



Doctoral Thesis

Chirale Synthesebausteine durch enantioselektive Reduktion mit mesophilen und thermophilen Mikroorganismen

Author(s):

Giovannini, Fabio

Publication Date:

1986

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000363237> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 8004

CHIRALE SYNTHESBAUSTEINE DURCH ENANTIOSELEKTIVE REDUKTION
MIT MESOPHILEN UND THERMOPHILEN MIKROORGANISMEN

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

FABIO GIOVANNINI

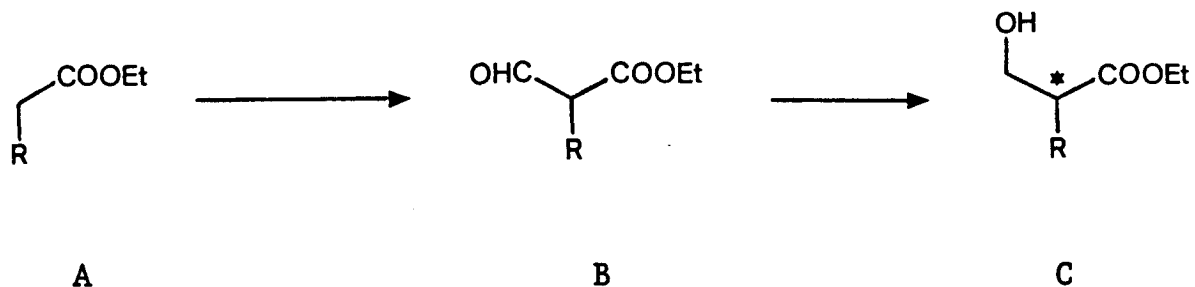
Dipl. Chem. Universität Zürich
geboren am 10. Juli 1957
von Rivera (TI)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. V. Prelog, Korreferent

1986

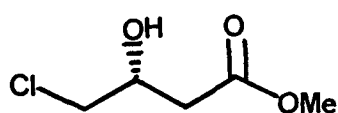
E) ZUSAMMENFASSUNG

α -Substituierte 3-Hydroxypropionsäure-Derivate sind wichtige chirale Synthesebausteine, weil durch "Vertauschen" der beiden funktionalisierten C-Atome beide Enantiomere des Bausteins erhältlich sind. Chirale nicht-racemische Verbindungen des Typs C konnten durch eine zweistufige enantioselektive Hydroxymethylierung von Carbonsäureestern (erstens Formylierung, dann Hefe-Reduktion des entstandenen α -Formylesters) erhalten werden. Die mikrobiologische Reaktion wurde in Zusammenarbeit mit H.G.W. Leuenberger und P. Matzinger (Hoffmann-La Roche, Basel) durch "screening" optimiert und in sämtlichen untersuchten Fällen konnte ein Mikroorganismus gefunden werden, der eine höhere Enantioselektivität als 95% aufwies.

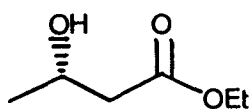


Mit Hilfe von, in der Synthese von mehrfach funktionalisierten Molekülen zum ersten Mal verwendeten, thermophilen anaeroben Bakterien (+72°) wurden in den meisten Fällen aus denselben Vorläufern Bausteine mit umgekehrter absoluter Konfiguration erhalten als mit Bäckerhefe. Unter anderem konnte (S)-4-Chlor-3-hydroxybuttersäuremethylester (D), ein direkter Vorläufer von L-Carnitin, erhalten werden. Damit die Reaktionen mit Zellen von *Thermoanaerobium brockii* nicht nur im Bioreaktor, sondern auch mit einer konventionellen Laborausrüstung durchführbar sind, wurde eine Methode entwickelt, in der die Zellen wie ein luftempfindliches metallorganisches Reagens behandelt werden.

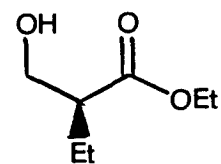
Die Reaktivität der Bäckerhefe unter einfachen Bedingungen, bei denen die Hefe keine Biomasse produziert, wurde untersucht. Die stereochemische Kontrolle der Hefe-Reduktion durch Aenderung der Reaktionsbedingungen ist bewiesen worden und Vorschriften für die Herstellung im präparativen Massstab von (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester (E) und (S)-2-Hydroxymethylbuttersäureethylester (F) mit Enantiomerenüberschuss > 90% wurden ausgearbeitet.



D



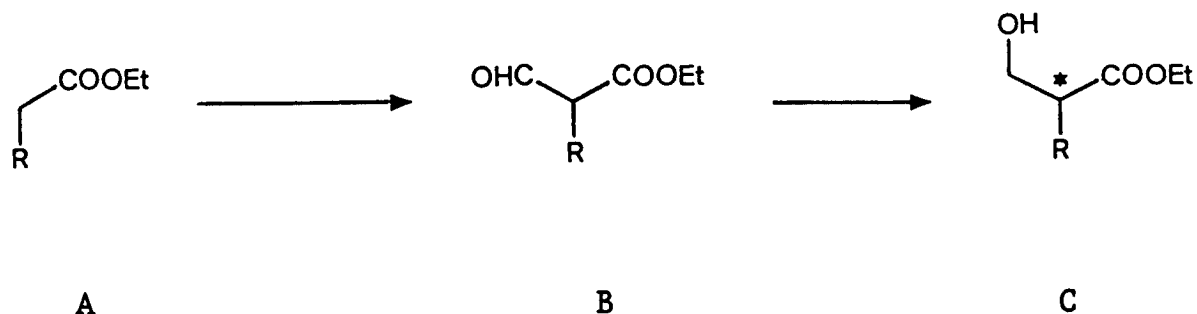
E



F

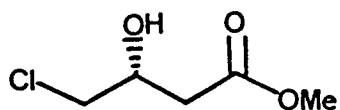
F) SUMMARY

Derivatives of α -substituted 3-hydroxypropanoic acid are useful chiral building blocks. This is due to the fact that "interchange" of the functionalized C atoms provides access to either antipode. Chiral non racemic molecules of type C were obtained by a two-step hydroxymethylation of the corresponding ester (first formylation, then yeast reduction of the α -formyl ester). The microbiological step has been improved in collaboration with H.G.W. Leuenberger and P. Matzinger (Hoffmann-La Roche, Basle) as result of a screening of 108 microorganisms. In all cases the reaction could be carried out with an enantioselectivity > 95%.

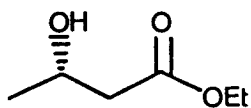


For the first time, thermophilic and anaerobic bacteria (+72°C) were employed in the synthesis of polyfunctionalized molecules. From the same precursors we obtained mostly building blocks with opposite absolute configuration, as compared with the products from a yeast reduction. Amongst others, methyl (S)-4-chloro-3-hydroxybutanoate (D), a precursor of L-carnitine, was prepared. To allow reactions with *Thermoanaerobium brockii* cells to be performed without bioreactors, a procedure was developed to handle cells just as an air-sensitive organometallic reagent.

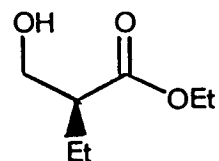
Further, the reduction of a variety of carbonyl compounds using baker's yeast in the absence of essential elements (so that the yeast does not produce biomass) was investigated. The stereochemical control of yeast reductions through variation of the reaction conditions has been demonstrated. As a result of these studies, two procedures for the gram scale preparation of ethyl (S)-3-hydroxybutanoate (E) and ethyl (S)-2-hydroxymethyl-butanoate (F) with ee > 90% were developed.



D



E



F