



Doctoral Thesis

## **New cross-coupling strategies for the synthesis of dialkyl ethers and saturated N-heterocycles**

**Author(s):**

Vo, Cam-Van

**Publication Date:**

2014

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010119320> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH N° 21681

**New Cross-Coupling Strategies for the Synthesis of  
Dialkyl Ethers and Saturated N-Heterocycles**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

**CAM-VAN VO**

Master of Science, University of Pennsylvania  
Born January 1<sup>st</sup> 1981  
Citizen of Vietnam

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Jeffrey W. Bode, examiner  
Prof. Dr. Erick M. Carreira, co-examiner

2014

---

## Abstract

The current practice of synthetic organic chemistry relies heavily on the use of general, predictable coupling reactions of preformed building blocks. Despite the remarkable success of metal-catalyzed cross-coupling reactions, several important chemical connections are currently not well served by the existing methods. In this Dissertation, new cross-coupling strategies for the synthesis of dialkyl ethers and substituted saturated N-heterocycles are described.

Our group has reported a cross-coupling strategy for the preparation of dialkyl ethers by  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -promoted reaction of potassium organotrifluoroborates and O-methoxymethyl (O-MOM) acetals. Despite the advantages of this process, several limitations of this approach were noted, namely poor regioselectivity and low reactivity of electron-deficient aryltrifluoroborates, heteroaryltrifluoroborates, and alkyltrifluoroborates. The first part of this Dissertation describes the development of a second-generation ether-forming cross-coupling reaction, in which hydroxamic acid-derived acetal were identified as a new reaction partner. This new reaction partner enables the reaction to proceed under even milder conditions, and with less reactive potassium organotrifluoroborates. A study of the mechanism identified a role of hydroxamate moiety to overcome above limitations and provided insight into the reaction pathway.

The second part involves the development of SnAP reagents for the transformation of aldehydes into saturated N-heterocycles. A new approach to saturated N-heterocycles – intramolecular C–C bond-forming radical cyclization of an imine bearing a nucleophilic carbon has been established as an alternative to cross-coupling reactions with saturated N-heterocycles. A family of SnAP reagents have been prepared on multi-gram scale from inexpensive starting materials. SnAP reagents condense with aldehydes, followed by cyclization with copper(II)triflate to afford various unprotected N-heterocycles with different ring sizes. The reactions accept a broad scope of aldehydes including aryl, heteroaryl, alkyl aldehydes and glyoxylate. Preliminary mechanistic studies indicated copper-mediated oxidation of carbon-tin bond to generate heteroatom-stabilized primary carbon radical followed by intramolecular cyclization to deliver the product.

---

## Zusammenfassung

Synthetisch organische Chemie basiert heutzutage stark auf der Anwendung sogenannter Kupplungsreaktionen da diese ein einfach zu erkennendes Verknüpfungsmuster aufweisen und ihre Ausgangsverbindungen oftmals einfach zugänglich sind. Trotz intensiver Erforschung dieser Metall katalysierter Kreuzkupplungs-Reaktionen sind einige wichtige Verknüpfungen nicht oder nur unter erschwerten Bedingungen zugänglich. In dieser Dissertation stellen wir daher neue Kreuzkupplungs-Strategien vor welche den Zugang zu Dialkylethern und verzweigten gesättigten Stickstoffheterozyklen ermöglichen.

Eine Kreuzkupplung zur Herstellung von Dialkylethern aus Trifluororganoboranen und O-Methoxymethylacetalen vermittelt durch  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  wurde in unserer Gruppe entwickelt. Trotz vieler Vorteile dieser Strategie, Nachteile wie verminderte Regioselektivität und Reaktivität elektronenarmer Aryltrifluorborane, Heteroaryltrifluorborane und Alkyltrifluorborane verblieben. Der erste Teil dieser Dissertation beschreibt die Entwicklung einer neueren zweiten Version dieser Kreuzkupplungs-Reaktion zur Herstellung von Ethern in welcher Acetale abgeleitet aus Hydroxamsäuren als neue Reaktionspartner eingeführt wurden. Diese ermöglichen es die Reaktion unter milderen Bedingungen mit minder reaktiven Kaliumtrifluororganoboranen durchzuführen. Mechanistische Studien ergaben, dass die von der Hydroxamsäure abgeleitete Spezies von Bedeutung ist um die oben genannten Nachteile zu überkommen und lieferten Einsicht in den Reaktionsmechanismus.

Der zweite Teil befasst sich mit der Entwicklung sogenannter SnAP Reagenzien für die Umsetzung von Aldehyden in gesättigte Stickstoffheterozyklen. Ein neuer Ansatz zur Herstellung solcher Heterozyklen via intramolekularer C–C-Verknüpfung durch Radikalzyklisierung auf ein Imin wurde als Alternative zu Kreuzkupplungs-Reaktionen eingeführt. Die SnAP Reagentien wurden in grösseren Mengen aus preiswerten Ausgangsmaterialien hergestellt und anschliessend mit diversen Aldehyden – aromatische, heteroaromatische, aliphatische Aldehyde – zu Iminen umgesetzt. Zyklisierung vermittelt durch Kupfer(II)trifluoromethansulfonat ergab schutzgruppenfreie Stickstoffheterozyklen verschiedenster Ringgrössen. Mechanistische Studien deuten zum heutigen Zeitpunkt auf eine Kupfer vermittelte Oxidation der Kohlenstoff–Zinn-Bindung wobei ein Heteroatom stabilisiertes primäres Kohlenstoffradikal entsteht. Anschliessende intramolekulare Radikalzyklisierung mit einem Imin ergibt den gewünschten funktionalisierten Stickstoffheterozyklus.