

Homogene Katalyse

DOI: 10.1002/ange.200602261

Die regioselektive eisenkatalysierte allylische Aminierung**

Bernd Plietker*

Die Katalyse in Gegenwart preisgünstiger und ungiftiger Metalle ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Blickpunkt der chemischen Forschung gerückt. Gerade Eisenkomplexe erwiesen sich als effiziente und selektive Katalysatoren in einer Vielzahl von Transformationen.^[1] Mit Blick auf die Bedeutung allylischer Substitutionen in der organischen Synthese^[2] erscheint die Entwicklung eines eisenkatalysierten Protokolls als sinnvolle Erweiterung der bereits bekannten Verfahren. Kürzlich berichteten wir bereits über die erste regioselektive und salzfreie eisenkatalysierte allylische Alkylierung von Allylcarbonaten.^[3] In dieser Reaktion wurde eine neue C-C-Bindung unter Retention der Konfiguration mit sehr hoher Regioselektivität an dem Kohlenstoffatom gebildet, an dem zuvor die Abgangsgruppe gebunden war. Um die Anwendungsbreite der Reaktion zu verbessern sowie wichtige Informationen zur Stabilität und Reaktivität des von uns verwendeten Eisenkomplexes (Bu₄N)[Fe(CO)₃(NO)] zu erhalten, haben wir nun auf der Grundlage dieses Verfahrens eine eisenkatalysierte allylische Aminierung entwickelt. Eine derartige Reaktion wurde bislang nicht beschrieben.

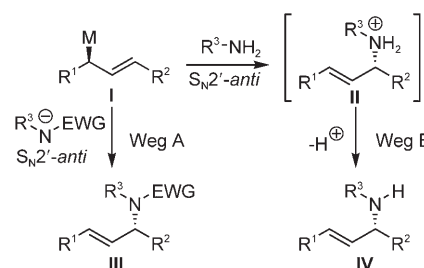
[*] Dr. B. Plietker
Organische Chemie II
FB Chemie
Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-3884
E-Mail: bernd.plietker@uni-dortmund.de

[**] Herrn Prof. Dr. N. Krause sowie dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung und dem Fonds zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Fachbereich Chemie der Universität Dortmund sei für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten gedankt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Verschiedene Übergangsmetalle katalysieren die allylische Aminierung.^[4] Die klassische Variante in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren verläuft häufig nicht sehr regioselektiv. In der Regel bildet sich das Produkt, in dem das Nucleophil am weniger hoch substituierten Kohlenstoffatom des Allylfragments gebunden ist. Die Synthese der verzweigten Amine gelingt dagegen in Gegenwart von Iridium^[5] oder Rutheniumkatalysatoren.^[6] All diese Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, dass das Substitutionsmuster im (π-Allyl)-Metall-Intermediat die Regioselektivität bestimmt. Als komplementär kann die rhodiumkatalysierte allylische Aminierung betrachtet werden,^[7] weil hier die Regio- und Stereoselektivität ausschließlich durch die Konstitution der Ausgangsverbindung bestimmt werden.^[8] Die neue C-N-Bindung bildet sich an dem Kohlenstoffatom, das zuvor mit der Abgangsgruppe substituiert war.

Obwohl allylische Substitutionen mit C- oder N-Nucleophilen formal verwandt sind, ergeben sich aus der direkten Nucleophilie^[9] des Stickstoffatoms in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster deutliche mechanistische Unterschiede (Schema 1).



Schema 1. Mechanistische Dichotomie in allylischen Aminierungen.

Elektronenarme sekundäre Amine müssen ähnlich wie die C-Nucleophile separat oder in situ deprotoniert und dann mit der Allylmetallspezies **I** umgesetzt werden (Weg A). Ein Vorteil dieser Nucleophilklasse ist die geringe Tendenz sowohl des Nucleophils als auch des Produktes **III** zur Koordination an das Metall, wodurch die Katalyse inhibiert werden kann. Elektronenreiche primäre oder sekundäre Amine können zwar an Metallzentren koordinieren, reagieren dafür aber als direkte Nucleophile^[9] mit der Allylmetallspezies **I** (Weg B). Es bildet sich zunächst das Ammoniumkation **II**, das erst im folgenden Schritt zu **IV** deprotoniert wird.

Da bislang keine eisenkatalysierte allylische Aminierung^[10] bekannt war, wurden zunächst aufgrund der mechanistischen Analogie zur allylischen Alkylierung elektronenarme sekundäre Amine (Weg A, Schema 1) in Gegenwart des Eisenkatalysators mit Allylcarbonaten umgesetzt (Nr. 1–4, Tabelle 1). Es konnte jedoch unter den von uns getesteten Bedingungen nur ein geringer Umsatz beobachtet werden. Stattdessen deutete die Bildung eines braunen Niederschlags auf die Zersetzung des Katalysators hin.

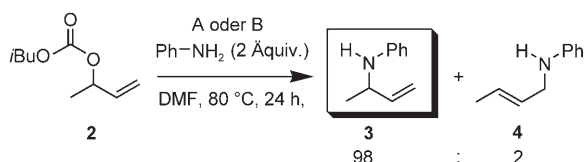
Bei Reaktionen mit primären Aminen (Weg B, Schema 1) ergab Anilin hingegen gute Umsätze mit sehr hoher Regioselektivität zugunsten des *ipso*-Substitutionsproduktes (Nr. 8,

Tabelle 1: Entwicklung der allylischen Alkylierung von Aminen.

| $iBuOC(O)O + R^1-NH-R^2 \xrightarrow[DMF, 80^\circ C, 12 h]{Fe-Kat. (5 Mol-%) \quad PPh_3 (5 Mol-%) } R^1-N(R^2)-CH_2-CH=CH-R^1 \quad A + R^1-N(R^2)-CH_2-CH=CH-R^2 \quad B$ | | | | |
|--|----------------|----------------|---------------------|---------------------------|
| Nr. | R ¹ | R ² | A/B ^[a] | Umsatz [%] ^[a] |
| 1 | Ph | Ts | n.b. ^[b] | 8 |
| 2 | Ph | Ms | n.b. ^[b] | 12 |
| 3 | Ph | Ac | n.b. ^[b] | — |
| 4 | <i>n</i> Bu | Ts | n.b. ^[b] | — |
| 5 | <i>n</i> Pr | <i>n</i> Pr | n.b. ^[b] | — |
| 6 | <i>n</i> Bu | H | n.b. ^[b] | 12 |
| 7 | <i>t</i> Bu | H | 96:4 | 23 |
| 8 | Ph | H | 97:3 | 67 |

[a] Nach GC-Integration. [b] Nicht bestimmt.

Tabelle 1). Die Übertragung der Ergebnisse auf die Aminierung weniger hoch substituierter Allylcarbonate erwies sich jedoch als schwierig (Schema 2).^[11]







Schema 2. Die eisenkatalysierte allylische Aminierung. Bedingungen: A) Fe-Kat. (5 Mol-%), PPh₃ (5 Mol-%), 1 M, 36%. B) Fe-Kat. (5 Mol-%), PPh₃ (5 Mol-%), Pip·HCl (30 Mol-%), 10 M, 84%.

Erneut wurde bei längerer Reaktionszeit eine deutliche Katalysatorzersetzung beobachtet. Dieser unerwünschte Effekt konnte durch den Zusatz katalytischer Mengen an Piperidiniumchlorid (Pip·HCl) als Puffer zurückgedrängt werden. In Kombination mit einer Konzentrationserhöhung gelang eine weitere Umsatzsteigerung (Bedingung B, Schema 2), sodass unter den optimierten Bedingungen auch primäre und sekundäre Allylcarbonate in guten Ausbeuten mit hoher Regioselektivität aminiert werden können (Tabelle 2).

In allen Fällen wird die neue C-N-Bindung mit sehr hoher Selektivität an dem Kohlenstoffatom gebildet, das zuvor mit der Abgangsgruppe substituiert war. Reaktionszeit und Ausbeute hängen deutlich vom Substitutionsmuster des Allylcarbonats ab. Je höher substituiert die Doppelbindung ist, umso langsamer verläuft die Reaktion. Während monosubstituierte Olefine sehr effizient aminiert werden, erhöht sich schon bei nur einem weiteren Substituenten an der Doppelbindung die Reaktionszeit deutlich (Nr. 2 und 3, Tabelle 2).^[12] Desweiteren reagieren tertiäre Allylcarbonate deutlich schneller als sekundäre oder primäre Carbonate (**1**, **2** und **5**, Tabelle 2). Als Ursache hierfür kommen sowohl sterische als auch elektronische Effekte in Betracht. Erfreulicherweise hat die längere Reaktionszeit jedoch keinen Einfluss auf die Regioselektivität.

Unterschiedliche Anilinderivate können unter diesen Bedingungen mit hoher Regioselektivität allyliert werden

Tabelle 2: Aminierung unterschiedlicher Carbonate.^[a]

| $iBuOC(O)O + R^1-CH=CH-R^2 \xrightarrow[DMF, 80^\circ C]{Anilin (2 \text{ Äquiv.}) \quad Fe-Kat. (kat.) \quad PPh_3 (kat.) \quad Pip \cdot HCl (30 Mol-%) } R^1-CH=CH-CH_2-NHPh \quad A + R^1-CH=CH-CH_2-NHPh \quad B$ | | | | |
|--|--------------|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Nr. | Carbonat | Produkt | <i>t</i> [h] ^[b] | Ausbeute [%] ^[c,d] |
| 1 | $iBuOC(O)O$ |  | 48 (5) | 69 (97:3) |
| 2 | $iBuOC(O)O$ |  | 6 (2.5) | 87 (98:2) |
| 3 | $iBuOC(O)O$ |  | 48 (5) | 61 (97:3) |
| 4 | $iBuOC(O)O$ |  | 24 (5) | 62 (96:4) |
| 5 | $OC(O)O/iBu$ |  | 24 (5) | 47 (97:3) |

[a] Alle Reaktionen wurden im 1-mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Katalysatormenge in Mol-% in Klammern. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Regioselektivität laut GC-Analyse des Rohproduktes in Klammern.

(Tabelle 3). Chlorsubstituenten, Ether- oder Esterfunktionen werden toleriert. Auch stark koordinierende funktionelle Gruppen wie der Oxazolidinonring in **19** setzen die Katalysatoraktivität nicht herab. Die Reaktionsdauer hängt jedoch deutlich von der Nucleophilie des Stickstoffatoms ab. Elektronenarme Anilinderivate werden zwar langsamer, jedoch analog zu den elektronenreicheren Vertretern mit ausgezeichneter Regioselektivität allyliert. Während *para*- oder *meta*-substituierte Arylamine in guten Ausbeuten in die entsprechenden Produkte überführt werden können, unterbindet ein Substituent in *ortho*-Position die Aminierung.

Wie bereits in der eisenkatalysierten allylischen Alkylierung kann auch bei der hier vorgestellten Aminierung ein (σ-Allyl)-Metall-Mechanismus als Grund für die beobachtete hohe Regioselektivität vermutet werden. Wenn tatsächlich ein stereospezifischer doppelter S_N2'-*anti*-Mechanismus durchlaufen wird, so sollten enantiomerenreine Allylcarbonate auch die entsprechenden enantiomerenreinen Amine unter Retention der Konfiguration liefern. Dass die allylische Aminierung von (*S*)-**9** unter nahezu vollständigem Chiralitätstransfer und Erhalt der Konfiguration zum Amin (*S*)-**10** verlief (Nr. 1–3, Tabelle 4), ist daher vollkommen im Einklang mit den bereits in der allylischen Alkylierung von Malonsäurederivaten erhaltenen Resultaten.^[3] Interessanterweise war ebenfalls nur ein schwacher Rückgang der

Tabelle 3: Allylierung primärer Arylamine.^[a]

| Nr. | Produkt | t [h] | Ausbeute [%] ^[b,c] |
|-----|---|-------|-------------------------------|
| 1 | 13 (X = <i>m</i> -CH ₃) | 6 | 85 (97:3) |
| 2 | 14 (X = <i>p</i> -CH ₃) | 6 | 87 (98:2) |
| 3 | 15 (X = <i>m</i> -OCH ₃) | 12 | 87 (97:3) |
| 4 | 16 (X = <i>p</i> -OCH ₃) | 12 | 82 (98:2) |
| 5 | 17 (X = <i>m</i> -Cl) | 15 | 71 (96:4) |
| 6 | 18 (X = 3,5-CH ₃) | 6 | 89 (97:3) |
| 7 | 19 | 6 | 67 (97:3) |
| 8 | 20 | 6 | 93 (97:3) |

[a] Alle Reaktionen wurden im 1-mmol-Maßstab durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Regioselektivität laut GC-Analyse des Rohproduktes in Klammern.

Tabelle 4: Chiralitätstransfer in allylischen Aminierungen.

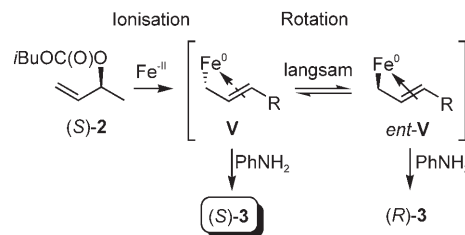
| Nr. | R | Substrat (<i>ee</i> [%] ^[a]) | Bed. ^[b] | Produkt ^[c] | <i>ee</i> [%] ^[a] | Ausb. [%] ^[d] |
|-----|----|--|---------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 1 | Ph | (<i>S</i>)- 9 (94) | A | (<i>S</i>)- 10 | 86 | – |
| 2 | | | B | | 83 | 15 |
| 3 | | | C | | 84 | 62 |
| 4 | H | (<i>S</i>)- 2 (92) | A | (<i>S</i>)- 3 | 87 | – |
| 5 | | | B | | 82 | 36 |
| 6 | | | C | | 80 | 84 |

[a] Laut HPLC an Chiracel-Säulen. [b] Bedingungen: A) 1 mmol Substrat, 2 mmol Anilin, 250 µL DMF, 80 °C, 5 h. B) 1 mmol Substrat, 2 mmol Anilin, 10 Mol-% (Bu₄N)[Fe(CO)₃(NO)], 10 Mol-% PPh₃, 250 µL DMF, 80 °C, 5 h. C) 1 mmol Substrat, 2 mmol Anilin, 5 Mol-% (Bu₄N)[Fe(CO)₃(NO)], 5 Mol-% PPh₃, 30 Mol-% Pip-HCl, 250 µL DMF, 80 °C, 5 h. [c] Die Absolute Konfiguration wurde durch Vergleich mit Literaturdaten bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Enantiomerenreinheit in der allylischen Aminierung von (*S*)-**2** zu beobachten (Nr. 4–6, Tabelle 4), und auch das Additiv beeinträchtigte den Chiralitätstransfer in der Aminierung nicht.

Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da das α-Kohlenstoffatom im sich bildenden (σ-Allyl)-Eisen-Komplex **V** nur bei schwacher Koordination der Doppelbindung chiral und eine Rotation um die C-C-Einfachbindung, die den formalen Verlust der stereochemischen Information bedeuten würde,

langsam ist (Schema 3). Eine stereospezifische Ionisation über einen S_N2-Mechanismus erscheint aufgrund des erwähnten starken Substituenteneinflusses dagegen unwahrscheinlich.



Schema 3. Stereoselektivität der allylischen Aminierung.

Hier wurde die erste eisenkatalysierte allylische Aminierung von Allylcarbonaten vorgestellt. Gegenüber dem vergleichbaren rhodiumkatalysierten Verfahren zeichnet sich dieses Protokoll vor allem durch die Verwendung des preisgünstigen und stabilen Eisenkatalysators (Bu₄N)[Fe(CO)₃(NO)], die einfache Durchführung und die hohe Stereo- und Regioselektivität in der Aminierung auch höher substituierter Allylcarbonate aus.^[13]

Unterschiedliche Allylcarbonate können unter den vorgestellten Bedingungen in nahezu regio- und stereoisomerenreine Allylamine umgewandelt werden. Die Verwendung sekundärer Amine als Stickstoffnucleophile erwies sich als problematisch, weil sie zur Zersetzung des Katalysators führten. Durch Zusatz von Piperidiniumchlorid als Puffer kann diese Nebenreaktion jedoch zurückgedrängt werden. Die in der Entwicklung der eisenkatalysierten allylischen Aminierung erhaltenen Ergebnisse geben so einen wichtigen Einblick in die Stabilität und Reaktivität des verwendeten Eisenkomplexes. Zukünftige Arbeiten werden vor allem die Entwicklung CO-freier Eisen(–II)-Komplexe zum Ziel haben, die beständiger gegen sekundäre Amine sein könnten.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur allylischen Aminierung: In einem durch ein Mininert-Ventil verschlossenen 2 mL-Wheaton-Glas wurden (Bu₄N)[Fe(CO)₃(NO)] (20.6 mg, 0.05 mmol), PPh₃ (13.2 mg, 0.05 mmol) und Pip-HCl (37.1 mg, 0.3 mmol) in DMF (250 µL) unter Argon vorgelegt und 15 min auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde weitere 15 min gerührt, bevor die gelbbraune Suspension mit dem Anilinderivat (2 mmol) und dem Allylcarbonat (1 mmol) versetzt wurde. Das geschlossene System wurde anschließend bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Reinigung durch direkte Säulenchromatographie (SiO₂, *iso*-Hexan/Ethylacetat). Die Anilinderivate wurden als luft- und z.T. lichtempfindliche, farblose Öle erhalten.

Eingegangen am 6. Juni 2006

Online veröffentlicht am 9. August 2006

Stichwörter: Allylische Aminierungen · Arylamine · Eisen · Homogene Katalyse · Regioselektivität

- [1] a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; b) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624.
- [2] a) Übersicht zur asymmetrischen allylischen Substitution: B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; b) I. D. G. Watson, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17516, zit. Lit.; c) J. W. Faller, J. C. Wilt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1239.
- [3] B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469.
- [4] Übersicht zur metallkatalysierten allylischen Aminierung: M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689.
- [5] a) A. Leitner, S. Shekhar, M. J. Pouy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506; b) C. Welter, A. Dahnz, B. Brunner, S. Streiff, P. Dübon, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1239, zit. Lit.
- [6] a) R. Hermatschweiler, I. Fernandez, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4397; b) R. Hermatschweiler, I. Fernandez, P. S. Pregosin, E. J. Watson, A. Albinati, S. Rizzato, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Organometallics* **2005**, *24*, 1809.
- [7] a) Übersicht zur rhodiumkatalysierten allylischen Substitution: D. K. Leahy, P. A. Evans in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 191; b) P. A. Evans, J. E. Robinson, K. K. Moffett, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3269; c) K. Fagnou, M. Lautens, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2319; d) P. A. Evans, J. E. Robinson, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6761.
- [8] P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581.
- [9] „Direkte Nucleophile“ zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht durch eine der eigentlichen Reaktion vorgelagerte Umsetzung (z.B. eine Deprotonierung) in ein Nucleophil überführt werden müssen.
- [10] Beispiele für oxidative eisenkatalysierte Aminierungen nicht-aktivierter Olefine: R. S. Srivastava, K. M. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3302, zit. Lit.
- [11] Zur Reaktion von Eisen-Carbonyl-Komplexen mit Stickstoffbasen: a) W. Hieber, N. Kahlen, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2223; b) W. Hieber, N. Kahlen, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2234.
- [12] Ein deutlicher Substituenteneinfluss wurde auch in der eisenkatalysierten allylischen Alkylierung beobachtet;^[3] Evans und Nelson berichteten über ähnliche Resultate in der rhodiumkatalysierten allylischen Alkylierung.^[8] Elektronische Einflüsse unterschiedlicher Substituenten auf Umsatz und Ausbeute in der stöchiometrischen Aminierung von (π -Allyl)-Eisen-Komplexen wurden beschrieben: S. Nakanishi, K. Okamoto, H. Yamaguchi, T. Takata, *Synthesis* **1998**, 1735.
- [13] Das bislang einzige breit anwendbare Verfahren zur allylischen Alkylierung höher substituierter Allylcarbonate nach dem (σ -Allyl)-Metall-Mechanismus wurde von Martin et al. entwickelt: B. L. Ashfeld, K. A. Miller, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1321.