

# Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

## Institut für Chemie

### Fachgebiet: organic chemistry

Betreuer: Prof. Dr. Xiao-Feng Wu

---

**M. Sc. Zhi-Peng Bao**

(e-mail: baozhipeng@dicp.ac.cn )

### *Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions of Activated Alkyl Halides*

In recent years, palladium-catalyzed carbonylative transformations of aryl halides were well-established, but carbonylation of alkyl halides is relatively challenging due to the decreased stability of the palladium intermediates. Carbonylation of activated alkyl halides is even more difficult, as nucleophilic substitution reactions with nucleophiles occur more easily with them. This dissertation mainly focuses on palladium-catalyzed carbonylation of activated alkyl halides via radical intermediates. The contents are categorized according to two aspects: i) palladium-catalyzed carbonylation of activated alkyl halides with alkenes and nucleophiles; ii) palladium-catalyzed direct carbonylation of activated alkyl halides with nucleophiles. Specifically, an interesting palladium-catalyzed difluoroalkylative carbonylation of aromatic olefins is presented. Then, a four-component difluoroalkylative carbonylation of aromatic olefins and ethylene has been developed. Next, we described a difluoroalkylative carbonylation of unactivated alkenes and ethylene for the construction of  $\alpha$ -carbonyl difluoro-modified glutarimides, which provides an interesting procedure to access Gemigliptin. Subsequently, we started to focus on the direct carbonylative transformation of activated halides. A novel palladium-catalyzed carbonylation of bromoacetonitrile was reported via radical intermediates, which gives an alternative route to 7 drug precursors. Then, a mild and efficient carbonylative strategy for the construction of dialkyl 2-fluoromalonate derivatives by palladium catalysis is described, avoiding the previous challenge of the overfluorination issue. Last, a general carbonylative synthesis of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-substituted ketones and carboxylic acid derivatives enabled by palladium catalysis has been reported. Moreover, this protocol has also been applied to the late-stage modification of 25 densely functionalized pharmaceutical agents and natural products.

In den letzten Jahren haben sich palladiumkatalysierte Carbonylierungstransformationen von Arylhalogeniden gut etabliert, aber die Carbonylierung von Alkylhalogeniden ist aufgrund der verringerten Stabilität der Palladiumzwischenprodukte relativ anspruchsvoll. Die Carbonylierung aktivierter Alkylhalogenide ist sogar noch schwieriger, da bei ihnen nukleophile Substitutionsreaktionen mit Nucleophilen leichter auftreten. Diese Dissertation konzentriert sich hauptsächlich auf die palladiumkatalysierte Carbonylierung aktivierter Alkylhalogenide über radikalische Zwischenprodukte. Die Inhalte sind nach zwei Aspekten kategorisiert: i) palladiumkatalysierte Carbonylierung aktivierter Alkylhalogenide mit Alkenen und Nucleophilen; ii) palladiumkatalysierte direkte Carbonylierung aktivierter Alkylhalogenide mit Nucleophilen. Insbesondere wird eine interessante palladiumkatalysierte difluoralkylierende Carbonylierung von Arylolefinen vorgestellt. Anschließend wurde eine vierkomponentige difluoralkylative Carbonylierung von Arylolefinen und Ethen entwickelt. Als nächstes beschrieben wir eine difluoralkylative Carbonylierung von nicht aktivierten Alkenen und Ethen zur Herstellung von  $\alpha$ -carbonylierten difluormodifizierten Glutarimiden, die ein interessantes Verfahren zur Herstellung von Gemigliptin darstellen. Anschließend begannen wir, uns auf die direkte carbonylierende Umwandlung aktivierter Halogenide zu konzentrieren. Eine neuartige palladiumkatalysierte Carbonylierung von Bromoacetonitril über ein radikalisches Zwischenprodukt wurde beschrieben, die einen alternativen Weg zu 7 Arzneimittelvorläufern bietet. Anschließend wurde eine milde und effiziente Carbonylierungsstrategie zur Herstellung von Dialkyl-2-fluormalonat-Derivaten durch Palladiumkatalyse

beschrieben, die das vorherige Problem der Überfluorierung umgeht. Zuletzt wurde eine allgemeine carbonylierende Synthese von  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>-substituierten Ketonen und Carbonsäurederivaten beschrieben, die durch Palladiumkatalyse ermöglicht wurde. Darüber hinaus wurde dieses Protokoll auch auf die Modifizierung von 25 stark funktionalisierten Arzneimitteln und Naturprodukten im Spätstadium angewendet.