

DISS. ETH No.15687

**Enantioselective Catalytic Conjugate Reduction of  
Nitroalkenes and Development of New Chiral Bidentate  
Carbene Ligands**

A dissertation submitted to the

**Swiss Federal Institute of Technology  
ETH Zurich**

For the degree of  
**Doctor of Natural Sciences**

Presented by

**Constantin Otto Czekelius**

Dipl. Chem. ETH  
Born 1 September 1974  
Citizen of Germany

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner  
Prof. Dr. Antonio Togni, co-examiner

Zurich 2004

## Abstract

A new method for the enantioselective conjugate reduction of nitroalkenes was developed. In the absence of halides complete conversion was achieved using 0.1 mol% of a complex prepared from copper(I) *tert*-butoxide and a bis-phosphine ligand. It was shown that the combination of two silanes, in particular PMHS and phenylsilane, resulted in faster reduction than employing only one reducing silane. A broad range of trisubstituted nitroalkenes including heterocyclic and functionalized substrates was transformed successfully to the corresponding nitroalkanes in good enantioselectivities (typically between 85% and 92% ee). By addition of water, overreduction to the corresponding oxime was suppressed completely.

The practicality of this new process was improved by the development of a modified catalyst system employing commercially available cuprous fluoride. It was shown further that also isomeric mixtures of nitroalkenes, which are difficult to separate on industrial scale, can be reduced in the presence of quaternary ammonium bases.

It was demonstrated that tetrasubstituted nitroalkenes can be reduced using this new method obtaining the corresponding nitroalkanes in moderate enantioselectivity. In the presence of sterically hindered alcohols cyclic nitroalkenes were transformed preferentially to the thermodynamically unfavored *cis*-nitroalkanes by kinetic protonation.

Nitroolefins bearing heteroatoms attached directly to the double bond were not reduced enantioselectively but showed potential as probes in mechanistic investigations.

It was demonstrated that the chiral nitroalkanes, prepared by this new method, can be transformed to other optically active building blocks. In addition to the reduction to amines, a new metal-free protocol for the synthesis of oximes and nitriles, bearing a stereocenter in  $\alpha$ -position, was developed.

New rigidified chiral bis-carbene ligands were prepared and their potential in asymmetric transformations evaluated. Starting from urocanic acid, a chiral bicyclic imidazole-derivative was synthesized. Upon linking by alkylation, the obtained C<sub>2</sub>-

symmetric imidazolium salt was shown to be an imidazolylidene-precursor in rhodium-catalyzed reductions.

Starting from commercially available binaphthyl-diamine, a simple two-step preparation of  $C_2$ -symmetric imidazolium salts was developed. Their potential as carbene-ligand precursors in palladium-, rhodium-, and copper-catalyzed reactions was investigated.

## Zusammenfassung

Es wurde eine neue Methode zur enantioselektiven konjugierten Reduktion von Nitroalkenen entwickelt. Bei Abwesenheit von Halogeniden wurde vollständiger Umsatz erreicht bei Verwendung von nur 0.1 Mol% eines Komplexes, der aus Kupfer(I)-*tert*-butoxid und einem Di-Phosphin-Liganden hergestellt wurde. Es wurde gezeigt, dass die Kombination von zwei Silanen, hier im Besonderen PMHS und Phenylsilan, zu einer schnelleren Reduktion führte als bei Verwendung nur eines Silans. Eine Reihe von verschieden trisubstituierten Nitroalkenen, einschliesslich heterozyklischer und funktionalisierter, konnte erfolgreich in die entsprechenden Nitroalkane in guten Enantioselektivitäten (typischerweise zwischen 85% and 92% ee) überführt werden. Durch Zugabe von Wasser wurde eine Überreduktion zum entsprechenden Oxim vollständig unterbunden.

Die Anwendbarkeit dieses neuen Verfahrens wurde verbessert durch die Entwicklung eines modifizierten Katalysatorsystems unter Verwendung von kommerziell erhältlichem Kupfer(II)fluorid. Er konnte weiterhin belegt werden, dass auch Isomerengemische von Nitroalkenen, die auf industriellem Massstab schwierig zu trennen sind, reduziert werden können bei Zugabe von quaternären Ammoniumbasen.

Es wurde gezeigt, dass tetrasubstituierte Nitroalkene mit Hilfe dieser neuen Methode reduziert werden können, wobei die entsprechenden Nitroalkane in moderaten Enantioselektivitäten erhalten werden. Bei Zugabe von sterisch gehinderten Alkoholen wurden zyklische Nitroalkene dabei durch kinetische Protonierung bevorzugt zu den thermodynamisch nicht begünstigten *cis*-Nitroalkanen reduziert.

Nitroalkene, die Heteroatome direkt an der Doppelbindung tragen, wurden nicht enantioselektiv reduziert, könnten aber Anwendung bei mechanistischen Untersuchungen finden.

Es konnte gezeigt werden, dass chirale Nitroalkane, die mittels dieser neuen Methode hergestellt wurden, in andere optisch aktive Bausteine überführbar sind. Zusätzlich zur Reduktion zu Aminen wurde ein neues Metall-freies Verfahren zur

Synthese von Oximen und Nitrilen, die in  $\alpha$ -Position ein Stereozentrum tragen, entwickelt.

Neue starre, chirale Bis-Carben-Liganden wurden synthetisiert und ihre Anwendbarkeit in asymmetrischen Reaktionen untersucht. Ausgehend von Urocasäure wurde ein chirales, bizyklisches Imidazol-Derivat hergestellt. Nach alkylierender Verknüpfung wurde festgestellt, dass das  $C_2$ -symmetrische Imidazolium-Salz eine Imidazolylidene-Vorstufe für Rhodium-katalysierte Reduktionen ist.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Binaphtyl-diamin wurde eine einfache Zwei-Schritt-Synthese von  $C_2$ -symmetrischen Imidazolium-Salzen durchgeführt. Ihr Potential als Carben-Ligand-Vorstufen in Palladium-, Rhodium- und Kupfer-katalysierten Reaktionen wurde untersucht.