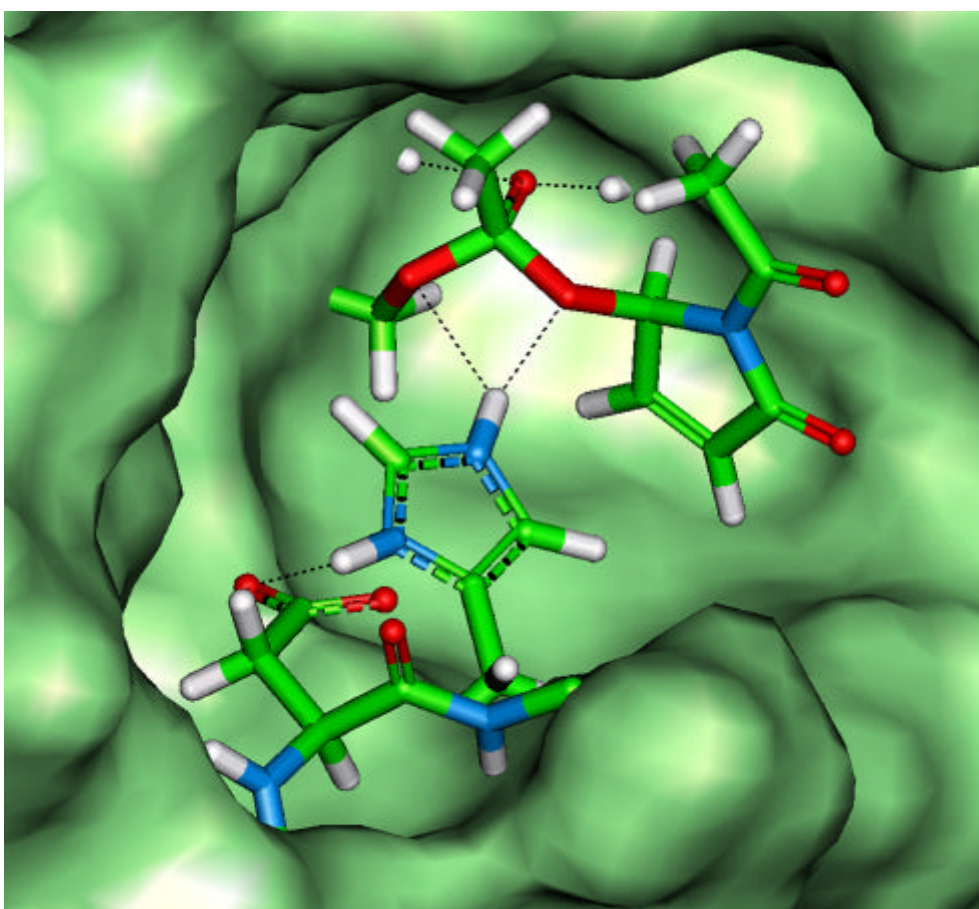


# Enantioselective Synthesis of Lactams and Lactones

A Chemo-Enzymatic Approach



Agnes Cuiper

# **Enantioselective Synthesis of Lactams and Lactones**

**A Chemo-Enzymatic Approach**

**Agnes Cuiper**



Ministerie van Economische Zaken

This work was carried out as part of the  
Innovation Oriented research Programme on Catalysis  
(IOP Katalyse, no. IKA 94042)  
sponsored by the Netherlands Ministry of Economic Affairs.

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

# **Enantioselective Synthesis of Lactams and Lactones**

## **A Chemo-Enzymatic Approach**

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. D.F.J. Bosscher,  
in het openbaar te verdedigen op  
vrijdag 3 september 1999  
om 16.00 uur

door

**Anna Dite Cuiper**

geboren op 15 oktober 1968  
te Barendrecht

Promotores: Prof. dr. B.L. Feringa  
Prof. dr. R.M. Kellogg

ISBN 90-367-1122-3

## Voorwoord

Nu ik mijn promotieperiode ga afsluiten wil ik graag iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Een aantal mensen wil ik met name noemen.

Ten eerste wil ik mijn promotoren, Prof. dr. B.L. Feringa en Prof. dr. R.M. Kellogg bedanken voor de kans die ik kreeg om dit onderzoek te doen, voor hun enthousiaste en stimulerende begeleiding, en voor het vertrouwen dat ze in me hadden. Ik heb het altijd een voorrecht gevonden om twee promotoren te hebben.

De leden van de IOP-begeleidingscommissie: dr. C.M.B. van den Beld, dr. ir. F.P. Cuperus, dr. B. Kaptein, dr. H. Kierkels, ir. C.J. Nideveld, dr. G.J.M. van Scharrenburg, dr. E. de Vroom, en dr. C. Winkel en ook de AIO's en hun begeleiders van het cluster "hydrolases" wil ik bedanken voor de waardevolle bijdragen op de halfjaarlijkse IOP bijeenkomsten en daarbuiten.

De leden van de leescommissie Prof. dr. A.M. van Leusen, Prof. dr. H. Hiemstra en Prof. dr. H.E. Schoemaker ben ik zeer erkentelijk voor de vlotte en kritische beoordeling van het manuscript

Dr. Peter Grootenhuis en dr. Milou Kouwijzer wil ik bedanken voor de samenwerking die heeft geleid tot Hoofdstuk 9 en vooral voor hun inspanningen om een organisch chemicus de beginselen van modeling bij te brengen. Milou, ik hoop dat jij ons plaatje mooi vindt staan op de voorkant en ik wil je samen met Reinskje Talhout ook bedanken voor de gezelligheid op onze kamer op de E-vleugel.

Dr. Ronald Knegt wil ik bedanken voor onze docking experimenten. Dit interessante project hebben we helaas niet af kunnen maken doordat het hierboven genoemde modellen nogal uitliep. Hoofdstuk 10 heeft hierdoor een open einde gekregen.

Prof. dr. J.K. Gawronski, dr. A.L. Spek en Prof. dr. H. Hiemstra dank ik voor de samenwerking en voor de gezamenlijke publicatie over absolute configuratiebepalingen.

Marco van den Heuvel wil ik bedanken voor zijn belangrijke bijdrage aan dit proefschrift. Met moeite heb ik jouw resultaten in Hoofdstuk 6 gepropt, want hoewel de enzymen niet altijd meewerkten was het een mooi stuk werk geworden.

Ate Duursma wil ik bedanken voor zijn belangrijke bijdrage aan Hoofdstuk 8, vooral voor het doen van het enorme aantal katalyse experimenten met steeds weer andere condities. Toch jammer dat nou juist het Trost ligand het zo goed deed.

Verder wil ik de mensen van de ondersteunende afdelingen (secretariaat, NMR, analyse, massa, werkplaats) bedanken voor de bewezen diensten.

Marinus Suijkerbuijk en Marc van Gelder wil ik bedanken voor de hulp bij de GC metingen, Richard van Delden voor het snel maken van een CD plaatje en Wilberth Smeets en Martin Lutz voor de opheldering van de kristalstructuren.

Alle leden van de asymmetrische synthese subgroep bedank ik voor de waardevolle discussies en de goede sfeer tijdens de bijeenkomsten. Hanneke van der Deen wil ik bovendien bedanken voor de prettige samenwerking.

Evert Nijkamp wil ik bedanken voor de gezelligheid tijdens vele pauzes.

Al mijn (ex-) collega's en ex labgenoten ben ik dankbaar voor de goede sfeer op het lab, met name alle (ex)-zaalgenoten van de zaal die eerst Vrouwenvleugel genoemd werd en nu Siberië heet en de aangrenzende tussenkamer: Amse, Anne Marie, Arthur, Coenraad, Danniël, Gerard, Gerrit, Henk, Inge, Jan, Joop, Maaïke, Marjon, Mark, Mathijs, Nina, Peter, Rob, Roland, Roos, Steyfo, Wietske.

Mijn naaste labburen Anne Marie Schoevaars en Gerard Roelfes wil ik tevens bedanken voor de leuke samenwerking bij de organisatie van de werkweek Milaan.

Mijn schrijfkamergenoten van de 'sociale werkplaats' Franck Schoonbeek, Gerard Roelfes en Marc Veen bedank ik voor de gezelligheid gedurende de afgelopen maanden.

Mijn familie en met name mijn moeder wil ik bedanken voor de belangstelling gedurende mijn promotieperiode.

Tenslotte wil ik Harmen bedanken, voor alles.

Agnes

# CONTENTS

## CHAPTER 1

### Introduction

1.1	General Introduction	1
1.2	Enzymes in Organic Solvents	3
1.3	Enzyme Mechanism, Kinetics, and Enantioselectivity	5
1.4	Stability and Immobilization of Lipases	9
1.5	Chiral Heterocyclic Synthons	10
1.6	IOP Catalysis	13
1.7	Aims of this Study and Survey of the Contents of this Thesis	13
1.8	References	15

## CHAPTER 2

### Synthesis of Chiral Racemic 3-pyrrolin-2-ones

2.1	Introduction	19
2.2	Reduction of cyclic imides	22
2.3	Other Methods	22
2.4	Photooxidation of Pyrroles	23
2.5	Synthesis Starting from Methoxyfuranone	25
2.6	Conclusions	27
2.7	Experimental	27
2.8	References	32

## CHAPTER 3

### Lipase Catalyzed Transesterification of Acyloxypyrrolinones

3.1	Introduction	35
3.2	Screening of Enzymes	36
3.3	Lipase Catalyzed Transesterification	37
3.4	Solvent Effects and Effect of the Alcohol	40
3.5	Temperature Effect	41
3.6	Conclusions	41
3.7	Experimental Section	42
3.8	References	45



## CHAPTER 4

### Lipase Catalyzed Esterification and Dynamic Kinetic Resolution of Pyrrolinones

4.1	Introduction	47
4.2	Lipase Catalyzed Esterification in different Solvents	49
4.3	Temperature Effect	50
4.4	Lipase Catalyzed Esterification with Different Acyl Donors	52
4.5	Conclusions	54
4.6	Experimental	55
4.7	References	57

## CHAPTER 5

### Determination of the Absolute Configuration of 3-Pyrrolin-2-ones

5.1	Introduction	59
5.2	Synthesis	59
5.3	CD studies	63
5.4	Absolute configuration by chemical correlation and x-ray analysis	65
5.5	Conclusions	66
5.6	Experimental	66
5.7	References	68

## CHAPTER 6

### Enzymatic Synthesis of 6-Acyloxy-pyran-3-ones

6.1	Introduction	71
6.2	Synthesis of Chiral Racemic Pyranones	72
6.3	Lipase Catalyzed Transesterification	74
6.4	Lipase Catalyzed Esterification and Dynamic Kinetic Resolution	77
6.5	Determination of Absolute Configuration	79
6.6	Conclusions	80
6.7	Experimental	80
6.8	References	86

## CHAPTER 7

### Application of Acyloxypyrrolinones as Synthons

7.1	Introduction	89
7.2	Cycloadditions	89
7.3	Conjugate Additions	90
7.4	Acylium ion Chemistry?	93
7.5	Conclusions	95

7.6	Experimental	95
7.7	References	101

## CHAPTER 8

### Palladium Catalyzed Allylic Substitution of Acyloxypyrrolinones

8.1	Introduction	103
8.2	Enantioselective Palladium Catalyzed Allylic Substitution by Alcohols	104
8.3	Synthesis of Diastereomers	107
8.4	Asymmetric Synthesis	108
8.5	Conclusions	113
8.6	Experimental	114
8.7	References	116

## CHAPTER 9

### A Molecular Modeling Study of *Candida antarctica* B-pyrrolinone Transition States

9.1	Introduction	119
9.2	Empirical Models	121
9.3	General Procedures and Starting Structures	122
9.4	Systematic Conformational Search	124
9.5	Results and Discussion	125
9.6	Conclusions	131
9.7	References	131

## CHAPTER 10

### Molecular Docking with *Candida antarctica* lipase B

10.1	Introduction	133
10.2	Molecular Docking	134
10.3	Possible New Substrates for CALB	135
10.4	Enzymatic Reactions	138
10.5	Conclusions	139
10.6	Experimental	139
10.7	References	140

<b>SAMENVATTING</b>	141
---------------------	-----