



Doctoral Thesis

Biologisch-chemische Herstellung neuer enantiomerenreiner Alkohole sowie Untersuchung der S-N'-Reaktion von Nitrocyclohexenen

Author(s):

Eberle, Martin

Publication Date:

1987

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000413651> →

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](#).

13. Nov. 1987

Diss. ETH Nr. 8394

Biologisch-chemische Herstellung neuer enantiomerenreiner Alkohole sowie Untersuchung der S_N1 -Reaktion von Nitrocyclohexenen

Abhandlung

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

MARTIN EBERLE

Dipl. Chem. Universität Basel
geboren am 2. November 1957
von Häggenschwil (Kt. St. Gallen)

ZH, 5.10.87.

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. D. Seebach, Referent
Prof. Dr. St. A. Benner, Korreferent



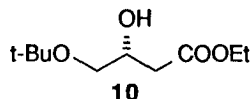
Zürich 1987

ADAG Administration & Druck AG

IV. ZUSAMMENFASSUNG

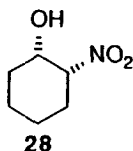
Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen, 1. der biologisch-chemischen Herstellung von neuen, synthetisch nützlichen, enantiomerenreinen Alkoholen und 2. dem Zugang zu enantiomerenreinen Nitroallylalkohol-Derivaten, sowie der Untersuchung der Reaktivität dieser Verbindungen.

In einem ersten Teil wird die präparative Herstellung von (R)-4-t-Butoxy-3-hydroxybuttersäureethylester (**10**) durch Bäckerhefereduktion beschrieben.



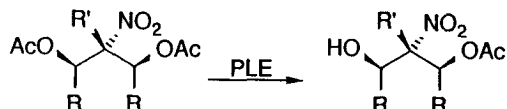
Da die t-Butoxy-Gruppe leicht säurekatalysiert gespalten werden kann, ist mit dieser Verbindung die Herstellung von Bausteinen möglich, die aus der unnatürlichen Aepfelsäure nur schwer herstellbar sind. So ist zum Beispiel ausgehend von **10** (R)-3-Hydroxytetrahydrofuranon (**14**) in einem Schritt zugänglich.

Auch α -Nitroketone können mit Bäckerhefe stereoselektiv reduziert werden. Aus α -Nitrocyclohexanon wurde reines (1S,2R)-2-Nitrocyclohexanol (**28**) erhalten.

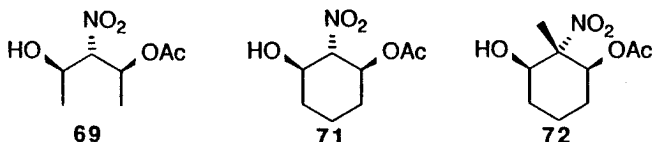


Die Ausbeuten sind allerdings gering, da α -Nitroketone unter den Reaktionsbedingungen leicht hydrolytisch gespalten werden.

Die Hydrolyse von offenkettigen und cyclischen meso-Nitrodioldiacetaten durch Schweineleberesterase (PLE) liefert in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen die entsprechenden Nitrodiolmonoacetate.

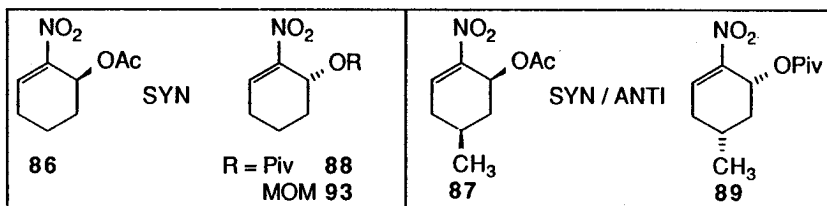


Die Selektivität der Reaktion scheint dabei praktisch unabhängig von der Reinheit der verwendeten PLE zu sein. Die absolute Konfiguration wurde im Falle der Verbindungen **69,71** und **72** durch Röntgenstrukturanalyse der entsprechenden Camphansäureester (**79-81**) bestimmt.



Im zweiten Teil der Arbeit werden Reaktionen von 3-Acyloxy- und 3-Alkoxy-2-nitrocyclohexenen (**86-89,93**) und deren stereochemischer Verlauf untersucht. Die Olefine sind aus den oben beschriebenen Nitrodiolmonoacetaten erstmals enantiomerenrein zugänglich.

Nucleophile Additionen an die Olefine **86,88** und **93** erfolgen bevorzugt syn, jene an die methylsubstituierten Verbindungen **87** und **89** syn und/oder anti zur Abgangsgruppe.



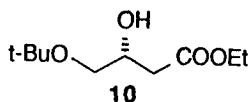
Die Reaktivität dieser Verbindungen ist sehr viel höher als die von 2-Nitrocyclohexen.

Die beobachtete Reaktivität und Stereoselektivität werden möglichst allgemein diskutiert. Die Resultate liefern wertvolle Erkenntnisse über die Reaktivität von Nitroolefinen (*Michael*- oder konjugierte Addition) sowie über den stereochemischen Verlauf von nucleophilen Substitutionen unter Allylverschiebung (S_N1 -Reaktionen).

V. SUMMARY

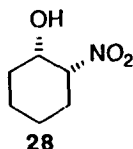
The presented work is composed of two parts, the first deals with the biological-chemical preparation of new synthetically useful, enantiomerically pure alcohols and the second one presents the access to enantiomerically pure nitroallyl alcohol derivatives as well as the investigation of the reactivity of these compounds.

In the first part the preparation of (R)-4-t-butoxy-3-hydroxy-butyric acid ethyl ester (**10**) by baker's yeast is described.



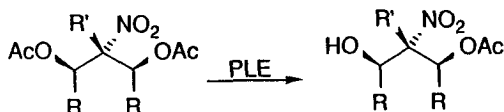
Since the t-butoxy group is readily cleaved by acid catalysis, the preparation of compounds that are difficult to prepare from unnatural malic acid is possible. Thus, starting from **10**, (R)-3-hydroxytetrahydrofuranone (**14**) is available in one step.

Also, α -nitroketones are stereoselectively reduced by baker's yeast. Starting from α -nitrocyclohexanone pure (1S,2R)-2-nitrocyclohexanol (**28**) is obtained.

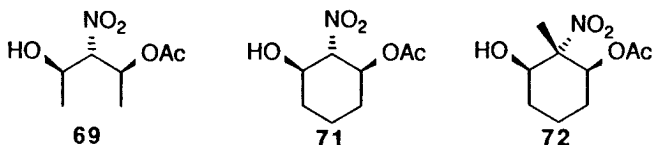


The yields are low however, because nitroketones are easily cleaved by water under the reaction conditions.

The hydrolysis of open-chain and cyclic meso-nitrodioldiacetates by pig liver esterase (PLE) gives in good yields and with high enantiomeric excess the corresponding nitrodiolmonoacetates.

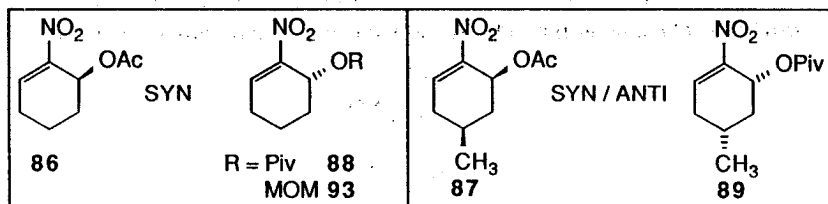


The selectivity of the reaction seems to be nearly independent of the purity of the PLE used. The absolute configuration has been determined in the case of compounds **69**, **71** and **72** by x-ray analysis of the corresponding camphanic esters (**79-81**).



In the second part of this work, the reactions of 3-acyloxy- and 3-alkoxy-2-nitro-cyclohexenes (**86-89,93**) and their stereochemical course are investigated. The olefins are available starting from the nitrodiolmonoacetates described above for the first time in enantiomerically pure form.

Nucleophilic additions to the olefins **86,88** and **93** occur preferentially syn to the leaving group. In the case of the methyl substituted compounds **87** and **89** addition occurs syn and/or anti, depending on the nucleophile.



The reactivity of these compounds is much higher than that of 2-nitro-cyclohexene.

A rationalization of the observed reactivity and stereoselectivity is presented. These results give a valuable comprehension of the reactivity of nitroolefins (*Michael*- or conjugate addition) as well as of the stereochemical course of nucleophilic substitutions with allylic rearrangement (S_N1' -reaction).