

Diss. ETH No. 14516

# **New Applications of the Chiral Auxiliary 4-Isopropyl- 5,5-diphenyloxazolidinone in Enantioselective Transformations**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ETH ZÜRICH  
for the degree of  
Doctor of Natural Sciences

Presented by

**Christoph Gaul**

Master of Arts in Chemistry  
The University of Texas at Austin, USA  
Born April 25, 1973 in Dachau, Germany

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Dieter Seebach, examiner  
Prof. Dr. Andrea Vasella, co-examiner

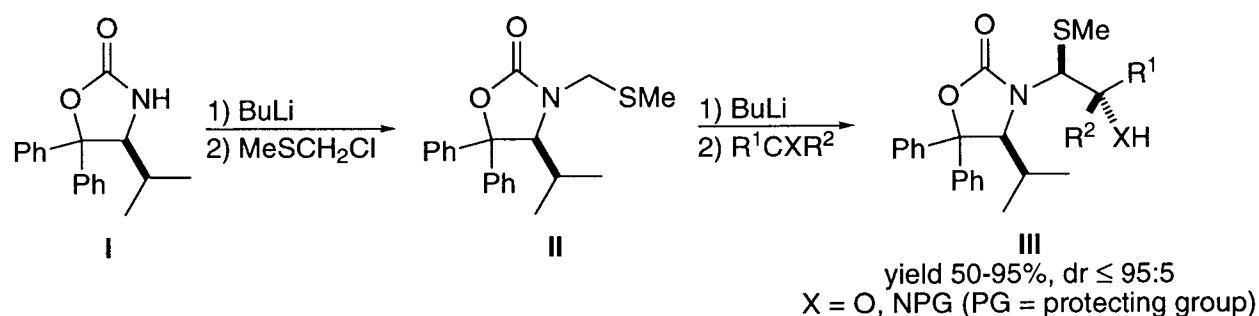
Zürich, 2002

## 1. Abstract

The 4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidinone **I** has been developed in the *Seebach* group as a versatile chiral auxiliary for asymmetric synthesis. Its *N*-acyl derivatives have been used for diastereoselective alkylation, aldol, *Michael*, and *Diels-Alder* reactions.

The present thesis describes the preparation of novel *N*-alkyl derivatives of oxazolidinone **I** and their application as chiral reagents, which are synthetically equivalent to formyl anions and homoenolates.

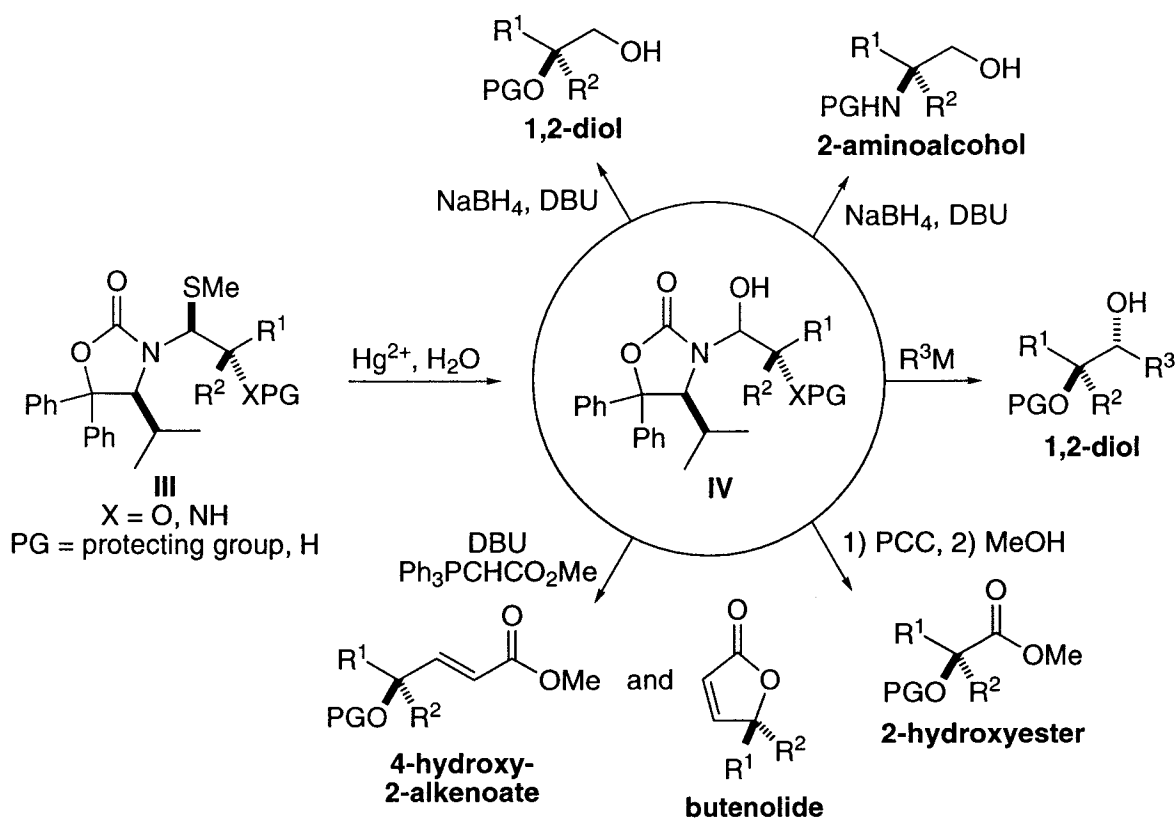
In the first part of this work, *N*-alkylthiomethyl-oxazolidinones were prepared and employed for the overall enantioselective nucleophilic formylation of carbonyl compounds. Treatment of *N*-methylthiomethyl-oxazolidinone **II** with BuLi and subsequent addition of an aldehyde, ketone, or imine afforded the adducts **III** in high yields and good to excellent diastereoisomer ratios.



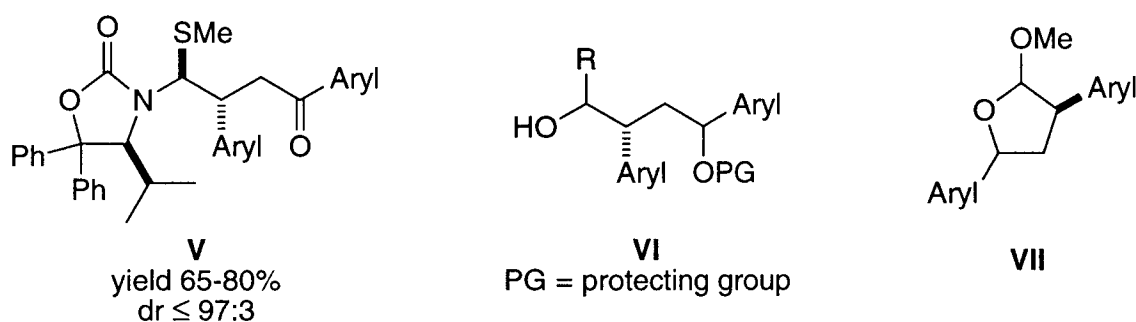
Only two of the four possible diastereoisomers were formed in the reaction; they are epimeric at C-XH and can be easily separated by flash chromatography or recrystallization.

Adducts **III** (protection of the OH group is optional) were converted to the hemiaminals **IV** *via* a  $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ -promoted hydrolysis. These hemiaminals collapsed upon addition of a base (*e.g.* DBU) to the corresponding (selectively protected) 2-hydroxy- or 2-aminoaldehyde and the auxiliary **I**, which could be recovered by simple filtration.

The aldehydes were usually trapped *in situ* by reduction to 1,2-diols or 2-aminoalcohols, by addition of lithium or *Grignard* reagents to provide 1,2-diols with two stereogenic centers, by oxidation to yield 2-hydroxyesters, or by olefination to give 4-hydroxy-2-alkenoates and butenolides. All transformations proceeded without detectable racemization of the newly created stereocenters, so that the products were isolated in enantiopure form.



The *N*-methylthiomethyl-oxazolidinone **II** also underwent 1,4-additions to chalcones to give the 1,4-adducts **V** in good yields and high diastereopurities. The products of conjugate addition **V** turned out to be useful for the preparation of enantiopure 1,4-diols **VI** and 2-methoxy-tetrahydrofurans **VII** (with recovery of the auxiliary I).

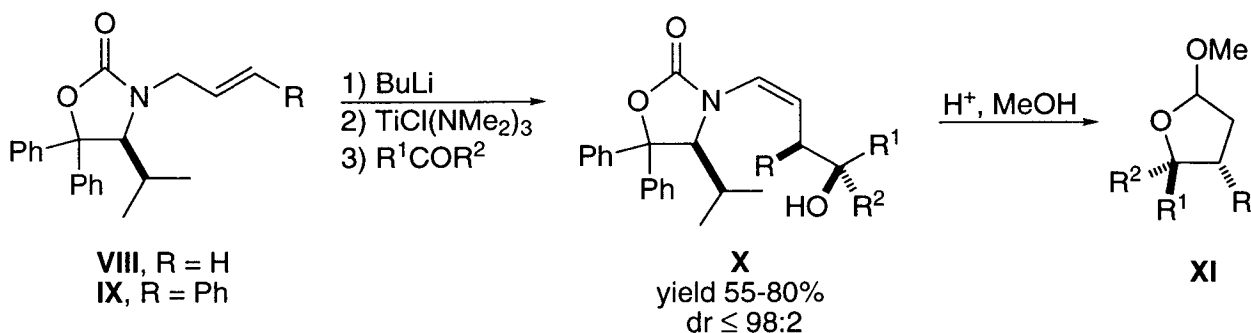


In the second part of the thesis, computational, IR-, and NMR-spectroscopic investigations were undertaken to gain insight into the structure of the lithiated oxazolidinone derivative Li-**II**. Calculations at the B3LYP/6-31+G(d)//PM3 level of theory showed that the (*S,S*)-Li-**II** diastereoisomer is energetically preferred by 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> over the (*S,R*)-Li-**II** diastereoisomer. This finding was confirmed by NMR-spectroscopic studies of Li-**II** in collaboration with the research groups of *Walter Bauer*

of the Universität Erlangen-Nürnberg and *Robert E. Gawley* of the University of Miami. (*S,S*)-Li-II was observed as the exclusive diastereoisomer in THF between  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . As could be concluded from IR-spectroscopic measurements, the carbonyl oxygen of the oxazolidinone derivative Li-II coordinates in an intramolecular fashion to the lithium, thereby forming a five-membered ring chelate.

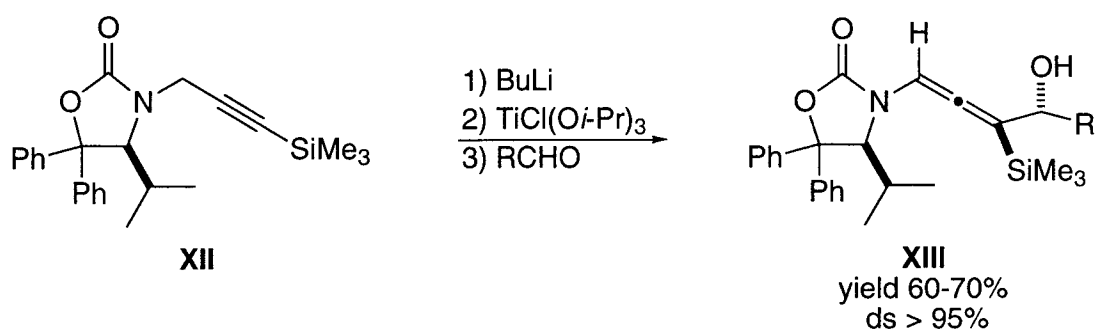


In the third part of the dissertation, it was demonstrated that the *N*-allyl-oxazolidinones VIII and IX, obtained from oxazolidinone I and the corresponding allyl bromide, can be deprotonated to the allyl-/cinnamyllithium species by BuLi and transmetallated by addition of a titanium derivative. The metallated compounds reacted with aldehydes and ketones to give the *N*-alkenyl-oxazolidinones X with high regio- and diastereoselectivity.



Subsequent methanolysis of the adducts X yielded the 2-methoxy-tetrahydrofurans XI (4-hydroxyaldehydes  $\rightarrow$  homoaldol products), which – for example – were oxidized to  $\gamma$ -lactones.

Furthermore, the *N*-propargyl-oxazolidinone XII was prepared and metallated at the  $\alpha$ -exocyclic position in analogy to the oxazolidinone derivatives II, VIII, and IX. The titanated species underwent addition to aldehydes in a highly stereoselective manner, leading to *N*-allenyl-oxazolidinones of type XIII in good yields.



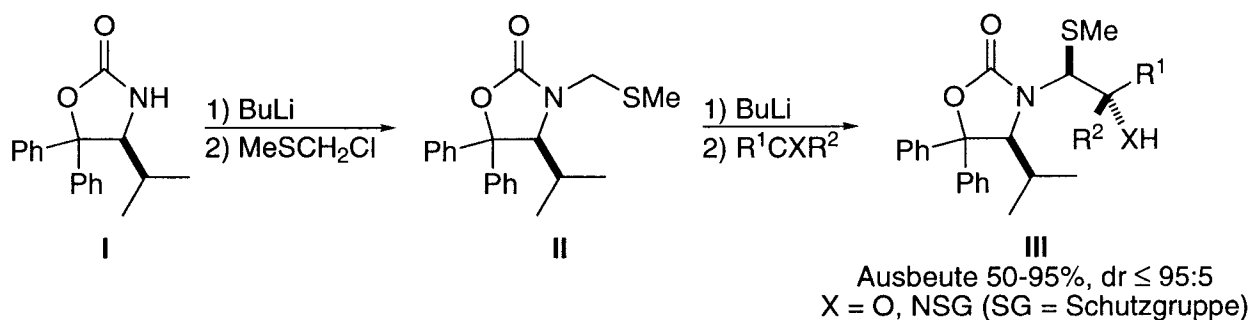
Finally, analysis of *ca.* thirty X-ray crystal structures of oxazolidinone derivatives allowed the configurational assignment of the newly created stereocenters of compounds **III**, **V**, **X**, and **XIII**, and led to a better understanding of the reactivity of the 5,5-diphenyloxazolidinone system.

## 2. Zusammenfassung

Das in der Arbeitsgruppe *Seebach* entwickelte 4-Isopropyl-5,5-diphenyloxazolidinon **I** hat in der asymmetrischen Synthese zahlreiche Anwendungen als chirales Auxiliar gefunden. Insbesondere die *N*-Acyl-Derivate des Oxazolidinons **I** wurden erfolgreich für diastereoselektive Alkylierungs-, Aldol-, *Michael*- und *Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzt.

In der vorliegenden Dissertation werden nun neuartige *N*-Alkyl-Derivate des Oxazolidinons **I** und deren Verwendung als chirale Reagenzien, die synthetisch äquivalent zu Formylanionen und Homoenolaten sind, vorgestellt.

In einem ersten Teil der Arbeit wurden *N*-Alkylthiomethyl-oxazolidinone synthetisiert und für die enantioselektive nukleophile Formylierung von Carbonylverbindungen eingesetzt. Das *N*-Methylthiomethyl-oxazolidinon **II** konnte mit BuLi an der exozyklischen CH<sub>2</sub>-Gruppe lithiiert und mit Aldehyden, Ketonen oder Iminen umgesetzt werden. Die Addukte **III** wurden in hohen Ausbeuten und guten bis exzellenten Diastereoisomerenverhältnissen erhalten.

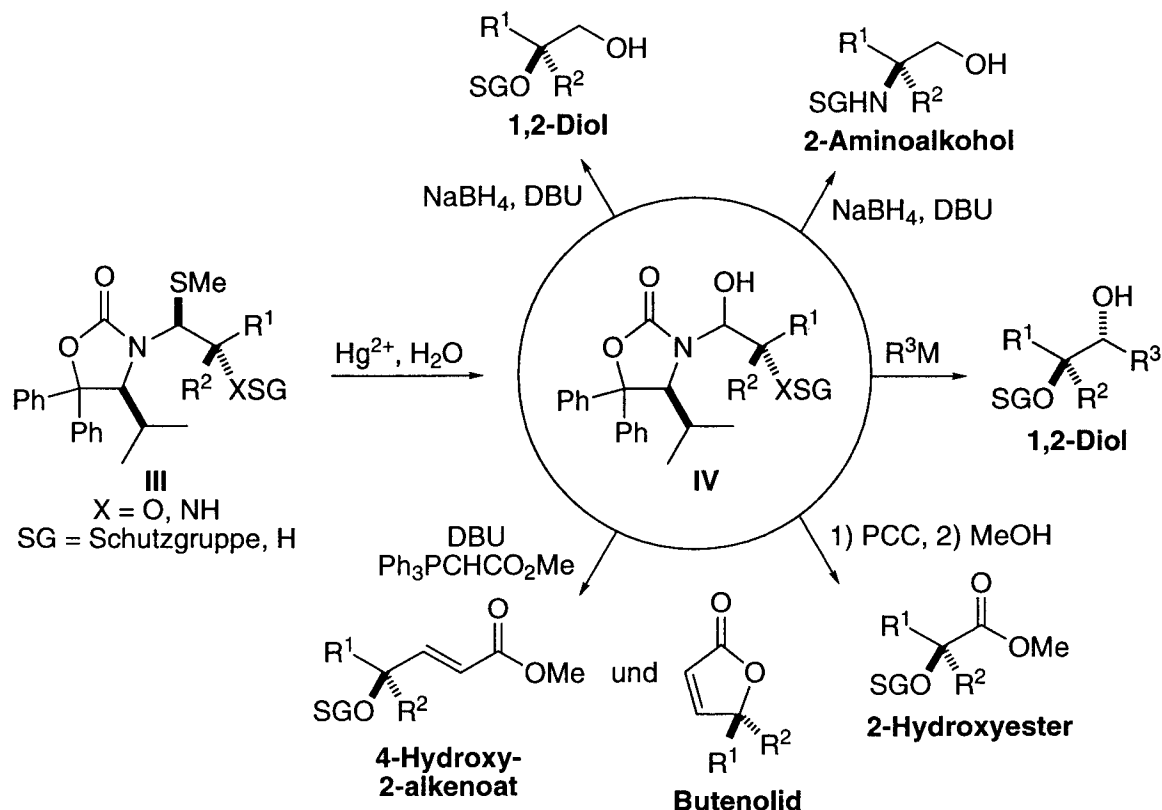


Nur zwei der vier möglichen Diastereoisomeren wurden in der Additionsreaktion gebildet; diese zwei Isomere unterscheiden sich durch die Konfiguration am C-XH und konnten im Allgemeinen leicht durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie getrennt werden.

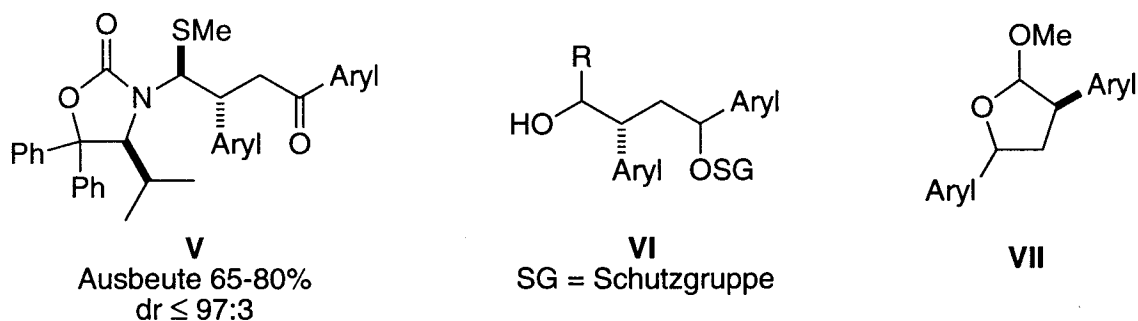
Die Addukte **III**, deren OH-Gruppe je nach Bedarf geschützt werden konnte, wurden mit Hg(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in die Halbaminale **IV** überführt. Die Behandlung eines Halbaminals **IV** mit einer Base (z.B. DBU) führte zur Freisetzung des entsprechenden (selektiv geschützten) 2-Hydroxy- oder 2-Aminoaldehyds und dem schwerlöslichen Hilfstoff **I**, der durch einfache Filtration wieder zurückgewonnen werden konnte.

Die Aldehyde wurden meistens *in situ* weiter umgesetzt, entweder durch Reduktion zu 1,2-Diolen oder 2-Aminoalkoholen, durch Zugabe von Lithium- oder *Grignard*-

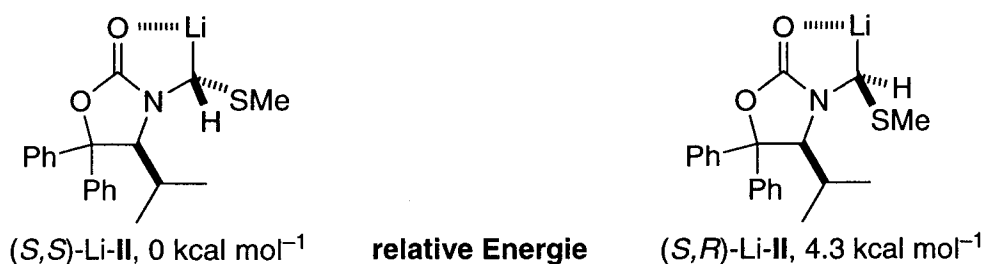
Reagenzien zu 1,2-Diolen mit zwei stereogenen Zentren, durch Oxidation zu 2-Hydroxyestern oder durch Olefinierung zu 4-Hydroxy-2-alkenoaten und Butenoliden. Alle Transformationen verliefen ohne nachweisbare Racemisierung, so dass die Produkte in enantiomerenreiner Form erhalten wurden.



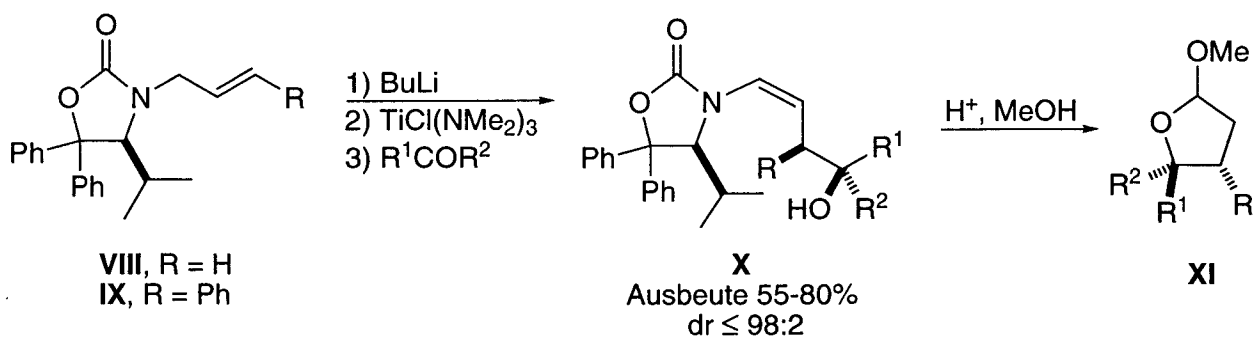
Über 1,4-Addition des *N*-Methylthiomethyl-oxazolidinons II an Chalkone sind die 1,4-Addukte V in guten Ausbeuten und sehr hoher Diastereoisomerenreinheit zugänglich. Die Additionsprodukte V erwiesen sich als nützlich für die Herstellung von enantiomerenreinen 1,4-Diolen VI und 2-Methoxy-tetrahydrofuranen VII (unter Rückgewinnung des Auxiliars I).



In einem weiteren Teil der Arbeit wurden theoretische, NMR- und IR-spektroskopische Untersuchungen an dem lithiierten Oxazolidinon-Derivat Li-II durchgeführt. Computerberechnungen auf dem B3LYP/6-31+G(d)//PM3 Niveau zeigten, dass das (*S,S*)-Li-II Diastereoisomere um 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler ist als das (*S,R*)-Li-II Diastereoisomere. Dieser Befund wurde in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von *Walter Bauer* an der Universität Erlangen-Nürnberg und *Robert E. Gawley* an der University of Miami durch NMR-spektroskopische Studien experimentell bestätigt. Das (*S,S*)-Li-II Diastereoisomere wurde als einzige Spezies in THF zwischen -100 °C und -20 °C beobachtet. Die Ergebnisse aus den IR-spektroskopischen Messungen ergaben, dass das Carbonylsauerstoffatom des Oxazolidinon-Derivates Li-II intramolekular unter Ausbildung eines Fünfring-Chelats an das Lithiumatom koordiniert.

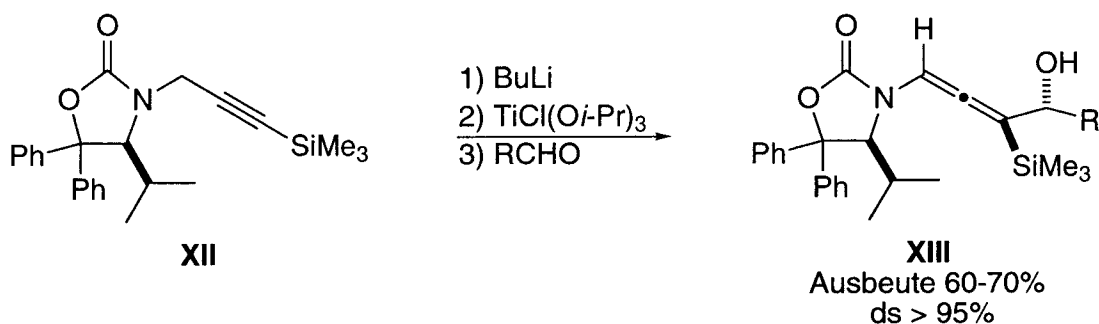


Im dritten Teil dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass sich die *N*-Allyl-oxazolidinone VIII und IX, die über *N*-Alkylierung des Oxazolidinons I mit dem entsprechenden Allylbromid zugänglich sind, glatt mit BuLi zur Allyl-/Cinnamyl-lithium-Verbindung deprotonieren und durch Zugabe eines Titanderivates transmetallieren lassen. Die Umsetzung der metallierten Verbindungen mit Aldehyden und Ketonen zu den (*Z*)-konfigurierten *N*-Alkenyl-oxazolidinonen X verlief in den meisten Fällen mit hoher Regio- und Diastereoselektivität.





Anschliessende Methanolyse der *N*-Alkenyl-oxazolidinone **X** führte zu den 2-Methoxy-tetrahydrofuranen **XI** (4-Hydroxyaldehyde → Homoaldolprodukte), die z.B. zu den entsprechenden  $\gamma$ -Lactonen oxidiert werden konnten.



Des Weiteren wurde das *N*-Propargyl-oxazolidinon **XII** hergestellt, das sich analog zu den Oxazolidinon-Derivaten **II**, **VIII** und **IX** in  $\alpha$ -exocyclischer Position metallieren liess. Die titanierte Verbindung addierte hochselektiv an Aldehyde; *N*-Allenyl-oxazolidinone des Typs **XIII** sind somit diastereoisomerenrein in guten Ausbeuten zugänglich.

Durch *ca.* dreissig Röntgenstrukturanalysen von Oxazolidinon-Derivaten wurden zudem strukturelle Informationen erhalten, die u.a. die Konfigurationsbestimmung der neu gebildeten Stereozentren der Verbindungen **III**, **V**, **X** und **XIII** erlaubten, aber auch zu einem besseren Verständnis der Reaktivität des 5,5-Diphenyloxazolidinon-Systems führten.