

Diss. ETH No. 19701

**Enantioselective Rhodium-Catalyzed C–C Bond Activations
for the Construction of Quaternary Stereogenic Centers**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

For the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Tobias Michael Seiser

Dipl. Chem. (TU Dresden), Diplôme d'Ingénieur (ULP Strasbourg)

Born January 13, 1982

Citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

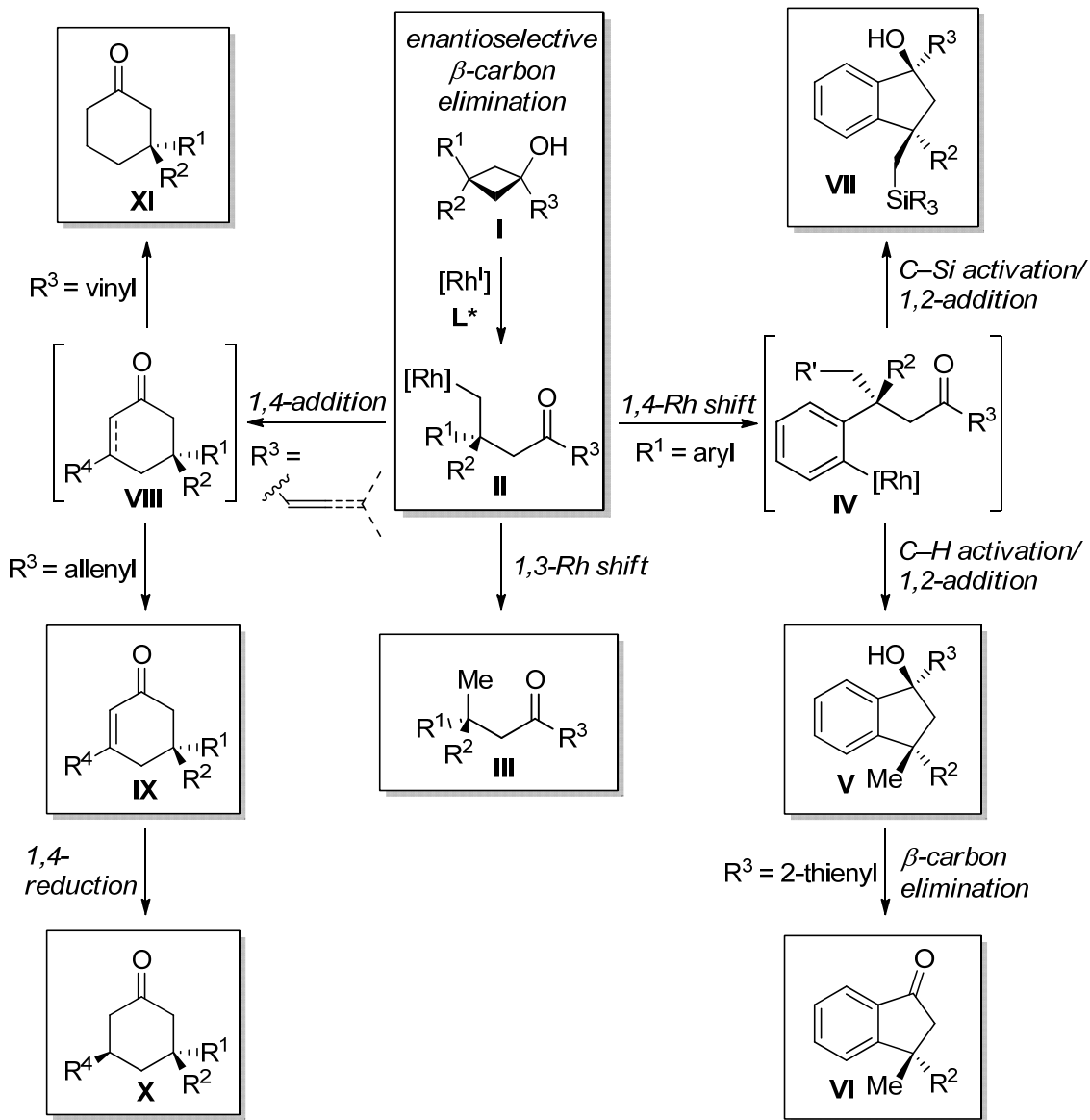
Prof. Dr. Ryan Gilmour, co-examiner

Zürich 2011

Abstract

The catalytic activation of carbon-carbon single bonds is a major challenge in organometallic chemistry due to the lack of pre-functionalization. This opens the way to new and attractive reaction pathways with ecological and economical benefits. Strained ring substrates occupy a privileged role in C–C activations since the release of their ring strain facilitates metal insertion.

This thesis shows that C–C bonds of symmetrically substituted *tert*-cyclobutanols **I** can be selectively activated with chiral rhodium(I)-complexes creating alkyl-rhodium species **II**, bearing an all-carbon quaternary stereogenic center (Scheme I). This organometallic key intermediate **II** participates in a range of subsequent reactions, giving rise to a diverse set of synthetically valuable products. Simple protonation of intermediate **II** leads to acyclic methyl substituted products with quaternary stereogenic centers **III**. The reaction proceeds via a 1,3-rhodium shift, delivering first an oxa π -allyl rhodium species which is subsequently protonated. Alternatively, a C–H activation yields aryl-rhodium **IV** via a 1,4-rhodium shift. Intramolecular addition to the carbonyl group forms ultimately indanols **V**. Electronic adjustment of the substituent R³ enables a second C–C cleavage. β -Carbon elimination from the intermediary formed rhodium indanolate thereby yields indanones **VI**. In the presence of an α -silyl substituted aryl group, a C–Si bond activation becomes possible. A silicon-rhodium positional switch and intramolecular 1,2-addition of the formed aryl rhodium **IV** on the ketone moiety affords silylated indanols **VII**. The silyl substituent can be further functionalized, for example by a Tamao-Fleming oxidation. Intramolecular 1,4-addition of **II** leads furthermore to 6-membered cyclic ketone **VIII**. An 1-allyl substituent on cyclobutanols **I** gives rise to cyclohexenones **IX**. Further one-pot functionalization allows the formation of cyclohexanones **X**, bearing a second stereogenic center. Employing 1-vinyl substituted cyclobutanols **I** in the rhodium-catalyzed rearrangement gives rise to cyclohexanones **XI**.

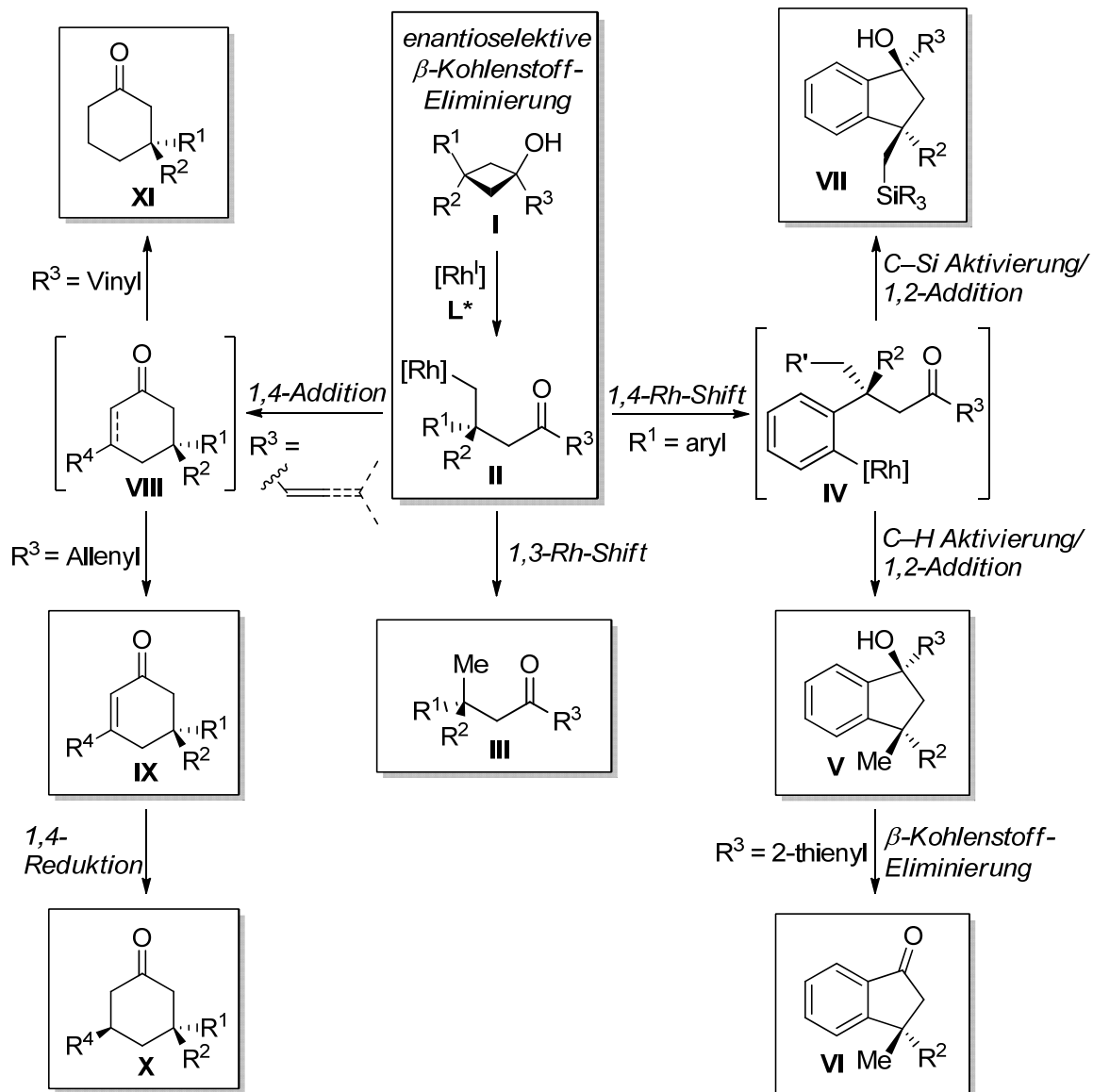


Scheme I: Enantioselective rhodium-catalyzed β -carbon elimination from cyclobutanols allows for a versatile product scope.

Zusammenfassung

Die katalytische Aktivierung von C–C-Einfachbindungen ist eine grosse Herausforderung für die Metallorganische Chemie. Da vorherige Prefunktionalisierungen umgangen werden können, ergibt sich ein ökonomisch und ökologisch attraktiver Zugang zu neuen Reaktionswegen. Gespannte Ringe spielen hierbei eine privilegierte Rolle, da die freiwerdende Ringspannung die gewünschte Insertion des Metall-Komplexes vereinfacht. In dieser Dissertation wird gezeigt, dass die C–C-Bindungen von symmetrisch substituierten *tert*-Cyclobutanolen **I** selektiv durch chirale Rhodium(I)-Komplexe aktiviert werden können (Schema I). Das dabei gebildete Alkyl-Rhodium Intermediat **II**, welches ein quaternäres stereogenes Zentrum besitzt, kann eine Vielzahl von Folgereaktionen eingehen und liefert damit Zugang zu einer Reihe von synthetisch wertvollen Produkten. Beispielsweise können durch einfache Protonierung lineare Ketone **III** erzeugt werden. Die Reaktion verläuft über einen 1,3-Rhodium-Shift, wodurch zuerst eine Oxa- π -Allyl-Rhodium Verbindung erzeugt wird, welche anschliessend protoniert wird. Alternativ dazu führt eine C–H-Aktivierung über einen 1,4-Rhodium Shift zu Aryl-Rhodium Verbindung **IV**. Anschliessende intramolekulare Addition an die Carbonylgruppe liefert Indanol **V**. Anpassung der elektronischen Eigenschaften des Substituenten R³ ermöglicht eine zweite C–C-Bindungsspaltung. β -Kohlenstoff-Eliminierung aus dem intermediär gebildeten Rhodium-Indanolat heraus erzeugt dabei Indanone **VI**. In der Gegenwart einer α -Silyl substituierten Arylgruppe eröffnet sich die Möglichkeit einer C–Si-Bindungsaktivierung. Der Positionstausch der Silyl-Gruppe mit dem Rhodium-Komplex erzeugt das korrespondierende Aryl-Rhodium Intermediat **IV**, welches nach intramolekularer 1,2-Addition Silyl-substituierte Indanole **VII** liefert. Der Silyl-Substituent eröffnet die Möglichkeit für weitere Funktionalisierungen durch eine Tamao-Fleming Oxidation. Eine intramolekulare 1,4-Addition von **II** führt wiederum zu zyklischen Ketonen **VIII**. Cyclobutanole **I** mit einem 1-Allenyl-Substituenten führen zu Cyclohexenonen **IX**. Anschliessende 1,2-Reduktion ermöglicht den Zugang zu Cyclohexanonen **X** mit einem zweiten stereogenen

Zentrum. Ausgehend von Cyclobutanolen **I** mit einem 1-Vinyl-Substituenten können Cyclohexanone **XI** gewonnen werden.



Schema I: Enantioselective Rhodium katalysierte β -Kohlenstoff-Eliminierung von Cyclobutanolen ermöglicht den Zugang zu vielfältigen Produkten.