

ENANTIOMERE DER 2,2'-DINITROBIPHENYL-6,6'-DICARBONSÄURE ALS STEREOSELEKTIV WIRKSAME, REVERSIBLE SCHUTZGRUPPEN—II¹

STEREOSELEKTIVE SYNTHESEN VON LIPIDGRUNDKÖRPERN ODER -BAUSTEINEN

H. K. MÜLLER*† und J. BURGOLD‡

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Weinbergweg 16,
DDR-4020 Halle (Saale), Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 10 December 1984)

Zusammenfassung—*S*-(−)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (I) wird als reversible, axial-chirale Schutzgruppe für eine primäre Hydroxygruppe des Glycerols bzw. eines Glycerol-Derivats verwendet. Es bilden sich bevorzugt Diester von I mit einer Konfiguration nucleophiler Gruppen am neuen Asymmetriezentrum, welche den grössten Abstand zwischen den Nitrogruppen und den nucleophilen Substituenten am Glycerol ermöglicht. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der chiralen Schutzgruppe erhält man asymmetrische Glycerol-Derivate in optischen Ausbeuten um 10%. Der abweichende Reaktionsmechanismus für die Hydroxybromierung von 12 wird diskutiert, in deren Verlauf hauptsächlich das anti-Markovnikov-Produkt 13a neben dem erwarteten Markovnikov-Produkt 13b gebildet wird.

Abstract—*S*-(−)-1,1'-Diphenyl-2,2'-dinitro-6,6'-dicarboxylic acid (I) is used as an axial-chiral protecting group for the primary hydroxy group of glycerol and glycerol derivatives. Diesters of I were formed which have the largest distance between the nitro groups and the nucleophilic substituents on glycerol. After hydrogenolytical removal of the protecting group asymmetric glycerol derivatives were obtained with approximately 10% enantiomeric excess. Hydroxybromination of 12 resulted mainly in the anti-Markovnikov 13a instead of the Markovnikov product 13b expected, which was present only in traces. This deviation is discussed.

Die nach Mitteilung I erzielten Ergebnisse regten zu orientierenden Versuchen an, den stereoselektiven Einfluss der *S*-(−)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure (Dinitrodiphensäure, DNDPS) bei verschiedenen Synthesemethoden zur Darstellung von konfigurationslabilen Glycerol-Derivaten zu erproben. Massgeblich war dabei zu ermitteln, ob auf diesen Wegen auch Enantiomere von bisher nicht bekannten Lipidbausteinen gewonnen werden können. Einige von den nachstehenden Grundkörpern sind bereits durch Partialsynthese hergestellt worden, was die Identifizierung der totalsynthetisch neu erhaltenen Verbindungen sehr erleichterte.

Enantioselektive Veresterung

Die Blockierung einer primären Hydroxygruppe von 2a sowie 2b mit dem Dichlorid 1a erfolgt im Sinne einer anantioselektiven Reaktion zu 3a bzw. 3b. Nach Veresterung der noch freien Hydroxygruppen mit Palmitoylchlorid zu 4a bzw. 4b und hydrogenolytischer Abspaltung des DNDPS-Restes erhält man beim Einsatz von 2a vorwiegend *sn*-Glycerol-2,3-dipalmitat 5a. Das Glycerol-Derivat 5b ist ein *X*-Glycerol-2-hexadecylether-1-palmitat mit schwach positivem Drehwinkel. Sowohl aufgrund der Annahme, dass eine Konformation mit dem grössten Abstand zwischen Nitrogruppen und nucleophilen Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom des Glycerol-Restes bevorzugt ist als auch durch Vergleich von 5b mit der

Konfiguration ähnlich substituierter, bekannter Glycerol-Derivate kommt man zu dem Ergebnis, dass es sich um *sn*-Glycerol-2-hexadecylether-3-palmitat bzw. *R*-(+)-Glycerol-2-hexadecylether-1-palmitat handelt.

Bei der Reaktion von 1b mit *rac*-1-Brom-3-hexadecyloxypropanol-2 (9) wird eine Konfiguration bei 10 bevorzugt, die den grösstmöglichen Abstand zwischen der Hydroxygruppe am asymmetrischen C-Atom und der Nitrogruppe gestattet. Nach Abspaltung der Schutzgruppe kann hauptsächlich *sn*-Glycerol-3-hexadecylether (11) bzw. *R*-(+)-1-Hexadecyloxypropanol-2,3 isoliert werden.

Die Reaktion wurde in siedendem Toluol unter Zusatz von Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) als Phasentransferkatalysator ausgeführt. Als Zwischenstufe wird ein Epoxid angenommen.⁶ Infolge der bei dieser Reaktion mehrfach erfolgenden Trennung und Neubildung von Bindungen wird die energetisch günstigste Vorzugsorientierung des Esters 10 erreicht.

Diastereoselektive Hydroxybromierung

Zur Hydroxybromierung wurde der Ester 12 verwendet, welcher aus Allylalkohol und 1a synthetisiert werden kann. Als Syntheseweg wurde die von Buckles und Maurer⁷ vorgeschlagene Variante der Umsetzung von Olefinen mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in wässrigem Dioxan unter Protonenkatalyse gewählt.

Nach den Ergebnissen von Dalton *et al.*⁸ soll die Hydroxybromierung entsprechend der Markovnikov-Regel erfolgen, d.h. 13b müsste als Hauptprodukt entstehen. Die Reaktion wurde mit Schwefelsäure und Borsäure als Katalysator durchgeführt. Die Ausbeuten

* Anschrift: Prof. (em.) Dr Horst Müller, Kleist-Str. 15, DDR-3060 Magdeburg.

‡ Present address: Dr rer. nat. Jan Burgold, Department of Chemistry, Agder College, Pb. 607, N-4601 Kristiansand, Norway.

Tabelle I. Vergleich der Konfiguration bekannter Glycerolderivate mit **5b**

Bezeichnung	Projektionsformel entspr. d. Nomenklatur für Glycerol-derivate ³	$[\alpha]_D^{25}$ (Solv; c)
<i>sn</i> -Glycerol-2,3-dipalmitat	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{RCO}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{COR} \end{array}$	+ 2.8° (CHCl ₃ ; c = 8) ⁴ + 2.9° (CHCl ₃ ; —) ^{5,6}
<i>sn</i> -Glycerol-2,3-dihexadecylether	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{RCH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{R} \end{array}$	+ 7.5° (CHCl ₃ ; c = 7.5) ³
X-Glycerol-2-hexadecylether-1-palmitat	vermutete Struktur $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{RCH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{CR} \\ \text{O} \end{array}$	+ 0.35° (CHCl ₃ ; c = 8.1) R = CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -

waren nach beiden Varianten nahezu quantitativ. Bei Borsäure als Katalysator konnte **13** kristallin erhalten werden. Nach Abspaltung des DNDPS-Restes fiel 1-Brompropandiol-2,3 mit schwach negativem Drehwinkel an. Diese Verbindung liegt in der erwarteten *R*-Konfiguration vor.⁹ Die Stereospezifität der Hydroxybromierung ist pH-abhängig. Bei Schwefelsäure als Katalysator beträgt die optische Ausbeute 1.5% und bei Borsäure 2.8%. Wegen der niedrigen optischen Ausbeute, der Abweichung des gefundenen Brechungsindex ($n_D^{20} = 1.5032$) von Literaturwert ($n_D^{20} = 1.5179$)⁹ und des grossen Schmelzbereiches vom Bromhydrin **13** wurde angenommen, dass die Hydroxybromierung ein Gemisch aus **13a** und **13b** ergeben hat, und dass demzufolge das erhaltene Brompropandiol ein Gemisch der Stellungsisomeren ist. Im ¹³C-NMR-Spektrum lassen sich beide Verbindungen wegen des symmetrischen Baus des 2-Brompropandiols-1,3 leicht unterscheiden. Im "oft-resonance"-Spektrum erscheinen ein Triplett (65.33; 64.21; 63.04) und ein Dublett (58.58; 57.32) neben weiteren sehr schwachen Signalen, welche nicht sicher zugeordnet werden konnten. Daraus folgt, dass es sich hauptsächlich um das symmetrische 2-Brompropandiol-1,3 handelt, in welchem wegen der schwachen optischen Drehung *R*(-)-1-Brompropandiol-2,3 zu einem geringen Anteil enthalten ist.

Die Hydroxybromierung von **12** erfolgt demnach nicht entsprechend der Markovnikov-Regel zu **13b**, sondern das anti-Markovnikov-Produkt **13a** bildet die Hauptkomponente der Reaktion. Der Grund dafür liegt am sterischen Bau von **12** und dem daraus resultierenden veränderten Reaktionsmechanismus. An das sich intermediär bildende Bromonium nähert sich im zweiten Reaktionsschritt die Hydroxygruppe vorzugsweise vom Ende der Seitenkette, da dort die Elektronendichte des Gesamtmoleküls am geringsten ist. Am zweiten C-Atom ist der Einfluss der Nitrogruppen und des π -Elektronensystems der aromatischen Kerne grösser und der Angriff des Nucleophils weniger wahrscheinlich.

Diastereoselektive Reduktion

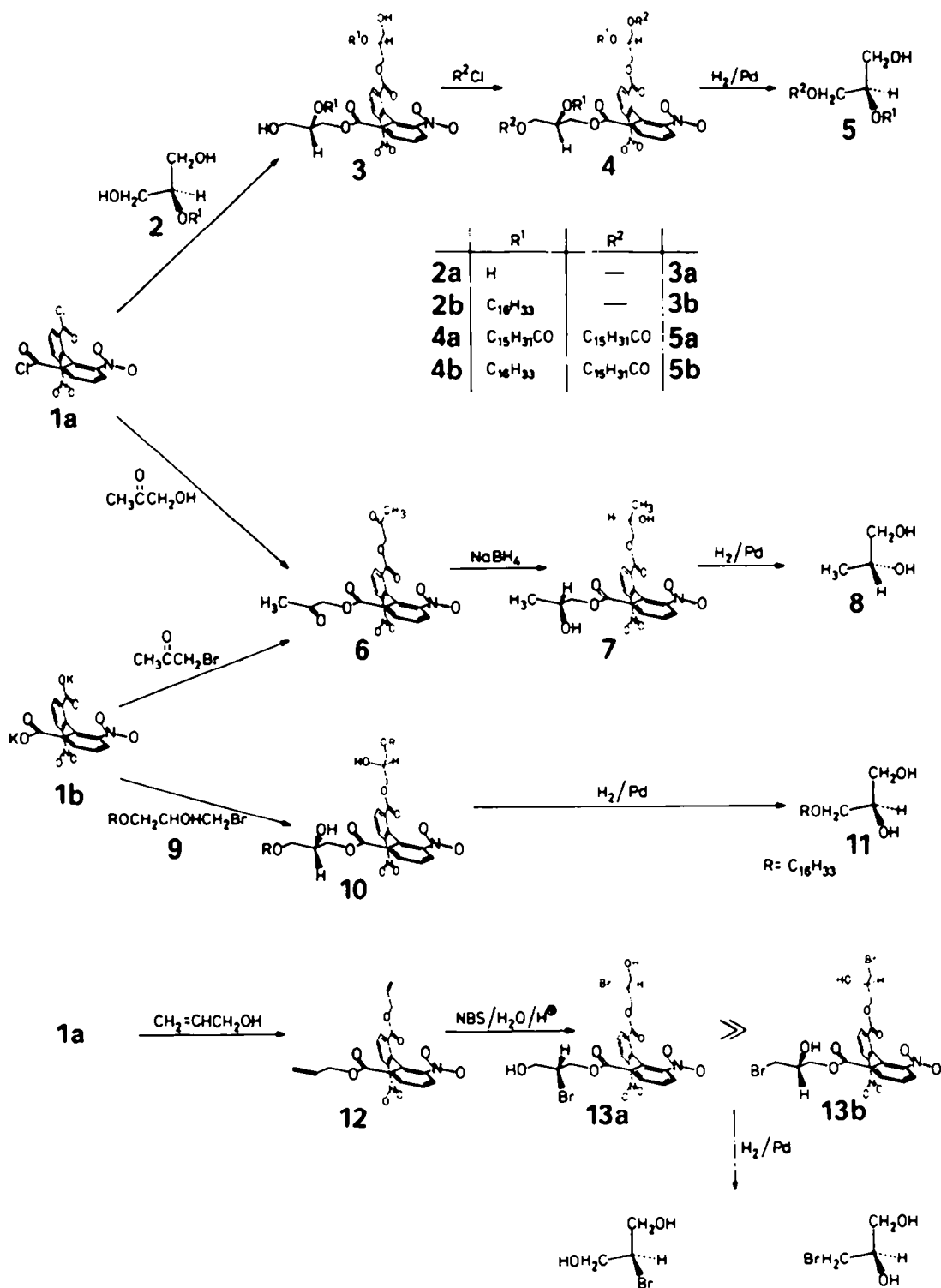
Zur Untersuchung der diastereoselektiven Reduktion wurde der Diester **6** synthetisiert. Wir erproben sowohl die klassische Veresterung aus dem Säurechlorid **1a** und Hydroxyaceton als auch den Weg über eine Phasentransferkatalyse (PTC) aus dem Dikaliumsalz **1b** und Bromaceton. Als Katalysator diente Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA). Die Darstellung mittels PTC verringert nicht nur den präparativen Aufwand, sondern liefert **6** in fast quantitativer Ausbeute. Die Reduktion von **6** zu **7** erfolgte mittels Natriumborhydrid in Ethanol. Nach Abspaltung des DNDPS-Restes konnte vorwiegend *R*(-)-Propandiol-1,2 isoliert werden. Die *R*-Konfiguration des Endproduktes beweist einen Angriff des Reduktionsmittels an die Carbonylgruppen bevorzugt von der der Nitrogruppe abgewandten Seite und steht damit im Einklang mit früheren Ergebnissen.¹

EXPERIMENTELLER TEIL

Abkürzungen:

NBS = N-Bromsuccinimid
TEBA = Triethylbenzylammoniumchlorid
PTC = Phasentransferkatalyse
THF = Tetrahydrofuran
DC = Dünnschichtchromatographie

DC: Fertigplatten, Silufol UV-254 (Kavalier-CSSR). Für Substanzen mit ungenügender Fluoreszenz wurden Glasplatten mit einer 0.25 mm dicken Schicht Kieselgel 60 G (Fa. Merck) verwendet. Die Beschichtung erfolgte mit dem Gerät SSG 1 (VEB Techn. Glas Ilmenau). Die Detektion erfolgte mit Joddampf bzw. durch Besprühen mit 25% iger Schwefelsäure und Erhitzen auf ca 120°.—Laufmittel: A = Chloroform / Benzen / Ethanol / Eisessig (36:12:4:1); B = Benzen / Ether / Ethanol / Eisessig (80:10:10:1). Schmelzpunktbestimmung: Heiztischmikroskop PHMK 05 (VEB Wägetechnik Dresden), die Werte sind unkorrigiert—IR: UR 20 und Specord 72 IR (VEB Carl Zeiss Jena). NMR: Varian HA 100 und Bruker WP 200. Drehwerte: Polamat A (VEB Carl Zeiss Jena).



S-(–)-6,6'-Dinitrophenyl-2,2'-dicarbonsäure-di-(1,2-dihydroxypropyl)-ester (3a)

Bei -25° tropft man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss zu einer Lösung von 9.21 g (0.1 mol) wasserfreiem Glycerol in 50 ml Pyridin langsam eine Lösung von 3.69 g (10 mmol) S-(–)-DNDPS-dichlorid 1a in 70 ml Pyridin so zu, dass das zunächst in der kalten Reaktionsmischung ausfallende 1a immer nahezu gelöst ist. Man rührt noch 30 min bei -25° und über Nacht bei

Raumtemp. weiter. Die gelbe Reaktionsmischung wird i. Vak. bei max. 65° Badtemp. auf etwa 1/4 eingengt, den Rückstand gießt man auf ca 100 g Eis und säuert mit halbkonz. Salzsäure vorsichtig an. Das abgeschiedene halb feste Produkt nimmt man in 250 ml Ethylacetat auf und wäscht mehrfach im Wechsel mit je 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und erhält 3a als gelbes hochviskoses Öl, welches nach längerem Stehen zu einer glasigen, nicht

umkristallisierbaren Masse erstarrt.—Ausb.: 4.02 g (83%). Schmelzbereich 70–77°; DC (Silufol, B); $R_f = 0.07$ u. 0.18. IR (CH_2Cl_2): 3500–3100, 2950, 1740, 1610, 1590, 1530 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ$ (Aceton, $c = 8$). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (480.4) Ber. C, 50.01; H, 4.20; N, 5.83; Gef. C, 52.14; H, 3.83; N, 6.04%. Das Rohprodukt kann nur ungereinigt weiterverarbeitet werden.

S-(–)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(1,2-dihexadecylcarbonyloxy-propyl)-ester (4a)

Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss tropft man zu 4.2 g (8.74 mmol) **3a** gelöst in 30 ml Pyridin bei 0° bis +3° 13.7 g (50 mmol) Palmitoylchlorid gelöst in 20 ml Chloroform. Man rührt über Nacht und erwärmt anschliessend 10 min. auf dem Wasserbad. Die noch heisse Reaktionsmischung wird auf etwa 500 ml Eis/Wasser-Gemisch gegossen und mit halbkonz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Das ausgefallene Produkt nimmt man in 500 ml Ether auf, wäscht mehrfach mit gesätt. Natriumbicarbonatlösung und abschliessend mit Wasser. Die infolge des Überschusses an Palmitoylchlorid entstehenden Emulsionen trennen sich leicht nach Zugabe einiger ml *i*-Propanol. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Entfernung des Ethers *i. Vak.* verbleibt ein bei Raumtemp. festes hellbraunes Produkt. Dieses wird in etwa 70 ml Benzen mit 1 g Aktivkohle gekocht und heiss durch eine dünne Schicht Kieselgur filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein hellgelber Feststoff (9.85 g; 79%), der mehrfach mit kleinen Mengen Methanol unter Erhitzen extrahiert wird, bis der Überstand farblos bleibt. Durch diese Extraktion ist eine Abtrennung des gewünschten Produkts **3** von den in der vorangegangenen Stufe entstandenen höher kondensierten Produkten möglich. Die vereinigten methanolischen Extrakte werden auf ca 30 ml eingengt und auf –20° gekühlt. Normales Absaugen des Methanol ist nicht möglich, da das ausfallende Produkt bei Zimmertemp. sofort zerfließt, solange noch Spuren Methanol vorhanden sind. Darum wird über einen ebenfalls gekühlten Büchnertrichter schnell abgesaugt und der noch kalte, feuchte Filterkuchen in einen Exsikkator über Molsieb 13 X (Wolfen) überführt und evakuiert. Durch die dem Produkt entzogene Verdunstungsenergie wird solange eine Abkühlung bewirkt, bis das Methanol entfernt ist. Man erhält 3.68 g (29.5%) **4a** von fast weisser Farbe und amorpher Struktur. Schmp. 44–48°; $[\alpha]_D^{25} = -1.15^\circ$ (Aceton; $c = 15.75$). $\text{C}_{84}\text{H}_{140}\text{N}_2\text{O}_{16}$ (1434.0) Ber. C, 70.35; H, 9.84; N, 1.95; Gef. C, 71.05; H, 10.41; N, 1.84%. Die Elementaranalyse ist von einer Substanzprobe ermittelt worden, welche mehrmals aus Methanol umkristallisiert wurde; für den Hauptteil von **4a** also nicht repräsentativ. Um die optischen Abbeuten durch mögliche Löslichkeitsdifferenzen der Diastereomeren nicht zu verfälschen, wurde das Produkt ungereinigt in die Hydrierung eingesetzt.

S-(–)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(2-hexadecyloxy-1-hydroxypropyl)-ester (3b)

Zu einer Lösung von 4.75 g (15 mmol) 2-Hexadecyloxypropandiol-1,3 (**2b**) in 10 ml Pyridin und 20 ml Chloroform wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss bei –20° eine Lösung von 2.77 g (7.5 mmol) **1a** langsam zutropft, so dass das anfangs in der Kälte ausfallende Säurechlorid weitestgehend aufgelöst ist. Anschliessend lässt man langsam auf Raumtemp. kommen, rührt noch 2 h nach und erwärmt abschliessend 10 min auf dem Wasserbad. Die heisse Reaktionsmischung giesst man auf etwa 150 ml Eis/Wasser und säuert mit halbkonz. Salzsäure an. Teilweise ausgefallenes **3b** wird durch Zugabe von 200 ml Ether gelöst. Nach Waschen mit gesätt. Natriumbicarbonatlösung, Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels *i. Vak.* verbleibt ein hellgelbes Öl, welches bei Raumtemp. erstarrt. Ausb. 6.1 g (87%); Schmp. 30–33°. DC (Glasplatte); R_f (A) = 0.73; R_f (B) = 0.65. IR (CCl_4): 3600, 2950, 3000–2800, 1730, 1470, 1530, 1100, 1050 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$ (Aceton; $c = 7$). Für die Elementaranalyse wurde eine kleine Substanzprobe aus 80 proz. Aceton umkristallisiert (Schmp. 32–33°);

$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (929.2) Ber. C, 67.21; H, 9.11; N, 3.02; Gef. C, 66.35; H, 9.04; N, 2.91%.

S-(–)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(1-hexadecylcarbonyloxy-2-hexadecyloxypropyl)-ester (4b)

Zu einer Mischung aus 3.8 g (4.1 mmol) **3a**, 50 ml abso. Chloroform und 0.7 g (8.8 mmol) Pyridin wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss bei 0° eine Lösung von 2.53 g (9.2 mmol) Palmitoylchlorid in 25 ml abso. Chloroform getropft. Man lässt 1 h bei 0° und über Nacht bei Raumtemp. stehen. Die Lösung wird jeweils zweimal mit etwa 30 ml Wasser, 5 proz. Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen (Emulsionen lassen sich mit einigen ml *i*-Propanol beseitigen). Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels *i. Vak.* verbleibt ein gelbgrünes Öl, welches bei Raumtemp. erstarrt und aus Ethanol/Benzen amorph ausfällt. Ausb. 4.5 g (77%); Schmp. 41–42°. DC (Glasplatte); $R_f = 0.86$ (A); $R_f = 0.72$ (B). IR (CCl_4): 3000–2800, 2950, 1750, 1730, 1610, 1590, 1530, 1470, 1100 cm^{-1} . $\text{C}_{84}\text{H}_{144}\text{N}_2\text{O}_{16}$ (1406.1) Ber. C, 71.75; H, 10.32; N, 1.99; Gef. C, 71.57; H, 10.66; N, 2.12%. $[\alpha]_D^{25} = -19.2^\circ$ (Aceton, $c = 5$).

S-(–)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-diallylester (12)

Nach einer allgemeinen Vorschrift¹¹ zur Alkoholyse von Säurechloriden werden aus 3.1 g (8.42 mmol) **1a** und 2.5 g (43.1 mmol) Allylalkohol in Ether unter Verwendung von Trimethylamin als Kondensationsmittel 2.35 g (12 (67%) als gelbe Nadeln erhalten. Schmp. 118°. IR (CCl_4): 1730, 1610, 1470, 1530, 1350, 1100 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 4.5 (dd, 8H, $-\text{CH}_2-$ u. $\text{CH}_2=$), 5.7 (m, 2H, $=\text{CH}-$), 7.8–8.4 (m, 6H, Aromat.). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (412.4) Ber. C, 58.26; H, 3.91; N, 6.79; Gef. C, 58.20; H, 3.90; N, 6.64%. $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (Methanol, $c = 7$).

S-(–)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(3-brom-2-hydroxypropyl)-ester (13)

Variante 1 unter Schwefelsäurekatalyse: Zur Lösung von 4.8 g (11.6 mmol) **12** und 4.4 g (24.6 mmol) NBS in 80 ml Dioxan und 30 ml Wasser gibt man langsam unter Rühren 1 ml konz. Schwefelsäure. Unter leichter Erwärmung wird die anfangs gelbe Lösung dunkler. Nach 1 h giesst man in 500 ml Eis/Wasser-Gemisch, dabei fällt **13** in gelben Flocken aus. Man nimmt in Ether auf und wäscht die organische Phase mehrmals mit eiskalter Natriumbicarbonatlösung unter Hinzufügen einiger Stücke Eis (um die Bildung des Epoxids zu hemmen). Beim Waschen hellt sich die organische Phase auf. Abschliessend wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *i. Vak.* entfernt. Es verbleibt ein hochviskoses gelbes Öl. Ausb. 6.35 g (90%). IR (CCl_4): 3400, 2950, 1730, 1610, 1590, 1530, 1275, 1210, 1140 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ 3.4–4.5 (m, 12H, Aliphat.), 7.8–8.4 (m, 6H, Aromat.). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (606.2) Ber. C, 39.63; H, 2.99; Br, 26.37; N, 4.62; Gef. C, 43.87; H, 3.26; Br, 24.35; N, 4.91%. Die abweichenden Werte der Elementaranalyse sind wahrscheinlich auf den Gehalt an unumgesetztem **12** zurückzuführen. Die Bestimmung der optischen Drehung war wegen eines starken Tyndall-Effektes der acetonischen Lösung nicht möglich.

Variante 2 unter Borsäurekatalyse: Zu einer Lösung von 4.8 g (11.6 mmol) **12** und 2 g Borsäure in 80 ml Dioxan und 30 ml Wasser gibt man unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 4.4 g (24.6 mmol) NBS in 25 ml Dioxan tropfenweise zu. Eine Wärmetönung tritt nicht auf. Nach 18 h giesst man in 500 ml Eis/Wasser-Gemisch und arbeitet analog Variante 1 auf. Das nach dieser Variante anfallende hochviskose gelbe Öl kristallisiert nach einigen Tagen vollständig. Ausb. 6.4 g (91%); Schmp. 50–55° (Rohprodukt). Umkristallisationsversuche führten nur zu öligen Produkten. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (606.2) Ber. C, 39.63; H, 2.99; Br, 26.37; N, 4.62; Gef. C, 43.55; H, 3.18; Br, 24.13; N, 4.77%. $[\alpha]_D^{25} = -51.7^\circ$ (Aceton, $c = 8.2$). Die Spektren sind mit dem unter Variante 1 synthetisiertem Produkt übereinstimmend.

S-(-)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(3-hexadecyloxy-2-hydroxypropyl)-ester (10)

Ein Gemisch aus 2 g (5.25 mmol) 1b, 3.8 g (10 mmol) rac-1-Brom-3-hexadecyloxy-propanol-2 und 0.2 g (0.6 mmol) TEBA und 30 ml Toluol werden 5 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung braun färbt. Nach dem Abkühlen wird vom gebildeten Kaliumbromid abgetrennt, das Filtrat wird mit 100 ml Toluol verdünnt und mit gesätt. Natriumbicarbonatlösung und Wasser mehrfach gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird unter Zusatz von Aktivkohle kurz aufgekocht und heiss filtriert. Man erhält eine belle gelbgrüne Lösung. Toluol wird *i. Vak.* entfernt und der verbleibende ölige Rückstand mehrmals mit siedendem Methanol extrahiert bis der Überstand farblos bleibt. Nach Einengen der vereinigten Extrakte auf etwa 30 ml verfährt man wie unter 4a beschrieben. Ausb. 3.3 g (71%) amorphes, fast weisses Produkt; Schmp. 30–33°. DC (Glasplatte): $R_f = 0.74$ (A); $R_f = 0.68$ (B). IR (CCl₄): 3600, 2950, 3000–2800, 1730, 1610, 1590, 1530, 1470, 1350, 1100 cm⁻¹. C₅₃H₈₄N₂O₁₂ (929.2) Ber. C, 67.21; H, 9.11; N, 3.02; Gef. C, 65.50; H, 9.02; N, 2.94%. $[\alpha]_D^{25} = -1.6^\circ$ (Aceton, c = 8.2).

S-(-)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(2-oxopropyl)-ester (6)

Variante A aus Hydroxyaceton: Unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren werden zu einer Lösung von 1.48 g (20 mmol) Hydroxyaceton, 3 ml Pyridin und 30 ml THF bei 0 bis +3° 3.69 g (10 mmol) 1a, gelöst in 30 ml THF, langsam zutropft. Anschliessend wird bei Raumtemp. über Nacht weitergerührt und danach 10 min zum Sieden erhitzt. Der Hauptteil des Lösungsmittels wird *i. Vak.* entfernt und der Rückstand in etwa 100 ml Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wäscht man mit Wasser, gesätt. Natriumbicarbonatlösung, Wasser, 1 proz. Salzsäure und abschliessend mehrfach mit Wasser. Ohne zu trocknen wird das Lösungsmittel *i. Vak.* entfernt und der feste Rückstand in 15–20 ml Ethanol heiss aufgenommen. Beim Abkühlen scheiden sich hellgelbe Kristalle ab, die dreimal aus Ethanol umkristallisiert werden. Ausb. 1.2 g (27%); Schmp. 132–135°. ¹H-NMR (CCl₄): δ 2.0 (s, 6H, —CH₃); 4.7 (s, 4H, —CH₂—), 7.6–8.4 (m, 6H, Aromat). C₂₀H₁₆N₂O₁₀ (444.4) Ber. C, 54.06; H, 3.63; N, 6.31; Gef. C, 55.33; H, 3.91; N, 5.91%. $[\alpha]_D^{25} = -64.4^\circ$ (Aceton, c = 5.5).

Variante B aus Bromaceton: 5.65 g (15 mmol) 1b werden mit 15 ml (0.18 mmol) Bromaceton unter Zugabe von 0.20 g (0.60 mmol) TEBA 1 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom entstandenen Kaliumbromid abfiltriert und das überschüssige Bromaceton *i. Vak.* entfernt. Den Rückstand nimmt man in 250 ml Ether auf und wäscht mehrmals mit Wasser, gesätt. Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser. Nach kurzer Trocknung über Natriumsulfat wird der Ether *i. Vak.* abgezogen und der erhaltene Feststoff in etwa 50 ml Ethanol heiss aufgenommen. Beim Abkühlen scheidet sich 6 in gelben Kristallen ab. Aus der Mutterlauge lassen sich noch weitere Fraktionen des Produktes isolieren. Ausb. 5.4 g (81%); Schmp. 135–137°. Das ¹H-NMR-Spektrum ist mit dem des unter Variante 1 synthetisierten Produktes übereinstimmend. C₂₀H₁₆N₂O₁₀ (444.4) Ber. C, 54.60; H, 3.63; N, 6.31; Gef. C, 54.20; H, 3.69; N, 5.86%. $[\alpha]_D^{25} = -64.9^\circ$ (Aceton, c = 5.5).

Reduktion von 6 zu S-(-)-2,2'-Dinitrobiphenyl-6,6'-dicarbonsäure-di-(2-hydroxypropyl)-ester (7)

Zu einer Lösung von 3.0 g (6.75 mmol) 6 in 50 ml wasserfreiem Ethanol gibt man innerhalb 1 h unter Rühren 0.15 g (4 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zu. Nach 1 h Nachreaktionszeit setzt man dem Ansatz 150 ml Ether zu und wäscht mit Wasser, zweimal mit 1 proz. Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Wasser. Die etherische Phase wird kurz über Natriumsulfat getrocknet, *i. Vak.* vollständig eingedunstet und der Rückstand in 20 ml 80 proz. Ethanol heiss auf-

genommen. Nach längerem Stehen bei Raumtemp. kristallisiert 7 in gelben Blättchen aus. Ausb. 1.5 g (50%); Schmp. 115–119°. DC (Silufol); $R_f = 0.48$ (A). ¹H-NMR (CCl₄): δ 1.0 (m, 6H, CH₂—CHOH—CH₃), 3.8–4.1 (m, 6H, CH₂—CHOH—CH₃), 7.6–8.4 (m, 6H, Aromat). Das Multiplett der Methylgruppe resultiert aus der Kopplung mit den nicht äquivalenten Protonen am neuen Chiralitätszentrum. C₂₀H₂₀N₂O₁₀ (448.4) Ber. C, 53.57; H, 4.48; N, 6.25; Gef. C, 52.92; H, 4.75; N, 5.62%. $[\alpha]_D^{25} = -77.4^\circ$ (Aceton, c = 5.75).

Hydrogenolytische Spaltung der DNDPS-Diester

Alle Hydrogenolysen erfolgten bei Raumtemp. in einer Schüttelapparatur unter einem leichten Wasserstoffüberdruck von durchschnittlich 50 cm Wassersäule. Als Katalysator diente 10 proz. Palladiumkohle. Vor jeder Hydrogenolyse erfolgte die Aktivierung des Katalysators getrennt, um den Wasserstoffverbrauch für die Spaltung möglichst genau zu bestimmen. Alle Versuche wurden in Ethanol (wasserfrei, p.a.) durchgeführt. Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgte, nachdem die Hydrierlösung kurz aufgekocht worden war, um die Bildung des Dilactams (vgl.¹) zu vervollständigen. Um die Werte der optischen Ausbeuten nicht zu verfälschen, wurden die Feststoffe nach Entfernen des Lösungsmittels *i. Vak.* ohne weitere Reinigung analysiert. Flüssigkeiten wurden im Wasserstrahlvakuum destilliert. Die relativ niedrigen Ausbeuten der Endprodukte bei annähernd theoretischen Wasserstoffverbrauch sind wahrscheinlich auf die Adsorption der Verbindungen am Trägerkatalysator zurückzuführen. Die zu niedrigen Schmelzpunkte der ungereinigten Glycerol-Derivate sind auf die grosse Depression der Schmelzpunkte dieser Verbindungen bei kleinsten Mengen an Verunreinigungen zurückzuführen.

Spaltung von 4a zu vorwiegend 2,3-Dipalmitoyl-sn-glycerol (5a): 1.75 g (1.2 mmol) 4a werden mit 0.5 g Palladiumkohle in 75 ml Ethanol 24 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 164 ml, Gef. 142 ml. Ausb. 0.43 g (32%); Schmp. 56–58° (Lit.³ 67.5–68.2°). DC (Glasplatte): Verbindung ist einheitlich und mit rac. 1,2-Dipalmitoylglycerol im R_f -Wert identisch, $R_f = 0.78$ (B). IR (CCl₄): 3500, 2950–2800, 1720, 1740, 1480, 1100 cm⁻¹. C₃₃H₆₈O₅ (568.9) Ber. C, 73.89; H, 12.04; Gef. C, 74.46; H, 12.86%. $[\alpha]_D^{25}$: Gef. +0.26° (CHCl₃, c = 8), Lit.³ $[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ (CHCl₃, c = 8); ee = 9.3%.

Spaltung von 4b zu vorwiegend sn-Glycerol-2-hexadecylether-3-Palmitat (5b): 3.2 g (2.3 mmol) 4b werden mit 1 g Palladiumkohle in 150 ml Ethanol 18 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 309 ml, Gef. 280 ml. Ausb. 1.2 g (46%); Schmp. 42–43°. DC (Glasplatte): $R_f = 0.84$ (B). IR (CCl₄): 3500, 2950–2800, 1740, 1480, 1100, 1080 cm⁻¹. C₃₃H₇₀O₄ (554.95) Ber. C, 75.73; H, 12.74; Gef. C, 75.95; H, 13.02%. $[\alpha]_D^{25} = +0.35^\circ$ (CHCl₃, c = 8.1).

Spaltung von 13 zu einem Gemisch der Stellungsisomeren Brompropandiole mit leicht negativer optischer Drehung:

A: Spaltung von 13 (unter Schwefelsäurekatalyse synthetisiert): 11 g (18.1 mmol) 13 werden mit 3 g Palladiumkohle und 10 g basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I; Chemiewerk Greiz) in 250 ml Ethanol 3 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 2.44 l, Gef. 2.4 l. Ausb. 2.5 g (45%); Sdp. 140° (2660 Pa), (Lit.⁹ Sdp. 78° (53 Pa)). $n_D^{20} = 1.5032$ (Lit.⁹ $n_D^{20} = 1.5179$ für 1-Brompropandiol-2,3). C₃H₇BrO₂ (155.0) Ber. C, 23.24; H, 4.56; Br, 51.55; Gef. C, 23.26; H, 4.79; Br, 49.62%. $[\alpha]_D^{25} = -0.086^\circ$ (Ethanol, c = 10.5), Lit.⁹ $[\alpha]_D^{25} = 5.7^\circ$ (Ethanol, c = 17); ee = 1.5%. ¹³C-NMR (D₂O-Aceton): δ 64.21, 57.95.

B: Spaltung des unter Borsäure synthetisiertem 13: 5.7 g (9.4 mmol) 13 werden mit 1.5 g Palladiumkohle und 5 g basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I, Chemiewerk Greiz) in 100 ml Ethanol 3 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 1.26 l, Gef. 1.2 l. Ausb. 1.35 g (46%); Sdp. 140° (2660 Pa), (Lit.⁹ 78° (53 Pa)). $n_D^{20} = 1.5087$ (Lit.⁹ $n_D^{20} = 1.5179$ für 1-Brompropandiol-2,3). C₃H₇BrO₂ (155.0) Ber. C, 23.24; H, 4.56; Br, 51.55; Gef. C, 23.18; H, 4.66; Br, 50.03%. $[\alpha]_D^{25} =$

-0.16° (Ethanol, c = 10.6); Lit.¹⁰ $[\alpha]_D^{20} = -5.7^\circ$ (Ethanol, c = 17); ee = 2.8. ¹³C-NMR übereinstimmend mit dem unter Variante A isoliertem Produkt.

Spaltung von 10 zu vorwiegend *sn*-Glycerol-3-hexadecylether (11): 1.7 g (1.8 mmol) 10 werden mit 1 g Palladiumkohle in 50 ml Ethanol 6 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 246 ml, Gef. 245 ml. Ausb. 0.28 g (49%); Schmp. 57-59.5° (Lit.¹¹ Schmp. 62.5-63.5°). DC (Glasplatte): $R_f = 0.68$ (B). Die Verbindung ist einheitlich und im R_f -Wert identisch mit *rac*-Glycerol-1-hexadecylether. IR (CCl₄): 3500-3100, 2900-2850, 1470, 1100 cm⁻¹. C₁₉H₄₀O₃ (316.5) Ber. C, 72.10; H, 12.76; Gef. C, 73.05; H, 12.87%. $[\alpha]_D^{25} = +0.39^\circ$ (CHCl₃, c = 3.1); Lit.¹¹ $[\alpha]_D^{25} = +3.1^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Spaltung von 7 zu vorwiegend *R*-(-)-Propandiol-1,2 (8): 2.8 g 7 werden mit 1 g Palladiumkohle in 100 ml Ethanol 8 h hydriert. Wasserstoffverbrauch: Ber. 839 ml, Gef. 810 ml. Ausb. 0.1 g (10%); Sdp. 90° (2.4 kPa); Lit.¹² Sdp. 92° (2 kPa). Wegen der geringen Substanzmenge wurde zur Identifizierung noch der gaschromatographische Vergleich mit *rac*-Propandiol-1,2 herangezogen. Die Substanzen konnten als identisch charakterisiert werden. $[\alpha]_D^{25} = -2.0^\circ$ (H₂O, c = 7.2), Lit.¹³ $[\alpha]_D^{25} = -22.6^\circ$ (H₂O, c = 7); ee = 9.1%.

LITERATUR

- ¹ H. K. Müller, L. Keil und W. Gerhard, *Tetrahedron* **42**, 1529 (1986).
- ² IUPAC-IUB Comm. on Biochem. Nomenclature, *Lipids* **12**, 455 (1977).
- ³ N. H. Tattire, R. A. Bailey und M. Kates, *Arch. Biochem.* **78**, 319 (1958).
- ⁴ D. J. Hanahan und R. Vercamer, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1804 (1954).
- ⁵ M. Kates, T. H. Chan und N. Z. Stanacev, *Biochemistry* **2**, 394 (1963).
- ⁶ G. Dittus, *Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie*, VI/3, S. 374, Stuttgart (1965).
- ⁷ R. E. Buckles und J. E. Maurer, *J. Org. Chem.* **18**, 1586 (1953).
- ⁸ D. R. Dalton, V. P. Dutta und D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5498 (1968).
- ⁹ P. R. Bird und J. S. Chadha, *Tetrahedron Lett.* 4541 (1966).
- ¹⁰ *Organikum*, 11. Aufl., S. 446. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1972).
- ¹¹ C. A. A. van Boeckel, G. A. van der Marel, P. Westerduin und J. H. van Boom, *Synthesis* 399 (1982).
- ¹² E. Abderhalden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **51**, 1319 (1918).
- ¹³ P. A. Levene und A. Walti, *J. Biol. Chem.* **73**, 269 (1932).