



Doctoral Thesis

Development of pentaphenyl ferrocene palladacycles widely applicable catalysts for the aza-claisen rearrangement

Author(s):

Xin, Zhuoqun

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006060370> →

Rights / License:

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

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH No. 18647

**Development of Pentaphenyl Ferrocene Palladacycles:
Widely Applicable Catalysts for the aza-Claisen Rearrangement**

A dissertation submitted to

ETH ZÜRICH

for the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Zhuoqun Xin

M.Sc. Lanzhou University

Born on October 29th 1973

Citizen of the P.R.China

Accepted on the recommendation of

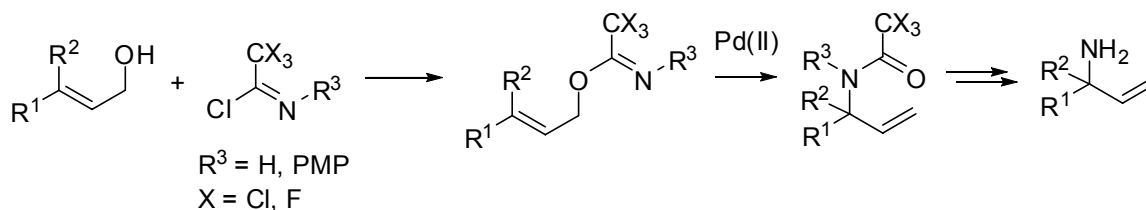
Prof. Dr. René Peters, examiner

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

Zürich, 2009

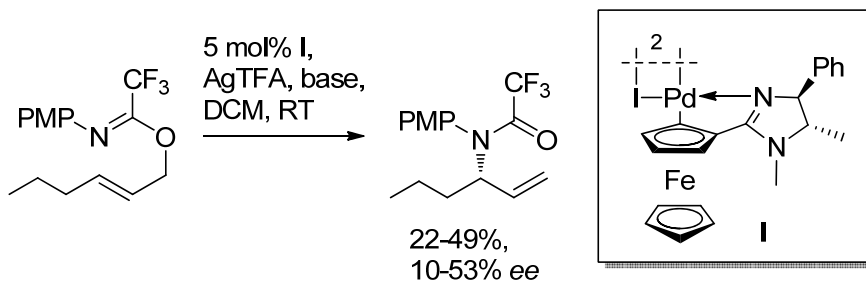
Abstract

The Pd(II)-catalyzed *aza*-Claisen rearrangement of allylic trichloro- and trifluoroacetimidates is a useful tool to transform achiral allylic imidates, readily prepared in a single step from allylic alcohols, to chiral enantioenriched allylic amides. Since the trihaloacetamide-protecting groups can be readily removed, the overall transformation leads to valuable allylic amine building blocks (Scheme 1).



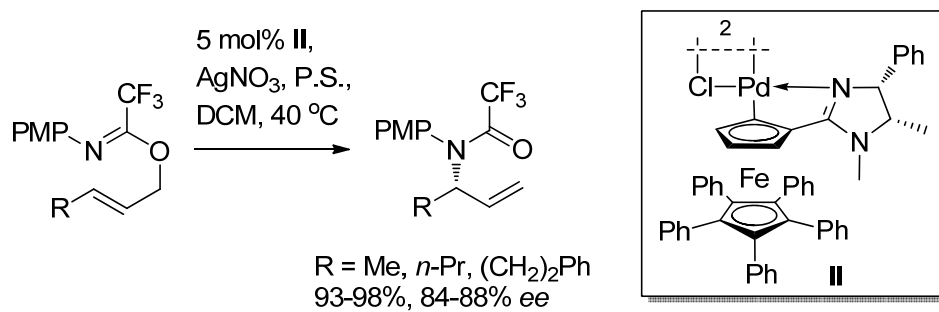
Scheme 1

Four generations of palladacycles with planar chirality were investigated as precatalysts for the asymmetric *aza*-Claisen rearrangement. The 1st generation precatalysts were prepared by diastereoselective *ortho*-lithiation from ferrocenyl imidazolines, followed by iodination and cyclopalladation. However, this precatalyst **I** resulted in only low ee values and yields for the investigated rearrangement due to instability of the catalyst to the reaction conditions (Scheme 2).



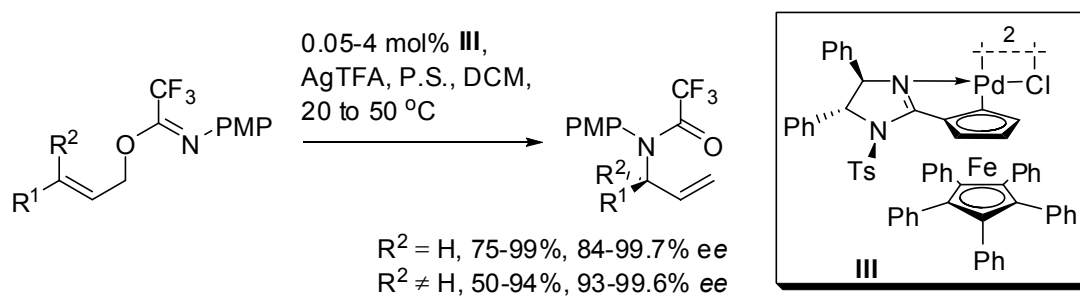
Scheme 2

Sterically more demanding pentamethyl and pentaphenylferrocenyl imidazoline palladacycles were prepared as the 2nd generation precatalysts. Pentaphenylferrocenyl imidazoline palladacycle **II** can be diastereoselectively formed *via* a direct cyclopalladation and displays a better enantioselectivity and reactivity as a consequence of the bulky and less electron-rich pentaphenylferrocenyl system (Scheme 3).



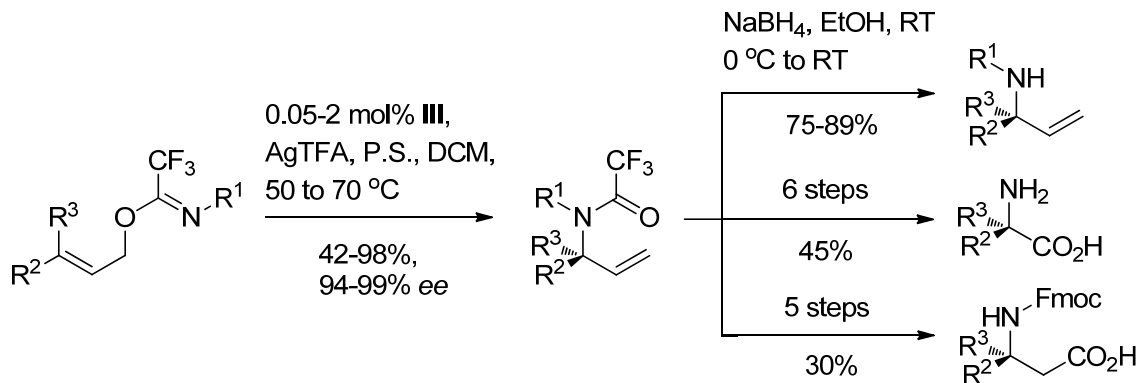
Scheme 3

Based on the study of the initial two catalyst generations, a strongly electron-withdrawing N-sulfonyl residue was introduced to the 3rd generation catalysts. A sulfonyl residue improves the catalytic activity by increasing the Lewis acidity of the Pd(II) center and permits a direct cyclopalladation with high diastereoselectivity due to a stereoinformation transmitting effect. With precatalyst **III** high *ee* values were achieved in good yields with very low catalyst loadings for a broad substrate spectrum. This catalyst system even allowed to form N-substituted quaternary stereocenters with excellent enantioselectivity starting from 3,3-disubstituted substrates (Scheme 4).



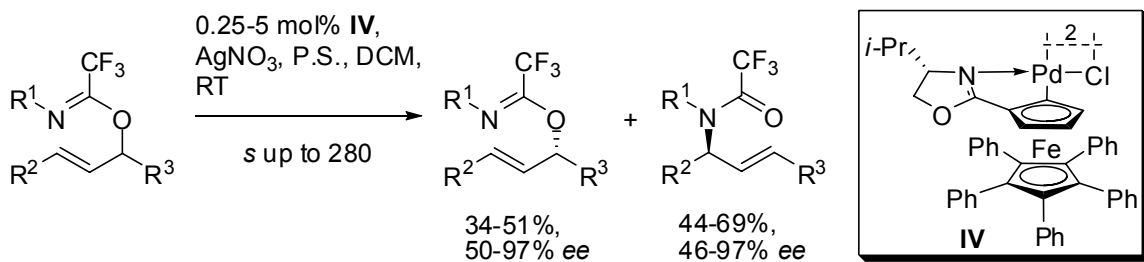
Scheme 4

Precatalyst **III** also proved to be very efficient for the *aza*-Claisen rearrangements of *N*-substituted trifluoroacetimidates to provide secondary allylic amines after a deprotection step from the rearranged product (Scheme 5). Enantiomerically pure α and β -amino acids bearing a quaternary stereocenter were synthesized to showcase the utility of this methodology.



Scheme 5

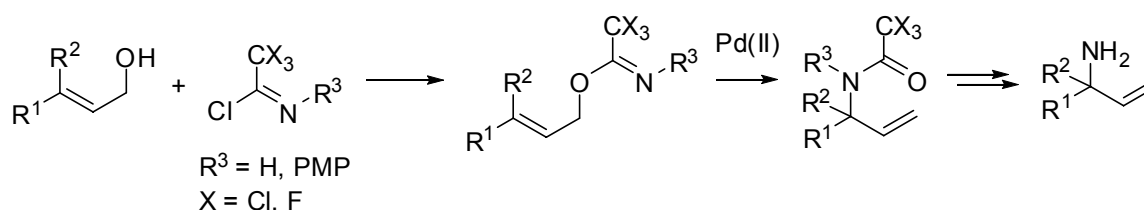
Later, pentaphenylferrocenyl oxazoline palladacycle **IV** was developed in our group as the 4th generation precatalysts, which like the 3rd generation catalyst also allows for a face-selective olefin coordination explaining the stereospecific reaction outcome. **IV** displays a further improved reactivity and substrate scope. Precatalyst **IV** was finally used in this work for the first example of a kinetic resolution *via* the aza-Claisen rearrangement to afford allylic amides and recovered imidates in highly enantioenriched form. The best result was obtained by only 0.25 mol% precatalyst achieving a selectivity factor $s = 280$ (Scheme 6).



Scheme 6

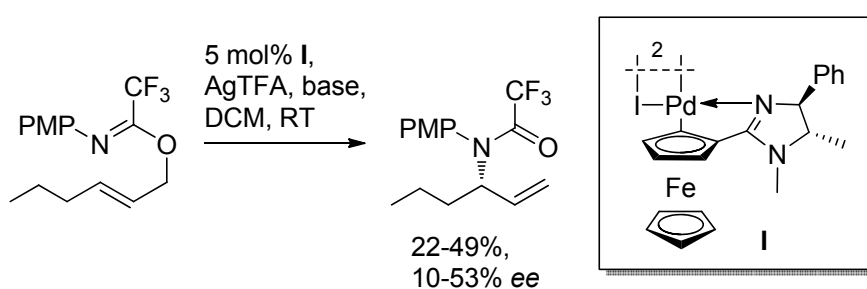
Zusammenfassung

Die Pd(II)-katalysierte aza-Claisen-Umlagerung von allylischen Trichlor- und Trifluoracetimidaten ist ein wertvolles Instrument um achirale allylische Imidate, welche leicht aus Allylalkoholen zugänglich sind, in chirale, enantiomerenangereicherte Allylamine zu überführen. Da Trihaloacetamid-Schutzgruppen leicht zu entfernen sind, können über die Aza-Claisen-Umlagerung wertvolle Allylamin-Bausteine gewonnen werden (Schema 1).



Schema 1

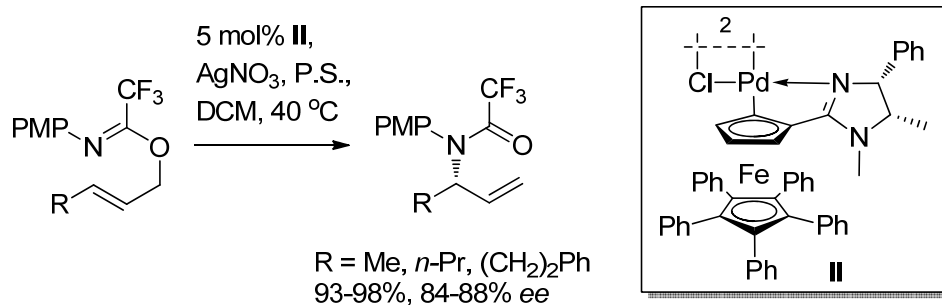
Vier Generationen von Palladazyklen mit planarer Chiralität wurden als Präkatalysatoren für die asymmetrische Aza-Claisen-Umlagerung erforscht. Die erste Präkatalysatorgeneration I wurde durch eine diastereoselektive *ortho*-Lithierung von Ferrocenylimidazolin, gefolgt von einer Iodierung und anschließender Cyclopalladierung dargestellt. Jedoch konnten aufgrund von Katalysatorinstabilität unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nur geringe *ee*-Werte und niedrige Ausbeuten in den untersuchten Umlagerungen erzielt werden (Schema 2).



Schema 2

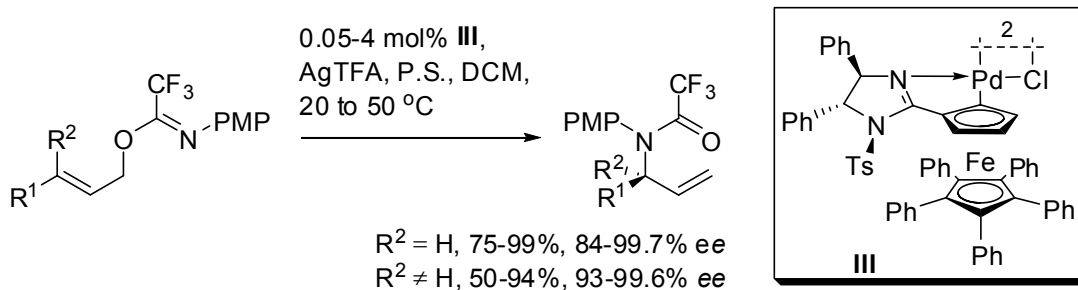
Sterisch anspruchsvollere Pentamethyl- und Pentaphenylferrocenylimidazolin-Palladazyklen wurden mit der zweiten Präkatalysatorgeneration dargestellt. Der Pentaphenylferrocenylimidazolin-Palladazyklus II kann diastereoselektiv durch eine

direkte Cyclopalladierung erzeugt werden und weist eine verbesserte Enantioselektivität und Reaktivität in Folge des sterisch anspruchsvolleren und elektronenärmeren Pentaphenylferrocenylsystems auf (Schema 3).



Schema 3

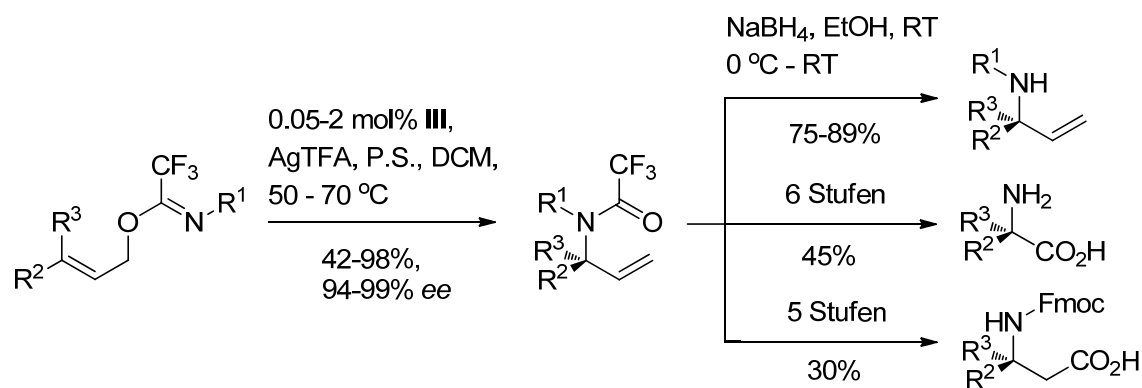
Basierend auf den Untersuchungen der ersten beiden Katalysatorgenerationen wurde eine dritte Generation mit stark elektronenziehenden N-Sulfonylresten entwickelt. Eine Sulfonylgruppe verbessert die Katalysatoraktivität durch Erhöhung der Lewis-Azidität des Pd(II)-Zentrums und erlaubt eine direkte Cyclopalladierung mit hoher Diastereoselektivität infolge eines Stereoinformationsübertragungseffektes. Mit Präkatalysator **III** konnten hohe ee-Werte und gute Ausbeuten für ein breites Substratspektrum mit niedrigen Katalysatormengen erzielt werden. Ausgehend von 3,3-disubstituierten Substraten wurden ebenfalls N-substituierte quaternäre Stereozentren mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten (Schema 4).



Schema 4

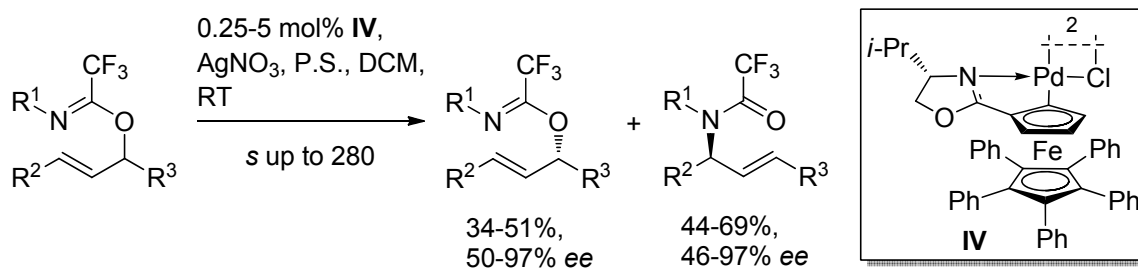
Präkatalysator **III** bewährte sich zudem als sehr effizient in aza-Claisen-Umlagerungen von N-substituierten Trifluoracetimidaten zu sekundären Allylaminen, nach Entschützung der erhaltenen Umlagerungsprodukte (Schema 5). Um den synthetischen Nutzen dieser

Methode aufzuzeigen, wurden enantiomerenreine α - and β -Aminosäuren mit einem quaternärem Stereozentrum synthetisiert.



Schema 5

Schließlich wurde mit Pentaphenylferrocenyloxazolin-Palladazyklus **IV** die vierte Präkatalysatorgeneration in unserer Gruppe entwickelt. Analog der dritten Katalysatorgeneration erlaubt **IV** eine seitenselektive Koordination des Olefins, womit die Stereospezifität der Reaktionen erklärt werden kann. **IV** weist eine weiter verbesserte Reaktivität und Substratbreite auf. Präkatalysator **IV** wurde in dieser Arbeit zudem in der ersten kinetischen Racematspaltung durch eine Aza-Claisen-Umlagerung verwendet. Dabei konnten hoch enantiomerenangereicherte Allylamide und Imidate gewonnen werden. Das beste Ergebnis wurde mit nur 0.25 mol% Katalysator und einem Selektivitätsfaktor $s = 280$ erhalten (Schema 6).



Schema 6