

University of Groningen

Asymmetric Cu-catalyzed 1,2 and 1,4-additions of Grignard reagents

Calvo Gonzalez, Beatriz Carmen

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:

2018

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

Citation for published version (APA):

Calvo Gonzalez, B. C. (2018). *Asymmetric Cu-catalyzed 1,2 and 1,4-additions of Grignard reagents: Development of new substrates and their application in total synthesis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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.

6. Summary

6.1 English summary

In this thesis, copper-catalyzed asymmetric 1,2 and 1,4-additions of Grignard reagents to different α,β -unsaturated substituted enones are described. The application of this methodology to the enantioselective synthesis of steroid hybrids, like the one depicted in figure 1, is also demonstrated.

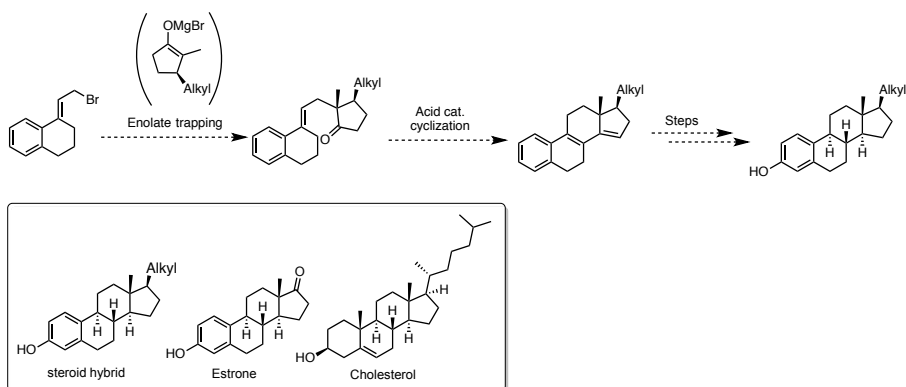
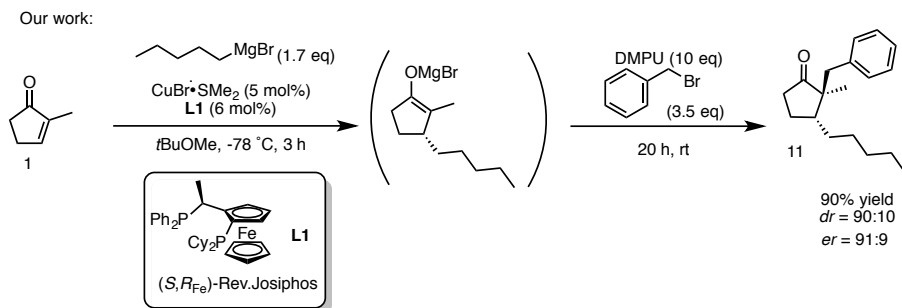


Figure 1: The enantioselective synthesis of steroid hybrids

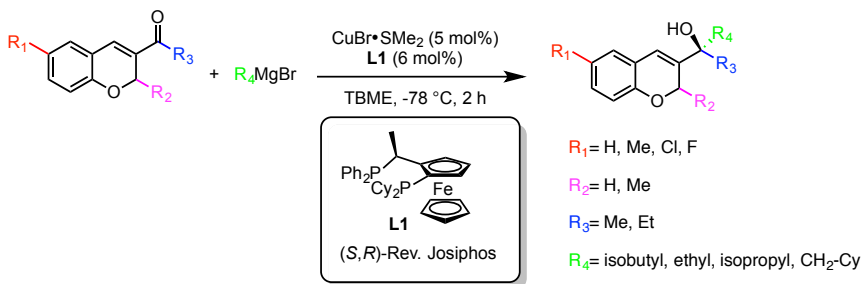
In chapter 2, copper catalyzed asymmetric conjugate addition reactions employing a Josiphos-type ligand are performed. Two cyclic substrates were studied, 2-methyl cyclopentenone and 2-methyl cyclohexenone. Since the highest enantioselectivities were observed for 2-methyl cyclopentenone, the study focused on that substrate. Once the conjugate additions were performed, the *in situ* trapping of the enolates with an electrophile was also performed. Several additives and co-solvents were employed in order to decomplex the magnesium and make the enolate more reactive. DMPU (1,3-dimethyltetrahydropyrimidine-2(1H)-one) turned out to be the most effective for all electrophiles and

allowing us to form compounds with two contiguous chiral centers, one of them being quaternary, with high *ee*'s and *de*'s (Scheme 1).



Scheme 1: ACA of pentylmagnesium bromide to 2-methyl cyclopentenone followed by trapping of the enolate with benzyl bromide.

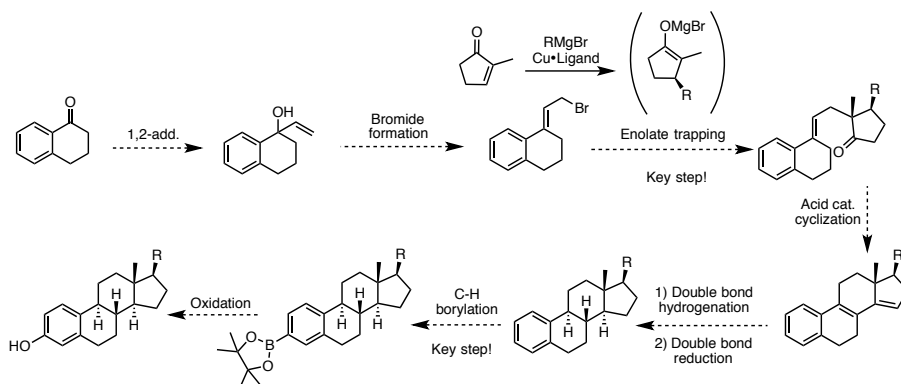
In chapter 3 the asymmetric copper catalyzed 1,2-additions of Grignard reagents to different α,β -unsaturated substituted enones was performed. When the substrates had a “free” oxygen that could coordinate to our catalytic system, no enantioselectivities were observed. Locking the oxygen by making cyclic ethers allowed us to obtain *ee*'s up to 84% (Scheme 2).



Scheme 2: 1,2-additions of various Grignard reagents to the desired substrates.

In chapter 4 the enantioselective synthesis of steroid hybrids is described. Employing the methodology explained in chapter 2 we were

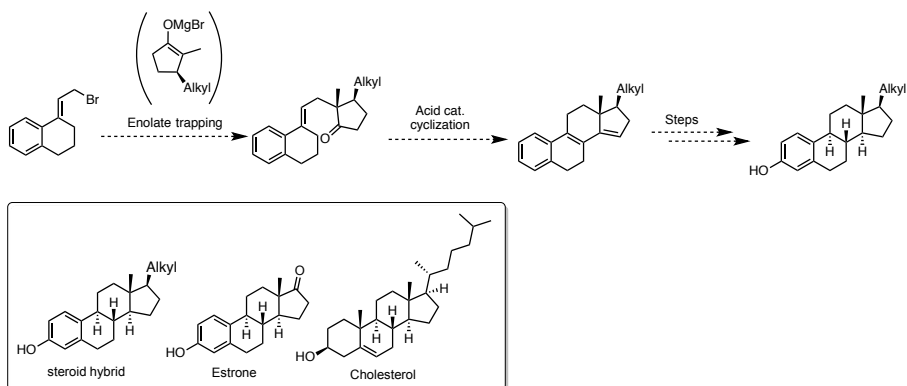
able to make steroids with an aromatic part resembling estrone and an alkyl part that resembles cholesterol. Two key reactions were employed for this synthesis: the sequential ACA and posterior enolate trapping and a late stage C-H activation (Scheme 3).



Scheme 3: Synthesis route towards steroid hybrids.

6.2 Nederlandse samenvatting

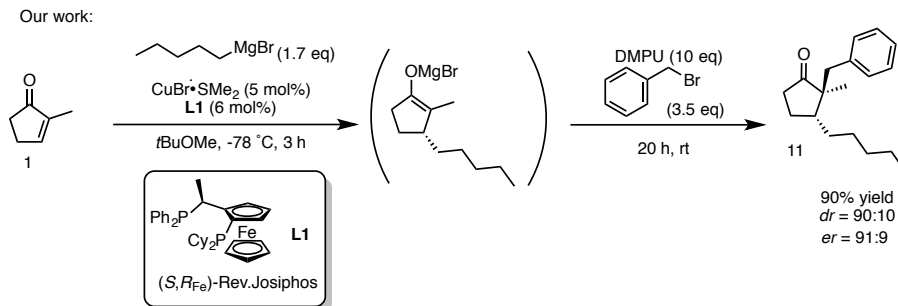
In dit proefschrift wordt de koper gekatalyseerde 1,2 en 1,4 addities van Grignard reagentia op verschillende α,β -onverzadigde gesubstitueerde enonen beschreven. Tevens wordt in dit proefschrift ook de synthese van stereoïde hybriden beschreven, zie figuur 1 als voorbeeld, als een toepassing van de ontwikkelde methode.



Figuur 1: De enantioselectieve synthese van stereoïde hybriden.

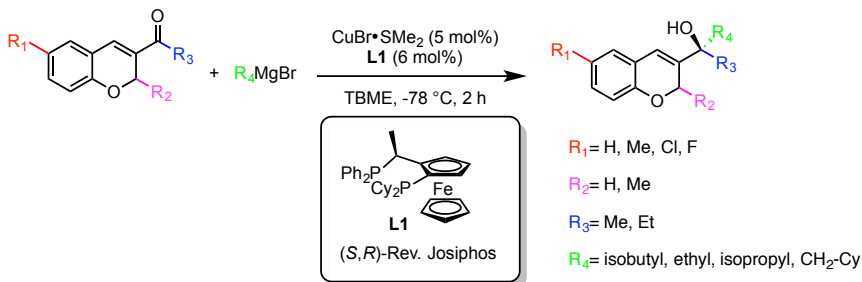
In hoofdstuk 2, wordt de koper gekatalyseerde asymmetrische geconjugeerde additie (AGA) reacties beschreven die een Josiphos-type ligand gebruikt. Twee cyclische substraten, namelijk 2-methylcyclopentenon en 2-methylcyclohexenon zijn bestudeerd. Omdat hogere enantioselectiviteit was gevonden voor de reacties met het substraat, 2-methylcyclopentenon, werd het onderzoek meer gericht naar dit substraat. Nadat de geconjugeerde addities had plaats gevonden, werden de gevormde enolaten in situ afgevangen met een elektrofiel. Verschillende addities en co-oplosmiddelen zijn bestudeerd om het gevormde magnesium enolaat op te breken om ervoor te zorgen dat het enolaat reactiever werd. Uiteindelijk bleek DMPU (1,3-dimethyltetrahydropyrimidine-2(1H)-on) het meest effectief. Via deze

methode kon tevens een verbinding gesynthetiseerd worden met twee aangrenzende chirale centruns, waarvan een van hen een quaternair centrum was, met hoge *ee*'s en *de*'s (Schema 1).



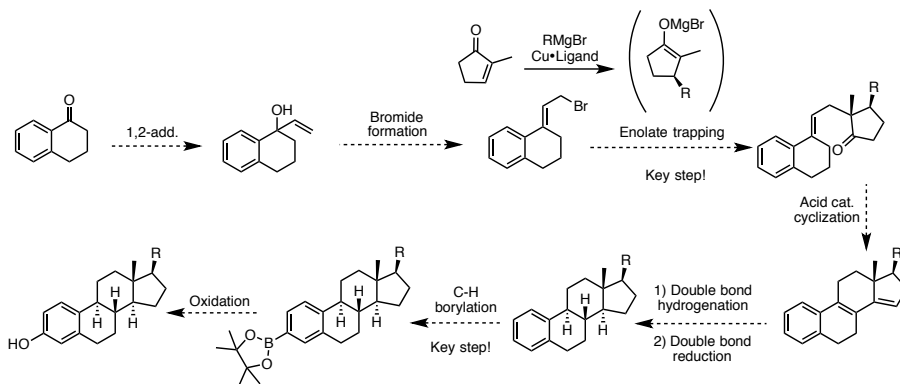
Schema1: AGA van pentylmagnesium bromide naar 2-methylcyclopentenon, gevolgd door trapping van het enolaat met benzylbromide.

In hoofdstuk 3, wordt de asymmetrische koper gekatalyseerde 1,2 addities van Grignard reagentia op verschillende α,β -onverzadigde gesubstitueerde enonen beschreven. Wanneer het substraat een zuurstof had wat kon coördineren met de katalysator, werd er geen enantioselectiviteit gevonden. Door deze zuurstof vast te zetten als zijn cyclische ether, kon uiteindelijk hoge *ee*'s behaald worden tot 84% (Schema 2).



Schema 2: 1,2-addities van verschillende Grignard reagentia op de gewenste substraten.

In hoofdstuk 4, wordt de enantioselectieve synthese van steroïde hybriden beschreven. Door de methode die in hoofdstuk 2 beschreven staat toe te passen, konden steroïden worden gemaakt met een aromatisch gedeelte dat lijkt op estron en een alkyl deel dat erg lijkt op cholesterol. Twee belangrijke reacties werden hierbij uitgevoerd in deze synthese: de op een volgende AGA en enolate trapping en de C-H activatie op een laat stadium van de synthese. (Schema 3)



Schema 3: Syntheseroute naar de steroïde hybriden.