

University of Groningen

## Asymmetric catalysis in the synthesis of cis-cyclopropyl containing fatty acids and the addition of Grignard reagents to carbonyl compounds

Hanstein, Miriam

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hanstein, M. (2014). *Asymmetric catalysis in the synthesis of cis-cyclopropyl containing fatty acids and the addition of Grignard reagents to carbonyl compounds*. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

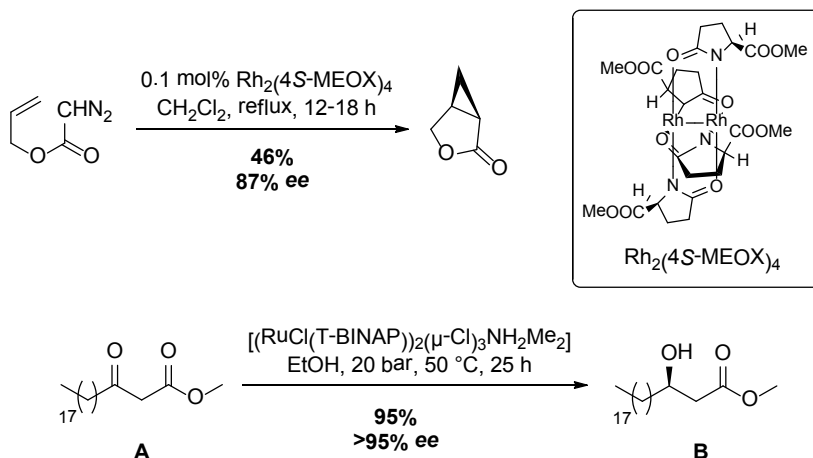
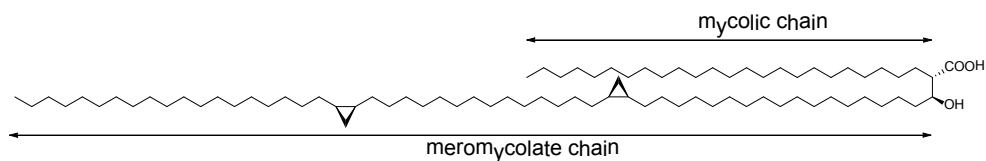
*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# | Summary

The work described in the first part of this thesis is about the synthesis of compounds, e.g. lipids and fatty acids, isolated from the cell wall of bacteria. The cell wall defines the inside of the cell from its surrounding, and functions as a protective barrier. A distinct example of a cell wall, with a low permeability, is the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. Due to this characteristic of the cell wall, treatment with therapeutics is difficult. For a better insight into this problem, biochemists need isolated cell wall components to investigate this phenomenon. Since *Mycobacterium tuberculosis* is a slow growing bacterium and requires specific research facilities, the synthesis of those compounds by chemist provides an alternative.

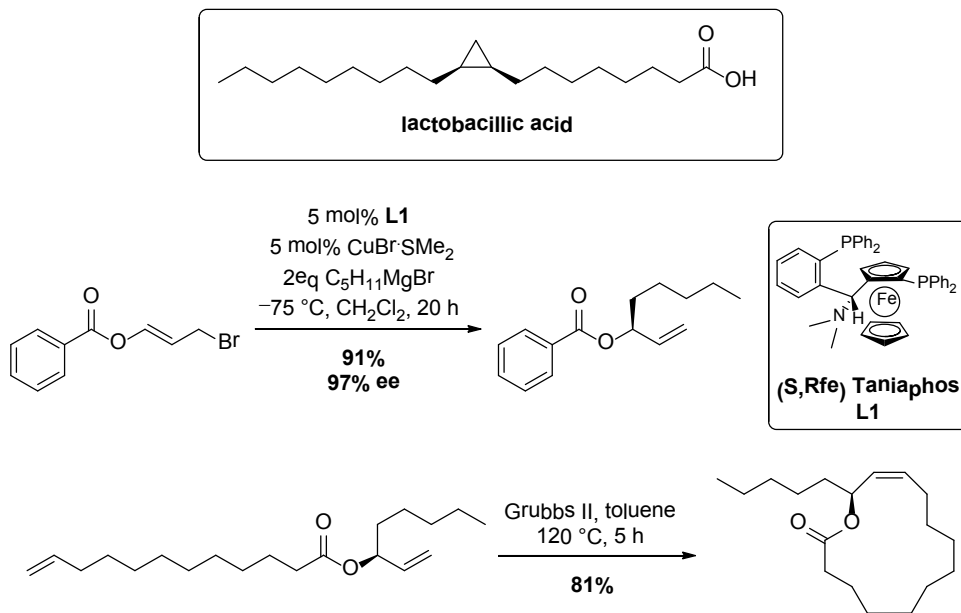
Chemical synthesis has the advantage of a selective production of a specific cell wall component, with high regio- and stereoselectivity. Additionally, chemical synthesis leaves room for changes and adaptations to the requirements from a biochemical point, for example to have manipulating tools. The synthesis of such natural products is an important way to identify the chemical structure of the isolated compounds. This information is valuable for investigations at a molecular level.

In chapter 2 our efforts to synthesize the fatty acid, mycolic acid (Scheme 1), the main cell wall component of *Mycobacterium tuberculosis*, are described. A mycolic acid molecule can be divided into three parts: the mycolic chain, the meromycolate chain and a  $\beta$ -hydroxy acid moiety. One option to assemble the meromycolate chain is to start from a common cyclopropyl building block. We envisioned to form the cyclopropyl ring in an asymmetric catalytic reaction, which would give a compound with two different functional groups to introduce the alkyl chains independently. One reaction type, which fulfills these requirements, is the intramolecular cyclopropanation of allylic diazoacetates reported by Doyle *et al.*. Following this route we faced the problem of reproducing reliable results of this reaction when carried out on a bigger scale. The synthesis of the  $\beta$ -hydroxy acid moiety was investigated on a model substrate (**A**). The  $\beta$ -keto ester **A** was converted in an asymmetric hydrogenation to the corresponding  $\beta$ -hydroxy ester **B** with high yield (95%) and an excellent enantioselectivity (>95%).



**Scheme 1.** Chemical structure of mycolic acid and key steps of the synthesis.

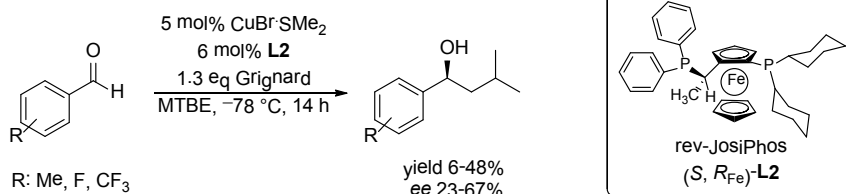
The synthesis of a second fatty acid, lactocacillic acid (Scheme 2), first isolated from the cell wall of *Lactobacillus arabinosus*, is explained in chapter 3. This fatty acid has like mycolic acid a cyclopropyl moiety as structural feature. Here, we followed a different strategy to introduce the *cis*-configured cyclopropyl ring. As a key intermediate we aimed to synthesize a chiral allylic alcohol with a *cis*-configured double bond. To achieve this we formed the chiral alcohol in a hetero asymmetric allylic alkylation, and built the *cis*-configured double bond in a ring-closing metathesis (RCM). The cyclopropyl ring was introduced in a Simmons-Smith reaction, where the chirality of the alcohol induced the chirality of the cyclopropyl ring. Unfortunately, the synthesis was not completed since all attempts to eliminate the alcohol group after the Simmons-Smith reaction failed.



**Scheme 2.** Chemical structure of lactobacillic acid and key steps of the synthesis.

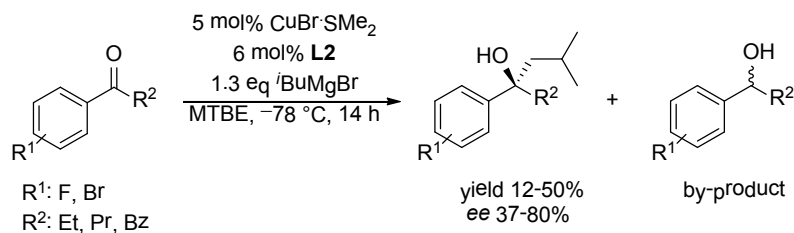
The second part of this thesis is about a new methodology, lately developed in our institute. With this methodology chiral secondary and in particular tertiary alcohols can be synthesized in a single step by the copper(I)-catalyzed addition of Grignard reagents to either aldehydes or ketones. The development of new methodologies is essential in the field of chemistry in order to improve existing procedures as well as to develop novel routes for the synthesis of natural products. Nowadays the development of such a methodology requires not only regio- and stereospecificity, but also atom economy gets important to make chemical processes more sustainable.

In chapter 4 the copper(I)-catalyzed addition of Grignard reagents to aryl aldehydes and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes was investigated (Scheme 3). Initially the optimized conditions, earlier reported for the 1,2-addition to acetophenones, were used. In comparison to the corresponding aryl ketones, for the aryl aldehydes only a moderate enantioselectivity and low isolated yields were observed. Several parameters were varied, also different additives were tested to suppress the fast blank reaction.



**Scheme 3.** Copper(I)-catalyzed asymmetric alkylation of aldehydes with Grignard reagents.

In chapter 5 results of the asymmetric copper(I)-catalyzed 1,2-addition of Grignard reagents to aryl-alkyl ketones with longer alkyl chains are described. In contrast to the earlier investigation of aryl ketones based on the acetophenone scaffold, the ketones used in this study showed much lower enantioselectivities (Scheme 4). In addition the formation of a by-product, the 1,2-reduction product, was observed. A limit of the copper(I)-catalyzed alkylation with Grignard reagents was reached, when biaryl ketones and bulkier alkyl groups were used.



**Scheme 4.** Copper(I)-catalyzed alkylation of aryl-alkyl ketones with Grignard reagents.



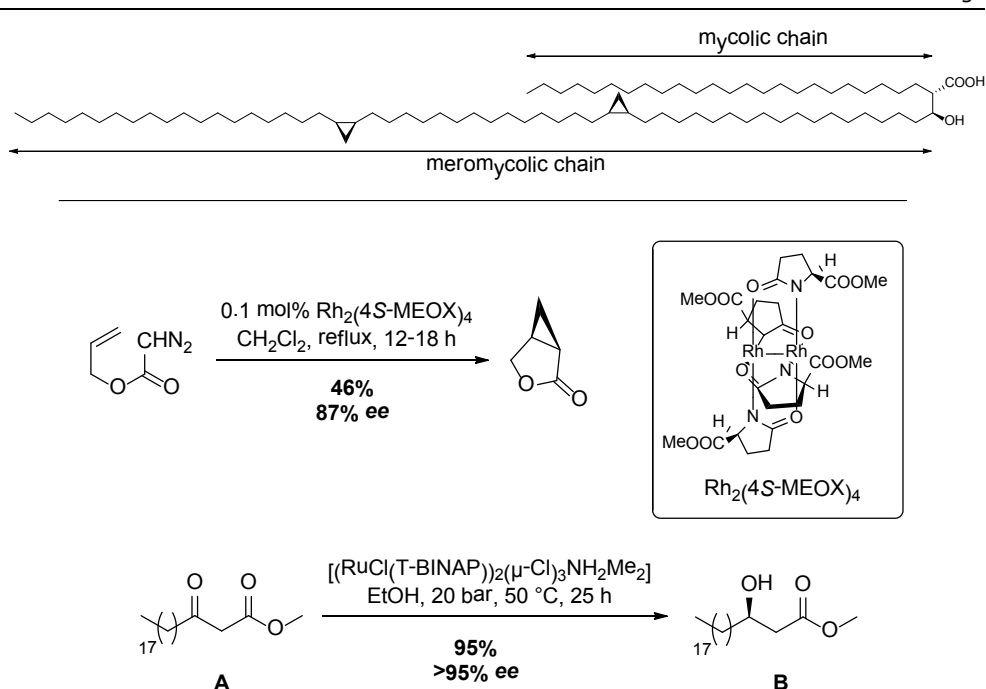
# | Samenvatting



Het werk beschreven in het eerste gedeelte van dit proefschrift gaat over de synthese van verscheidene verbindingen, zoals lipiden en vetzuren, die zijn geïsoleerd uit de celwand van bacteriën. De celwand begrenst de celorganellen van de omgeving en functioneert als beschermende barrière. De celwand van *Mycobacterium tuberculosis* is een voorbeeld van een bijzondere celwand met een zeer lage doordringbaarheid, waardoor bestaande behandelingen niet zo effectief zijn. Om dit probleem verder te onderzoeken, is het van belang verschillende verbindingen uit de celwand met een hoge zuiverheid te verkrijgen. Omdat *Mycobacterium tuberculosis* één van de langzaamst groeiende bacteriën is en het kweken in zeer weinig laboratoria is toegestaan, is de chemische synthese van deze verbindingen een goede manier om deze verbindingen in handen te krijgen.

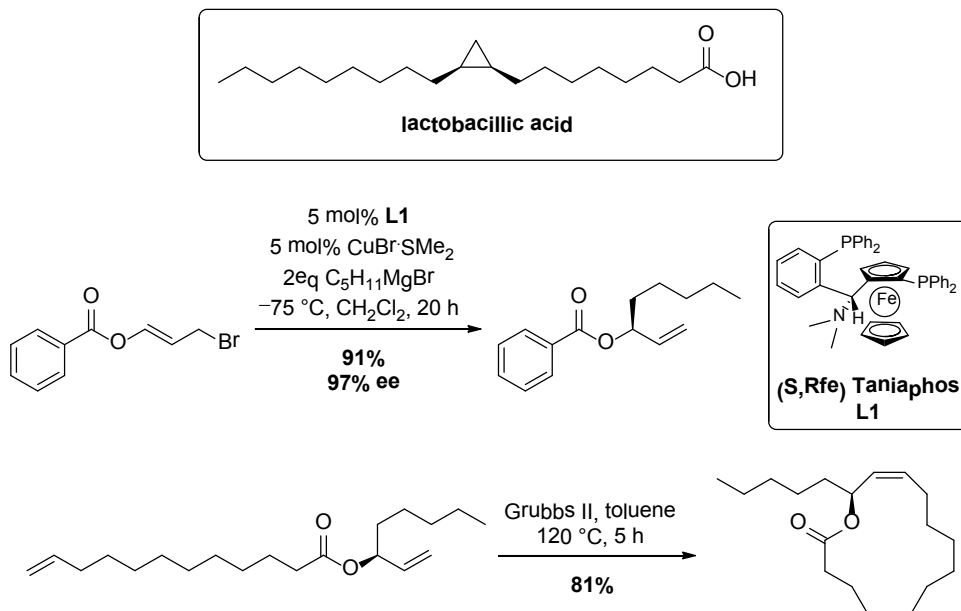
Het voordeel van chemische synthese is, dat de celwandcomponenten gericht gesynthetiseerd worden. Door middel van synthese kunnen de verbindingen worden verkregen met een hoge regio- en stereoselectiviteit. Bovendien biedt de chemische synthese ruimte voor aanpassingen, waardoor de synthese van derivaten van de celwandcomponenten mogelijk wordt. Met deze derivaten wordt het mogelijk de processen binnen de cel beter te volgen. Ook wordt het door de synthese van deze verbindingen mogelijk, hun chemische structuur volledig te identificeren. Deze gedetailleerde informatie is van belang, om de cellulaire processen op moleculair niveau te begrijpen.

In hoofdstuk 2 worden onze inspanningen gericht op de synthese van mycolzuur (Schema 1), een vetzuur uit de celwand van *Mycobacterium tuberculosis*, beschreven. Een molecuul mycolzuur bestaat uit drie delen: de mycol keten, de meromycol keten en een  $\beta$ -hydroxycarbonzuur. De synthese van de twee cyclopropaanringen in de meromycol keten zou uitgaan van dezelfde bouwsteen. Deze bouwsteen bezit twee verschillende functionaliteiten, om de verschillende alkylstaarten aan de cyclopropaanring te koppelen. Een mogelijkheid voor het maken van deze bouwsteen is de intramoleculaire cyclopropanering van allylische diazoacetaten beschreven door Doyle *et al.*. Het opschalen van deze reactie bleek echter problematisch en in de toekomst moet voor dit deel van de synthese een nieuwe strategie worden ontworpen. De synthese van het  $\beta$ -hydroxycarbonzuur is onderzocht aan de hand van een modelverbinding (**A**). Daarvoor werd ketoester **A** omgezet met een asymmetrische hydrogenering naar de  $\beta$ -hydroxyester **B** in een hoge opbrengst (95%) en een hoge enantiomere overmaat (>95%).



**Schema 1.** De chemische structuur van mycolzuur en centrale stappen van de synthese.

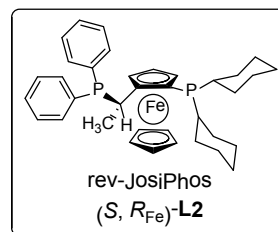
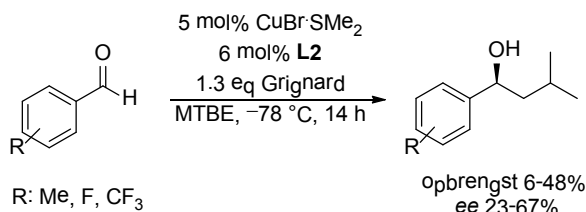
In hoofdstuk 3 wordt een nieuwe syntheseroute voor het vetzuur, lactobacilluszuur uit de celwand van *Lactobacillus arabinosus*, gepresenteerd. Dit vetzuur heeft net als mycolzuur een cyclopropanring als functionele groep. In deze syntheseroute zou de *cis*-configuratie van de cyclopropanring worden gevormd met een Simmons-Smith reactie. Het uitgangsmateriaal hiervoor is een chiraal enantiomeerzuiver allylisch alcohol met een *cis*-geconfigureerde dubbele binding. Voor de synthese van het chirale allylische alcohol werd gebruik gemaakt van een hetero asymmetrische allylische alkylatie en vervolgens een ringsluitingsmetathese. Het chirale alcohol zou de stereoinformatie tijdens de Simmons-Smith reactie induceren, door middel van coördinatie tussen de hydroxyl groep en het zink. Uiteindelijk bleek het niet mogelijk het vetzuur volledig te synthetiseren, omdat de eliminatie van de hydroxylgroep niet succesvol was.



**Schema 2.** De chemische structuur van lactobacilluszuur en centrale stappen van de synthese.

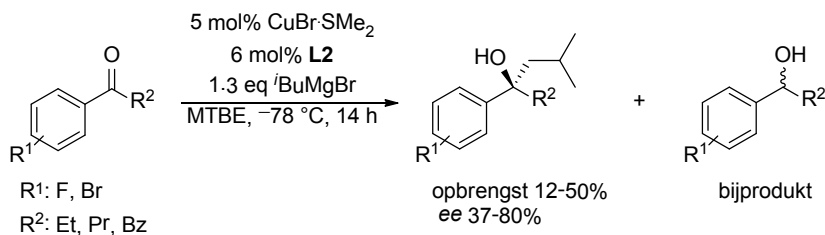
Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft de verdere ontwikkeling van een nieuwe methodologie om enantioselectief secundaire en tertiaire alcoholen in één stap te maken. Deze eerder in ons instituut ontwikkelde methodologie is gebaseerd op de koper(I)-gekatalyseerde additie van Grignard reagentia aan aldehyden en ketonen. De ontwikkeling van nieuwe methodologiën is een belangrijk deel van scheikundig onderzoek. Hierdoor worden bestaande processen geoptimaliseerd en nieuwe synthese routes ontwikkeld voor bijvoorbeeld natuurstoffen. Bij het ontwikkelen van een nieuwe methodologie is tegenwoordig niet alleen de regio- en stereoselectiviteit van belang, maar speelt ook de atomeconomie een rol om de methodologie duurzaam te maken.

In hoofdstuk 4 worden nieuwe resultaten van de koper(I) gekatalyseerde enantioselectieve 1,2-additie van Grignard reagentia aan gesubstitueerde, aromatische aldehyden en aan  $\alpha,\beta$ -onverzadigde aldehyden beschreven (Schema 3). Eerst zijn de reacties uitgevoerd onder geoptimaliseerde condities die eerder gerapporteerd zijn voor de 1,2-additie aan acetofenonen. Onder deze condities werd een daling van de enantiomere overmaat en de opbrengst genoteerd. Om de enantiomere overmaat en de opbrengst te verhogen zijn verschillende oplosmiddelen en additieven gebruikt.



**Schema 3.** Koper(I)-katalyseerde asymmetrische additie van Grignard reagentia aan aldehyden.

Het werk beschreven in hoofdstuk 5 sluit aan op de eerder gerapporteerde resultaten van de koper(I) gekatalyseerde 1,2-additie van Grignard reagentia aan aromatische ketonen en met name acetofenonderivaten. Voor de ketonen die zijn gebruikt in deze studie werd een significant lagere enantioselectiviteit verkregen. Bovendien werd het overeenkomstige secundaire alcohol als bijproduct gevormd. Het was niet mogelijk de koper(I) gekatalyseerde 1,2-additie op biaryl ketonen toe te passen.



**Schema 4.** Koper(I)-katalyseerde alkylering van aromatischen ketonen met Grignard reagentia.



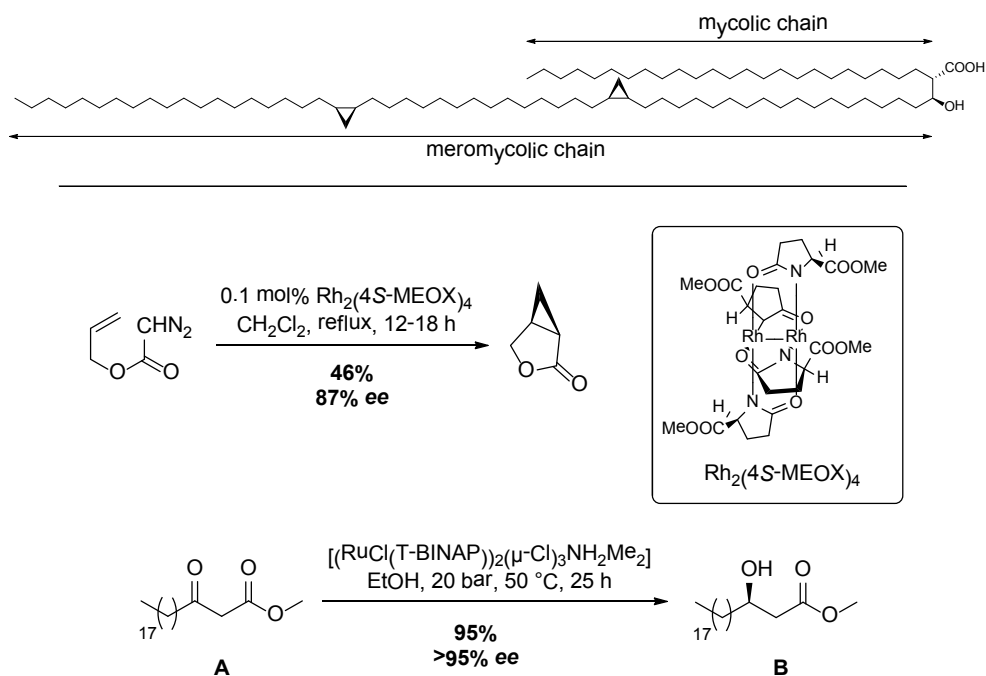
# | Zusammenfassung

Der erste Teil der Doktorarbeit befasst sich mit der Synthese von Verbindungen, die aus der Zellwand von Bakterien isoliert werden, wie z.B. Lipiden oder Fettsäuren. Die Zellwand grenzt das Innere der Zelle von der Umgebung ab und wirkt somit als Schutzbarriere. Die Zellwand von Tuberkulosebakterien besteht aus sehr speziellen Fettsäuren, wodurch nur ein geringer unkontrollierter Stoffaustausch möglich ist. Die geringe Permeabilität der Zellwand ist ein Grund warum bisherige Therapien noch nicht effizient wirken. Um die genauen Abläufe studieren zu können, benötigen Biochemiker sehr reine Zellwandverbindungen. Die chemische Synthese dieser Verbindungen bietet eine Alternative zur Isolierung aus der Zellwand, da *Mycobacterium tuberculosis* (der Erreger von Tuberkulose) ein sehr langsam wachsendes Bakterium ist und nur in speziellen Forschungslaboratorien mit entsprechender Zulassung kultiviert werden kann.

Ein weiterer Vorteil der chemischen Synthese ist, dass die einzelnen Zellwandkomponenten gezielt hergestellt werden können. Auf diesem Wege kann man eine hohe Regio- und Stereoselektivität erreichen. Außerdem bietet die chemische Synthese einen zusätzlichen Spielraum zur Derivatisierung der Zellwandkomponenten, die es dem Biochemiker ermöglichen die Prozesse in der Zelle besser zu verfolgen. Zudem ermöglicht die Synthese dieser Naturstoffe eine vollständige Aufklärung der chemische Struktur, durch Vergleich mit den isolierten Verbindungen. Diese detaillierten Informationen sind wiederum wichtig, um die zellulären Prozesse auf molekularem Niveau zu verstehen.

Kapitel 2 beschäftigt sich mit der Synthese von  $\alpha$ -Mykolsäuren (Schema 1), Fettsäuren isoliert aus der Zellwand von *Mycobacterium tuberculosis* Bakterien. Ein  $\alpha$ -Mykolsäure Molekül kann man in drei Bausteine unterteilen: die Mykol Kette, die Meromykol Kette und den  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure Rest. Nach der retrosynthetischen Analyse war es unser Ziel die zwei Cyclopropanringe in der Meromykol Kette aus dem gleichen Baustein herzustellen. Idealerweise sollte dieser Baustein in einer asymmetrischen, katalytischen Reaktion synthetisiert werden. Das Intermediat sollte zwei verschiedene funktionelle Gruppen besitzen, um dann die verschiedenen Alkylketten einzuführen. Ein möglicher Reaktionstyp, der diese Anforderungen erfüllt, ist die intramolekulare Cyclopropanierung von allylischen Diazoacetaten, beschrieben von *Doyle et al.*. Leider ergaben sich Probleme beim Ausführen der Reaktion im großen Maßstab. Bei der Weiterführung des Projektes muss daher für die Synthese der Meromykol Kette eine neue Strategie gesucht werden. Die Synthese der  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure-Funktion wurde anhand von Modelsubstrat (**A**) untersucht. In einer asymmetrischen Hydrierung wurde  $\beta$ -Ketoester **A** zur

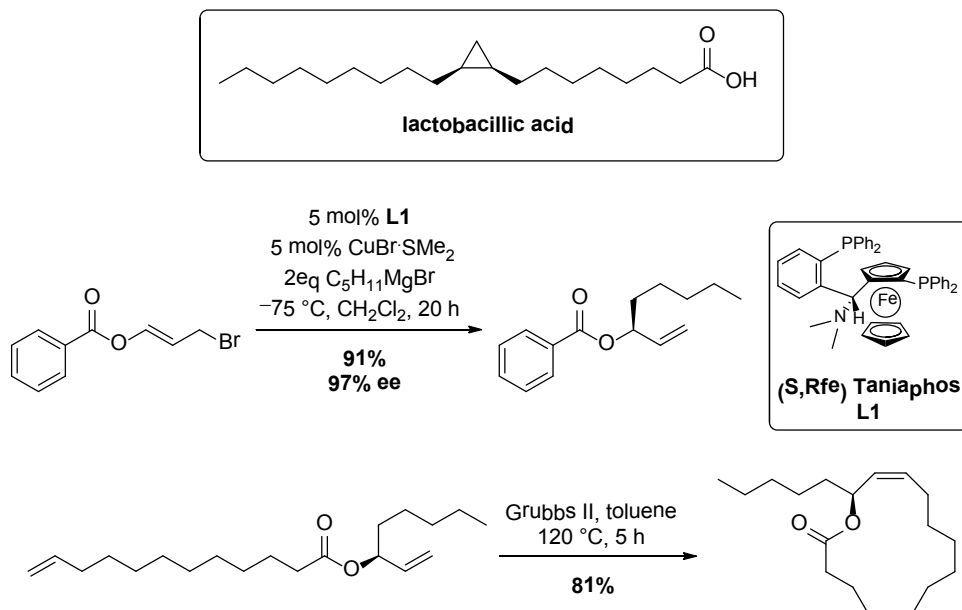
entsprechen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure **B** umgesetzt. Die Säure **B** konnte mit hoher Ausbeute (95%) und mit einer exzellenten Enantioselektivität (>95%) isoliert werden.



**Schema 1.** Chemische Struktur von  $\alpha$ -Mykolsäure und Schlüsselschritte der Synthese.

Die Synthese einer weiteren Fettsäure „lactobacillic acid“ (Schema 2), zuerst isoliert aus der Zellwand von *Lactobacillus arabinosus* Bakterien, wird in Kapitel 3 beschrieben. Diese Fettsäure besitzt wie Mykolsäuren einen Cyclopropanring als funktionelle Gruppe. Bei dieser Synthese wurde eine andere Strategie verfolgt. Der *cis*-konfigurierte Cyclopropanring soll in einer Simmons-Smith-Reaktion entstehen. Der chirale Allylalkohol, das Startmaterial für die Simmons-Smith Reaktion, wurde in mehreren Schritten hergestellt. In einer hetero asymmetrischen allylischen Alkylierung wurde der chirale Alkohol synthetisiert. Die *cis*-konfigurierte Doppelbindung entstand in einer Ringschlussmetathese eines Makrolaktones. Durch eine Präkoordination des Zinkcarbenoids mit dem chiralen Alkohol konnte die Stereoinformation auf den Cyclopropanring übertragen werden. Letzten Endes konnte die Synthese von „lactobacillic acid“ nicht beendet werden, da alle Versuche die Hydroxylgruppe zu eliminieren scheiterten.

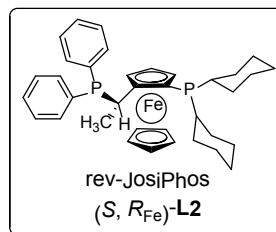
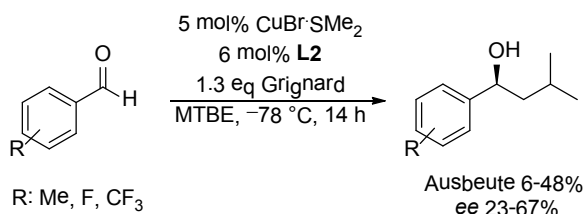




**Schema 2.** Chemische Struktur von „lactobacillic acid“ und Schlüsselschritte der Synthese.

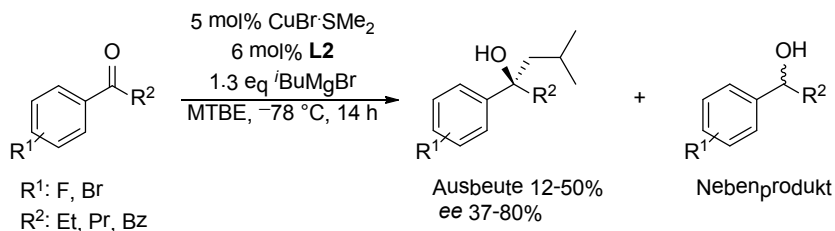
Ein zweiter Themenbereich dieser Doktorarbeit ist die Weiterentwicklung einer neuen Methodologie zur Synthese chiraler sekundäre und tertiäre Alkohole. Dazu verwendet man bei der neuen Methodologie die Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Addition von Grignardreagenzien zu Aldehyden oder Ketonen. Die Entwicklung neuer Methoden ist ein wesentlicher Teil der chemischen Forschung, um bestehende Vorschriften zu optimieren oder neue Synthesewege für die Synthese von Naturstoffen zu finden. Heutzutage spielt bei der Methodenentwicklung nicht nur die Regio- und Stereoselektivität eine Rolle, sondern es muss auch die Atomökonomie für die Nachhaltigkeit des Prozesses berücksichtigt werden.

Kapitel 4 handelt von der Kupfer(I)-katalysierten Addition von Grignardreagenzien zu aromatischen Aldehyden und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden (Schema 3). Zu Beginn des Projektes wurden die Versuche unter den Standardversuchsbedingungen durchgeführt, die zuvor in der 1,2-Addition von Grignardreagenzien zu Acetophenonen optimiert wurden. Jedoch wurde unter diesen Bedingungen für Aldehyde eine deutlich geringere Ausbeute (6-48%) und eine wesentlich schlechtere Enantioselektivität (37-80%) beobachtet. Ein Grund dafür ist die schnelle Hintergrundreaktion. Daher wurden verschiedene Lösungsmittel und Additive getestet, um die Hintergrundreaktion zu unterdrücken und die Enantioselektivität zu erhöhen.



**Schema 3.** Kupfer(I)-katalysierte Alkylierung von Aldehyden mit Grignardreagenzien.

In Kapitel 5 wird dieselbe Methodologie auf aromatische Ketone mit längeren Alkylketten angewendet. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Acetophenonderivate, zeigen die in dieser Studie verwendeten Ketone eine deutlich geringere Enantioselektivität (Schema 4). Zusätzlich wird die Entstehung eines Nebenproduktes, die Bildung des sekundären Alkohols, beobachtet. Die Grenze der Anwendungsbreite der Kupfer(I)-katalysierten Alkylierung mit Grignardreagenzien wurde erreicht, als Biarylketone als Startmaterial verwendet wurden.



**Schema 4.** Kupfer(I)-katalysierte Addition von Ketonen mit Grignardreagenzien.

