

DISS. ETH Nr. 26428

# **Synthesis of Potassium Acyltrifluoroborates with Transfer Reagents and their Applications to 3D Photopatterning of Hydrogels**

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

presented by

**Dino Wu**

*Master of Science in Chemistry, ETH Zurich*

*Born on 30.09.1992*

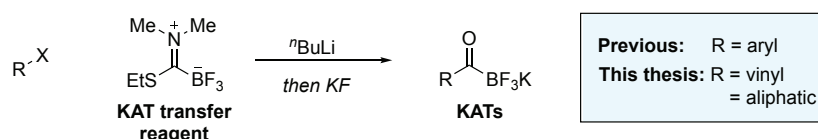
*Citizen of Switzerland and Italy*

Accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Jeffrey W. Bode, examiner  
Prof. Dr. Bill Morandi, co-examiner

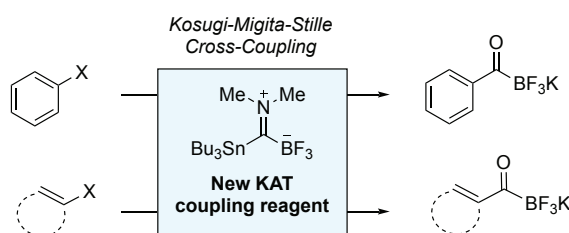
2019

## Abstract

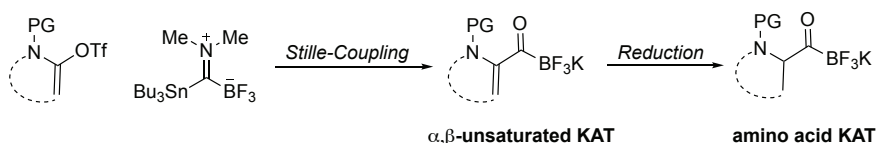
In the last decade, acylborons have emerged as interesting synthetic tools for various applications in different fields like bioconjugation, material science and organic synthesis. As a subclass of acylboron compounds, potassium acyltrifluoroborate (KATs) showed the highest bench-stability and utility. Their reaction with *O*-carbamoyl hydroxylamines was demonstrated to reach outstanding rate constants of up to  $k = 20 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Nevertheless, their synthetic accessibility was deemed difficult due to the limited synthetic options to form the bond between the carbonyl and borontrifluoride.



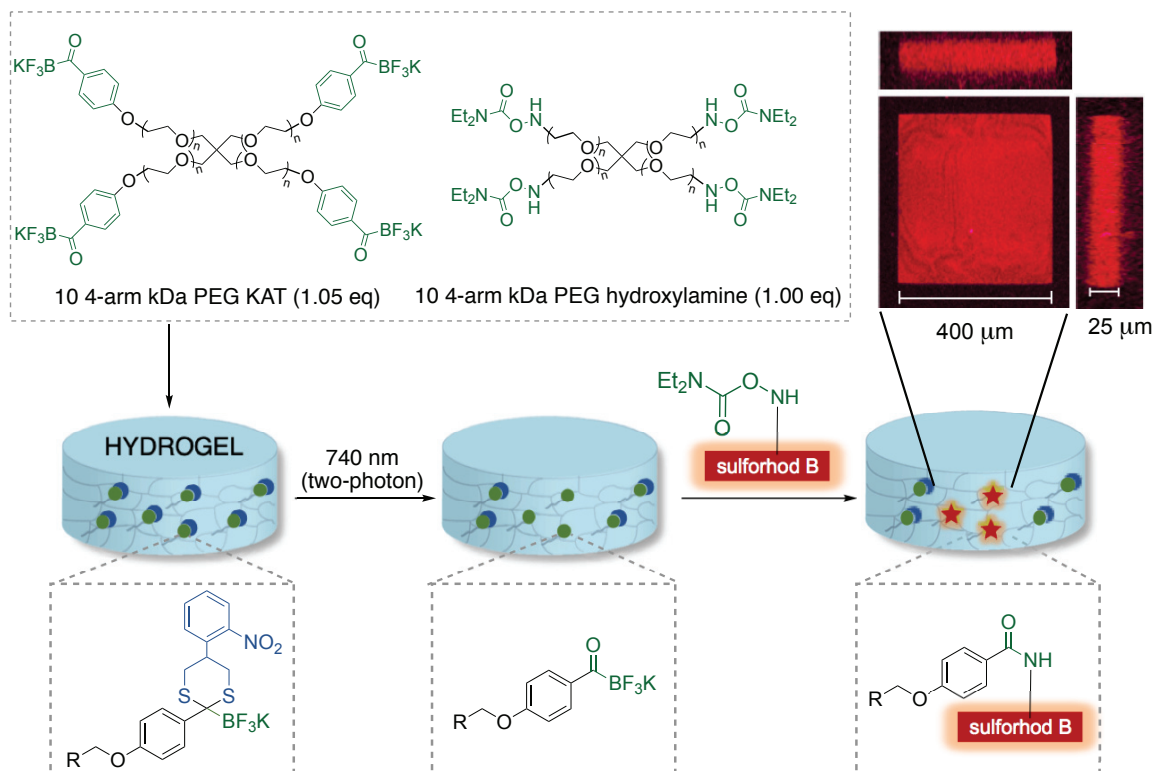
The development of a KAT thioiminiumtrifluoroborate transfer reagent proved to be a powerful approach to access different types of aryl KATs quickly. This dissertation begins by exploring the limitation of this transfer reagent for the synthesis of a variety of KATs. The synthesis of more challenging  $\text{sp}^2$ -functionalized KAT such as acrylic acid derived KAT and 8-quinoline KATs was achieved to a satisfying degree. Furthermore, the synthesis of aliphatic KATs was achieved through the treatment of the transfer reagent with organocuprates. Furthermore, the synthesis of amino acid KATs was attempted using the reagent with the result of the synthesis of sarcosine KAT. Unfortunately, this method could not be extended to other amino acids due to the low accessibility of  $\alpha$ -amino nucleophiles. Methods involving metal-catalyzed cross-coupling and radical addition were attempted, but failed due to lack of reactivity of the KAT transfer reagent towards the reaction partners.



A new KAT coupling reagent enabled the installment of the KAT moiety onto aryl iodides through palladium-catalyzed cross-coupling. This transfer reagent consists of a tributyltin and borontrifluoride tethered to an iminium, the first of this kind. Due to the high functional group tolerance of Kosugi-Migita-Stille cross-coupling, the KAT-functionality could be incorporated onto more complex molecules, such as diazodyes, spiropyran photoswitch and amino acids. Furthermore, this methodology could be tweaked to provide a telescoped synthesis of the drug discovery relevant  $\alpha$ -aminotrifluoroborates.



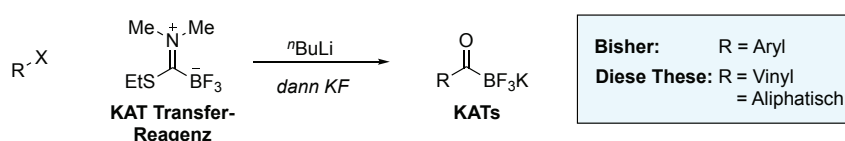
Reaction of the KAT transfer reagent with vinyl triflates originating from lactams, gave access to amino acid KATs after reduction of the double bond. This showcased a potential general route for the synthesis of amino acid KATs.



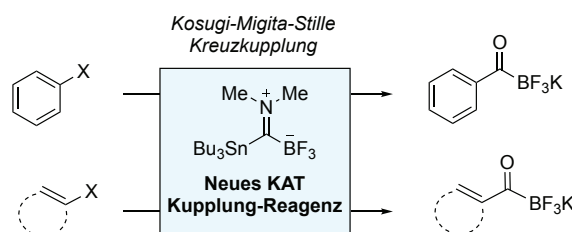
With our group's long-standing interest to apply KATs in material science, two systems for 3D photopatterning of hydrogels were designed, in which the reaction of KATs with hydroxylamines was employed as the functionalization tool for the patterning. Photolabile protecting groups were employed to protect either the KAT or hydroxylamine, which were deprotected upon treatment with two-photon irradiation allowing for 3D-spatial functionalisation control. The deprotected functional groups were allowed to react with their respective counterparts to form a covalent amide bond. Studies on the system containing *N,N*-diethylaminocoumarin photocaged hydroxylamines demonstrated that the photocage did not provide the necessary long-term stability. This was circumvented by functionalizing the photocage unit onto the KAT, which displayed better stability allowing for easy handling and short 3D-photopatterning protocols.

## Zusammenfassung

Im letzten Jahrzehnt haben sich Acylborverbindungen als interessante Synthesewerkzeuge für verschiedene Anwendungen in verschiedenen Bereichen wie Biokonjugation, Materialwissenschaften und organische Synthese herauskristallisiert. Als Unterklasse der Acylborverbindungen zeigte Kaliumacyltrifluorborat (KATs) die höchste Laborstabilität und Reaktivität. Es wurde gezeigt, dass ihre Reaktion mit *O*-Carbamoylhydroxylaminen eine hervorragende Geschwindigkeitskonstante von  $k = 20 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  erreicht. Trotzdem wurde ihre synthetische Zugänglichkeit aufgrund der begrenzten Synthesemöglichkeiten für die Bindung zwischen Carbonyl und Bortrifluorid als schwierig angesehen.

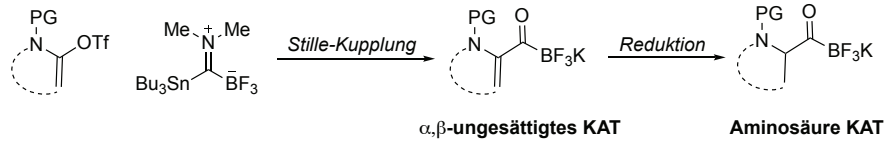


Die Entwicklung eines KAT-Thioiminiumtrifluorborat-Transfer-Reagens erwies sich als sehr nützlich für den schnellen Zugriff auf verschiedene Arten von Aryl-KATs. Diese Dissertation untersucht zunächst die Grenzen dieses Transfer-Reagenzes für die Synthese einer Vielzahl von KATs. Die Synthese anspruchsvollerer  $sp^2$ -funktionalisierter KATs wie von Acrylsäure abgeleiteter KATs und 8-Chinolin-KATs wurde in zufriedenstellendem Maße erreicht. Weiterhin wurde die Synthese aliphatischer KATs durch die Behandlung des Transfer-Reagenzes mit Kupferorganyle erreicht. Schlussendlich, wurde die Synthese von Aminosäure-KATs unter Verwendung des Reagenzes mit dem Ergebnis der Synthese von Sarkosin-KAT versucht. Leider konnte diese Methode aufgrund der geringen Zugänglichkeit von  $\alpha$ -Aminonukleophilen nicht auf andere Aminosäuren ausgeweitet werden. Es wurden Methoden mit metallkatalysierter Kreuzkupplung und radikalischer Addition angewendet, die jedoch aufgrund mangelnder Reaktivität des KAT-Transferreagens gegenüber den Reaktionspartnern fehlschlagen.

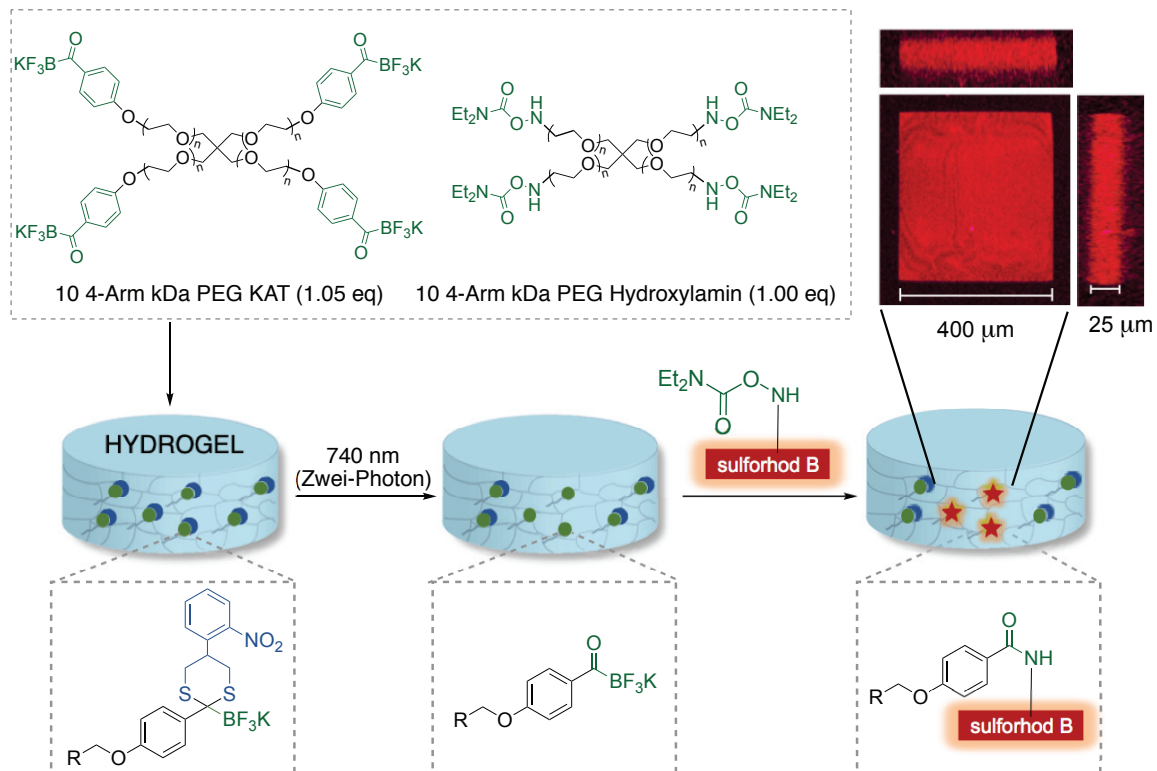


Ein neues KAT-Kupplungsreagens ermöglichte den Einbau der KAT-Funktionalität an Aryliodiden durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung. Dieses Transferreagenz besteht aus Tributylzinn und Bortrifluorid, die an ein Iminium gebunden sind, das erste dieser Art. Aufgrund der hohen funktionellen Toleranz der Kosugi-Migita-Stille-Kreuzkupplung könnte die KAT-Funktionalität in komplexere Moleküle wie Diazodine, Spiropyran-Photoschalter und Aminosäuren eingebaut

werden. Darüber hinaus könnte diese Methode optimiert werden, um eine direkte Synthese der für die Wirkstoffentdeckung relevanten  $\alpha$ -Aminotrifluorborate bereitzustellen.



Die Reaktion des KAT-Transferreagenzes, die aus Lactamen stammen, ergab nach Reduktion der Doppelbindung den Zugang zu Aminosäure-KATs. Dies wies eine mögliche allgemeine Prozedur für die Synthese von Aminosäure-KATs auf.



Aufgrund des langjährigen Interesses unserer Gruppe an der Anwendung von KATs in den Materialwissenschaften wurden zwei Systeme zur 3D-Photostrukturierung von Hydrogelen entwickelt, bei denen die Reaktion von KATs mit Hydroxylaminen als Werkzeug für die Gel-Post-3D-Funktionalisierung eingesetzt wurde. Photolabile Schutzgruppen wurden eingesetzt, um entweder das KAT oder das Hydroxylamin zu schützen, die nach Behandlung mit Zwei-Photonen-Bestrahlung entschützt wurden, was eine räumliche 3D-Funktionalisierungskontrolle ermöglichte. Diese nun entschützten Funktionalitäten konnten mit ihren jeweiligen Gegenstücken unter Bildung einer kovalenten Amidbindung reagieren. Studien an dem System, das N, N-Diethylaminocumarin-photogebundene Hydroxylamine enthielt, zeigten, dass der Photokäfig nicht die erforderliche Langzeitstabilität bot und durch Funktionalisierung der Photokäfigeinheit auf dem KAT umgangen werden musste. Dies zeigte nicht die gleichen Probleme und ermöglichte eine einfache Handhabung und kurze 3D-Fotomuster-Protokolle.