

University of Groningen

Chiral α -substituted α -hydroxy acids

Moorlag, Hendrik

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Moorlag, H. (1991). *Chiral α -substituted α -hydroxy acids: (stereoselective) synthesis using transition metal and enzyme catalysis*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

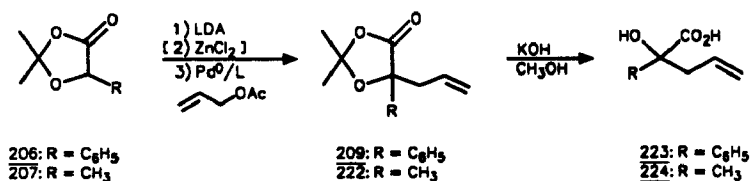
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Dit proefschrift handelt over nieuwe syntheseroutes voor enantiomeer zuivere α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren. Deze verbindingen zijn belangrijke synthetische intermediaren in de stereoselectieve synthese. Tot dusver zijn optisch actieve α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren gesynthetiseerd gebruik makend van tamelijk bewerkelijke syntheses. De toegang tot deze verbindingen in enantiomeer zuivere vorm is beperkt aangezien een algemene stereoselectieve route niet beschikbaar is. Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is om een algemene katalytische stereoselectieve synthese van α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren te ontwikkelen. Dit kan verder onderzoek naar de synthetische mogelijkheden van deze chirale bouwstenen mogelijk maken.

Hoofdstuk I geeft een korte inleiding op stereoselectieve synthese in het algemeen. Een literatuur overzicht over wat er recent bereikt is op het gebied van de synthese van chirale α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren maakt duidelijk dat deze syntheses veelal afhankelijk zijn van het gebruik van chirale hulpstoffen (in stoichiometrische hoeveelheden) en dat de gevonden stereoselectiviteit in veel gevallen slechts matig is.

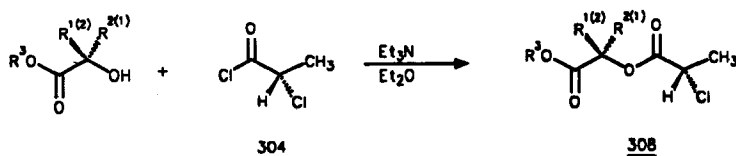
Alkylering van ongesubstitueerde α -hydroxyzuren zou een zeer directe synthese van α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren opleveren. In hoofdstuk II wordt ingegaan op een palladium gekatalyzeerde allylische alkylering van ongesubstitueerde α -hydroxyzuren, beschermd als 1,3-dioxolan-4-onen. De enolaten van de dioxolanonen **206** en **207** gaven na reactie met allyl acetaat in aanwezigheid van een katalytische (1 mol%) hoeveelheid palladium katalysator, de geallyleerde dioxolanonen **209** en **222** die gehydrolyseerd konden worden tot de overeenkomstige α -allyl α -hydroxyzuren **223** en **224**.



Een reeks van gesubstitueerde allylische acetaten kon met het enolaat van **206** gekoppeld worden gebruik makend van deze katalytische reactie. De regioselectiviteit in deze allyleringsreacties was uitstekend.

Een groot aantal pogingen werd ondernomen om enantioselectiviteit in de allyleringsstap te verkrijgen door chirale liganden op de palladium katalysator te plaatsen. Het gebruik van het zink enolaat van **206** leidde tot verbetering van de enantioselectiviteit hoewel deze nog steeds matig was. Een e.e. van ongeveer 30% was het best verkregen resultaat. (2*S*,3*S*)-(-)-Bis(difenylfosfino)butaan ((*S,S*)-chiraphos) bleek, onder de vele die getest werden, het beste optisch actieve ligand te zijn.

Aangezien er geen directe methoden beschikbaar waren voor de bepaling van de enantiomere overmaat van chirale α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren, wordt een nieuw chiraal derivatiseringsreagens om met behulp van ^1H NMR spectroscopie de e.e. van deze verbindingen vast te stellen, voorgesteld in hoofdstuk III. (*S*)-2-Chloropropanoyl chloride (**304**), gemakkelijk toegankelijk vanuit L-alanine, wordt gekoppeld met α -gesubstitueerde α -hydroxy zuren (of esters) tot O-geacyleerde producten **308**, waarvan de methyl groep gebruikt kan worden als een handvat om de enantiomere samenstelling van de originele α -hydroxy verbinding vast te stellen.



Een route naar optisch actieve α -gesubstitueerde α -hydroxyzuren, waarbij een enzym, varkensleveresterase (PLE), toegepast wordt als een chirale katalysator voor de hydrolyse van racemische α -gesubstitueerde α -hydroxy esters, wordt in hoofdstuk IV beschreven. Hoewel lange tijd werd aangenomen dat sterisch gehinderde esters met een quaternair stereogeen koolstofcentrum moeilijk enzymatisch te hydrolyseren zijn, kon worden aangetoond dat PLE veel gesubstitueerde amandelzuur esters en melkzuur esters kan accepteren en hydrolyseren. Zeer hoge enantioselectiviteit van PLE werd waargenomen in de hydrolyse van α -allyl amandelzuur ethylester (**414a**) en α -methallyl amandelzuur ethylester (**414b**).

