

# New frontiers in asymmetric aza-Claisen rearrangements: development of ferrocenyl imidazoline palladacycles

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Fischer, Daniel F.

**Publication date:**

2008

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005870934>

**Rights / license:**

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

Diss. ETH Nr. 18128

New Frontiers in Asymmetric aza-Claisen Rearrangements: Development of Ferrocenyl  
Imidazoline Palladacycles

Abhandlung zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

Vorgelegt von

Daniel Friedrich Fischer

Dipl.-Chem. ETH

Geboren am 02.12.1978

Von Winterthur/ZH

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. René Peters

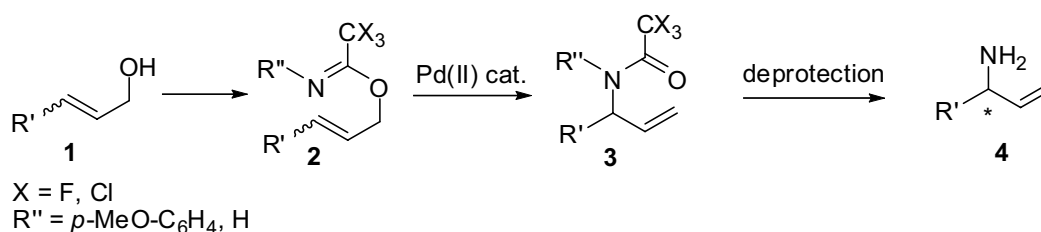
Prof. Dr. Antonio Togni

2008

## Summary

In modern synthetic chemistry, soft Lewis acids such as Pd(II), Pt(II) or Au(I) have become more and more important, since coordination of these carbophilic cations to olefins or alkynes results in a net transfer of electron density from the ligand to the metal center thus activating the unsaturated system for the attack of nucleophiles. The soft Lewis acid can thus be regarded as a chemoselective (owing to its low oxophilicity) and possibly chiral proton substitute.

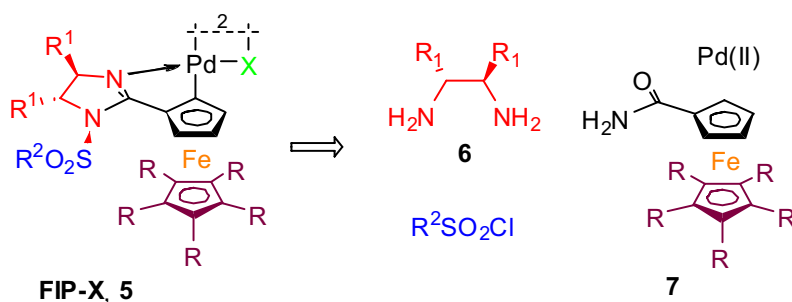
The Pd(II) catalyzed aza-Claisen rearrangement of allylic trichloro- and trifluoroacetimidates enables the transformation of achiral allylic imidates **2**, readily prepared from allylic alcohols **1** in a single high yielding step, to chiral enantioenriched allylic amides **3** (Scheme 1).



Scheme 1

Since the trihaloacetamide protecting groups can be readily removed, the overall transformation leads to allylic amines **4**, valuable building blocks for the synthesis of important compound classes such as unnatural amino acids.

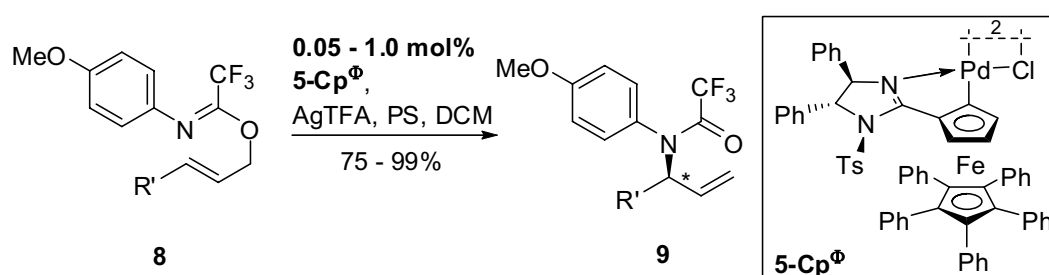
To this end, a small library of ferrocenyl imidazoline palladacycles **FIP-X 5** was created (Scheme 2), affording the first *highly* active, enantioselective catalyst for the aza-Claisen rearrangement of trihaloacetimidates:



Scheme 2

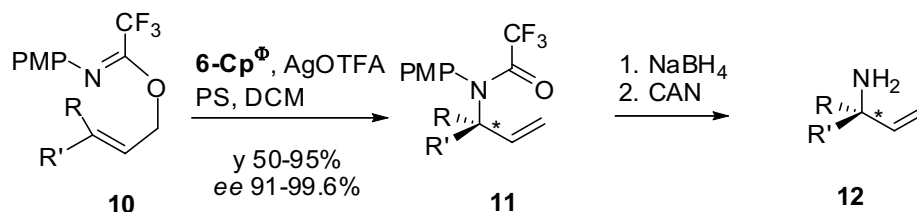
The investigation of the catalyst modules revealed that the C<sub>5</sub>R<sub>5</sub> spectator ligand and the Fe oxidation state play the most important role: the extremely bulky Cp<sup>Ⓢ</sup> spectator ligand (Cp<sup>Ⓢ</sup> =

$C_5Ph_5$ ) bearing five electron withdrawing Ph groups provided a highly active ferrocenium catalyst thus allowing to use unprecedentedly low catalyst amounts whilst still providing useful reaction rates for a broad range of substrates. Catalyst loadings, generally 5 mol% prior to our investigations, could often be lowered to 0.05 mol%, still providing the highest enantioselectivities obtained so far for many substrates **8** ( $ee = 95 - >99\%$ . Scheme 3). Even in the case of  $\alpha$ -branched substituents  $R'$ , a case which could not be realized before, the rearrangement proceeds with acceptable rates with 0.1 to 0.5 mol% catalyst precursor ( $ee = 96 - 97\%$ ). Also aromatic substituents are now well tolerated for the first time.



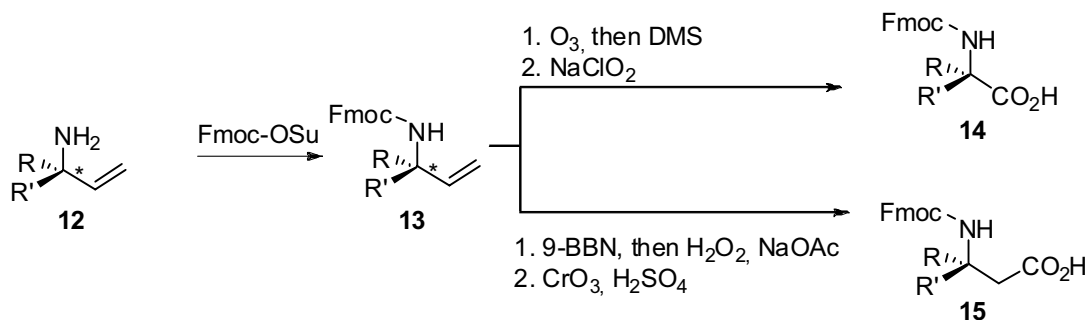
Scheme 3

These remarkable activities further allowed us to develop for the first time a highly enantioselective and functional group compatible catalytic method to form allylic amines **12** with N-substituted quaternary stereocenters *via* an *aza*-Claisen rearrangement. Before, this task could only be achieved in a non-enantioselective fashion as a consequence of insufficient activity of all previously known chiral catalysts. We have shown that the enantioselectivity determining step is the enantioface selective olefin coordination to the Pd(II) center allowing high enantioselectivities even for 3,3-disubstituted substrates **10**, in which the two substituents at the 3-position have an identical size (e.g.  $R = CH_3 / R' = CD_3$ ;  $ee = 96\%$  for **11**).



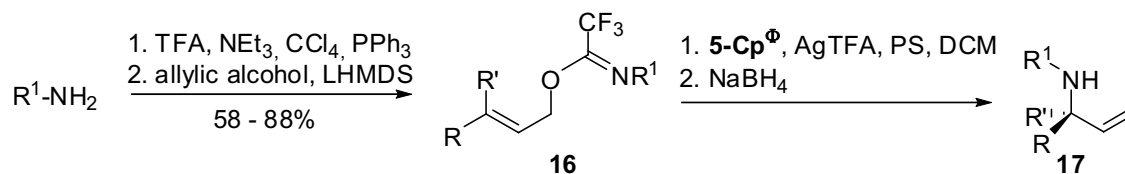
Scheme 4

To showcase the utility of our method, Fmoc-protected allylic amines **13** and  $\alpha$  and  $\beta$ -amino acids **14** and **15** bearing a quaternary stereocenter were prepared (Scheme 5).



Scheme 5

We also expanded our procedure to the direct formation secondary allylic amines, which were, utilising previous methods for *aza*-Claisen rearrangements, only available *via* multi-step procedures, while now, a single facile deprotection of a trifluoroacetamide is required after rearrangement. Secondary allylic amines **17** bearing various functional groups were prepared in good yields and excellent *ee*'s with 0.05 to 2 mol% catalyst (Scheme 6).



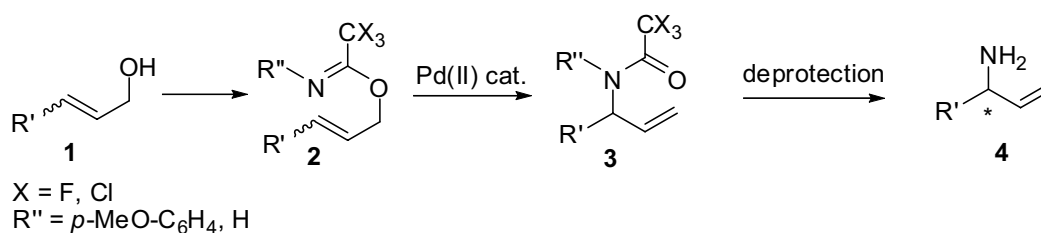
Scheme 6

With the highly active catalysts described in this work, asymmetrically catalysed *aza*-Claisen rearrangements have now become a viable method for the formation of allylic amines which hopefully will find its application in target oriented synthesis soon.

## Zusammenfassung

In der modernen synthetischen Chemie werden weiche Lewisäuren wie Pd(II), Pd(II) oder Gold(I) immer wichtiger, da die Koordination dieser carbophilen Kationen an Olefine oder Alkine in einer Elektronenverschiebung vom Ligand zum Metallzentrum führt, welches damit das ungesättigte System für den Angriff von Nucleophilen aktiviert. Diese weichen Lewisäuren können daher als chemoselektiver (dank ihrer geringen Oxophilie) und potentiell chiraler Protonenersatz angesehen werden.

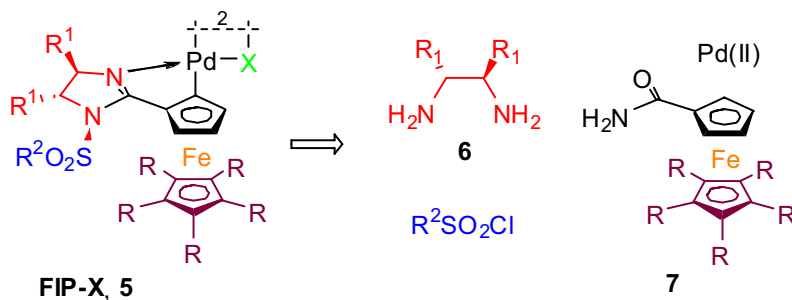
Die Pd(II)-katalysierte *aza*-Claisen-Umlagerung allylischer Trichloro- und Trifluoroacetimidate erlaubt die Transformation achiraler allylischer Imidate **2**, welche leicht in einem Schritt hoher Ausbeute aus dem allylischen Alkohol **1** zugänglich sind, in chirale, enantiomerenangereicherte Amide **3** (Schema 1).



Schema 1

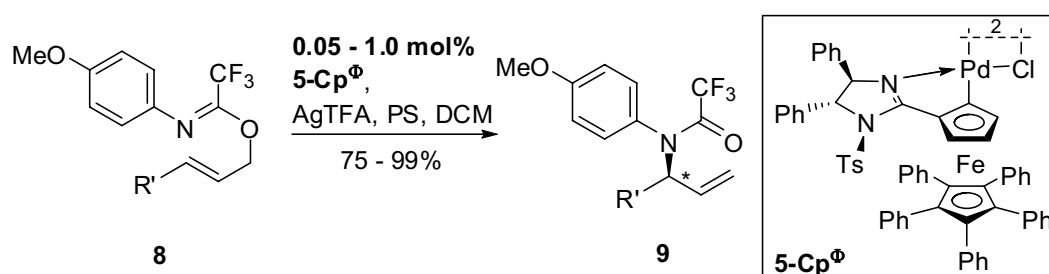
Da die Trihaloacetamid-Schutzgruppe leicht abgespalten werden kann, führt diese Transformation insgesamt zu allylischen Aminen **4**, welche wertvolle "Building Blocks" für die Synthese wichtiger Stoffklassen wie z.B. nicht-natürlicher Aminosäuren sind.

Zu diesem Zweck wurde eine kleine Bibliothek von Ferrocenylimidazolin-Palladacyclen **5** erschaffen, woraus der erste hoch aktive und enantioselektive Katalysator für die *aza*-Claisen-Umlagerung von Trihaloacetimidaten hervorging.



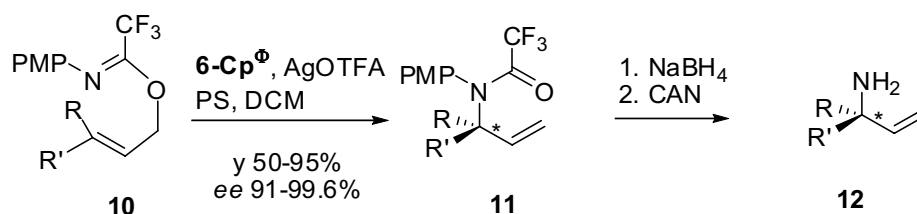
Schema 2

Die Untersuchung der Katalysatormodule ergab, dass der  $C_5R_5$ -Ligand und der Oxidationszustand des Eisens die wichtigste Rolle spielen: Der extrem sterisch anspruchsvolle  $Cp^\Phi$ -Ligand ( $Cp^\Phi = C_5Ph_5$ ) mit seinen fünf elektronenziehenden Phenylgruppen erlaubte, die Katalysatormenge auf beispiellos niedrige Werte zu verringern, wobei dennoch nützliche Reaktionsgeschwindigkeiten für eine breite Auswahl an Substraten erreicht wurde. Während vor Beginn unserer Arbeiten die Katalysatormenge üblicherweise 5 mol% war, konnte diese nun oft auf 0.05 mol% verringert werden, wobei dennoch für viele Substrate **8** die bisher höchsten Enantioselektivitäten erreicht wurden (95 - >99%, Schema 3). Selbst mit  $\alpha$ -verzweigten Substituenten  $R^1$ , einem bisher nicht machbaren Fall, lief die Umlagerung mit akzeptablen Geschwindigkeiten mit 0.1 bis 0.5 mol% Katalysator ab ( $ee = 96 - 97\%$ ). Auch aromatische Substituenten werden nun zum ersten Mal gut toleriert.



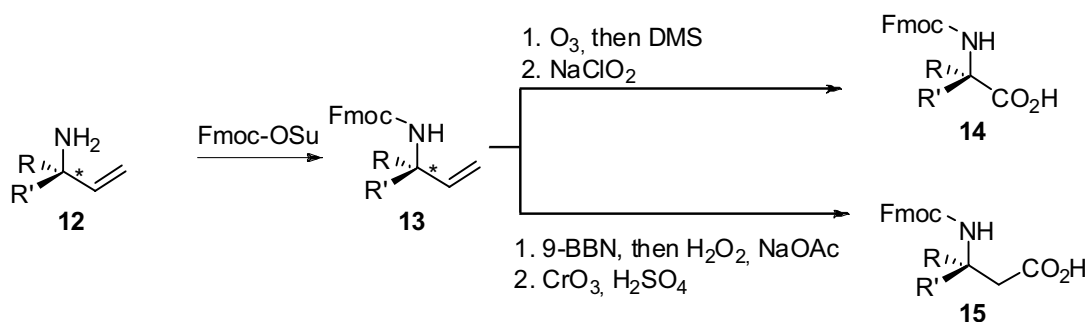
Scheme 3

Diese bemerkenswerte Aktivität erlaubte es ferner zum ersten Mal, eine hoch enantioselektive und gegenüber vielen funktionellen Gruppen tolerante katalytische Route über eine aza-Claisen-Umlagerung zu allylischen Aminen **12**, welche ein N-substituiertes quaternäres Stereozentrum tragen, zu entwickeln. Zuvor war selbiges nur in einer nicht-enantioselektiven Route möglich aufgrund ungenügender Aktivität aller bisher bekannten chiralen Katalysatoren. Wir zeigten ebenso, dass der enantioselektivitätsbestimmende Schritt die enantioseitenselektive Koordination des Olefins an das Pd(II)-Zentrum ist, was selbst dann zu hohen Enantioselektivitäten führt, wenn in 3,3-disubstituierten Substraten **10** die beiden Substituenten an der 3-Position eine praktisch identische Größe haben (z.B.  $R = CH_3$ ,  $R' = CD_3$ , 96%  $ee$  für **11**).



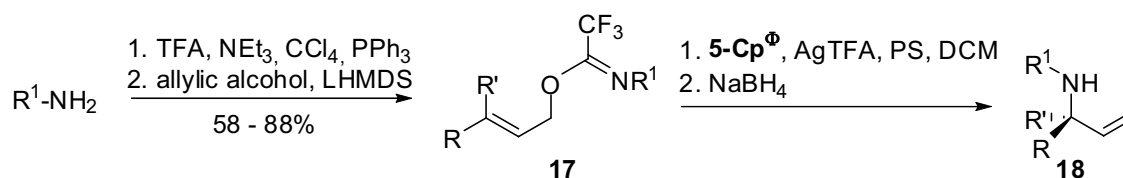
Scheme 4

Als Beispiel für die Nützlichkeit dieser Methode wurden die Fmoc-geschützten allylischen Amine **13** sowie die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren **14/15** mit einem quaternären Stereozentrum dargestellt (Schema 5).



Scheme 5

Zusätzlich erweiterten wir unsere Prozedur auf die direkte Darstellung sekundärer Allylischer Amine **17**, welche mit bisherigen Methoden für *aza*-Claisen-Umlagerungen nur über mehrschrittige Prozeduren erhältlich waren, während jetzt nur eine einfache Entschützung eines Trifluoroacetamides nach der Umlagerung nötig ist. Sekundäre allylische Amine **17** mit verschiedenen funktionellen Gruppen wurden in guten Ausbeuten und exzellenten *Ee*'s mit 0.05 bis 2 mol% Katalysator dargestellt (Schema 6).



Scheme 6

Mit den hochaktiven Katalysatoren, die in dieser Arbeit beschrieben sind, sind asymmetrisch katalysierte *aza*-Claisen-Umlagerungen nun eine brauchbare Methode für die Darstellung allylischer Amine geworden und werden hoffentlich bald ihre Anwendung in der Zielorientierten Synthese finden.