

**The Asymmetric Catalytic Conversion of Neral to *trans*-  
Isopiperitenol: Enabling Rapid Access to Cannabinoids and  
Menthol**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Joyce Antonia Anna Grimm

aus Hamburg

Köln 2023

Berichtersteller:

Prof. Dr. Dr. h. c. Benjamin List

Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

25.07.2023

## ABSTRACT

The acid-catalyzed cyclization of neral to *trans*-isopiperitenol has remained an unsolved challenge. Even under mildly acidic conditions, the desired cyclic allylic alcohol is labile and, therefore, prone to several side reactions. Although isopiperitenol has been previously utilized as a monoterpene building block in the synthesis of cannabinoids and menthol, its asymmetric access is restricted to tedious multi-step or enzymatic approaches. Given the global trend of increased legalization of cannabis for medical and recreational use, the demand for synthetic cannabinoids is rising. Thus, more efficient and industrially applicable routes are highly desired, ideally circumventing environmental-dependent extraction processes.

This work describes the development of the highly diastereo- and enantioselective Brønsted acid-catalyzed cyclization of neral using a highly fluorinated, non-C<sub>2</sub>-symmetric confined *i*DP catalyst. The cyclization to *trans*-isopiperitenol can easily be performed on a larger scale without loss of selectivity and nearly quantitative catalyst recovery. Furthermore, obtained *trans*-isopiperitenol was successfully used in the asymmetric synthesis of (-)-menthol, piperitol, and several cannabinoids, such as cannabidiols and tetrahydrocannabinols, displaying each the shortest and most atom-economic routes so far. The developed method was further applied in the cyclization of various other  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes to give novel cyclic allylic alcohols in high yields and selectivities. Mechanistic studies reveal that the catalyst achieves this peculiar and outstanding selectivity by binding the product in an unreactive conformation, thus suppressing the side product formation.

Along these lines, the described work solved the long-standing challenge of the Brønsted acid-catalyzed cyclization of neral to *trans*-isopiperitenol, a potent chiral monoterpene building block. While most catalytic systems – Lewis and Brønsted acids – are unable to control the high reactivity of the product in the required acidic media, our *i*DP catalyst allows the highly diastereo- and enantioselective formation of *trans*-isopiperitenol. Furthermore, the expansion of this method to other  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and the easy scalability may aid the synthesis of menthol and cannabinoid derivatives previously inaccessible.

## KURZZUSAMMENFASSUNG

Die säurekatalysierte Cyclisierung von Neral zu *trans*-Isopiperitenol galt bisher als eine große Herausforderung. Der gewünschte cyclische Allylalkohol ist selbst unter milden sauren Bedingungen labil und deshalb anfällig für diverse Nebenreaktionen. Obwohl Isopiperitenol bereits als Baustein für die Synthese von Cannabinoiden und Menthol genutzt wurde, ist die asymmetrische Synthese auf langwierige mehrstufige oder enzymatische Verfahren beschränkt. Die Nachfrage für synthetische Cannabinoide steigt enorm angesichts der zunehmenden weltweiten Legalisierung von Cannabis für den medizinischen und Freizeitgebrauch. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit effizientere und industrielle Syntheserouten zu entwickeln, welche umweltabhängige Extraktionsverfahren umgehen.

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung der diastereo- und enantioselektiven Brønsted-säurekatalysierten Cyclisierung von Neral unter der Verwendung eines perfluorierten, nicht  $C_2$ -symmetrischen  $\beta$ -DP-Katalysators. Diese Cyclisierung kann problemlos auf größerem Maßstab ohne Selektivitätsverlust und mit nahezu quantitativer Rückgewinnung des Katalysators durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde das erhaltene *trans*-Isopiperitenol erfolgreich in der asymmetrischen Synthesen von (-)-Menthol, Piperitol und mehreren Cannabinoiden (u.a. Cannabidiol und Tetrahydrocannabinol) verwendet. Diese stellen die bisher kürzeste und atomökonomischste Synthese zu den entsprechenden Verbindungen dar. Die entwickelte Methode wurde außerdem in der Cyclisierung verschiedener anderer  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde angewandt, und neuartige cyclische Allylalkohole konnten hierbei in hohen Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden. Mechanistische Studien zeigen, dass der Katalysator diese herausragende Selektivität durch das Binden des Produktes in einer unreaktiven Konformation erreicht; die Bildung von Nebenprodukten wird damit erfolgreich unterdrückt.

Durch die vorliegende Arbeit wird die bisher ungelöste Brønsted-säurekatalysierte Cyclisierung von Neral zu *trans*-Isopiperitenol (einem potenten chiralen Monoterpenoid-Baustein) zugänglich. Die meisten katalytischen Systeme – Lewis- und Brønsted-Säuren – ermöglichen keine Kontrolle über die hohe Reaktivität des Produkts unter den erforderlichen sauren Reaktionsbedingungen. Unser  $\beta$ -DP-Katalysator hingegen führt zur diastereo- und enantioselektiven Bildung von *trans*-Isopiperitenol. Die generelle Übertragbarkeit der präsentierten Methode auf andere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde sowie die einfache Maßstabsvergrößerung, könnte die Synthese von bisher unzugänglichen Menthol- und Cannabinoid-Derivaten vereinfachen.