

# 1,3-Diethynylallene: Von Monomeren zu allen-acetylenischen Oligomeren und Makrozyklen chiraler Topologie

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Odermatt, Severin Josef

**Publication date:**

2005

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005057123>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

**1,3-Diethinylallene:**  
**Von Monomeren zu alleno-acetylenischen Oligomeren und**  
**Makrozyklen chiraler Topologie**

---

ABHANDLUNG

Zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

Vorgelegt von

SEVERIN JOSEF ODERMATT

Dipl. Chem. ETH

geboren am 5. Januar 1976

von Dallenwil (NW)

Angenommen im Antrag von:

Prof. Dr. François Diederich, Referent

Prof. Dr. Hans-Jürg Borschberg, Korreferent

Zürich 2005

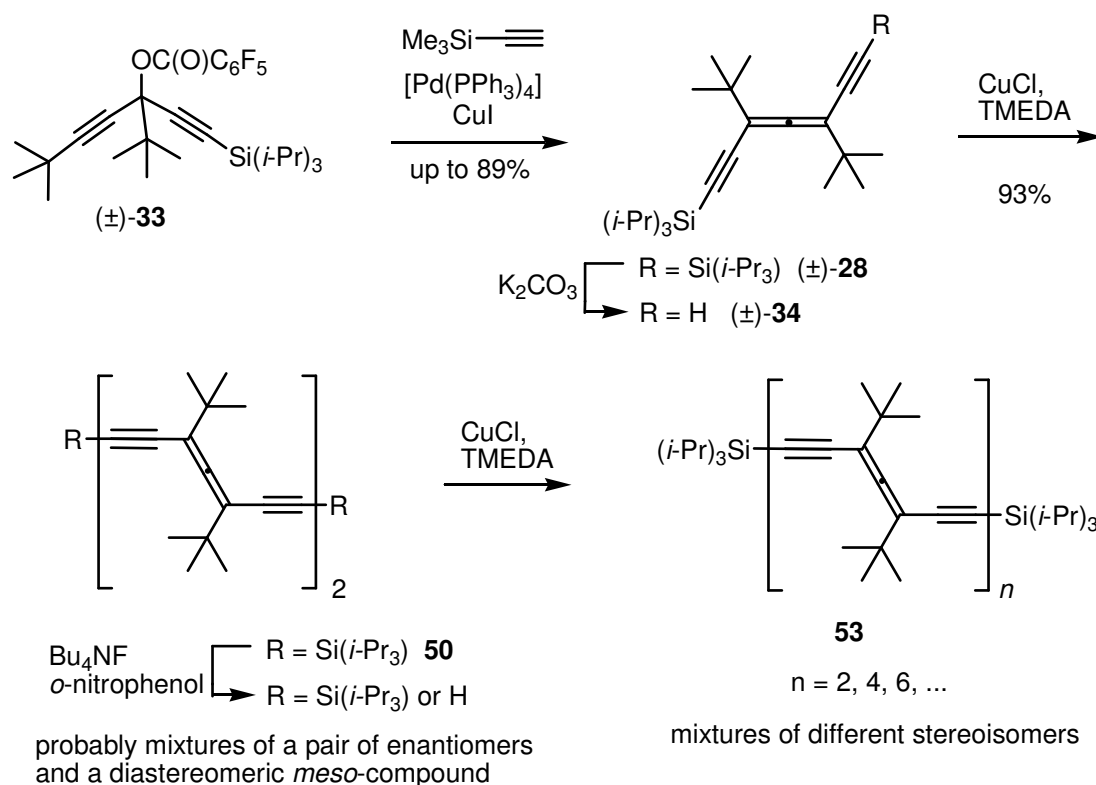
---

## Summary

Highly unsaturated carbon-rich organic materials have shown to exhibit interesting optical and electrochemical properties. For the construction of large conjugated structures, a modular approach using molecular units as building blocks is often applied. In the *Diederich* group, diethynylethenes (DEEs, hex-3-ene-1,5-diynes) and tetraethynylethenes (TEEs, 3,4-diethynylhex-3-ene-1,5-diynes) served as such monomeric units for the construction of multi-nanometer long monodisperse molecular wires or macrocycles such as dehydroannulenes, expanded radialenes, and radiaannulenes. DEEs and TEEs are conjugated and planar units. As a result, larger structures built from these building blocks tend to show planarity, as well. The introduction of an additional double bond to the central olefinic bond of the DEEs provides novel modules with a propadiene unit. The resulting 1,3-diethynylallenes (DEAs, hepta-3,4-diene-1,6-diyne) show some basic characteristics, which differ greatly from those of the DEEs. Due to the cumulenenic double bonds, the novel building blocks are no longer planar but show a 90° twist. Consequently, the 1,3-DEAs are axially chiral and the inherent  $\pi$ -electron conjugation is interrupted. Therefore, the DEAs are interesting candidates as molecular modules for three-dimensional acetylenic scaffolding.

Within the last few decades, allenes have been utilized as fruitful synthetic intermediates for subsequent cycloadditions and heterocyclizations, or as versatile organometal nucleophiles. The relatively high reactivity and the chirality axis are the promising features of allenes that make them useful synthetic building blocks. Especially, the phenomenon of chirality transfer from an asymmetric carbon center to the axial chirality of the allenes and back to a stereogenic carbon atom constitutes a powerful tool for asymmetric syntheses. On the other hand, allenes have – with two exceptions – never been used in advanced materials or for the construction of three-dimensional topologies.

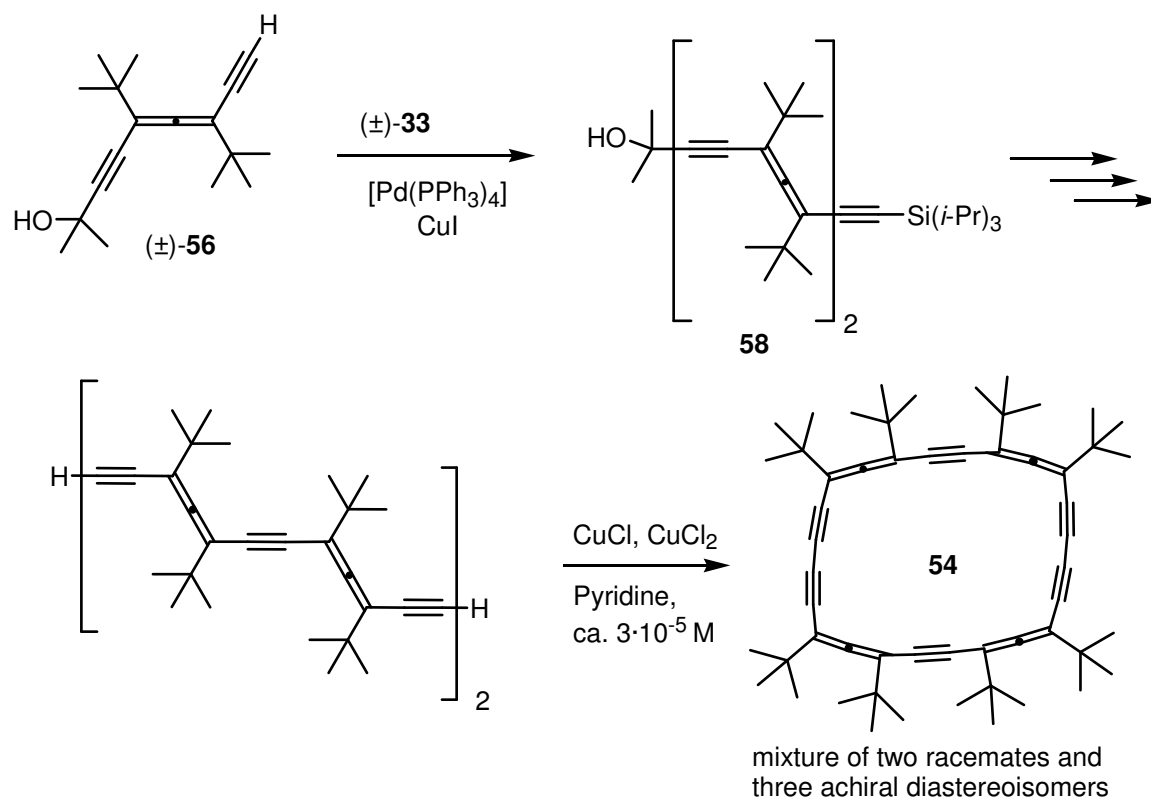
Synthetic access to 1,3-DEAs had already been elaborated, and a small set with different substituents was known. First observations showed that bulky side chains improve the stability of the DEA reducing the intermolecular [2+2]-cycloaddition rate. *t*-Butyl-substituted DEA monomer ( $\pm$ )-**28** was chosen for further investigations because its dimerization is completely suppressed. The allene formation step is a copper(I) and palladium(0) catalyzed cross-coupling reaction, in which the nucleophilic attack of the palladium occurs regioselectively at the 3-position of the sterically less demanding, *t*-butyl-substituted alkyne moiety of ( $\pm$ )-**33** (*Scheme I*).



Scheme I: Coupling to stable *t*-butyl-substituted diethynylallenes and formation of DEA oligomers.

Deprotection and oxidative homo-coupling of  $(\pm)\text{-28}$  yielded the butadiyndiyl-linked diallene **50**. It was expected that diallene **50** would form as a mixture of a pair of enantiomers and an achiral diastereoisomer. However, no spectroscopic evidence could be obtained for this assumption. This behavior was explained with the fact that the two chirality axes in the diallene are well separated by the butadiynediyl-bridge and do not influence each other.

Dimer **50** served as starting point for the construction of novel unsaturated all-carbon backbone oligomers (Scheme I). After incomplete removal of the silyl-protecting groups, the resulting mixture was subjected to oxidative copper-catalyzed coupling to give the first conjugated allenic oligomers without aryl rings in the backbone. The obtained mixture of oligomers of different length could be separated up to the decamer by standard chromatography on silica gel, followed by preparative GPC on polystyrene beads. Each of the monodisperse oligomers consisted of several stereoisomers, which could not be separated from each other. Their UV/Vis spectra reveal that there is hardly any conjugation along the propadiene units. Their longest wavelength absorption maxima change only by a few nanometers from 316 nm for the dimer to 321, 322, 323, and 324 nm for the tetra-, hexa-, octa-, and decamer, respectively. The maximum molecular extinction coefficient, however, increases dramatically from 73'000 (261 nm) for the dimer to 238'000 (263 nm) for the decamer.



Scheme II: Formation of the tetraallene-precursor and macrocyclization to **54**.

DEA ( $\pm$ )-**56** with its free alkyne unit was coupled with ( $\pm$ )-**33** in the palladium-catalyzed allene formation step to give the unsymmetrical diallene **58** (Scheme II), which was used to prepare tetraallene **61**. The alleno-acetylenic macrocycle **54** could be synthesized by intramolecular macrocyclization of deprotected **61** under high dilution *Eglinton-Galbraith* conditions. The macrocycle **54** exists as seven stereoisomers. Analytical HPLC-analysis

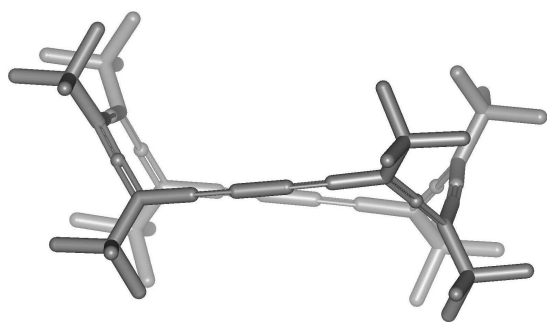


Figure: Tube model of the AM1 geometry-optimized structure of the (*M,P,P,P*)-isomer of **54**.

*t*-butyl groups are expected for all the other isomers and no further assignment of the configurations was possible.

showed the five peaks for the two racemates and the three achiral diastereoisomers in roughly the expected statistical ratio of 1:1:4:1:1. The  $C_1$ -symmetric (*P,M,M,M*)/(*M,P,P,P*)-isomers (Figure) could unambiguously be identified by their  $^1\text{H-NMR}$  spectrum showing individual resonances for all the eight *t*-butyl groups. Due to their higher symmetry, two magnetically different

To circumvent the problem of generating different diastereoisomers upon coupling DEA monomers, the synthesis of non-racemic 1,3-DEA was initiated. Our strategy relied on the stereospecificity of the palladium-catalyzed cross-coupling reaction to the allene, which proceeds via *anti*-addition of the palladium species. This approach relocated the problem to the formation of optically active tertiary bispropargylic benzoate **33**, which could be obtained via classical resolution of the corresponding camphanic esters (*R,S,R*)- and (*S,S,R*)-**75**. With the optically active pentafluorobenzoate (*S*)-**33** in hand, the stereoselectivity of the allene formation could be investigated. The results show that an apolar environment is beneficial for the specificity of the conversion. Sub-stoichiometric amounts of amine base and toluene as the solvent gave the best results regarding the conversion of the central to the axial chirality but the chemical yield was low. Under these conditions, a sample of **28** with assumed (*P*)-configuration and an optical rotation of  $-180^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) was obtained, which corresponds to an enantiomeric excess of 78%.

For the determination of the optical purity, the so-obtained optically active DEA (*P*)-**28** had to be transferred into the propargylic Mosher ketone (*2R,P*)-**77**. More direct analytical techniques such as HPLC on chiral stationary phases or  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy using chiral solvating agents or shift reagents were unsuccessful.

This doctoral thesis demonstrates that properly substituted 1,3-DEA can be used as modular building blocks for acetylenic scaffolding in three dimensions: unprecedented allenyl-acetylenic oligomers and macrocycles were prepared by oxidative homo- and cross-coupling reactions. With further improvements of the stereospecificity of the allene formation step or taking advantage of other sources of enantiopure 1,3-DEA units, the demonstrated deprotection and coupling sequence will give access to intriguing, optically active three-dimensional topologies.

---

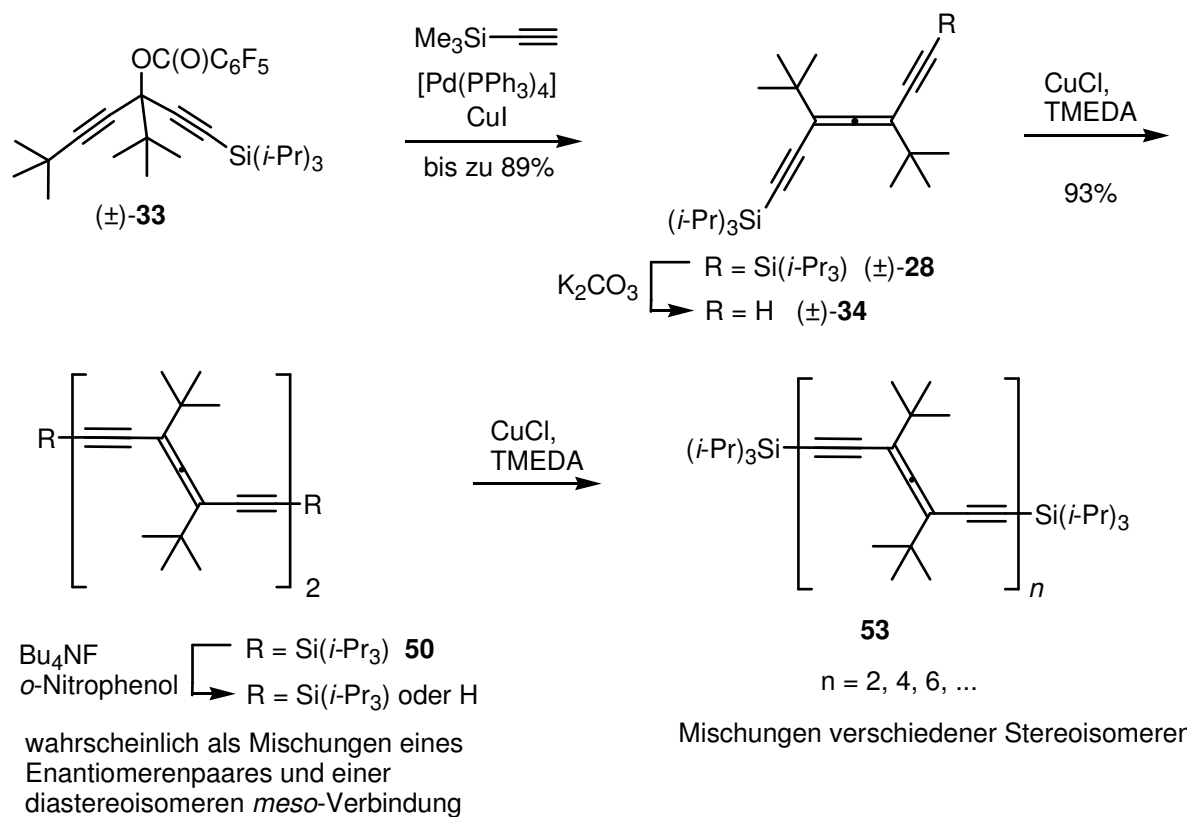
## Zusammenfassung

Stark ungesättigte, kohlenstoffreiche organische Verbindungen zeigen interessante optische und elektrochemische Eigenschaften. Für die Ausbildung grösserer, konjugierter Strukturen wird häufig ein modularer Ansatz gewählt, bei dem molekulare Einheiten als Bausteine verwendet werden. Diethinylethen (DEE, Hex-3-en-1,5-diin) und Tetraethinylethen (TEE, 3,4-Diethinylhex-3-en-1,5-diin) dienen der *Diederich*-Gruppe als Monomere für den Aufbau Multinanometer-langer, monodisperser molekularer Drähte oder für Macrozyklen, wie Dehydroannulene, expandierte Radialene und Radiaannulene. Da DEE und TEE planare Einheiten sind, weisen auch grössere, konjugierte Strukturen gewöhnlich Planarität auf. Die Verlängerung der Olefinbindung in DEE durch eine zweite Doppelbindung resultiert in einem Baustein mit Propadienstruktur. Diese 1,3-Diethinylallene (DEA, Hepta-3,4-dien-1,6-diene) besitzen einige Eigenschaften, die sich grundlegend von denen der DEE unterscheiden. Aufgrund der kumulierten Doppelbindungen sind die neuen Bausteine nicht mehr planar, sondern weisen eine 90°-Verdrillung entlang der Doppelbindungsachse auf. Infolgedessen sind die 1,3-DEA axial-chiral und die lineare Konjugation der  $\pi$ -Elektronen ist unterbrochen. Diese neuen Eigenschaften machen die DEA zu interessanten Kandidaten für molekulare Bausteine zum Aufbau dreidimensionaler, acetylenischer Strukturen.

Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden Allene vermehrt als Zwischenstufen für nachfolgende Cycloadditionen und Heterocyclisierungen oder in Form von Organometallverbindungen als vielseitig verwendbare Nucleophile eingesetzt. Die Reaktivität und die Chiralitätsachse verleihen den Allenen vielversprechende Eigenschaften für den Einsatz als neue Syntheseäquivalente. Besonders das Phänomen der Übertragung der chiralen Information eines asymmetrischen Zentrums auf die axial-chiralen Allene und zurück auf ein stereogenes Kohlenstoff-Atom ist ein leistungsfähiges Konzept der asymmetrischen Synthese. Andererseits wurden Allene – mit zwei Ausnahmen – nie in funktionellen Materialien oder für den Aufbau dreidimensionaler Topologien verwendet.

Die bereits vorhandenen, synthetischen Protokolle erlaubten die Synthese einer kleinen Serie von DEA-Monomeren mit verschiedenen Substituenten. Erste Beobachtungen zeigten, dass sperrige Seitenketten die Stabilität der Bausteine erhöhen, indem sie die intermolekulare [2+2]-Cycloaddition unterdrücken. Da *t*-Butylgruppen die Dimerisierung vollständig unterbinden, wurde DEA ( $\pm$ )-**28** für weitere Experimente ausgewählt. Die Allenstruktur wird in einer Kupfer(I)- und Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion aufgebaut, in

welcher der nukleophile Angriff des Palladiums regioselektiv an der 3-Position des sterisch weniger abgeschirmten *t*-Butyl-substituierten Alkins von ( $\pm$ )-**33** erfolgt (*Schema I*).



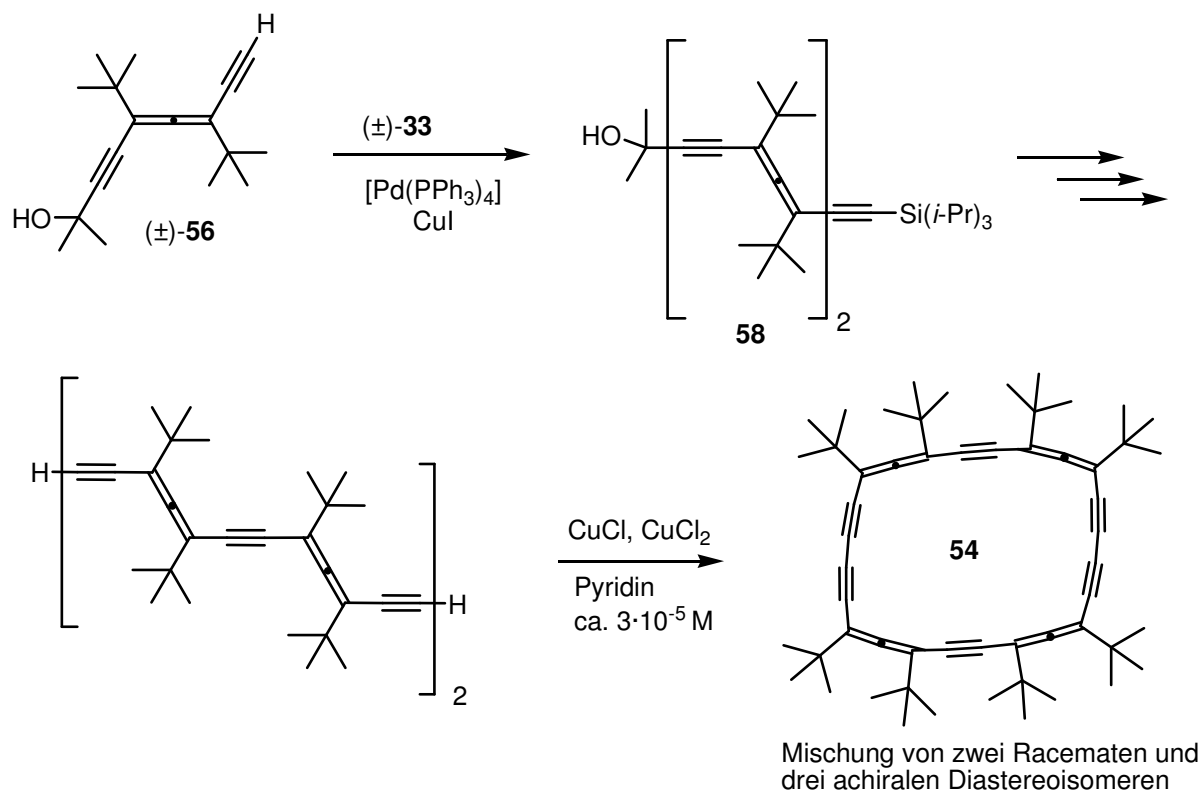
*Schema I:* Kupplung zu stabilen, *t*-Butyl-substituierten DEA and Bildung von Oligomeren.

Entschützung und oxidative Homokupplung von ( $\pm$ )-**28** ergaben das Diallen **50**. Es wurde erwartet, dass das Dimer **50** als Mischung eines Enantiomerenpaares und eines achiralen Diastereoisomers gebildet wurde. Für diese Vermutung konnte allerdings kein spektroskopischer Beweis erbracht werden. Dieser Befund wurde mit der Tatsache erklärt, dass die beiden Chiralitätsachsen im Diallen durch die Butadiindiyl-Einheit weit voneinander getrennt sind und sich gegenseitig nicht beeinflussen.

Dimer **50** diente als Ausgangsverbindung für die Synthese neuer Oligomere mit einem ungesättigten Kohlenstoff-Rückgrat (*Schema I*). Nach unvollständiger Entschützung der Silyl-Schutzgruppen wurde die Mischung einer oxidativen, Kupfer-katalysierten Kupplung zu den ersten konjugierten, allenischen Oligomeren ohne aromatische Einheiten unterworfen. Die Oligomere verschiedener Länge konnten bis zum Dekamer mittels Chromatografie auf Kieselgel und präparativer GPC voneinander getrennt werden. Jedes der monodispersen Oligomere bestand aus mehreren Stereoisomeren, die nicht getrennt werden konnten. Die UV/Vis-Spektren der Oligomere lassen darauf schliessen, dass praktisch keine Konjugation über die Allenfunktion stattfindet. Die Absorptionsmaxima grösster Wellenlänge verschieben



sich nur um wenige Nanometer von 316 nm für das Dimer zu 321, 322, 323 und 324 nm für das Tetra-, Hexa-, Okta- bzw. Dekamer. Der grösste molekulare Extinktionskoeffizient nimmt jedoch von 73'000 (261 nm) für das Dimer **50** auf 238'000 (263 nm) für das Dekamer stark zu.



Schema II: Bildung des Tetraallen-Vorläufers und Makrocyclisierung zu **54**.

DEA ( $\pm$ )-**56** mit einer freien Alkin-Einheit konnte in der Palladium-katalysierten Heterokupplung zum unsymmetrischen Diallen **58** umgesetzt werden, das zur Herstellung des Tetraallens **61** verwendet wurde. Der alleno-acetylenische Macrozyklus **54** konnte mittels

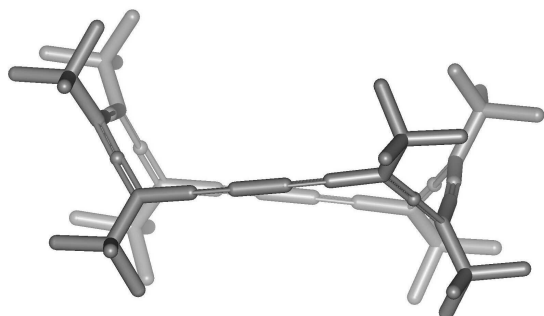


Abbildung: Röhrenmodell der AM1-Geometrie-optimierten Struktur des (*M,P,P,P*)-Isomers von **54**.

intramolekularer Cyclisierung des entschützten **61** unter *Eglinton-Galbraith*-Bedingungen und grosser Verdünnung hergestellt werden. Der Macrozyklus **54** existiert in Form von sieben Stereoisomeren. Analytische HPLC-Analysen zeigten die fünf Signale für die beiden Racemate und die drei achiralen Diastereoisomere im

ungefähren Verhältnis der statistisch erwarteten Werte von 1:1:4:1:1. Die  $C_1$ -symmetrischen

(*P,M,M,M*)/(*M,P,P,P*)-Isomere (*Abbildung*) konnten aufgrund des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit aufgelösten Resonanzen für alle acht *t*-Butylgruppen zweifelsfrei identifiziert werden. Für alle anderen Isomere wurden aufgrund ihrer höheren Symmetrie zwei magnetisch verschiedene *t*-Butylgruppen erwartet und beobachtet, und eine weitere Zuordnung der Konfiguration war nicht möglich.

Um das Problem der Bildung verschiedener Diastereoisomeren bei der Kupplung von DEA-Monomeren zu umgehen, wurde die Synthese nicht-racemischer 1,3-DEA in Angriff genommen. Die gewählte Strategie basierte auf der Stereospezifität der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion zum Allen, die über eine *anti*-Addition der Palladium-Verbindung verläuft. Dieser Ansatz verlagerte das Problem auf die Bildung von optisch aktivem, tertiären Bis(propargyl)benzoat **33**, das mittels klassischer Racematspaltung über die diastereoisomeren Ester (*R,S,R*)- und (*S,S,R*)-**75** erhalten werden konnte. Mit optisch aktivem Benzoat (*S*)-**33** wurde die Stereoselektivität der Allen-Bildung untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine unpolare Umgebung die Spezifität der Umwandlung erhöht. Die besten Resultate bzgl. des Chiralitätstransfers wurden mit sub-stöchiometrischen Mengen an Aminbase und mit Toluol als Lösungsmittel erzielt. Unter diesen Bedingungen wurde eine Probe von **28** mit vermuteter (*P*)-Konfiguration und einem optischen Drehwert von  $-180^\circ$  erhalten, was einem Enantiomerenüberschuss von 78% entspricht. Der Umsatz zum Allen war in diesem Fall jedoch gering.

Für die Bestimmung der optischen Reinheit musste optisch aktives DEA (*P*)-**28** in das propargylische Mosher-Keton (*2R,P*)-**77** überführt werden. Direktere Analysemethoden wie HPLC an chiralen stationären Phasen oder  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in Kombination mit chiralen Verschiebungsreagenzien waren erfolglos.

Die vorliegende Doktorarbeit belegt, dass entsprechend substituierte 1,3-DEA als modulare Bausteine für ungesättigte Kohlenstoffnetzwerke in drei Dimensionen eingesetzt werden können: Mittels oxidativen Homo- und Kreuzkupplungsreaktionen wurden neuartige allenoacetylenische Oligomere und Macrozyklen hergestellt. Mit einer weiteren Verbesserung der Stereospezifität in der Umwandlung zum Allen oder mit einem anderen Zugang zu enantiomerenreinen 1,3-DEA-Einheiten erlaubt die Kombination der aufgezeigten Entschützungen und Kupplungsreaktionen den Aufbau interessanter, optisch aktiver, dreidimensionaler Topologien.