

Diss. ETH No. 18046

Catalytic Asymmetric Formation of β -Lactones

A dissertation submitted to the

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ETH ZÜRICH**

for the degree of
Doctor of Sciences

Presented by
Thomas Kull

Dipl. Chem. ETH
Born March 3, 1972
Citizen of Niederlenz (AG)

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. René Peters, examiner
Prof. Dr. Hans-Jürg Borschberg, co-examiner

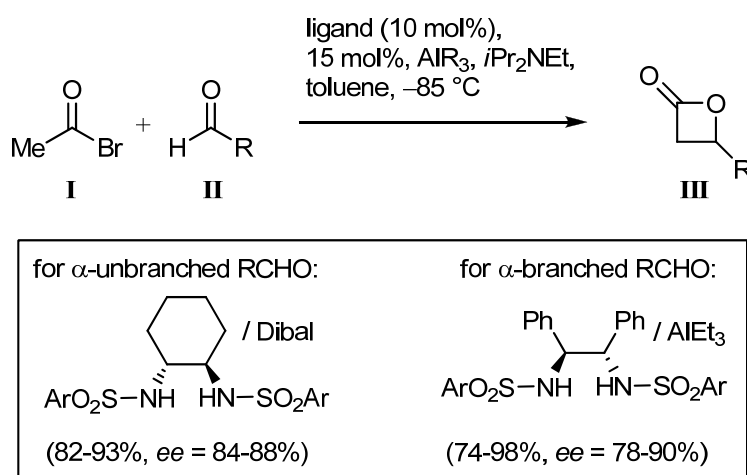
Zürich, 2008

1 Abstract

Part A: Lewis Acid Catalysis

The demand for the development of practical catalytic routes to optically active β -lactones is still high due to the advanced utility of the title compounds in organic synthesis. β -Lactones undergo, e.g., readily nucleophilic ring-opening reactions as a result of their intrinsic ring strain and thus behave as activated aldol equivalents.

In Part A of this work the development of an efficient and practical aluminum-bissulfonamide catalyzed enantioselective formation of monosubstituted β -lactones **III** by [2+2] cycloaddition of ketene (generated *in situ* from acetyl bromide **I** by dehydrobromination) with various α -unbranched and -branched aliphatic aldehydes **II** is described (Scheme 1). Compared to alternative *Lewis* acid catalyzed methods this system offers the advantage of operational simplicity. The ligand synthesis requires just a single sulfonylation step from commercially available enantiomerically pure diamines. The products are formed in high to excellent yield with *ee* values typically ranging from 78 to 90% using 10 mol% of the bissulfonamide ligand. The key finding of this work is a remarkable rate acceleration by using an Al / ligand ratio of 1.5:1, which can be explained by *Lewis* acid activation of the *Lewis* acid catalyst, e.g., by coordination of the sulfonyl groups in the Al-sulfonamide complex to an achiral Al-source.

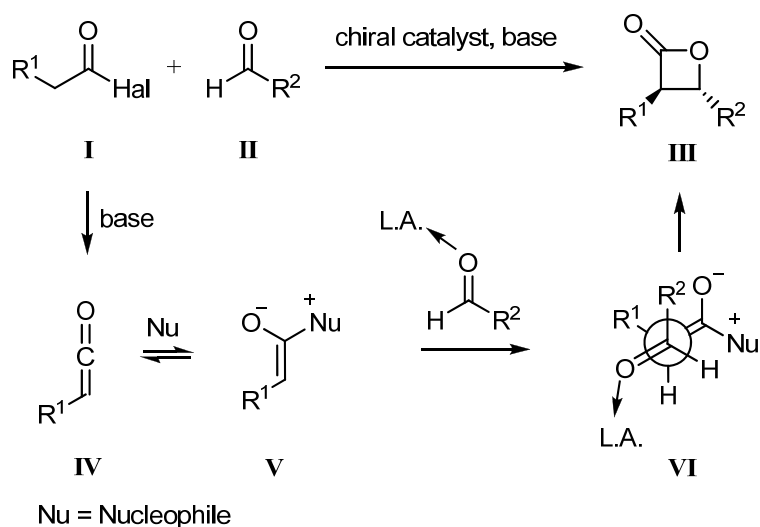


Scheme 1

Part B: Dual Activation Catalysis

β -Lactones are not only very useful building blocks, but also represent a structural motif in a number of important natural and synthetic bioactive products such as the *anti*-obesity drug tetrahydrolipstatin (Xenical[®], *F. Hoffmann La-Roche*). The majority of these bioactive compounds have a *trans*-configuration about the heterocyclic system. Unfortunately, almost all of the known catalytic asymmetric [2+2] cycloadditions provide preferentially the *cis* isomers.

The aim of Part B of this work was to develop the first *trans*-selective catalytic asymmetric [2+2] cyclocondensation of acyl halides **I** and aliphatic aldehydes **II**. As no such system has been presented before using classical strategies, a novel concept within the context of dual-activation catalysis is introduced, the contact ion pair directed *Lewis* acid catalysis, and applied to the formation of *trans*-configured β -lactones. The development of this concept was based upon the idea to make use of enolate **V** rather than ketene **IV** as reactive intermediate (Scheme 2).



Scheme 2. Concept for the formation of *trans*-configured β -lactones.

The enolate nucleophilically attacks the aldehyde activated by a chiral *Lewis* acid possessing only one available coordination site *via* an open transition state which adopts a staggered conformation around the generated C-C-bond, thus explaining the observed *trans* selectivity. The unstable anionic nucleophile is presumably generated by the catalyst's pyridinium bromide counterion, and stabilized and directed by the formation of a contact ion pair (CIP) (Figure 1).

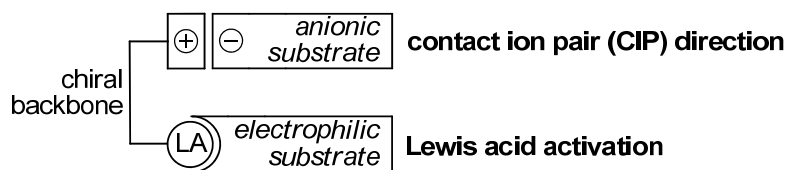
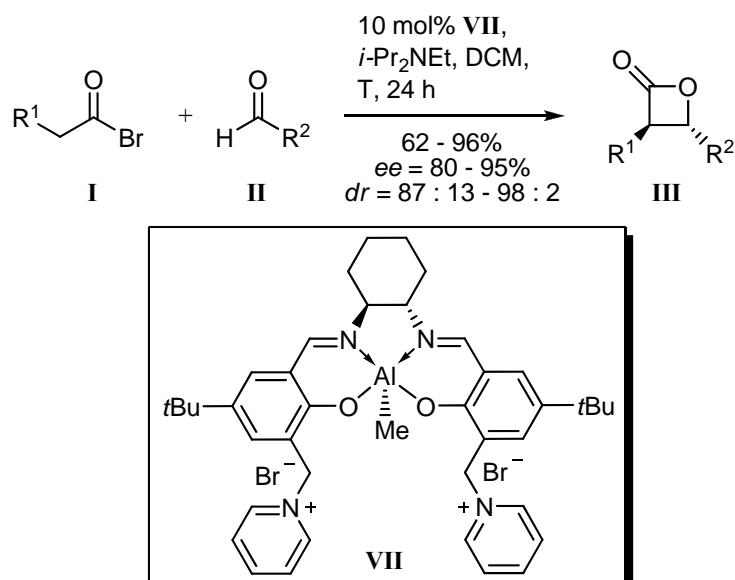


Figure 1. The concept of CIP directed *Lewis* acid catalysis.

The reaction generally provided high *trans* selectivities with aliphatic aldehydes (Scheme 3). The enantioselectivity did not significantly depend on the aldehyde, and almost identical results were obtained with sterically demanding and undemanding aldehydes **II**. High enantioselectivities have previously never been reported for small aliphatic aldehydes such as propanal using alternative catalytic asymmetric cycloadditions with acyl halides or ketenes.



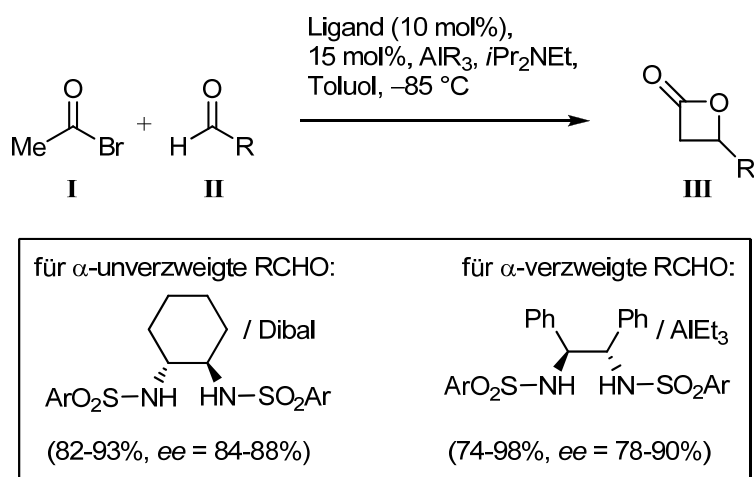
Scheme 3

2 Zusammenfassung

Teil A: Lewis-Säure Katalyse

Auf Grund der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von β -Lactonen ist die Nachfrage nach effizienten, katalytischen Routen für die Herstellung von optisch aktiven β -Lactonen sehr hoch. Wegen ihrer hohen Ringspannung können β -Lactone leicht mit Nukleophilen geöffnet werden und verhalten sich somit wie aktivierte Aldol-Äquivalente.

In Teil A dieser Arbeit wird die Entwicklung eines effizienten und praktischen Aluminium-Bissulfonamid-Katalysators für die katalytische, enantioselective Bildung monosubstituierter β -Lactone **III** über eine [2+2]-Cycloaddition von Keten (mittels Dehydrobrominierung aus Acetylbromid **I** *in situ* gebildet) und verschiedenen α -unverzweigten und -verzweigten Aldehyden **II** beschrieben (Schema 4). Dieses System ist im Vergleich zu alternativen *Lewis*säure katalysierten Methoden operationell sehr einfach. Die Liganden-Synthese erfolgt ausgehend von kommerziell erhältlichem Diamin in einem einzigen Sulfonylierungsschritt und die Produkte können mit guten bis sehr guten Ausbeuten und *ee*-Werten in einem Bereich von 78 bis 90% mit 10 mol% des Bissulfonamid-Liganden hergestellt werden. Die wichtigste Entdeckung in dieser Arbeit ist eine erstaunliche Beschleunigung der Reaktion durch Verwendung eines Verhältnisses von Al / Ligand von 1.5:1. Dies kann durch eine *Lewis*säure-Aktivierung des *Lewis*säure-Katalysators erklärt werden, wobei zum Beispiel die Sulfonylgruppen des Al-Sulfonamid-Komplexes an eine achirale *Lewis*säure koordinieren.

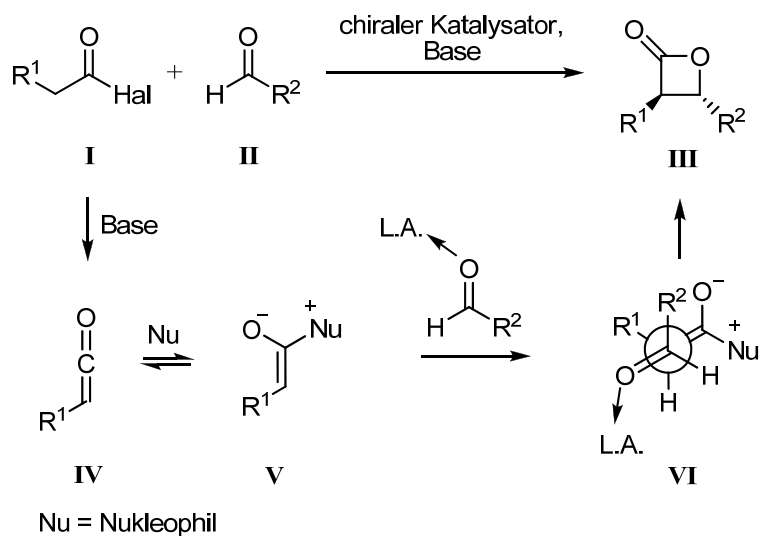


Schema 4

Teil B: Bifunktionelle Katalyse

β -Lactone sind nicht nur sehr nützliche Ausgangsmaterialien, sondern repräsentieren auch ein strukturelles Motiv in einer Vielzahl wichtiger natürlicher und synthetischer, bioaktiver Produkte wie etwa Tetrahydrolipstatin, welches von *F. Hoffmann La-Roche* als Mittel gegen Übergewicht unter dem Namen Xenical[®] vertrieben wird. Die meisten dieser bioaktiven Verbindungen weisen eine *trans*-Konfiguration für den heterocyclischen Ring auf. Leider führen fast alle katalytischen, asymmetrischen [2+2]-Cyloadditionen zu den *cis*-konfigurierten Isomeren.

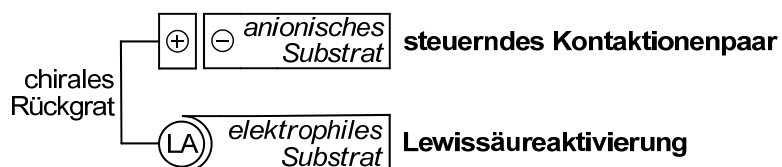
Das Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit war die Entwicklung der ersten *trans*-selektiven, katalytischen, asymmetrischen [2+2]-Cyclocondensation eines Acylhalogenides **I** und aliphatischen Aldehyden **II**. Da ein solches System noch nie zuvor präsentiert wurde, wird hier ein neues bifunktionelles Katalyse-Konzept eingeführt, welches eine Kontaktionenpaar dirigierte *Lewis*säurekatalyse beinhaltet. Die Entwicklung dieses Konzepts basierte auf der Idee, dass in der Reaktion Enolat **V** und nicht Keten **IV** als reaktives Intermediat fungiert. (Schema 5).



Schema 5. Konzept für die Bildung von *trans*-konfigurierten β -Lactonen.

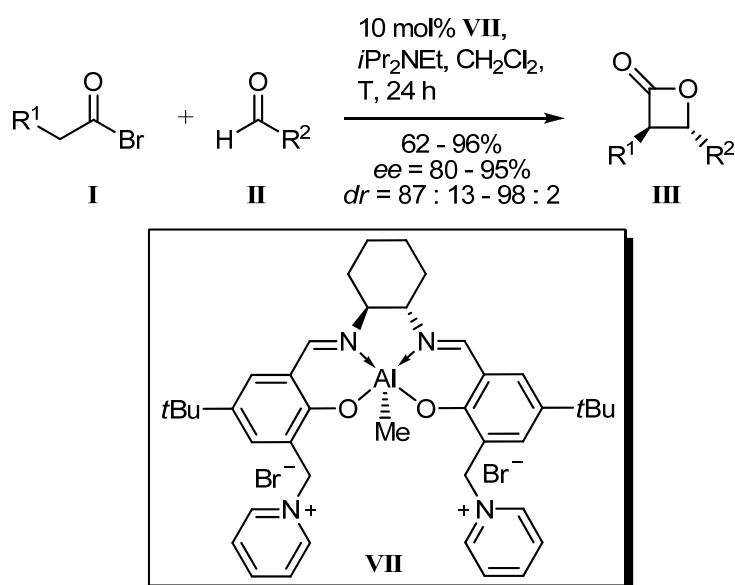
Das Enolat greift dabei den durch die chirale *Lewis*säure, welche nur eine verfügbare Koordinationsstelle besitzt, aktivierten Aldehyd an. Die Reaktion verläuft über einen offenen Übergangszustand bei welchem eine gestaffelte Konformation um die neu gebildete C-C-Bindung vorliegt, was die *trans*-Selektivitäten erklärt.

Das instabile, anionische Nukleophil wird vermutlich direkt in der Katalysatorsphäre durch den Angriff des Bromid-Gegenions auf das Keten gebildet und sowohl stabilisiert als auch dirigiert durch Ausbildung eines Kontaktionenpaares (Figur 2).



Figur 2. Das Konzept von Kontaktionenpaar dirigierter Lewisäurekatalyse.

Reaktionen mit aliphatischen Aldehyden ergaben generell hohe *trans*-Selektivitäten (Schema 6). Die Enantioselektivität variiert nur leicht bei Verwendung unterschiedlicher Aldehyde und fast identische Resultate wurden für sterisch anspruchsvolle und weniger anspruchsvolle Aldehyde **II** erzielt. Hohe Enantioselektivitäten wurden noch nie zuvor für sehr kleine aliphatische Aldehyde wie Propanal, Butanal oder Pentanal bei Verwendung alternativer katalytischer, asymmetrischer Cycloadditionen mit Acylhalogeniden oder Ketenen erzielt.



Schema 6