

DISS ETH NO. 18481

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF FERROCEN-1,1'-DIYL BIS-
IMIDAZOLINE BIS-PALLADACYCLES AND THEIR
APPLICATION TO ENANTIOSELECTIVE CATALYSIS**

A dissertation submitted to the

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ETH ZÜRICH**

for the degree of

Doctor of Sciences ETH Zürich

presented by

Sascha Jautze

Dipl. Chem. Humboldt Universität zu Berlin

Born on October 13th 1979

Citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. René Peters, examiner

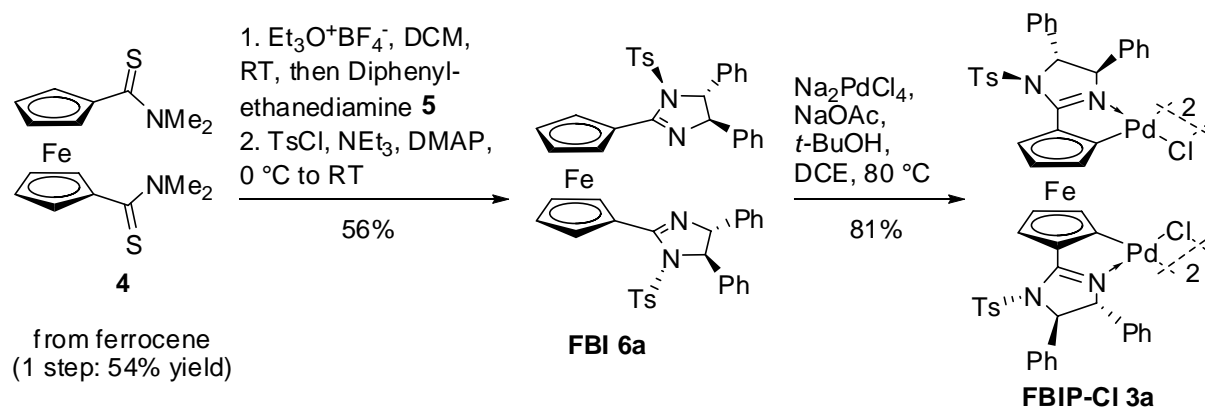
Prof. Dr. Hansjörg Grützmacher, co-examiner

Zürich, 2009

1 Abstract

A still very difficult task in organic synthetic chemistry is the development of technically feasible catalytic asymmetric methodologies for the formation of C-C-, C-N- or C-O-bonds. While a vast number of enantioselective reactions have been developed in the last years, only few are practical on large scale. The deployment of these catalytic asymmetric processes on an industrial scale is economically and environmentally desirable. Especially the synthesis of valuable functionalised chiral building blocks and fine chemicals is of interest. For instance, chiral allylic amines are attractive building blocks because they contain at least two versatile functional groups, *e.g.*, suitable and attractive for the synthesis of amino acids. A conceptually promising method for the synthesis of allylic amines is the *aza*-Claisen rearrangement of allylic trifluoroacetimidates **1** to allylic trifluoroacetamides **2**. The practical value of this method has so far been limited by low catalyst activities (≥ 10 mol% Pd were required even in combination with extended reaction times) and low substrate tolerance. In particular the synthetically readily accessible *Z*-configured substrates usually resulted in faster decomposition than product formation.

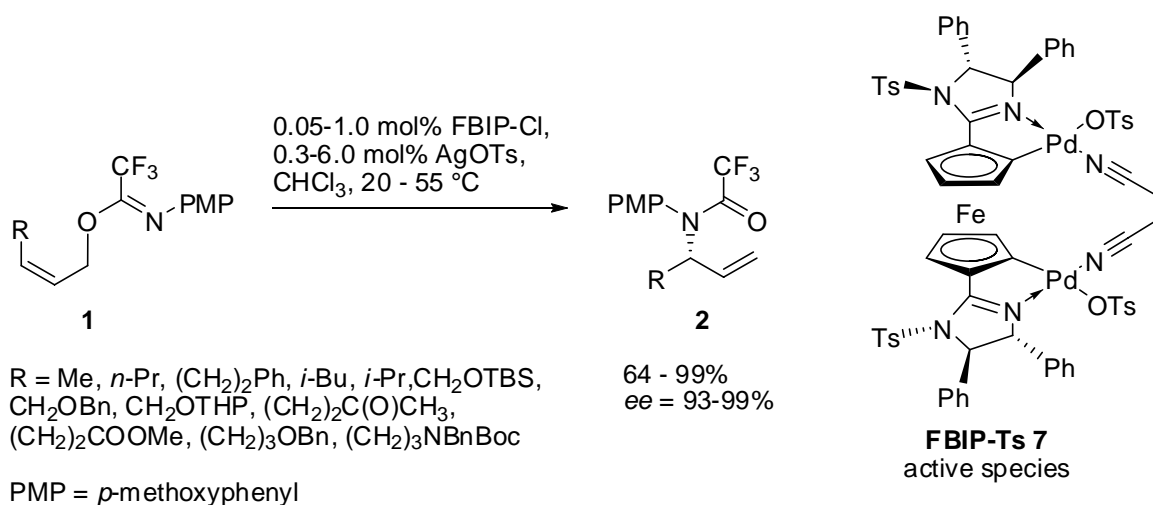
Based on previous results by Peters and coworkers a new class of catalysts has been synthesised during the course of this thesis (exemplified in Scheme 1-1). C_2 -symmetry has been exploited to obtain the dimeric precatalyst **FBIP-Cl 3a** in four steps starting from ferrocene requiring only one column chromatography. The key step is the first highly diastereoselective biscyclopalladation of an enantiopure sandwich complex. The product is purified by simple filtration through silica gel.



Scheme 1-1. Synthesis of **FBIP-Cl 3a**.

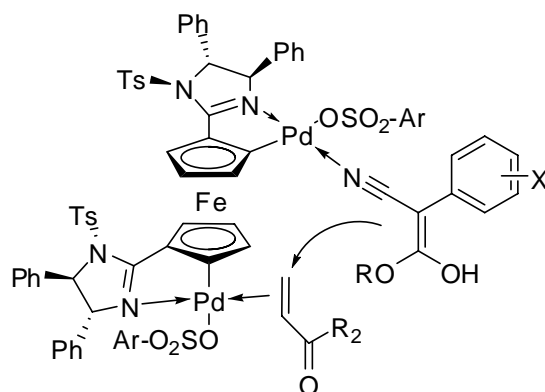
Investigation of the biscyclopalladation showed that the bisimidazoline **6a** initially coordinates to one Pd(II) as a *trans*-chelating bidentate ligand followed by an intramolecular cyclopalladation, translating central *via* axial into planar chirality.

By activation of **FBIP-Cl 3a** with AgOTs the highly active and enantioselective monomeric catalyst **FBIP-Ts 7** is formed for the asymmetric rearrangement of *Z*-configured allylic imidates **1** to allylic amides **2** (Scheme 1-2). The catalyst **7** showed a high compatibility with functional groups. The catalytically active species **7** was identified *via* NMR and MS spectroscopy.



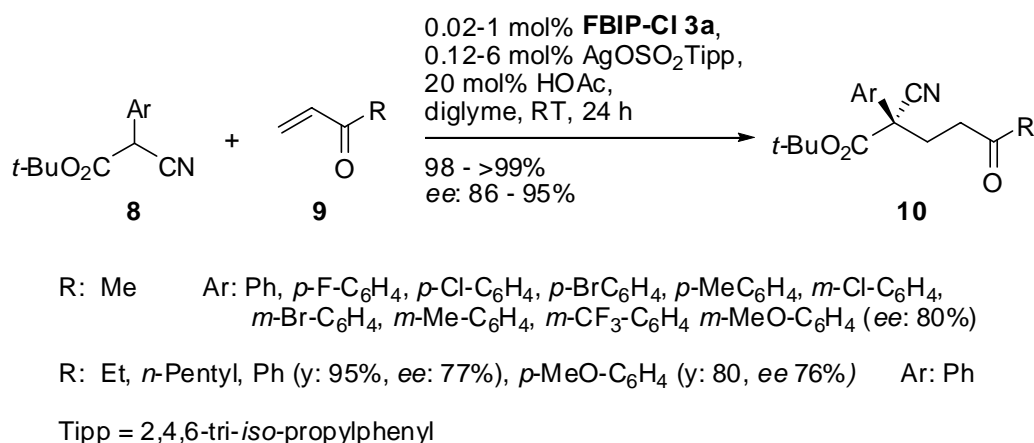
Scheme 1-2. Enantioselective aza-Claisen rearrangement catalysed by FBIP-Ts 7.

In addition, **FBIP-Cl 3a** was utilised as catalyst for the enantioselective Michael addition of α -cyanoesters **8** to vinyl ketones **9** based on the knowledge of the structure of the active species and the assumption that the reaction may proceed *via* a bimetallic pathway which was subsequently verified by kinetic and spectroscopic investigations (Scheme 1-3). While the cyanoesters **8** is activated *via* enolisation after coordination of the N-atom to one Pd, the electrophilicity of the vinyl ketone **9** is increased by coordination of the double bond to the second Pd. The resulting directing effect leads to higher enantioselectivities.



Scheme 1-3. Transition state for the Michael addition of cyanoesters **8** to vinyl ketones **9**.

The addition products **10** containing an all-carbon quaternary stereocentre could be synthesised in most cases with high yields and high enantioselectivities employing low catalyst loadings (Scheme 1-4).



Scheme 1-4. Enantioselective Michael addition of α -cyanoesters **8** to vinyl ketones **9** catalysed by **FBIP-Cl 3a**.

In addition to low catalyst loadings and high yields and enantioselectivities, both methods developed as part of this thesis offer the advantages that no inert gas techniques are required and that the reactions are run at high concentration while no column chromatography was typically necessary for purification of the products.

2 Zusammenfassung

Eine immer noch nahezu ungelöste Aufgabe der Organischen Synthesechemie besteht in der Entwicklung technifizierbarer katalytisch asymmetrischer Methodologien zur C-C-, C-N- oder C-O-Bindungsknüpfung. Während eine kaum überschaubare Flut an enantioselektiven Reaktionen in den letzten Jahren entwickelt worden ist, lassen sich nur verschwindend wenige Methoden auch grosstechnisch durchführen. Sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht ist ein Einsatz von katalytisch asymmetrischen Prozessen im industriellen Massstab aber nach wie vor äusserst erstrebenswert. Insbesondere der Zugang zu wertvollen funktionalisierten chiralen Synthesebausteinen bzw. Feinchemikalien sollte dabei im Vordergrund stehen. Chirale allylische Amine stellen beispielsweise synthetisch attraktive Synthesebausteine dar, da sie mit der Amino- und der Olefinfunktion mindestens 2 vielseitige funktionelle Gruppen besitzen, was z.B. für die Synthese von Aminosäuren ausgenutzt werden kann. Eine konzeptionell vielversprechende Methode zu Allylaminen ist die *aza*-Claisen-Umlagerung von allylischen Trifluoroacetimidaten **1** zu allylischen Trifluoroacetamiden **2**. Der praktische Wert dieser Methode war zuvor minimiert durch die geringe Katalysatoraktivität chiraler Komplexe (≥ 10 mol% Pd(II) waren nötig trotz mehrtägiger Reaktionszeiten) und eine geringe Substrattoleranz. Insbesondere die synthetisch einfach zugänglichen *Z*-konfigurierten Substrate resultierten zuvor meist in schnellerer Zersetzung als Produktbildung.

Basierend auf früheren Ergebnissen unserer Gruppe wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit eine neue Klasse von Katalysatoren, exemplarisch dargestellt durch Bispalladacyclus **FBIP-Cl 3a** (Abbildung 1), entwickelt. Dabei wurde die C_2 -Symmetrie des Katalysators **3a** ausgenutzt, um ihn in nur 4 Schritten aus Ferrocen zu erhalten. Es wurde nur eine Säulenchromatographie benötigt. Der Schlüsselschritt ist die erste diastereoselektive direkte Biscyclopalladierung überhaupt. Der Bis-Pd-Komplex wird durch einfache Filtration über Silicagel gereinigt.

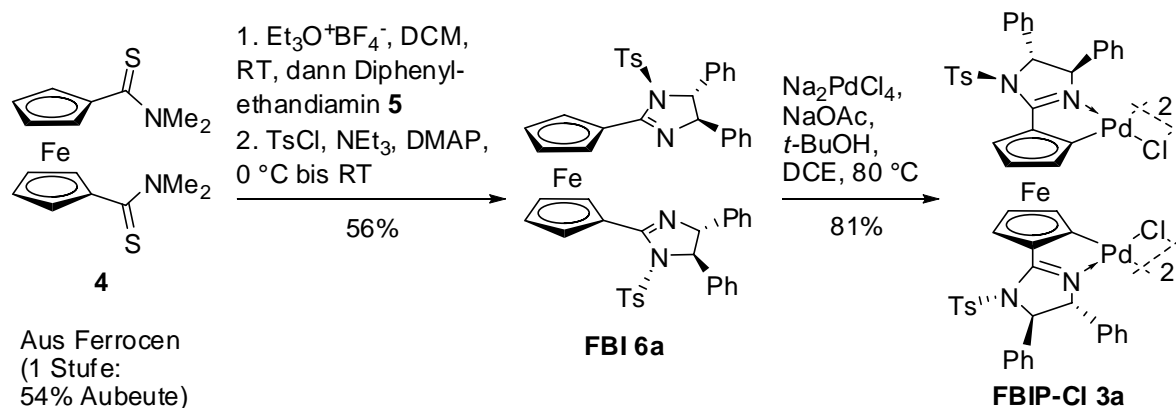


Abbildung 1. Synthese von **FBIP-Cl 3a**.

Untersuchungen zur hochselektiven Biscyclopalladierung ergaben, dass das Bisimidazolin **6a** zunächst als *trans*-chelatisierender bidentaler Ligand an ein Pd(II) koordiniert und der Komplex anschliessend intramolekular cyclopalladiert wird, wobei zentrale über axiale in planare Chiralität übersetzt wird.

Durch Aktivierung mit AgOTs entsteht der hochaktive und hochselektive Katalysator **FBIP-Ts 7** für die asymmetrische Umlagerung von *Z*-konfigurierten Substraten **1** (Abbildung 2). Dabei konnte auch die hohe Kompatibilität des Katalysators mit funktionellen Gruppen gezeigt werden. Die aktive Katalysatorspezies wurde mittels NMR- und MS-Spektroskopie identifiziert.

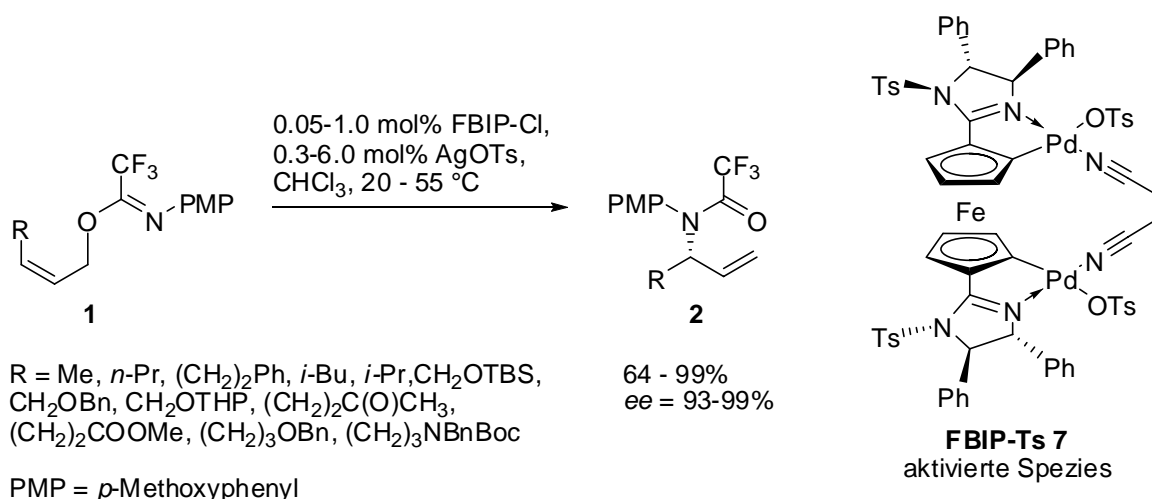


Abbildung 2. Enantioselektive aza-Claisenumlagerung mit **FBIP-Ts 7**.

FBIP-Cl 3a wurde anschliessend als Katalysator in der enantioselektiven Michael-Addition von α -Cyanoestern **8** an Vinylketone **9** verwendet basierend auf den Erkenntnissen über die Struktur der aktiven Spezies und der daraus resultierenden Annahme, dass er als bimetallischer Katalysator fungieren kann, was durch kinetische und spektroskopische

Untersuchungen bestätigt wurde (Abbildung 3). Während der Cyanoester **8** über Enolisierung nach Koordination des N-Atoms an das Pd aktiviert wird, koordiniert das Vinylketon **9** über seine Doppelbindung an das zweite Pd, was dessen Elektrophilie erhöht. Gleichzeitig hat die Koordination an das Pd einen dirigierenden Effekt und führt zu hohen Enantioselektivitäten.

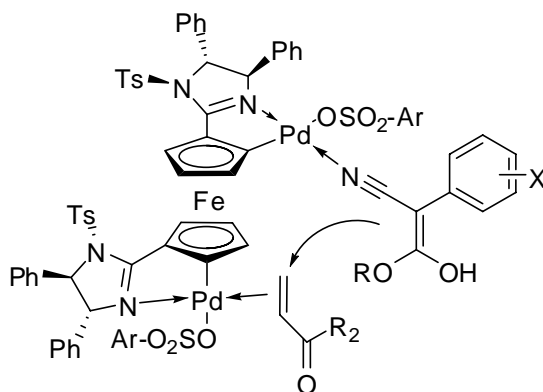


Abbildung 3. Übergangszustand für die Michael-Addition.

Die ein quaternäres Stereozentrum enthaltenden Additionsprodukte **10** konnten dementsprechend in meist sehr hohen Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselektivitäten bei niedrigen Katalysatormengen (0.02 – 1 mol%) erhalten werden (Abbildung 4).

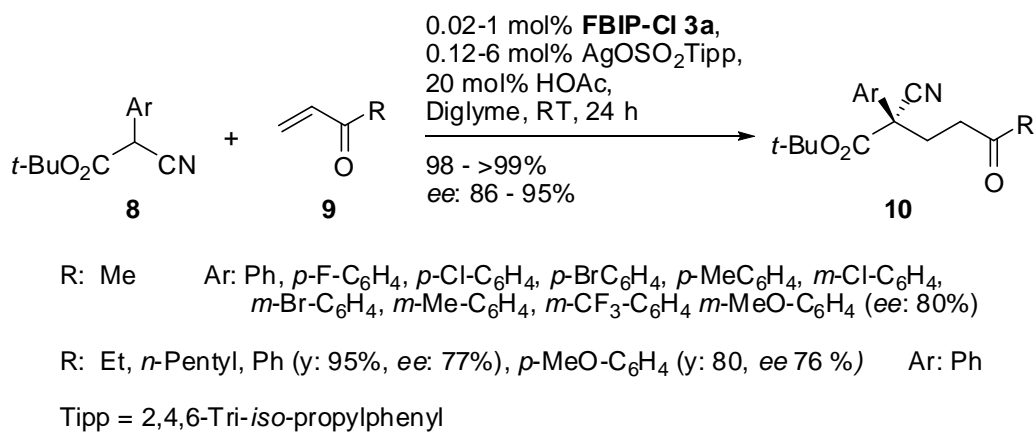


Abbildung 4. Enantioselective Michael-Addition von α -Cyanoestern **8** an Vinylketone **9** mit **FBIP-Cl 3a**.

Neben den niedrigen Katalysatormengen und den hohen erzielten Ausbeuten und Enantioselektivitäten haben die neu entwickelten Methoden den Vorteil, dass keine Schutzgastechnik nötig ist, nur sehr geringe Lösungsmittelmengen benötigt werden und typischerweise keine chromatographische Reinigung nötig ist, da Nebenprodukte in der Regel kaum detektierbar sind.