

DISS. ETH NO. 26920

**Iridium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of
Heterocycles
and
Allylic Substitutions with Aqueous Solutions of
Nucleophiles**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

TOBIAS SANDMEIER

M.Sc. ETH Zurich

born on 23.12.1990

citizen of Riehen (BS), Switzerland

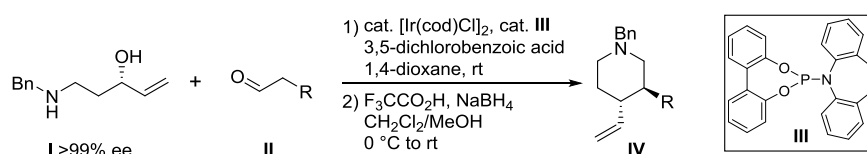
accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Bill Morandi, co-examiner

2020

Abstract

Transition metal-catalyzed allylic substitution has emerged as a prominent tool for the enantioselective construction of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds. In recent years, iridium-catalyzed allylic substitution has become a powerful alternative to the well-established methods relying on palladium catalysts due to the excellent selectivity for branched substitution products. Iridium complexes derived from chiral phosphoramidite ligands enable the asymmetric preparation of countless optically active building blocks that have found wide-spread use in synthetic chemistry. This thesis describes new applications of enantioselective iridium-catalyzed allylic substitution for the preparation of synthetic intermediates. Of particular interest are methods that enable the stereoselective synthesis of saturated heterocycles, a common motive in pharmaceuticals and agrochemicals.

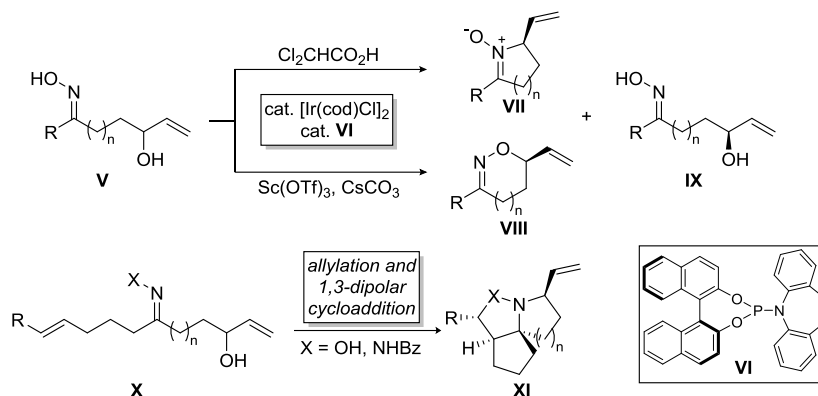
A protocol for the iridium-catalyzed enantiospecific cyclocondensation of enantioenriched amino alcohols and aldehydes to furnish 3,4-disubstituted piperidines was developed. The reaction proceeds *via* intramolecular allylic substitution by an enamine intermediate, followed by *in situ* reduction to give piperidine products with high enantiospecificity and diastereoselectivity. Due to the modularity of the approach, the mild reaction conditions, and the broad functional group tolerance a diverse set of piperidine products could be prepared efficiently. The utility of this method for the synthesis of diverse nitrogen-containing building blocks was highlighted in a number of derivatization reactions.



Scheme I: Stereoselective synthesis of piperidines via Ir-catalyzed cyclocondensation

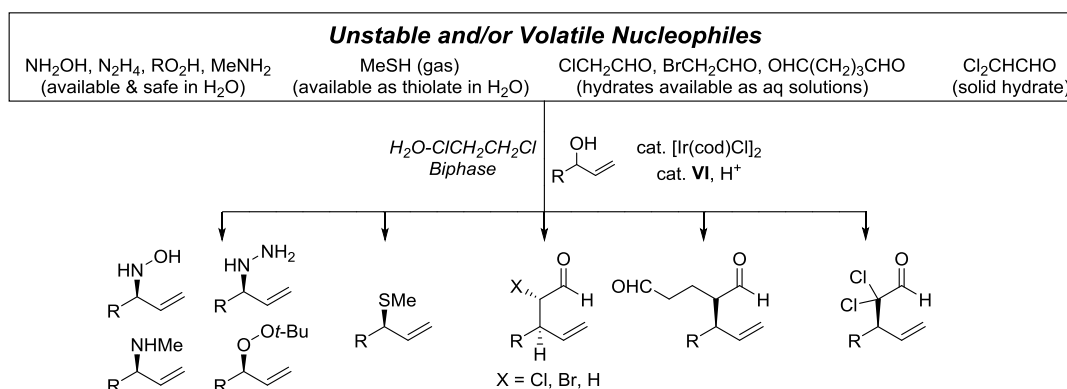
Subsequently, the chemo- and enantioselective intramolecular *N*- and *O*-alkylation of oximes was developed. Iridium-catalyzed kinetic resolution of hydroxy oximes furnishes cyclic nitrones, oxime ethers and enantioenriched allylic alcohols. Key features of this reaction are its compatibility with *E/Z*-isomeric mixtures of oximes, divergent *N*- vs *O*-alkylation depending on the reaction conditions, and broad functional group tolerance. In addition, tandem *N*-allylation/1,3-dipolar cycloaddition sequences enabled the highly stereoselective synthesis of tricyclic piperidine and pyrrolidine scaffolds. The approach was further expanded to the enantio- and regioselective *N*-allylation of hydrazones to give optically active azomethine imine

intermediates. Finally, the synthetic utility of the method was demonstrated with the asymmetric formal syntheses of (–)-roxifiban, a glycoprotein GP IIb-IIIa receptor antagonist and the marine natural product (+)-halichlorine.



Scheme II: Enantioselective chemodivergent intramolecular allylation of oximes.

Moreover, the iridium-catalyzed enantioselective allylic substitution in biphasic organic/aqueous reaction media was developed. Relying on the remarkable robustness of iridium catalysts derived from (P,olefin)-ligand **IV** towards water, various readily available aqueous solutions of otherwise unstable and/or volatile nucleophiles such as hydrazines, hydroxylamine, methylamine, *t*-butyl hydroperoxide, glutaraldehyde, and α -chloroacetaldehyde can be employed for the first time in iridium-catalyzed allylic substitution. The method provides access to a diverse set of products in up to >99% ee, >20:1 d.r. as well as good yields. The products were further elaborated into a series of three-, four-, five- and six-membered optically active heterocycles, thus demonstrating the synthetic utility of the method. Finally, the highly enantioselective α -allylation of acetaldehyde was developed and applied in the formal syntheses of heliannuols **C** and **E** as well as heliespirones **A** and **C**, a group of sesquiterpenes with interesting herbicidal bioactivities.

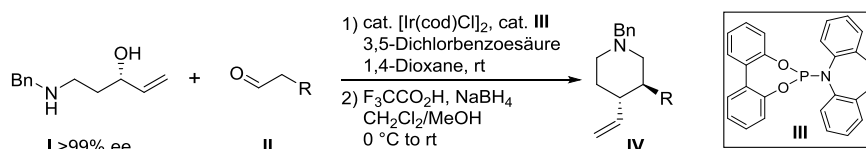


Scheme III: Iridium catalyzed enantioselective allylic substitution with aqueous solutions of nucleophiles.

Zusammenfassung

Die Übergangsmetall-katalysierte allylische Substitution hat sich als eine privilegierte Strategie für die enantioselektive Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff und Kohlenstoff-Heteroatom Bindungen etabliert. In jüngerer Zeit ist insbesondere die Iridium-katalysierte allylische Substitution eine äusserst nützliche Alternative zu klassischen, auf Palladium basierenden Methoden, geworden. Iridium-Komplexe hergestellt aus Phosphoramidit-Liganden ermöglichen heutzutage die Herstellung zahlreicher optisch aktiver synthetischer Bausteine, die weitreichende Verwendung in der chemischen Forschung finden. In dieser Dissertation werden neue Anwendungen der Iridium-katalysierten allylischen Substitution beschrieben. Von besonderem Interesse ist hier die stereoselektive Synthese von gesättigten Heterocyclen, ein besonders häufiges Strukturelement in Pflanzenschutzmitteln und pharmazeutischen Wirkstoffen.

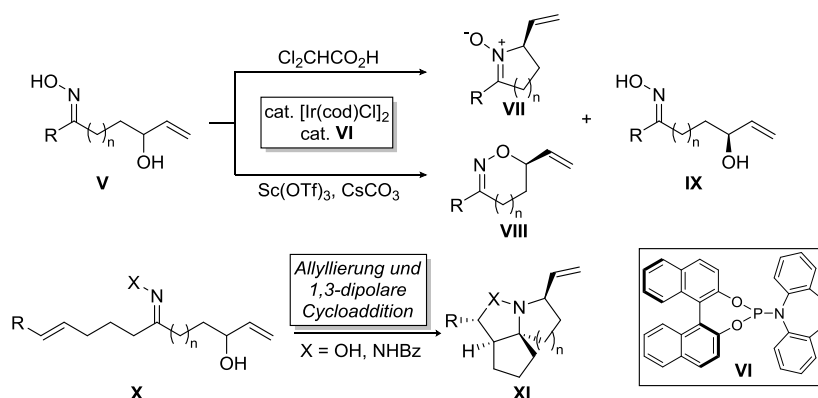
Es wurde eine neue Methodik für die Iridium-katalysierte Cyclokondensation von Aminoalkoholen und Aldehyden zur Herstellung von 3,4-disubstituierten Piperidinen entwickelt. Die Reaktion verläuft *via* intramolekulare allylische Substitution eines Enamin-Intermediats und nachfolgender *in situ* Reduktion. Die Piperidin Produkte werden mit exzellenter Enantiospezifität und Diastereoselektivität erhalten. Aufgrund des modularen Ansatzes und der milden Reaktionsbedingungen können diverse Piperidine effizient synthetisiert werden. Der Nutzen dieser Methodik wurde weiter durch die Derivatisierung der Produkte demonstriert.



Schema I: Stereoselektive Synthese von Piperidinen *via* Ir-katalysierter Cyclokondensation.

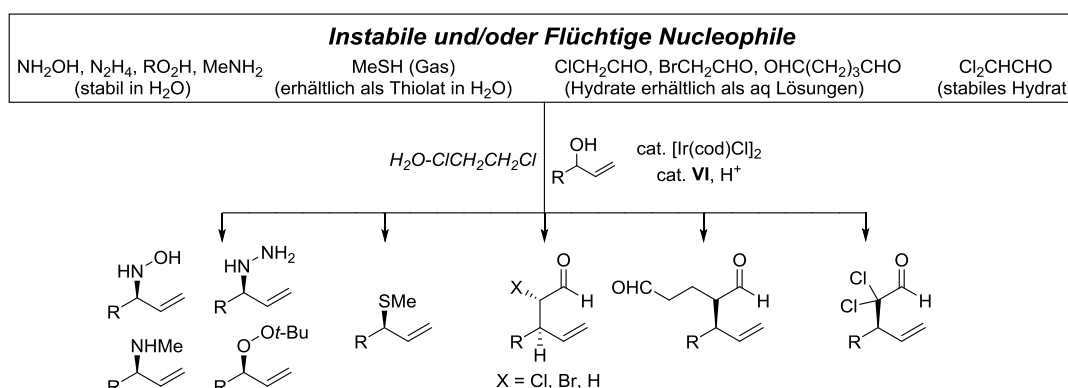
Anschliessend wurde die chemo- und enantioselektive intramolekulare *N*- und *O*-Allylierung von Oximen entwickelt. Iridium-katalysierte kinetische Racematspaltung von Hydroxy-Oximen ergibt sowohl cyclische Nitrone und Oximether als auch Enantiomeren angereicherte allylische Alkohole. Hauptmerkmale dieser neuen Methodik sind ihre Kompatibilität mit *E/Z*-Isomerengemischen der Oxim Startmaterialien, sowie die Chemodivergente *N*- oder *O*-Allylierung, abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen. Des Weiteren wurde die tandem *N*-Allylierung/1,3-dipolare Cycloaddition untersucht. Diese Strategie ermöglicht die effiziente stereoselektive Synthese von tricyclischen Piperidinen und Pyrrolidinen. Zusätzlich wurde die enantioselektive *N*-Allylierung von Hydrazonen beschrieben. Dieser Ansatz ermöglicht die

asymmetrische Synthese von Azomethininimin Intermediaten. Schliesslich wurde der synthetische Nutzen dieser Methodik durch die Formalsynthesen von (-)-Roxifiban, einem Glycoprotein GP IIB-IIIa Rezeptor Antagonisten und dem marinen Naturstoff (+)-Halichlorine demonstriert.



Schema II: Enantioselektive chemodivergente intramolekulare Allylierung von Oximen.

Der letzte Teil dieser Doktorarbeit befasst sich mit der Iridium-katalysierten enantioselektiven allylischen Substitution in zweiphasigen wässrig/organischen Lösungsmitteln. Unter Benutzung von robusten Iridium-Katalysatoren, hergestellt aus (P,Olefin)-Ligand **IV**, können zahlreiche kommerziell erhältliche wässrige Lösungen von Nucleophilen verwendet werden, die als Reinstoffe instabil oder hoch flüchtig sind. Als Beispiele seien Hydrazin, Hydroxylamin, Methylamin, *t*-Butylhydroperoxid, Glutaraldehyde und α -Chloroacetaldehyd genannt. Die Methode ermöglicht die Herstellung einer Vielzahl von Produkten mit bis zu >99% ee, >20:1 d.r. und guten Ausbeuten. Um den synthetischen Nutzen der Methode zu demonstrieren, wurden einige Produkte in wenigen Schritten in diverse drei-, vier-, fünf- und sechsgliedrige optisch aktive Heterocyclen umgewandelt. Zum Schluss wurde die enantioselektive α -Allylierung von Acetaldehyd entwickelt und in der Formalsynthese von Heliannuol C und E sowie Heliespiro A und C angewandt. Diese Sesquiterpene wurden aus der kultivierten Sonnenblume isoliert und besitzen interessante Bioaktivität als Herbizide.



Schema III: Iridium katalysierte enantioselektive allylische Substitution mit wässrigen Lösungen von Nucleophilen.