

DISS. ETH NO. 17464

**Chiral Tris(alkynyl)Methanes:  
Building Blocks for Three-Dimensional  
Acetylenic Scaffolding**

A dissertation submitted to  
ETH ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

Presented by

**VITO CONVERTINO**

Dott. Chim. Ind. Università di Bologna

born December 29, 1978  
citizen of the Republic of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. François Diederich, examiner  
Prof. Dr. Hans-Jürg Borschberg, co-examiner

2007

---

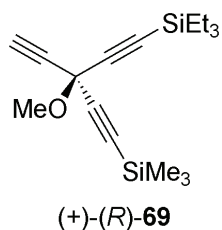
## Summary

Oxidative acetylenic coupling, discovered by Glaser in 1869, and modified protocols such as the *Hay* variant for the homocoupling and the *Cadiot–Chodkiewicz* variant for heterocoupling provide powerful methodologies for the construction of exceptional molecular architectures and advanced materials based on acetylenic backbones. Major recent efforts have been directed toward the development of small molecular building blocks allowing acetylenic scaffolding in one, two, and three dimensions. This doctoral thesis describes the synthesis and the scaffolding possibilities of two novel optically pure triethynylmethanes, whose chirality is only derived from different protecting groups on the alkynyl residues.

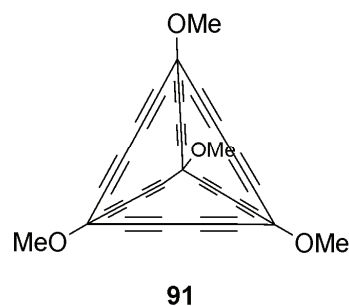
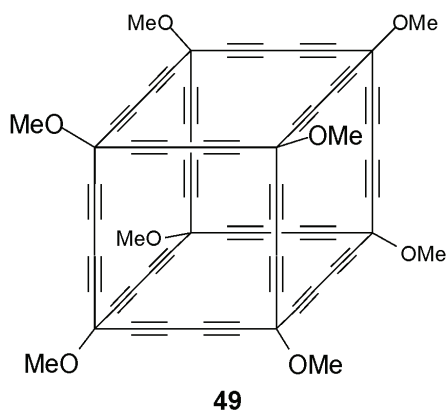
Chapter 1 highlights some synthetic protocols toward such acetylenic modules that have been introduced mainly from the Diederich group, and gives selected examples of their application in the assembly of expanded structures. Thus, advanced materials in one and two dimensions such as the linearly-conjugated poly(triacetylene) (PTA) oligomers and a series of acetylenic expanded macrocycles are presented. The chapter culminates with the description of the modules available for three-dimensional constructions with emphasis on the first preparation of buta-1,3-diyne-1,4-diyl-expanded cubane **49**.

The first part of the presented doctoral work is described in Chapter 2, where the asymmetric synthesis of a triethynylmethanol derivative, (+)-(*R*)-**69**, is presented. Starting from easily available ethyl (–)-(*S*)-lactate, the optically pure corner module was achieved in eleven synthetic steps, including preparative HPLC separation. The quaternary carbon center was installed through a diastereoselective addition of a lithium acetylide to an optically active alkynylketone under *Cram* chelation control. Although the diastereoselectivity was quite high (*de* 90%), access to the enantiomerically pure targeted molecule required a preparative HPLC separation of the diastereoisomers at the stage of intermediate **78**. In the final step of the sequence, the generation of the third alkynyl moiety was achieved via formation of enol triflate (–)-(*R*)-**73**, followed by

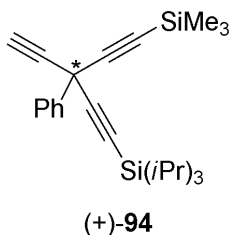
elimination with LDA. Finally, a definitive proof of the absolute configuration of the corner module came from the X-ray analysis of tosylhydrazone (+)-(*R*)-**70**.



The attempted syntheses of two expanded platonic structures are presented in Chapter 3. After a short description of the geometric platonic solids, the stereoselective routes toward expanded cubane **49** and expanded tetrahedrane **91** are illustrated, which hinge on the optically pure corner modules (+)-(*R*)-**69** and (–)-(*S*)-**69**. As an alternative to the low atom efficiency that affected the first preparation of compound **49**, a stereoselective synthesis of the edge building block *meso*-**81** was planned that relied on the heterocoupling of enantiomeric corner modules. Unfortunately, application of a modified *Cadiot–Chodkiewicz* protocol only afforded homocoupling products, thus making the whole strategy fruitless. On the other hand, the synthesis of expanded tetrahedrane **91** was based to proceed through the stereospecific synthesis of the edge module (*S,S*)-**81** and the quadratic face **82a** from the precursor (–)-(*S*)-**69**. However, full deprotection of **82a**, followed by oxidative intramolecular cyclization did not afford the desired platonic solid.



The last part of this work is reported in Chapter 4, and consists of the preparation of the optically pure triethynylmethanes (+)-**94** and (-)-**94**. Their synthesis was accomplished in thirteen steps (32% overall yield), involving chiral preparative HPLC resolution. A *Yamamoto* rearrangement, promoted by a bulky organoaluminum reagent, was employed to set the central quaternary carbon atom in the key intermediate ( $\pm$ )-**95**. Chiral resolution of the racemate at the stage of homopropargylic alcohol ( $\pm$ )-**105** provided both enantiomers, which were then used for the completion of the synthesis. Introduction of the last alkynyl unit was accomplished through the *Corey-Fuchs* protocol. In the last section, applications of the racemic corner module ( $\pm$ )-**94** in the field of acetylenic scaffolding are presented.



---

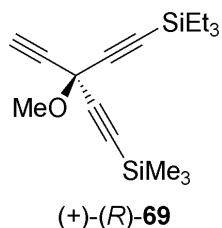
## Riassunto

La reazione di accoppiamento acetilenico ossidativo, scoperta da Glaser nel 1869, e relative modifiche, come la variante *Hay* per l'*homocoupling* e la variante *Cadiot–Chodkiewicz* per l'*heterocoupling*, rappresentano metodologie efficaci per la costruzione di eccezionali architetture molecolari e materiali avanzati basati su strutture acetileniche. La maggior parte dei recenti lavori sintetici si è indirizzata verso lo sviluppo di piccoli elementi base (*building blocks*) molecolari che permettono la realizzazione di impalcature acetileniche in una, due e tre dimensioni. Questa tesi di dottorato descrive la sintesi e le possibilità di costruire tali impalcature di due nuovi trietinilmetani otticamente attivi, la cui chiralità deriva unicamente da differenti gruppi protettori sui residui alchilici.

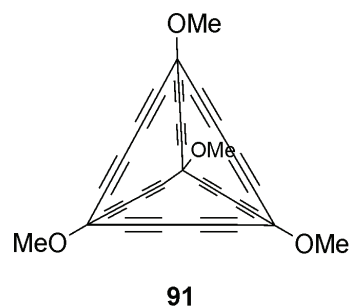
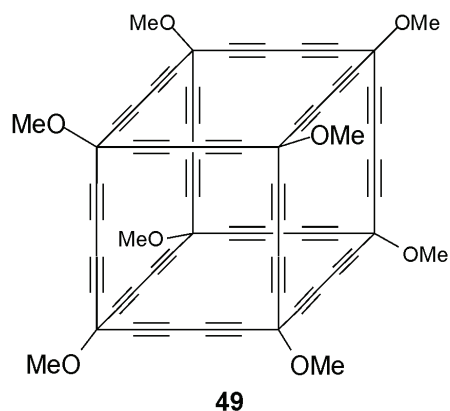
Il Capitolo 1 evidenzia alcuni protocolli sintetici volti alla realizzazione di siffatti moduli acetilenici, in gran parte introdotti dal gruppo Diederich, e dà esempi scelti della loro applicazione nell'assemblaggio di strutture espanse. Sono dunque presentati materiali avanzati in una e due dimensioni, come gli oligomeri di poli(triacetilene) (PTA) linearmente coniugati e una serie di macrocicli acetilenici espansi. Il capitolo termina con la descrizione dei moduli disponibili per le costruzioni in tre dimensioni, con particolare attenzione sulla preparazione del primo cubano 1,3-diino-1,4-diile-espanso **49**.

La prima parte di questo lavoro di dottorato è descritta nel Capitolo 2, dove viene presentata la sintesi asimmetrica di un derivato del trietinilmetanolo. Partendo dal (–)-(S) lattato di etile, disponibile in grandi quantità e poco costoso, il modulo angolare otticamente puro è stato ottenuto in undici passaggi sintetici, che comprendono una separazione HPLC. Il carbonio centrale quaternario è stato installato, seguendo il modello *Cram* di chelazione, attraverso l'addizione diastereoselettiva di un litio acetiluro ad un chetone alchilico otticamente attivo. Nonostante l'elevata diastereoselettività (*de* 90%), l'ottenimento della molecola target in forma enantiomericamente pura ha richiesto una separazione cromatografica preparativa (HPLC) dei diastereoisomeri a livello dell'intermedio **78**. Nel passaggio finale della sequenza sintetica, la generazione della

terza unità acetilenica è stata ottenuta mediante la formazione dell'enol triflato (-)-(R)-**73**, seguita da eliminazione con LDA. Infine, una prova definitiva della configurazione assoluta del modulo angolare è stata ottenuta dall'analisi ai raggi X del tosildrazone (+)-(R)-**70**.



Il Capitolo 3 presenta i tentativi di sintesi di due strutture platoniche espanse. Dopo una breve descrizione dei solidi platonici geometrici, vengono illustrati i protocolli stereoselettivi per la costruzione del cubano espanso **49** e del tetraedrano espanso **91**, partendo dai moduli angolari otticamente puri (+)-(R)-**69** e (-)-(S)-**69**. Come alternativa alla bassa efficienza atomica che si è riscontrata durante la prima preparazione del composto **49**, viene proposta una sintesi stereoselettiva dello “spigolo” *meso*-**81**, che si basa sull'*heterocoupling* di moduli angolari enantiomerici. Sfortunatamente, l'applicazione di un protocollo *Cadiot-Chodkiewicz* modificato ha dato solo prodotti di *homocoupling*, rendendo inefficace l'intera strategia. La sintesi del tetraedrano espanso **91** era invece basata sulla sintesi stereospecifica dello “spigolo” (*S,S*)-**81** e della faccia **82a** a partire dal modulo angolare (-)-(S)-**69**. La completa deprotezione di **82a** seguita da ciclizzazione intramolecolare ossidativa non ha però prodotto il solido platonico desiderato.



L'ultima parte di questo lavoro, esposta nel Capitolo 4, consiste nella preparazione di trietinilmetani otticamente puri (+)-**94** and (-)-**94**. La loro sintesi è stata portata a termine in tredici passaggi (resa complessiva del 32%), che comprendono una risoluzione preparativa HPLC chirale. Un riarrangiamento *Yamamoto*, promosso da un voluminoso reagente organoalluminio, è stato impiegato per installare l'atomo di carbonio centrale quaternario nell'intermedio chiave ( $\pm$ )-**95**. La risoluzione chirale del racemato a livello dell'alcol omopropargilico ( $\pm$ )-**105** ha fornito entrambi gli enantiomeri, che sono poi stati usati per il completamento della sintesi. L'introduzione dell'ultima unità acetilenica è stata realizzata attraverso la reazione di *Corey-Fuchs*. La sezione finale illustra le applicazioni del modulo angolare racemico ( $\pm$ )-**94** nel campo delle costruzioni acetileniche.

