



Doctoral Thesis

Iridium-Catalyzed Enantioconvergent Allenylic Substitution

Author(s):

Isomura, Mayuko

Publication Date:

2020

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000448586> →

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 NO. 27008

Iridium-Catalyzed Enantioconvergent Allenlylic Substitution

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

(Dr. sc. ETH Zürich)

presented by

MAYUKO ISOMURA

M. Sc. The University of Tokyo, Japan

Born on 17.05.1990

citizen of Japan

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

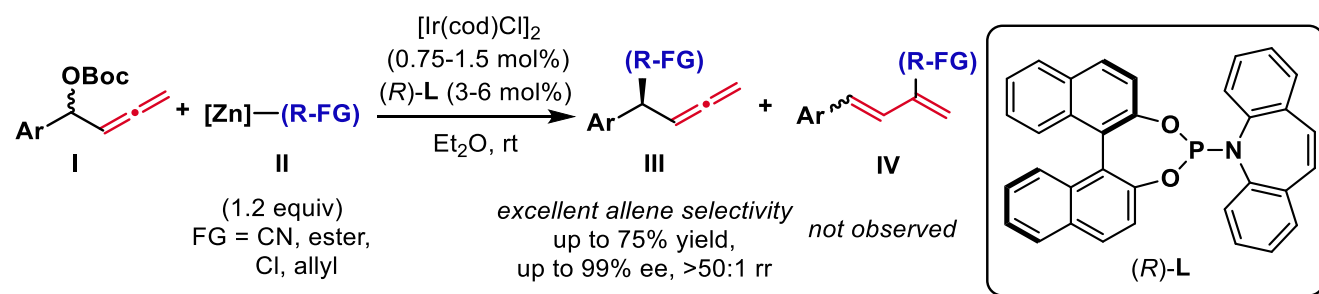
Prof. Dr. Bill Morandi, co-examiner

2020

Abstract

Along with the development of transition-metal catalyzed coupling reactions over the last century, metal-catalyzed allylic substitutions have been widely utilized in organic synthesis. While numerous reports on asymmetric allylic substitution reactions have been established employing chiral catalysts, there are only few reports on asymmetric *allenylic* substitution reactions. This thesis describes the development of highly regio- and enantioselective allenylic substitution reactions enabled by iridium/(phosphoramidite,olefin)-ligand catalysis as well as mechanistic investigations into these reactions.

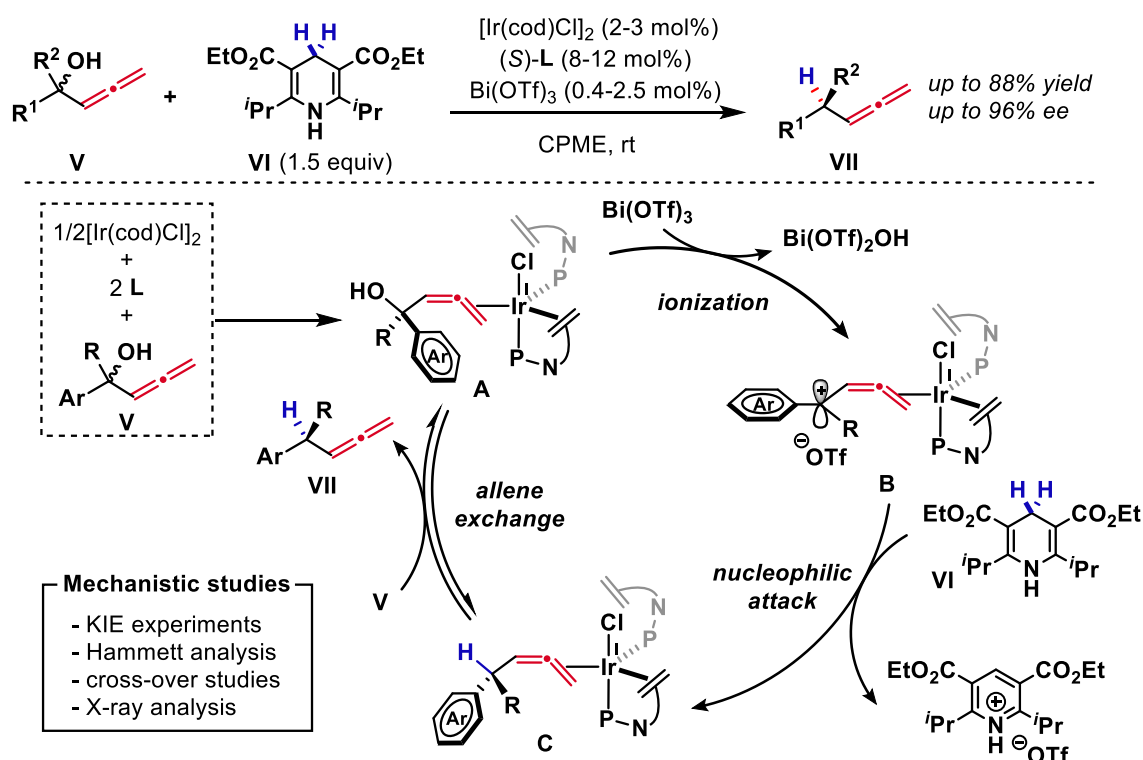
The first part of this thesis describes the development of enantioselective allenylic alkylation reactions with functionalized alkylzinc reagents **II** (Scheme I). When secondary allenylic carbonates **I** were subjected to the iridium/(phosphoramidite,olefin)-ligand (**L**) catalyst, highly enantioenriched allenylic substitution products **III** were obtained with excellent regioselectivity. This high regiocontrol represents a sharp contrast to palladium-catalyzed allenylic substitution reactions, which furnish 1,3-diene products **IV** as the major regioisomer. Theoretical studies do not support the participation of a η^3 -butadienyl Ir(III) intermediate, but that of a η^2 -allenyl Ir(I) complex in which the terminal double bond was coordinated to the iridium center.



Scheme I. Asymmetric allenylic substitution reaction with functionalized alkylzinc reagents enabled by Ir/ (phosphoramidite,olefin)-ligand catalysis.

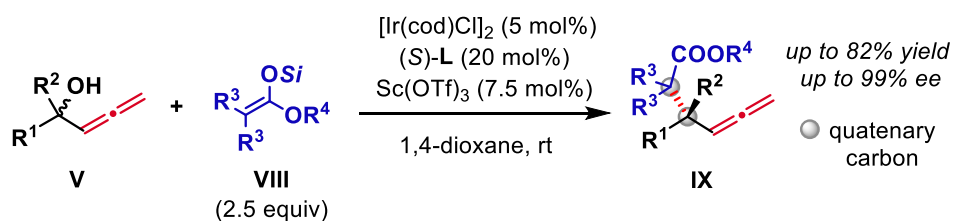
The second part of this thesis describes the enantioselective reductive deoxygenation of allenyllic alcohols **V** employing novel Hantzsch ester analog **VI** as the hydride source (Scheme II). This method represents the first use of tertiary allenyllic alcohols **V** in allenyllic substitution reactions which is enabled employing $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ as the acid promoter.

Subsequently, in-depth mechanistic studies are described in the third part of this thesis. Various experiments such as kinetic isotope effect studies, Hammett analysis, crossover studies, as well as X-ray and NMR analysis of isolated iridium intermediate **A** support the theoretical studies described in the first part, suggesting that the reaction mechanism includes a $\text{S}_{\text{N}}1$ -type ionization step furnishing η^2 -allenyl Ir(I) intermediate **B**. The reversible coordination of the iridium catalyst was found to control the stereoselectivity of the hydride addition to planar Ir(I) intermediate **B**, which is a new type of stereoreinduction over tertiary carbocation intermediates.



Scheme II. Enantioselective reductive deoxygenation of tertiary allenyllic alcohols and its proposed mechanism.

The last part of this thesis documents the enantioselective iridium-catalyzed allenylc alkylation employing tetrasubstituted silyl ketene acetals **VIII** as nucleophiles (Scheme III). The transformation furnished the enantioenriched β -allenyl ester **IX** bearing vicinal quaternary centers. The obtained products were derivatized to more complex products *via* a series of stereoselective metal-catalyzed reactions.

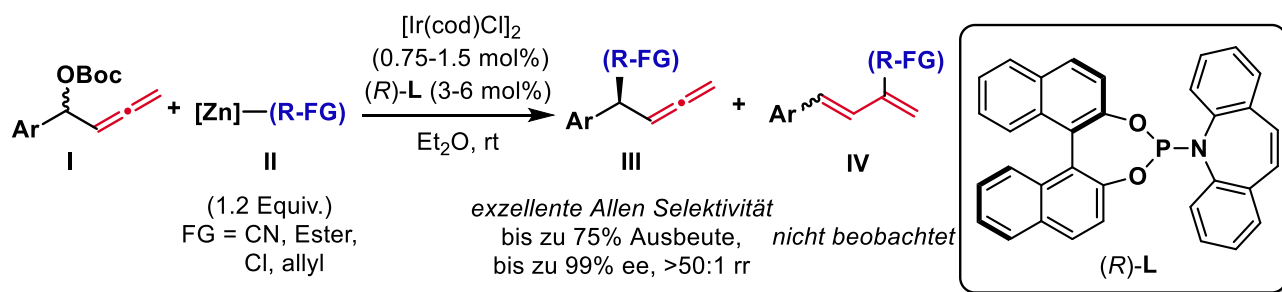


Scheme III. Enantioselective construction of *vic*-quaternary centers *via* allenylc alkylation of tertiary allenylc alcohols.

Zusammenfassung

Einhergehend mit der Entwicklung übergangsmetallkatalysierter Kupplungsreaktionen während des letzten Jahrhunderts wurden metallkatalysierte allylische Substitutionsreaktionen in der organischen Synthese. Während zahlreiche Berichte über asymmetrische allylische Substitutionsreaktionen unter Verwendung chiraler Katalysatoren veröffentlicht wurden, gibt es nur wenige Berichte über asymmetrische *allenylische* Substitutionsreaktionen. Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung sehr regio- und enantioselektiver allenylischer Substitutionsreaktionen, die durch Iridium/(Phosphoramidit,Olefin)-Liganden Katalyse ermöglicht wurden, sowie mechanistische Untersuchungen an diesen Reaktionen.

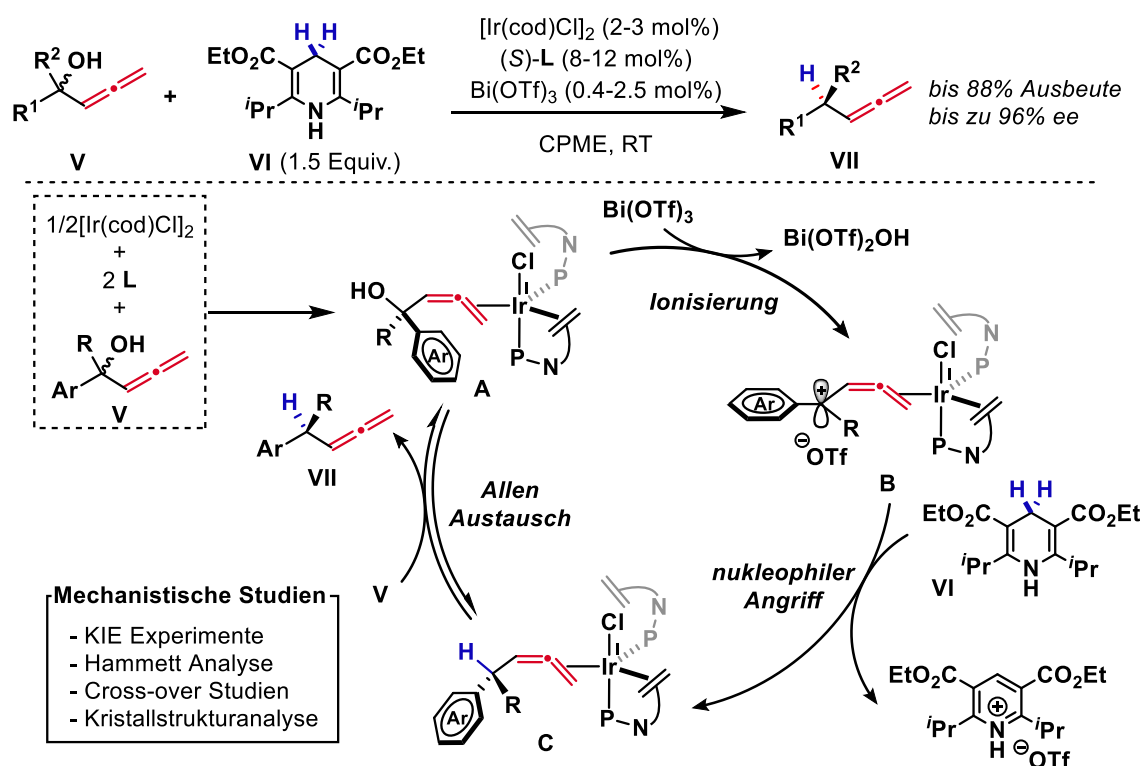
Der erste Teil dieser Arbeit beschreibt die enantioselektive allenylische Alkylierungsreaktion mit funktionalisierten Alkylzinkreagenzien (Schema I). Sekundäre Allenylcarbonate **I** reagieren in Gegenwart des Iridium/(Phosphoramidit,-Olefin) (**L**) Katalysators zu hoch enantiomerenangereicherten allenylische Substitutionsprodukten **III** mit ausgezeichneter Regioselektivität. Diese hohe Regioselektivität stellt einen scharfen Kontrast zur Palladiumkatalyse in allenylischen Substitutionsreaktionen dar, die 1,3-Dien Produkte **IV** als Hauptregioisomer liefert. Theoretischen Studien suggerieren, dass nicht ein η^3 -Butadienyl-Ir(III)-Intermediat an der Reaktion beteiligt ist, sondern ein η^2 -Allenyl-Ir(I) Komplex, bei dem die terminale Doppelbindung an das Iridiumzentrum koordiniert.



Schema I. Asymmetrische allenylische Substitutionsreaktion mit funktionalisierten Alkylzinkreagenzien durch Ir/(Phosphoramidit,Olefin)-Liganden Katalyse.

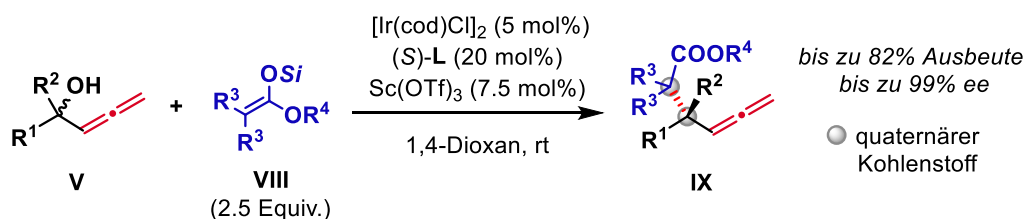
Der zweite Teil beschreibt die enantioselective reduktive Deoxygenierung von Allenylcarbonaten **V** unter der Verwendung des neuen Hantzsch Ester Analogons **VI** als Hydridquelle (Schema II). Diese Methode stellt die erste Anwendung von tertiären Allenylalkoholen **V** in allenylischen Substitutionsreaktionen dar, welche durch die Verwendung von $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ als Säurepromoter ermöglicht wurde.

Anschließend werden im dritten Teil der Arbeit eingehende mechanistische Studien beschrieben. Die verschiedenen Experimente wie kinetische Isotopeneffekt Studien, Hammett-Analyse, Crossover Studien sowie Kristallstruktur- und NMR-Analyse des isolierten Iridium-Intermediats **A** unterstützen die theoretischen Studien, die im ersten Teil beschrieben wurden. Sie deuten auf einen Mechanismus hin, der eine Ionisation des Alkohols ähnlich einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion beinhaltet, der das carbokationische η^2 -Allenyl-Ir(I) Intermediat **B** liefert. Die reversible Koordination des Iridiumkatalysators kontrolliert dabei die Stereoselektivität der Addition an das planare Ir(I)-Intermediat **B**. Hierbei handelt es sich um die neue Art der Stereoinduktion in der Addition an tertiäre carbokationische Intermediate.



Schema II. Enantioselective reduktive Deoxygenierung von tertiären Allenylalkoholen und ihr vorgeschlagener Mechanismus.

Der letzte Teil dieser Arbeit dokumentiert die enantioselektive Iridium-katalysierte allenylische Alkylierungsreaktion unter der Verwendung von tetrasubstituierten Silylketenacetalen **VIII** als Nucleophile (Schema III). Diese Transformation lieferte enantiomerenangereicherte β -Allenylester **IX** mit vicinalen quaternären Zentren. Die Produkte wurden über eine Reihe stereoselektiver metallkatalysierter Reaktionen zu komplexeren Produkten derivatisiert.



Schema III. Aufbau von *vic*-quaternären Zentren durch die enantioselektive allenylische Alkylierung von tertiären Allenylalkoholen.