemische Korrelation gewinnt man die gleichfalls als Lagerform geeignete, silylgeschützte Verbindung S-(-)-**VIII** nach Behandlung von R-(+)-**II** mit dem wohlfeilen Schutzreagenz⁸⁾ Thexyldimethylsilylchlorid in DMF nebst Imidazol in 90 % Ausb. ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.1^\circ$; $c = 2$, CHCl_3). Die Silylschutzgruppe erweist sich als recht stabil und gut zu handhaben; nachteilig erscheint lediglich die mangelnde Kristallisationstendenz von S-(-)-**VIII**.

Epilog: Während in der Vergangenheit opt. akt. Glycerin-Derivate mit Enzymen vorwiegend nur über Redox-Reaktionen und Phosphorylierungsexperimente zugänglich gemacht wurden, gestatten unsere Resultate **erstmalig** Anwendungen im präparativen Maßstab. Sie wurden am 12. Mai 1986 auf einer DFG-Tagung¹⁾ vorgestellt. Unser Anspruch steht im Gegensatz zu der am 16. 5. 1986 bei der Redaktion eingegangenen Kurzmittteilung⁹⁾, die in Teilen mit unseren Untersuchungen übereinstimmt. Darin wird folgende Feststellung getroffen: "To the best of our knowledge the experiments described constitute the first successful attempts to use glycerol itself for this purpose in a chemoenzymatic approach", obgleich einer der Autoren sich an der Veranstaltung 1) sowie an der Diskussion vorstehend geschilderter enzymatischer Methode beteiligte.

Danksagung: Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt für die andauernde Förderung dieses Projekts (Kr 478/3-2) unser herzlicher Dank.

Literatur und Anmerkungen

- 1) Vorgetragen am 12. 5. 1986 auf einer DFG-Veranstaltung in Bad Honnef. s.a.: Deutsche Patentanmeldung P 36 15 657.4 (Eingangsdatum 9. Mai 1986).
- 2) T. Schubert, F. Kunisch und P. Welzel, *Tetrahedron* **39**, 2211 (1983).
- 3) J. Jurczak, S. Pikul und T. Bauer, *Tetrahedron* **42**, 447 (1986).
- 4) N. Baggett, J.S. Brimacombe, A.B. Foster, M. Stacey und D.H. Whiffen, *J. Chem. Soc. (C)* **1960**, 2574.
- 5) Unser 2-Benzylether des Glycerins wurde allerdings in kg-Mengen auf neuartigem Wege gewonnen: s. Lit. 1) sowie V. Kersch, geplante Dissertation **1987**, Universität Dortmund.
- 6) J.B. Jones, *Tetrahedron* **42**, 3351 (1986).
- 7) A.P. Kaplun, V.I. Shvets, und R.P. Evstigneeva, *Zhur. Org. Khimii* **13**, 1606 (1977).
- 8) K. Oertle und H. Wetter, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5511 (1985).
- 9) D. Breitgoff, K. Laumen u. M. P. Schneider, *J.C.S. Chem. Commun.* **1986**, 1523.

(Received in Germany 9 November 1986)