

University of Groningen

## Chiral $\alpha$ -substituted $\alpha$ -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  $\alpha$ -substituted  $\alpha$ -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).

**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.

# CHIRAL $\alpha$ -SUBSTITUTED $\alpha$ -HYDROXY ACIDS

(stereoselective) synthesis using  
transition metal and enzyme catalysis

**RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN**

**CHIRAL  $\alpha$ -SUBSTITUTED  $\alpha$ -HYDROXY ACIDS**

**(STEREOSELECTIVE) SYNTHESIS USING  
TRANSITION METAL AND ENZYME CATALYSIS**

**PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van het doctoraat in de Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen

op gezag van de

Rector Magnificus Dr. S.K. Kuipers

in het openbaar te verdedigen op vrijdag 15 november 1991

des namiddags te 2.45 uur precies

door

**HENDRIK MOORLAG**

geboren op 21 december 1962

te Onstwedde

1991

**DRUKKERIJ VAN DENDEREN B.V.**

**GRONINGEN**

**Promotor: Prof. Dr. R.M. Kellogg**

**This investigation was supported by DSM Research, Geleen.**

## VOORWOORD

Met het voltooien van dit proefschrift komt een eind aan een tienjarige academische opleiding. De laatste vier jaren hiervan, waarin het onderzoek beschreven in dit proefschrift is uitgevoerd, behoren zeker tot de periode waarop ik met veel genoegen terugkijk. Niet in de laatste plaats vanwege de plezierige samenwerking met een groot aantal personen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit werk. Een aantal van hen wil ik hiervoor met name bedanken.

Mijn promotor, prof. dr. R.M. Kellogg, bedank ik voor zijn leerzame begeleiding van het onderzoek, voor de ruimte die ik heb gekregen het onderzoek vorm te geven en voor zijn zorgvuldig en kritisch doornemen van het manuscript.

De leden van de promotiecommissie, prof. dr. B.L. Feringa, prof. dr. J.B.F.N. Engberts en prof. dr. A.M. van Leusen, ben ik erkentelijk voor hun snelle en kritische beoordeling van het manuscript.

Veel dank ben ik verschuldigd aan een aantal medewerkers van de bio-organische groep van DSM research: Johan Kamphuis, Bernard Kaptein, Marcel Kloosterman, Hans Schoemaker en Hans de Vries. Naast de vele uren werkoverleg waarin waardevolle ideeën aangaande het onderzoek zijn opgedaan, heeft ook de bereidheid een gedeelte van hun expertise op het gebied van enzymkatalyse over te dragen in belangrijke mate bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. De open sfeer die er heerste in deze samenwerking tussen industrie en universiteit heb ik zeer gewaardeerd.

De samenwerking met Wim Kruizinga vormde de basis voor het onderzoek beschreven in hoofdstuk III van dit proefschrift. Hiervoor en voor het "even tussendoor opnemen van de spectra" wil ik hem bedanken.

Koos Bultje en Willem Kuil bedank ik voor het maken van de tekeningen, Bernard Kaptein voor het zetten van de puntjes op de i in het manuscript en alle medewerkers van Organische Chemie voor de prettige werksfeer op het lab.

Mijn ouders ben ik erkentelijk voor de ruimte die ze mij hebben gegeven om verder te gaan studeren en voor hun belangstelling gedurende de studie.

Tenslotte, maar in het bijzonder, wil ik Monique bedanken voor haar "er zijn" in de afgelopen jaren.

*J. Lenk*

# CONTENTS

## CHAPTER I INTRODUCTION

1.1	Chirality	1
1.2	Routes to enantiomerically pure compounds	2
1.3	$\alpha$ -Hydroxy acids	4
1.4	Objective of this thesis and survey of its contents	9
1.5	References	9

## CHAPTER II PALLADIUM CATALYZED ALLYLIC ALKYLATION OF $\alpha$ -HYDROXY ACIDS

2.1	Introduction	13
2.2	Palladium catalyzed allylic alkylation	13
2.2.1	Nucleophilic attack on $\pi$ -allyl complexes	13
2.2.2	Stereochemistry and mechanism	15
2.3	Strategy for the alkylation of unsubstituted $\alpha$ -hydroxy acids	17
2.4	$\alpha$ -Allylation of dioxolanones using allylic alkylation	18
2.4.1	Synthesis of the dioxolanones	18
2.4.2	Allylic alkylation of dioxolanone <b>206</b>	19
2.4.3	Allylic alkylation of dioxolanone <b>207</b>	23
2.4.4	Hydrolysis of allylated dioxolanones <b>209</b> and <b>222</b>	25
2.5	Stereoselective allylic alkylation	26
2.5.1	Introduction	26
2.5.2	The standard reaction	29
2.6	Influence of the reaction conditions on the standard reaction	30
2.6.1	The chiral ligands	30
2.6.2	Synthesis of some ligands with a 'remote' functional group	32
2.6.3	Influence of $ZnCl_2$ on stereoselectivity	33
2.6.4	Chiraphos as a 'chiral pocket'	35
2.6.5	Influence of the temperature	38

2.6.6	Influence of the acetal group	39
2.7	Determination of the enantiomeric excess	40
2.8	Concluding remarks	41
2.9	Experimental section	41
2.10	References	52

**CHAPTER III      A NEW <sup>1</sup>H NMR METHOD FOR DETERMINATION  
OF THE ENANTIOMERIC EXCESS OF  
 $\alpha$ -SUBSTITUTED  $\alpha$ -HYDROXY ACIDS**

3.1	Introduction	55
3.2	Establishing the enantiomeric excess by formation of diastereomeric compounds	56
3.3	Chiral derivatizing reagents for the determination of the enantiomeric excess of chiral carboxylic acids	58
3.4	(S)-2-Chloropropanoyl chloride as chiral derivatizing reagent	59
	3.4.1 Synthesis and coupling of the reagent	59
	3.4.2 Enantiomeric excess determination of the acylated $\alpha$ -hydroxy compounds	60
3.5	Concluding remarks	63
3.6	Experimental section	63
3.7	References	64

**CHAPTER IV      PIG LIVER ESTERASE CATALYZED HYDROLYSES  
OF  $\alpha$ -SUBSTITUTED  $\alpha$ -HYDROXY ESTERS**

4.1	Introduction	65
4.2	Pig liver esterase in stereoselective synthesis	67
4.3	Enzymatic kinetic resolution	69
4.4	PLE catalyzed hydrolyses of $\alpha$ -substituted $\alpha$ -hydroxy esters	72
	4.4.1 Enzymes in the synthesis of hydroxy acids	72

4.4.2	Synthesis of the substrates: $\alpha$ -substituted $\alpha$ -hydroxy esters . . .	73
4.4.3	Enzymatic hydrolysis of the substituted $\alpha$ -hydroxy esters . . . . .	75
4.4.4	Results of the PLE catalyzed hydrolyses of substituted mandelates . . . . .	76
4.4.5	Results of the PLE catalyzed hydrolyses of substituted lactates . . . . .	81
4.4.6	Determination of enantiomeric excesses and absolute configurations . . . . .	81
4.5	Concluding remarks . . . . .	84
4.6	Experimental section . . . . .	85
4.7	References . . . . .	102

**CHAPTER V            RATIONALIZATION OF PLE STEREOSELECTIVITY  
                                 USING AN ACTIVE SITE MODEL**

5.1	Introduction . . . . .	105
5.2	Pig liver esterase: the enzyme . . . . .	106
5.3	The Jones' model for the active site of PLE . . . . .	108
5.4	Rationalization of PLE catalyzed hydrolysis of $\alpha$ -substituted $\alpha$ -hydroxy esters using an active site model . . . . .	111
5.5	Concluding remarks . . . . .	115
5.6	References . . . . .	116

<b>SUMMARY</b> . . . . .	<b>119</b>
--------------------------	------------

<b>SAMENVATTING</b> . . . . .	<b>122</b>
-------------------------------	------------