

Enantioselective palladium(0)-catalyzed C-H arylations

Doctoral Thesis

Author(s):

Saget, Tanguy

Publication date:

2014

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010093830>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Diss. ETH No. 21741

Enantioselective Palladium(0)-Catalyzed C–H Arylations

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

For the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Tanguy Saget

Diplôme d'Ingénieur (ENSC Montpellier)

Born September 2nd, 1984

Citizen of France

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

Prof. Dr. Antonio Mezzetti, co-examiner

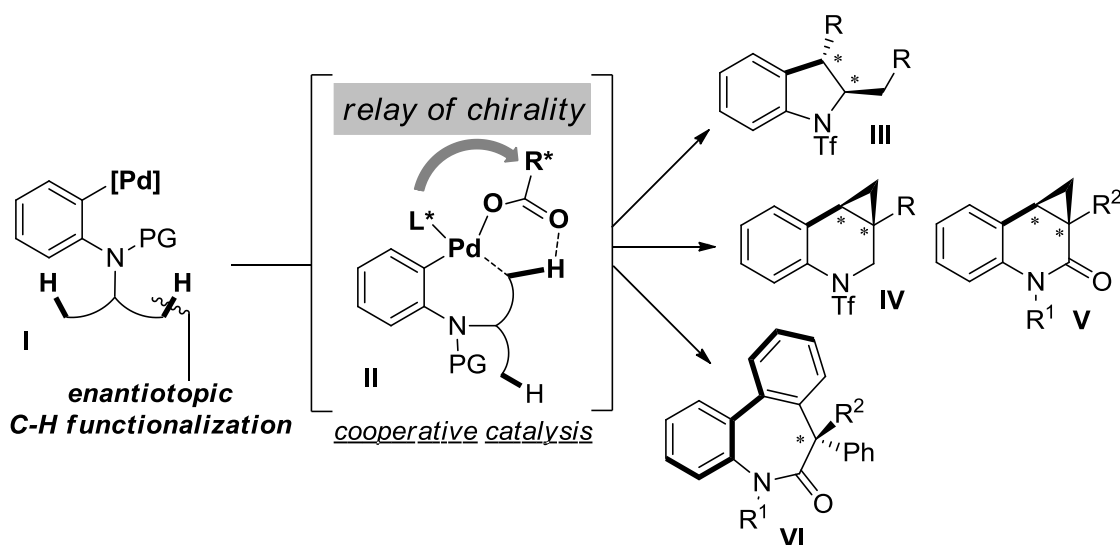
Prof. Dr. Nicolai Cramer, co-examiner

Zürich 2014

Abstract

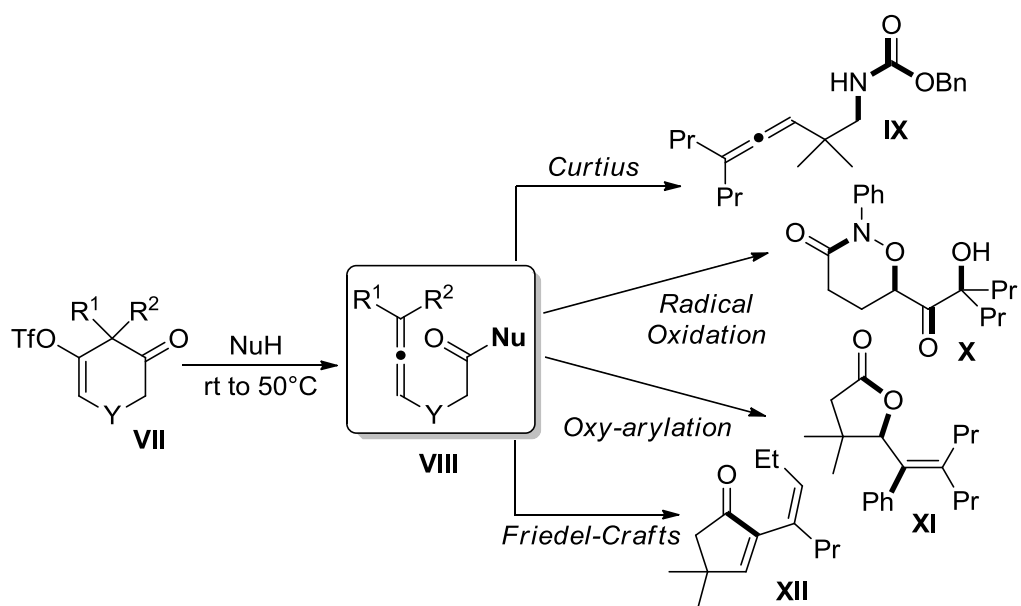
Transition-metal-catalyzed C–H activation has recently emerged as a powerful tool to access molecular complexity from cheap and widely available starting materials. However, the harsh reaction conditions generally required for such transformations and the lack of suitable ligands hampered the development of asymmetric methods.

This thesis describes a general strategy to develop asymmetric processes in palladium(0)-catalyzed C–H functionalization based on the concerted metalation-deprotonation (CMD) mechanism. The key of this strategy is the design of new chiral ligands working in cooperation with a carboxylate base which acts as a relay of chirality during the enantiodiscriminating CMD step (see **II**, Scheme I). Asymmetric processes including six, seven and eight-membered palladacycles allowed the efficient access of a wide range of chiral nitrogen-containing heterocycles **III–VI** which are ubiquitous among natural products and bioactive compounds (Scheme I).



Scheme I: Access to chiral heterocycles via Pd(0)-catalyzed arylation of C–H bonds

Furthermore, a mild procedure for the synthesis of allenes *via* Grob-type fragmentations was discovered during the course of our studies. The fragmentation process is triggered by the 1,2-addition of heteroatom nucleophiles to **VII** leading to functionalized allenes **VIII** which were used in tandem processes to afford a range of synthetically useful compounds such as **IX–XII** in a single step (Scheme II).



Scheme II: Functionalized allenes via Grob-type fragmentations and further derivatizations

Résumé

L'activation de liaisons C–H par des métaux de transition est désormais devenue un puissant outil synthétique pour accéder à de la complexité moléculaire à partir de produits de départ commerciaux et non élaborés. Cependant, plusieurs obstacles se sont opposés au développement de processus énantiosélectifs dans ce domaine. Tout d'abord, ces transformations nécessitent en général des conditions de réaction brutales qui sont peu favorables à la catalyse asymétrique. De plus, le manque de ligands chiraux compatibles avec ces réactions représente également une limitation.

Cette thèse présente une stratégie qui permet le développement de réactions d'activation C–H énantiosélectives catalysées par le palladium(0) qui se base sur la récente élucidation du mécanisme concerté de métallation-déprotonation (CMD). La clé de voute de cette stratégie est le design de nouveaux ligands travaillant en coopération avec une base carboxylate qui relaie la chiralité du ligand pendant l'étape de CMD (voir **II**, Schéma I). Des processus énantiosélectifs comprenant des palladacycles à six, sept ou huit chaînons ont permis un accès efficace aux hétérocycles azotés **III–VI** qui sont ubiquitaires parmi les produits naturels et les molécules bioactives (Schéma I).

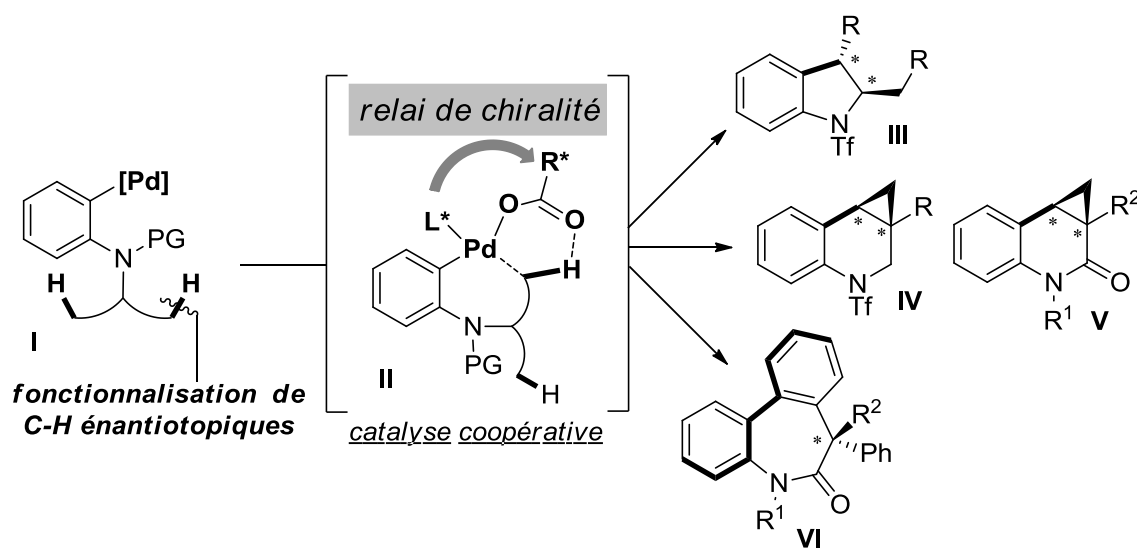


Schéma I: Hétérocycles chiraux via des arylations C–H catalysées par le Pd(0)

Au cours de nos recherches, une transformation permettant de synthétiser des allènes *via* des fragmentations de Grob fut également découverte. Ce processus est initié par une addition 1,2 de nucléophiles à base d'hétéroatome sur des cétones de type **VII**. Les allènes **VIII** ainsi

obtenus peuvent être transformés par des réactions tandem en une multitude de composés à fort potentiel comme **IX-XII**.

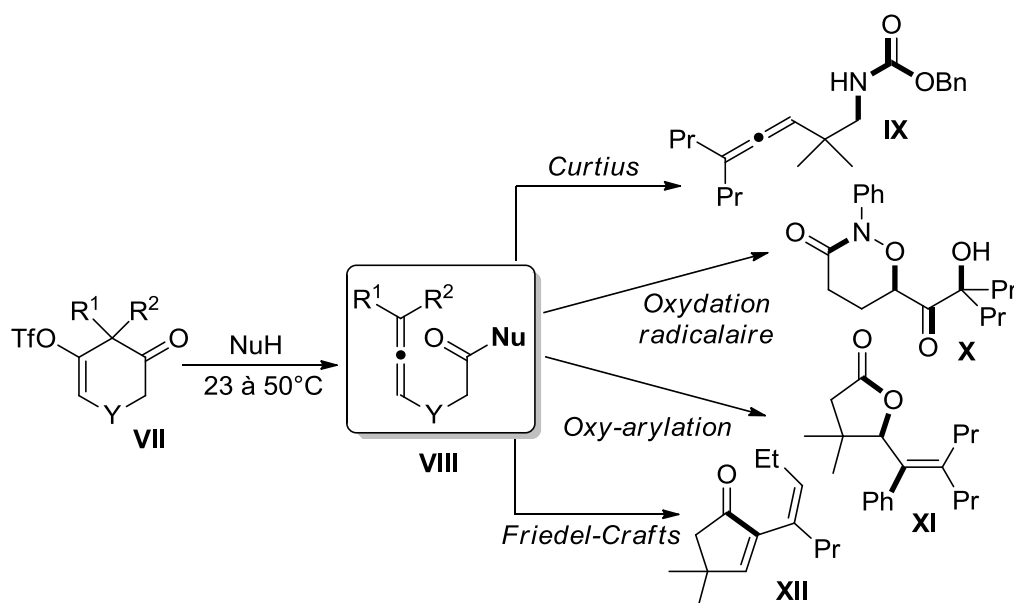


Schéma II: Allènes fonctionnalisés via des fragmentations de Grob