



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 260 085 A1

4(51) C 12 P 41/00
C 12 N 9/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 12 P / 300 374 4
(31) 706,039(22) 26.02.86
(32) 27.02.85(44) 14.09.88
(33) US(71) Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts 02139, US
(72) Klibanov, Alexander, Dr., US; Kirchner, Gerald, Dipl.-Ing., AT
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur enzymatischen Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester

(55) Herstellung, R-(+)-Phenoxypropionsäure, R-(+)-Phenoxypropionsäureester, Lipase, Katalysator, selektive Veresterung, R-(+)-2-Halogenpropionsäure, S-(-)-2-Halogenpropionsäure, Racemat, Phenol

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäure und deren Estern durch selektive Lipase-katalysierte Veresterung in einem organischen Lösungsmittel unter Reaktionsbedingungen, bei denen die Lipase die Veresterung der R-(+)-2-Halogenpropionsäure des Racemats selektiv katalysiert, Abtrennung der nicht veresterten S-(-)-2-Halogenpropionsäure vom Ester, Umsetzung der S-(-)-2-Halogenpropionsäure mit einem entsprechenden Phenol zur gewünschten R-(+)-2-Phenoxypropionsäure und, falls erwünscht, Überführung der erhaltenen Säure in den Ester.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von optisch reinen R-(+)-2-Phenoxypropionsäuren und deren Ester, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
 - a) ein racemisches Gemisch einer 2-Halogenpropionsäure mit einem Alkohol in Gegenwart einer stereospezifischen Lipase in einem organischen Lösungsmittel unter Reaktionsbedingungen, unter denen die Lipase die Veresterung der R-(+)-2-Halogenpropionsäure im racemischen Gemisch selektiv katalysiert, umsetzt, worauf man
 - b) die nicht veresterte S(-)-Halogenpropionsäure vom Ester der R-(+)-2-Halogenpropionsäure abtrennt,
 - c) die S(-)-2-Halogenpropionsäure unter basischen Reaktionsbedingungen mit einem entsprechenden Phenol zur gewünschten R-(+)-2-Phenoxypropionsäure umsetzt und
 - d) gewünschtenfalls die erhaltene Säure in den Ester der R-(+)-2-Phenoxypropionsäure überführt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als racemisches Gemisch der 2-Halogenpropionsäure ein solches der 2-Chlor- oder 2-Brompropionsäure einsetzt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Alkohol zur Veresterung Methanol, Ethanol, n-Propanol oder n-Butanol einsetzt.
4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als stereospezifische Lipase die Lipase aus dem Hefestamm *Candida cylindracea* verwendet.
5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als organisches Lösungsmittel Hexan, Benzol, Chloroform, Dichlormethan, Petrolether, Toluol, Diethylether, Diisopropylether oder Gemische dieser Lösungsmittel verwendet.
6. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Ester der R-(+)-2-Halogenpropionsäure nach dem Abtrennen von der S(-)-Halogenpropionsäure hydrolysiert, die gewonnene R-(+)-2-Halogenpropionsäure racemisiert, das so erhaltene racemische Gemisch der 2-Halogenpropionsäure wieder in die optischen Isomeren auftrennt und die dabei gewonnene S(-)-2-Halogenpropionsäure mit einem entsprechenden Phenol zur gewünschten R-(+)-2-Phenoxypropionsäure umsetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Ester der R-(+)-2-Halogenpropionsäure durch Auflösen in der konzentrierten wäßrigen Lösung einer Halogenwasserstoffsäure HX, in der X dasselbe Halogenatom wie jenes in der 2-Halogenpropionsäure bedeutet, und Erhitzen der erhaltenen Lösung auf 50–100°C gleichzeitig hydrolysiert und racemisiert.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester auf enzymatischem Weg aus racemischen Gemischen von 2-Halogenpropionsäuren.

2-Phenoxypropionsäuren und deren Ester werden weitverbreitet als potente Herbizide eingesetzt. Bei diesen Verbindungen sind in der Regel nur die optischen Isomeren, die in der R-Konfiguration vorliegen, biologisch aktiv. Zur Steigerung der Wirksamkeit und zur Verringerung von Aufwandmengen und Nebeneffekten ist es daher wünschenswert, anstelle der racemischen Gemische von 2-Phenoxypropionsäuren nur die optischen Isomeren in der R-Konfiguration zu verwenden.

2-Phenoxypropionsäuren werden gewöhnlich durch Umsetzung von 2-Halogenpropionsäuren, bevorzugt von 2-Chlor- oder 2-Brompropionsäuren, mit Phenolen hergestellt. Im Falle der Verwendung von optisch reinen 2-Halogenpropionsäuren als Ausgangsmaterialien werden bei dieser Umsetzung optisch reine 2-Phenoxypropionsäuren erhalten. Es besteht daher Bedarf für die Herstellung von optischen Isomeren der 2-Halogenpropionsäuren und für die Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist daher die chemische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Da bei chemischen Synthesen von 2-Halogenpropionsäuren in der Regel racemische Gemische erhalten werden, müssen die Racemate nachträglich in die optischen Isomeren getrennt werden, um zu optisch reinen Ausgangsmaterialien für die Herstellung von optisch aktiven 2-Phenoxypropionsäuren zu kommen. Racemische Gemische von 2-Halogenpropionsäuren können entweder auf chemischem oder enzymatischem Weg in die Enantiomeren aufgetrennt werden. Chemische Methoden zur Racemattrennung, beispielsweise durch Bildung der Diastereomerenpaare und fraktionierte Kristallisation, sind im

allgemeinen arbeitsaufwendig, ineffizient und zeitraubend. Als enzymatische Methode zur Auftrennung von racemischen Gemischen der 2-Halogenpropionsäuren sind bisher nur Lipase-katalysierte, asymmetrische Hydrolysen von Estern der 2-Halogenpropionsäuren im wäßrigen Medium bekannt geworden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein ökonomisches Verfahren zur Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ausgehend von einfachen, billigen und leicht zugänglichen racemischen Ausgangsmaterialien durch Wahl geeigneter chemischer Methoden ein Verfahren für die enzymatische Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester zu finden. Das Verfahren sollte einfach durchzuführen sein und die Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Ester in wirtschaftlicher und zeitsparender Weise ermöglichen.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurde nun überraschenderweise eine neue Methode zur Auftrennung von racemischen Gemischen der 2-Halogenpropionsäuren durch eine enzymkatalysierte, asymmetrische Veresterung in organischen Reaktionsmedien gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren und deren Estern, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) ein racemisches Gemisch einer 2-Halogenpropionsäure mit einem Alkohol in Gegenwart einer stereospezifischen Lipase in einem organischen Lösungsmittel unter Reaktionsbedingungen, unter denen die Lipase die Veresterung der R-(+)-2-Halogenpropionsäure im racemischen Gemisch selektiv katalysiert, umsetzt, worauf man
- b) die nicht veresterte S-(-)-2-Halogenpropionsäure vom Ester der R-(+)-2-Halogenpropionsäure abtrennt,
- c) die S-(-)-2-Halogenpropionsäure unter basischen Reaktionsbedingungen mit einem entsprechenden Phenol zur gewünschten R-(+)-2-Phenoxypropionsäure umsetzt und
- d) gewünschtenfalls die erhaltene Säure in den Ester der R-(+)-2-Phenoxypropionsäure überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren beinhaltet eine neue Methode zur Auftrennung von racemischen Gemischen der 2-Halogenpropionsäuren durch asymmetrische Veresterung in einem organischen Reaktionsmedium. Die Veresterung wird in Gegenwart einer Lipase durchgeführt, welche imstande ist, die Veresterung nur einer optisch aktiven Form im racemischen Gemisch der 2-Halogenpropionsäure selektiv zu katalysieren. Die erfindungsgemäße selektive Veresterung kann unerwarteterweise in einem organischen Lösungsmittel ausgeführt werden, weil stereospezifische Lipasen in nahezu wasserfreien organischen Medien bevorzugt die Veresterung nur eines optischen Isomeren eines racemischen Gemisches von 2-Halogenpropionsäuren katalysieren.

Das veresterte optische Isomere kann anschließend leicht vom nicht veresterten optischen Isomeren abgetrennt werden, wodurch man auf einfachem Weg eine Racemattrennung erreicht. Nach der Auftrennung erhält man ein optisches Isomeres der 2-Halogenpropionsäure und den Ester des anderen optischen Isomeren. Das veresterte Isomere kann als solches verwendet oder hydrolysiert werden, wobei man das korrespondierende optische Isomere mit der entgegengesetzten Konfiguration der zuvor abgetrennten 2-Halogenpropionsäure erhält.

Die Erfindung basiert auf der Entdeckung, daß stereospezifische Lipasen überraschenderweise auch in einem wasserfreien, organischen Medium wirksam sind und eine asymmetrische Veresterung von 2-Halogenpropionsäuren katalysieren.

Beispielsweise katalysiert die Lipase aus dem Hefestamm **Candida cylindracea** die Veresterung von R-(+)-2-Halogenpropionsäuren in organischen Solventien. Aufgrund der Aktivität des Enzyms in solchen Systemen, können Lipase-katalysierte asymmetrische Veresterungen zur Auftrennung von racemischen 2-Halogenpropionsäuren in einem organischen Medium verwendet werden.

Zur Auftrennung der racemischen 2-Halogenpropionsäuren durch Lipase-katalysierte, asymmetrische Veresterung wird ein racemisches Gemisch der gewünschten 2-Halogenpropionsäure mit einem Alkohol in Gegenwart der stereospezifischen Lipase in organischen Lösungsmitteln umgesetzt. Die Halogenpropionsäure ist bevorzugt die 2-Brom- oder 2-Chlorpropionsäure. Der Alkohol, welcher zur Veresterung der 2-Halogenpropionsäure verwendet wird, kann an und für sich jeder beliebige Alkohol sein, der mit den 2-Halogenpropionsäuren unter Esterbildung reagiert. Als solche Alkohole kommen beispielsweise gesättigte und ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1–15 Kohlenstoffatomen, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, tert. Butanol, Hexanol, Hex-3-en-1-ol usw. in Frage. Bevorzugt werden für diesen Zweck jedoch niedere primäre aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder n-Butanol verwendet.

Das organische Lösungsmittel, in dem die Umsetzung durchgeführt wird, kann aus einer Vielfalt von organischen Solventien ausgewählt werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Hexan, Benzol, Chloroform, Dichlormethan, niedrig- oder hochsiedender Petrolether, Toluol, Diethylether, Diisopropylether oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Als Lipase, welche die Veresterung beim erfindungsgemäßen Verfahren katalysiert, kann an sich jede Lipase (E.C.3.1.1.3) verwendet werden, sei es, daß sie pflanzlichen, tierischen oder mikrobiellen Ursprungs ist. Die bevorzugte Lipase für die selektive Veresterung der R-Isomeren der 2-Halogenpropionsäuren ist die Lipase aus dem Hefestamm **Candida cylindracea**. Weitere für das erfindungsgemäße Verfahren geeignete Lipasen sind Weizenkeimling-Lipase und Lipasen von **Rhizopus arrhizus**, **Geotrichum candidum**, **Rhizopus delamar**, **Chromobacterium viscosum**, **Aspergillus niger**, **Mucor** und verschiedene Spezies von **Pseudomonas**.

Handelsübliche Proben von Lipasen enthalten gewöhnlich einen bestimmten Gehalt an Wasser, welches mit dem Enzym assoziiert ist. Es hat sich gezeigt, daß das Enzym bis zu einem gewissen Grad hydratisiert sein muß, da vollständig dehydratisierte Enzymproben in wasserfreien organischen Medien nicht aktiv sind. Infolgedessen wird das Enzym im hydratisierten Zustand dem organischen Solvens zugegeben.

Die Veresterungsreaktion setzt man zweckmäßigerweise so lange fort, bis der gewünschte Anteil des optischen Isomeren der 2-Halogenpropionsäure in den Ester übergeführt ist. Dabei ist zu beachten, daß sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute des gewünschten optischen Isomeren ein Maximum erreichen soll. Wenn in erster Linie das veresterte optische Isomere der 2-Halogenpropionsäure als Reaktionsprodukt erwünscht ist, wird die Reaktion im Hinblick auf die erzielbare optische Reinheit vorteilhafterweise beendet, bevor ein Umsetzungsgrad von 50 Mol-% des eingesetzten Racemats erreicht ist, d. h. bevor 50 Mol-% des eingesetzten Racemats verestert sind. Umgekehrt ist es aus denselben Gründen in vielen Fällen vorteilhaft, die Veresterung über den stöchiometrischen Punkt hinaus bis zu einem Umsetzungsgrad von mehr als 50 Mol-% des eingesetzten Racemats fortzusetzen, d. h. bis mehr als 50 Mol-% des eingesetzten Racemats verestert sind, wenn die optisch aktive 2-Halogenpropionsäure das bevorzugte Reaktionsprodukt ist. Der Umsetzungsgrad zum Ester kann mit den üblichen Techniken, beispielsweise durch Gaschromatographie, ermittelt werden.

Das nicht umgesetzte Isomere der 2-Halogenpropionsäure und das veresterte Isomere können nach Entfernung der Lipase mit allen üblichen Methoden, die zur Trennung von Carbonsäuren und deren Ester geeignet sind, wie zum Beispiel durch Chromatographie oder wäßrige Extraktion aufgetrennt werden. Dies führt zu einem optischen Isomeren der Säure. Der abgetrennte Ester kann hydrolysiert werden, wodurch man zu den korrespondierenden optischen Isomeren der 2-Halogenpropionsäure gelangt.

Falls das nicht umgesetzte Isomere in Form der 2-Halogenpropionsäure das gewünschte Produkt ist, kann das veresterte Isomere hydrolysiert und racemisiert werden, um wiederum ein racemisches Gemisch der 2-Halogenpropionsäure zu bilden. Das so erhaltene racemische Gemisch kann wieder als Ausgangsmaterial verwendet und in die optischen Isomeren aufgetrennt werden. Dieser Rückführungsprozeß kann so oft wiederholt werden, bis praktisch das gesamte racemische Ausgangsmaterial in das gewünschte Isomere überführt worden ist. Eine geeignete Methode zur Hydrolyse und Racemisierung des veresterten Reaktionsprodukts wird weiter unten in Verbindung mit der Beschreibung der Synthese von 2-Phenoxypropionsäuren angeführt.

Die Auftrennung von racemischen 2-Halogenpropionsäuren in ihre optisch aktiven Formen durch Lipase-katalysierte, asymmetrische Veresterung im organischen Medium hat wichtige Vorteile gegenüber der Lipase-katalysierten Hydrolyse: Die 2-Halogenpropionsäuren müssen vor der Auftrennung nicht zuerst in die Ester überführt werden. Daher kann bei geeigneter Wahl der Lipase das gewünschte optische Isomere durch eine um einen Reaktionsschritt verkürzte Synthese erhalten werden. Zweitens können nach vollständiger Auftrennung der optischen Isomeren die Enzyme auf einfache Art und Weise zurückgewonnen und wiederverwendet werden, da Lipasen in organischen Solventien unlöslich sind. Drittens sind Lipasen in organischen Medien weitaus stabiler als in wäßrigen Medien.

2-Halogenpropionsäuren sind Zwischenprodukte zur Synthese von 2-Phenoxypropionsäuren, die als potente Herbizide Verwendung finden. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung der optisch reinen S-Isomeren von 2-Halogenpropionsäuren, die zur Synthese von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren, den biologisch aktiven Isomeren dieser Verbindungen, eingesetzt werden können.

Das beiliegende Formelblatt veranschaulicht die Synthese der als Herbizide biologisch wirksamen 2-Phenoxypropionsäuren in ihrer optisch aktiven Form.

Der Substituent X steht im Formelblatt für Chlor oder Brom. ROH ist der Alkohol, welcher zur Veresterung der 2-Halogenpropionsäure eingesetzt wird. In diesem Alkohol bedeutet R vorzugsweise ein niedriges Alkylradikal, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl. Die Substituenten Y und Z am Phenylring bezeichnen eine Vielzahl von substituierten Phenolen, die zur Herstellung entsprechend substituierten 2-Phenoxypropionsäuren eingesetzt werden können. Als solche Substituenten kommen beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor, Alkyl-Radikale wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Isobutyl und dergleichen, Hydroxy- oder Nitrogruppen in Frage. Beispiele für substituierte Phenole zur Darstellung der korrespondierenden 2-Phenoxypropionsäuren sind 2,4-Dichlor-, 4-Chlor-, 2-Methyl-4-chlor- und 2,4,5-Trichlorphenol.

Zur Synthese der R-Enantiomeren der 2-Phenoxypropionsäuren ist das S-Enantiomere der 2-Halogenpropionsäure erforderlich. Die im Formelblatt als Enzym bezeichnete stereospezifische Lipase ist, wie oben beschrieben, eine solche, welche die Veresterung nur eines Isomeren der 2-Halogenpropionsäure selektiv katalysiert. Beispielsweise besitzt die Lipase von *Candida cylindracea*, wie oben beschrieben, diese Eigenschaft. Das organische Lösungsmittel kann irgendeines der oben angeführten Lösungsmittel sein.

Nach der bevorzugten Umsetzung des R-Isomeren zum entsprechenden Ester wird dieser vom nicht umgesetzten S-Isomeren der 2-Halogenpropionsäure abgetrennt. Das S-Isomere läßt man dann mit dem Phenol in Gegenwart einer Base zur 2-Phenoxypropionsäure reagieren. Während der Reaktion des S-Isomeren der 2-Halogenpropionsäure mit dem Phenol erfolgt Inversion am chiralen Kohlenstoff in der Position 2, wodurch das R-Isomere der 2-Phenoxypropionsäure erhalten wird. Falls erwünscht, kann das resultierende R-Isomere der 2-Phenoxypropionsäure anschließend verestert werden.

Ein alternativer Weg zur Darstellung des Esters des R-Isomeren der 2-Phenoxypropionsäure besteht darin, daß das S-Isomere der 2-Halogenpropionsäure verestert und anschließend die veresterte 2-Halogenpropionsäure mit dem Phenol gekoppelt wird.

Wie der beiliegenden Formelübersicht zu entnehmen ist, kann der veresterte R-Enantiomere der 2-Halogenpropionsäure wieder in den Reaktionskreislauf zurückgeführt werden. Dazu kann der R-Ester hydrolysiert und racemisiert werden und das resultierende racemische Gemisch wieder als Ausgangsmaterial eingesetzt werden, was zu größeren Ausbeuten an S-Enantiomeren führt. Dieser Rückführungsprozeß kann wiederholt werden, bis nahezu das gesamte racemische Ausgangsgemisch in das S-Isomere umgewandelt worden ist.

Ein vorteilhaftes einstufiges Verfahren zur gleichzeitigen Hydrolyse und Racemisierung des veresterten Isomeren besteht darin, dieses Isomere mit der konzentrierten wäßrigen Lösung einer Halogenwasserstoffsäure HX zu behandeln, wobei X dasselbe Halogenatom bedeutet wie in der 2-Halogenpropionsäure. Der Ester wird dazu in eine wäßrige Lösung der konzentrierten Halogenwasserstoffsäure HX gegeben, die entstandene Lösung bis zu einer Temperatur von 50 bis 100°C erhitzt und bei dieser Temperatur gehalten bis die Hydrolyse und Racemisierung vollständig ist. Mit diesen Verfahren erhält man ein hydrolysiertes, racemisches Gemisch der 2-Halogenpropionsäure.

Die Lipase-katalysierte Veresterung in einem organischen Reaktionsmedium ermöglicht eine neue, großtechnisch anwendbare Methode zur Auftrennung der optischen Isomeren von 2-Halogenpropionsäuren. Die aufgetrennten optischen Isomeren können

zu Synthesen von optisch reinen Verbindungen eingesetzt werden. Beispielsweise kann das S-Isomere der 2-Halogenpropionsäuren zur Synthese von optisch reinen R-(+)-Phenoxypropionsäuren, welche bedeutende Herbizide sind, eingesetzt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zu näherer Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe zu beschränken.

Erfindungsbeispiele

Beispiel 1: Auftrennung der 2-Chlorpropionsäure

4,34 g (0,04 Mol) 2-Chlorpropionsäure und 11,0 ml 1-Butanol (0,12 Mol) wurden in 400 ml Hexan gelöst und 2,0 g (5 mg/ml) Lipase von *Candida cylindracea* dazugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 30°C heftig geschüttelt. Der Umsetzungsgrad wurde mittels Gaschromatographie verfolgt.

Zur Isolierung des Esters wurde die Reaktion abgebrochen, als 42% der theoretischen Menge des Esters gebildet waren (nach 6 Stunden). Die Lösung wurde filtriert, das Filtrat viermal mit 0,5 M NaHCO_3 -Lösung und anschließend dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und anschließend in einem Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde bei 10 mm Hg destilliert. Bei 71–73°C wurden 2,4 g Butyl-R-(+)-2-Chlorpropionat erhalten (86,8% Ausbeute).

Der Ester war zu 98,7% rein (mittels Gaschromatographie bestimmt) und hatte eine spezifische optische Drehung von $(\alpha)_D + 7,48^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3).

Zur Isolierung der Säure wurde die Reaktion mit der gleichen Menge an Ausgangsmaterial durchgeführt und als 68% des Esters gebildet waren, abgebrochen (nach 14,5 Stunden).

Nach Filtration wurde das Filtrat viermal mit 0,5 M NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan gewaschen und anschließend mit 6 N HCl auf pH 1,5 gebracht und wieder mit Dichlormethan extrahiert (viermal). Die organischen Fraktionen wurden vereinigt, mit MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und verbleibende rohe Säure destilliert. (Sdp. 81–83°C bei 11 mm Hg). Als Ergebnis wurden 1,33 g S-(-)-2-Chlorpropionsäure (95,7% Ausbeute 98,3% Reinheit, mittels Gaschromatographie bestimmt) mit einer spezifischen optischen Drehung von $(\alpha)_D = -15,1^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3) erhalten. Nach Angaben der Literatur für 2-Chlorpropionsäure (W. Gaffield und W. G. Galea, Tetrahedron 27, 915 [1971]) entspricht dieser Wert einem Enantiomeren-Überschuß von 95%.

Beispiel 2: Auftrennung der 2-Brompropionsäure

Unter Verwendung des gleichen Verfahrens, wie es für die 2-Chlorpropionsäure im Beispiel 1 angewandt wurde, wurden für die 2-Brompropionsäure folgende Ergebnisse erhalten:

Ausgehend von 6,1 g (0,04 Mol) 2-Brompropionsäure, 11 ml (0,12 Mol) 1-Butanol und 2,0 g Lipase von *Candida cylindracea* in 400 ml Hexan wurde ein Umsetzungsgrad von 45% nach 6 Stunden erreicht. An diesem Punkt wurde die Reaktion abgebrochen und der Ester wie in Beispiel 1 isoliert.

Butyl-R-(+)-2-brompropionat: Sp 84–86°C bei 14 mm Hg
Ausbeute 3,31 g (88,2%)
97,4% Reinheit (G. C.)
 $(\alpha)_D = +18,4^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3)

Mit denselben Mengen an Ausgangsmaterial wurde eine weitere Reaktion gestartet und anschließend aufgearbeitet als die Esterbildung einen Wert von 78% nach 14,5 Stunden erreicht hatte (wie beschrieben bei der Isolierung der 2-Chlorpropionsäure).

S-(-)-2-Brompropionsäure: Sp 97–98°C bei 11 mm Hg
Ausbeute 1,29 g (96,1%)
98,7% Reinheit (G. C.)
 $(\alpha)_D = -26,4^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3)

In weiteren Beispielen konnte die Auftrennung in Toluol, Petrolether, Methylenchlorid, Chloroform und Ether erfolgreich durchgeführt werden.

Beispiel 3: Racemisierungs-Verfahren

Zur Rückführung des Butyl-R-(+)-2-Brompropionats, dem nichtgewünschten Isomer bei der Synthese von 2-Phenoxypropionsäuren, wurde der Ester gleichzeitig hydrolysiert und racemisiert:

1,0 g (4,78 mmol) Butyl-R-(+)-2-brompropionat wurde zu 5 ml HBr (48%) gegeben und die Lösung für 14 Stunden bei 90°C gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde als 2-Brompropionsäure identifiziert (96,5% Reinheit mittels G. C.) und zeigte keine optische Drehung. Durch diesen oben beschriebenen Vorgang wurde sowohl die Hydrolyse des R-Butylesters als auch die Racemisierung der gebildeten Säure bewirkt. Die Ausbeute an racemischer Säure betrug 0,68 g (93%).

Beispiel 4:

Es wurden 43,8 g 4-Chlor-2-methylphenol (0,307 Mol) in 20 ml Wasser, welches 12,3 g Natronlauge (0,308 Mol) enthält, unter Rühren bei Raumtemperatur aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 90°C eine Lösung von 33,3 g S-(-)-Chlorpropionsäure (0,307 Mol) mit einem Drehwert von $(\alpha)_D = -16,1^\circ$ ($C = 1$, CHCl_3) und 12,3 g Natronlauge (0,308 Mol) in 15 ml Wasser während 1 Stunde zugetropft und danach die Heizung abgeschaltet.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit verdünnter Schwefelsäure auf pH 7 gestellt und die Lösung 4mal mit je 80 ml Xylol extrahiert.

Danach wurde wiederum mit verdünnter Schwefelsäure der pH-Wert auf 2–3 gebracht und die zum Teil als Öl ausgefallene Säure mit jeweils 80 ml Xylol 4mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand verblieb die gewünschte Säure.

Ausbeute: 56,3 g (85,4% d. Th.) R-(+)-2-(4-Chlor-2-methylphenoxy)-propionsäure
 $(\alpha)_D^{20} = +12,0^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

Beispiel 5

Es wurden 43,8 g 4-Chlor-2-methylphenol (0,307 Mol) in 20 ml Wasser, welches 12,3 g Natronlauge (0,308 Mol) enthält, unter Rühren bei Raumtemperatur aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 90°C eine Lösung von 47,0 g S-(–)-Brompropionsäure (0,307 Mol) mit einem Drehwert von $(\alpha)_D^{20} = -27,8^\circ$ (C = 1, CHCl_3) und 12,3 g Natronlauge (0,308 Mol) in 15 ml Wasser während 1 Stunde zugetropft und danach die Heizung abgeschaltet.

Die Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 4 beschrieben.

Ausbeute: 59,6 g (90,4% d. Th.) R-(+)-2-(4-Chlor-2-methylphenoxy)-propionsäure
 $(\alpha)_D^{20} = +12,7^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

Beispiel 6

Es wurden 27,5 g R-(+)-2-(4-Chlor-2-methylphenoxy)-propionsäure (0,128 Mol mit einem Drehwert von $(\alpha)_D^{20} = +12,0^\circ$ (C = 1, CHCl_3) und 5,0 ml konz. Schwefelsäure in 150 ml Methanol (118,7 g; 3,7 Mol) gelöst und 4 Stunden bei Rückflußtemperatur gehalten. Danach wurde Methanol abdestilliert und der Rückstand in 80 ml Ether aufgenommen. Die Etherphase wurde mit folgenden Lösungen (je 100 ml) behandelt:

- 1) ges. NaCl-Lösung
- 2) ges. Natriumbikarbonat-Lösung
- 3) ges. NaCl-Lösung
- 4) 1 M-Natronlauge
- 5) ges. NaCl-Lösung

Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb das gewünschte Produkt als bräunlicher Sirup.

Ausbeute: 24,0 g (82,0% d. Th.) R-(+)-2-(4-Chlor-2-methylphenoxy)-propionsäuremethylester
 $(\alpha)_D^{23} = +29,7^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

Beispiel 7: Isolierung der S-(–)-2-Chlorpropionsäure

In 1000 ml Hexan wurden 10,85 g rac-2-Chlorpropionsäure (0,1 Mol) und 47,2 ml 1-Octanol (0,3 Mol) gelöst. Unter heftigem Rühren wurden 4,0 g Lipase *Candida cylindracea* dazugegeben. Der Verlauf der Veresterung wurde gaschromatographisch verfolgt. Nach 6 Stunden wurden 63% des Gesamtumsatzes erreicht und die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms gestoppt. Das Filtrat wurde mit ges. Natriumbikarbonat-Lösung behandelt (3mal je 100 ml), die gesammelten wäßrigen Phasen unter Kühlung mit verd. Schwefelsäure bis zu einem pH-Wert von 1 angesäuert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 3,80 g (94,6% d. Th.) S-(–)-2-Chlorpropionsäure
 $(\alpha)_D^{20} = -13,4^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

Beispiel 8: Isolierung der S-(–)-2-Brompropionsäure

In 1000 ml Hexan wurden 45,9 g rac-2-Brompropionsäure (0,3 Mol) und 142 ml 1-Octanol (0,9 Mol) gelöst. Es wurden 4,0 g Lipase *Candida cylindracea* unter heftigem Rühren dazugegeben. Nach 4 Stunden zeigte die gaschromatographische Analyse einen Umsetzungsgrad von 61%. Es wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms gestoppt und wie bereits in Beispiel 7 angeführt aufgearbeitet.

Ausbeute: 17,1 g (95,5% d. Th.) S-(–)-2-Brompropionsäure
 $(\alpha)_D^{20} = -27,3^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

Beispiel 9

In 70 ml Wasser wurden 10,3 g Natronlauge (0,258 Mol) gelöst und dazu 42,0 g R-(+)-Butyl-2-brompropionat (0,201 Mol), $(\alpha)_D^{20} = +16,7^\circ$ (C = 1, CHCl_3), unter heftigem Rühren getropft. Durch leichte Erwärmung wurde die Reaktion in Gang gesetzt (maximale Temp. 47°C) und nach dem Abklingen der Reaktion 10 Min. nachgerührt.

Bei der Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zuerst 4mal mit je 80 ml Hexan extrahiert, anschließend mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert (pH 1–2) und 4mal mit je 80 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 24,2 g (78,7% d. Th.) R-(+)-2-Brompropionsäure
 $(\alpha)_D^{20} = -26,3^\circ$ (C = 1, CHCl_3)

RACEMISIERUNG UND HYDROLYSE

