

# Ligandenabhängige mechanistische Dichotomie in Eisen-katalysierten allylischen Substitutionen: $\sigma$ -Allyl- kontra $\pi$ -Allyl-Mechanismus\*\*

Bernd Plietker,\* André Dieskau, Katrin Möws und Anja Jatsch

Prof. Wolfgang Kreiser zum 70. Geburtstag gewidmet

Selektive C-C-Bindungsknüpfungen sind von zentraler Bedeutung für organische Reaktionen. Als eine der effizientesten Methoden hierfür gilt die Übergangsmetallkatalysierte, allylische Substitution.<sup>[1]</sup> In Gegenwart enantiomerenreiner Übergangsmetallkatalysatoren auf Basis von Pd,<sup>[2]</sup> Mo,<sup>[3]</sup> Ir,<sup>[4]</sup> Ru<sup>[5]</sup> oder Ni<sup>[6]</sup> erhält man wegen des fluktuierenden Charakters der intermediären  $\pi$ -Allyl-Metall-Komplexe ausgehend von racemischen Reaktanten enantiomerenangereicherte Produkte in guten Ausbeuten. Mit Rh<sup>[7]</sup> oder Fe-Katalysatoren<sup>[8]</sup> isomerisieren die primär gebildeten  $\sigma$ -Allyl-Metall-Komplexe hingegen nur langsam, was zur Folge hat, dass die anschließende nucleophile Substitution unter Erhaltung der formalen Konstitution und Konfiguration abläuft. Die beiden Verfahren sind somit komplementär zueinander.

Eisen-Katalysatoren versprechen Vorteile, da sie billig und wenig toxisch sind.<sup>[9]</sup> In den vergangenen zwei Jahren ist es uns gelungen, basierend auf Vorarbeiten von Roustan et al.<sup>[10]</sup> sowie Xu und Zhou<sup>[11]</sup> eine hochregioselektive, Eisen-katalysierte allylische Alkylierung<sup>[8a]</sup> und Aminierung<sup>[8b]</sup> zu entwickeln (Schema 1).

Für geplante Syntheseanwendungen wollten wir unser Verfahren an einigen Punkten noch weiter verbessern: a) Der bislang verwendete Überschuss an Pronucleophil ist aus

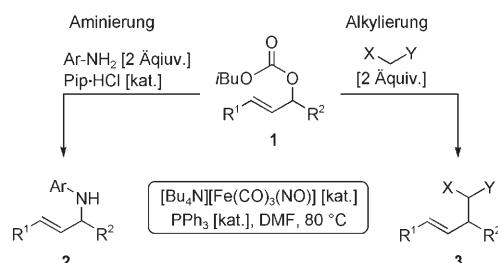
ökonomischer Sicht problematisch. b) Die Verwendung eines anderen Lösungsmittels als DMF könnte die Allylierung weniger stabilisierter Nucleophile ermöglichen. c) Die Ausarbeitung eines Verfahrens zur allylischen Substitution nach dem  $\pi$ -Allyl-Mechanismus ist wünschenswert und würde eine Verwendung des Fe-Katalysators alternativ zu den gängigen Metallkatalysatoren für die asymmetrische allylische Substitution ermöglichen.<sup>[12]</sup>

Hier berichten wir über eine mechanistische Dichotomie bei Fe-katalysierten allylischen Substitutionen, mit der in Abhängigkeit vom Liganden nicht nur die oben unter (a) und (b) genannten Anforderungen erfüllt sind, sondern bei der erstmals auch der katalytische  $\pi$ -Allyl-Eisen-Mechanismus (Punkt (c)) durchlaufen wird; damit ist eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer asymmetrischen allylischen Substitution gegeben.

N-Heterocyclische Carbenliganden (NHC-Liganden) zählen zu den erfolgreichsten Ligandenklassen der Übergangsmetallkatalyse.<sup>[13]</sup> Der  $\sigma$ -Donor-Charakter dieser Liganden schien uns wegen der daraus resultierenden höheren Nucleophilie der koordinierten Metallionen interessant für eine Anwendung bei der Fe-katalysierten allylischen Substitution zu sein (Tabelle 1).<sup>[14]</sup>

Das ursprüngliche Verfahren konnte deutlich verbessert werden. So erwies sich Methyl-*tert*-butylether (MTBE) als optimales Lösungsmittel und zeichnet sich gegenüber DMF durch seine höhere Stabilität gegen reaktive Nucleophile aus. Des Weiteren erfolgt nahezu vollständiger Umsatz bereits bei exakt stöchiometrischer Verwendung beider Reaktanten (Nr. 2, Tabelle 1). Unerwarteterweise wurde jedoch eine Inversion der Regioselektivität im Vergleich mit der Ursprungreaktion beobachtet, was zur bevorzugten Bildung des Produkts **5b** führte (Nr. 2, Tabelle 1). Hierfür scheinen vor allem sterische Gründe verantwortlich zu sein. So bedingt eine sterisch anspruchsvollere *iPr*-Gruppe in *o,o'*-Position des Arylsubstituenten eine deutliche Verschiebung der Regioselektivitäten hin zum *ipso*-Substitutionsprodukt **5a** (Nr. 3, Tabelle 1). Eine weitere Vergrößerung des Substituenten am Stickstoffatom gelang durch die Einführung  $sp^3$ -konfigurierter Kohlenstoffatome. Der größere räumliche Anspruch spiegelt sich in der verstärkten Bildung von **5a** wider (Nr. 5–7, Tabelle 1). Schließlich konnte durch die Einführung einer *tBu*-Gruppe in **12** das Produkt **5a** in guter Selektivität erhalten werden (Nr. 7, Tabelle 1).<sup>[16]</sup>

Die schwankende Regioselektivität deutet auf einen zum  $\sigma$ -Allyl-Mechanismus alternativen Reaktionsverlauf hin. So ist z. B. als Alternative der bis dato präzedenzlose katalytische Verlauf über einen  $\pi$ -Allyl-Eisen-Komplex denkbar.<sup>[17]</sup> Da in



**Schema 1.** Eisen-katalysierte allylische Aminierung und Alkylierung.  
Pip = Piperidin.

[\*] Prof. Dr. B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch  
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart  
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)  
Fax: (+49) 711-6856-4289  
E-Mail: bernd.plietker@oc.uni-stuttgart.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Studienstiftung des Deutschen Volkes (Stipendium für K.M. und A.D.) sowie der Dr.-Otto-Röhmkedächtnissstiftung für großzügige finanzielle Unterstützung.

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

**Tabelle 1:** NHC-Liganden für die allylische Substitution.

		<i>iBuO<sub>2</sub>C</i> —CO <sub>2</sub> <i>iBu</i> (1 Äquiv.)			
		[Bu <sub>4</sub> N][Fe(CO) <sub>3</sub> (NO)] Ligand (2.5 Mol-%)			
		MTBE, 80 °C, 5 h			
		4			
			5a	5b	
Nr. <sup>[a]</sup>	Ligand <sup>[15]</sup>	Base <sup>[15]</sup>	5a/5b <sup>[b]</sup>	Umsatz [%] <sup>[b]</sup>	
1	6		KOtAm <sup>[d]</sup>	10:90	92
2	7		KOtAm <sup>[d]</sup>	9:91	98
3	8			33:67	38
4	9			63:37	12
5	10		NaNH <sub>2</sub>	84:17	68
6	11			87:13	66
7	12			91:9	74

[a] Alle Reaktionen wurden auf einem 1-mmol-Maßstab in MTBE (1 mL) in N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt. [b] Bestimmt durch GC. [c] Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl. [d] KOTAm = Kalium-2-methylbutan-2-olat.

diesem Fall die Konstitution des Allylcarbonats nur eine geringe Auswirkung auf die Produktverteilung hat, wurden die beiden regioisomeren Carbonate **13** und **14** in Gegenwart des Liganden **7** und **12** zu den Substitutionsprodukten **15/16** umgesetzt. Die Verwendung von **7** führt zu einem identischen Gemisch der Regioisomere **15** und **16** (Nr. 1 und 2, Tabelle 2) und entspricht der Produktverteilung, die unter den hier vorgestellten Bedingungen in Gegenwart von [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] erhalten wurde. Bei Verwendung des Liganden **12** hingegen bestimmt die Position der Abgangsgruppe in **13/14** weitestgehend die Regioselektivität (Nr. 3 und 4, Tabelle 2).

Die σ-π-σ-Isomerisierung in Gegenwart des Liganden **7** legt einen langsamen Angriff des Nucleophils auf das Allyl-Eisen-Intermediat nahe. Demzufolge sollten reaktivere Nucleophile die Regioselektivität beeinflussen. Um diese Hypothese zu prüfen, wurden Malonsäurederivate unter-

**Tabelle 2:** Einfluss des Liganden auf die Regioselektivität.

	<i>iBuO<sub>2</sub>C</i> —CO <sub>2</sub> <i>iBu</i>			
	Fe-Kat. (2.5 Mol-%)			
	Ligand (2.5 Mol-%)			
	MTBE, 80 °C, 5 h			
	13 (R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub> )			
	14 (R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H)			
Nr. <sup>[a]</sup>	Carbonat	Ligand	15/16 <sup>[b]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>13</b>	<b>7</b>	17:83	67 (72)
2	<b>14</b>	<b>7</b>	15:85	63 (68)
3	<b>13</b>	<b>12</b>	91:9	71 (78)
4	<b>14</b>	<b>12</b>	12:88	64 (66)

[a] Alle Reaktionen wurden auf einem 1-mmol-Maßstab in MTBE (1 mL) in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. GC-Ausbeute in Klammern.

schiedlicher Nucleophilie und Acidität allyliert (Tabelle 3). Die Allylierung in Gegenwart der Liganden **7** oder **12** erwies sich als breit anwendbar, und die Reaktion erfolgte in allen

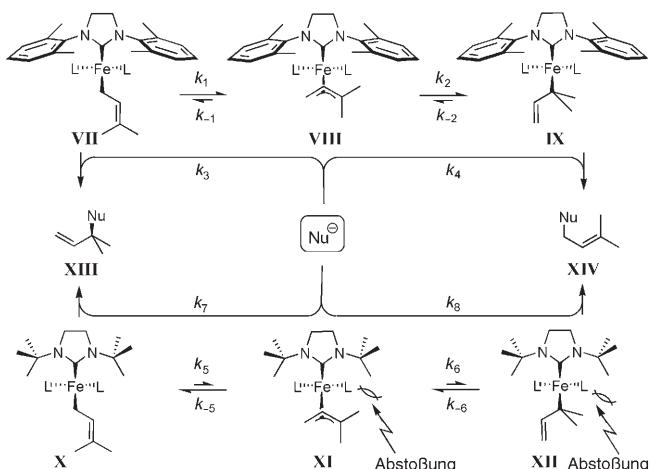
**Tabelle 3:** Einfluss des Nucleophils auf die Regioselektivität.

	<i>R</i> <sup>1</sup> — <i>R</i> <sup>2</sup>	[1 Äquiv.]				
	<i>iBuO</i>	O				
	4		[Bu <sub>4</sub> N][Fe(CO) <sub>3</sub> (NO)] (2.5 Mol-%)			
			Ligand (2.5 Mol-%)			
			MTBE, 80 °C, 5 h			
				a	b	
Nr. <sup>[a]</sup>	Lig.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pK <sub>S</sub> <sup>[b]</sup>	Prod.	
1	<b>7</b>	CO <sub>2</sub> <i>iBu</i>	CO <sub>2</sub> <i>iBu</i>	16.4	<b>5</b>	9:91
2	<b>12</b>	CO <sub>2</sub> <i>iBu</i>	C(O)CH <sub>3</sub>	14.2	<b>17</b>	15:85
3	<b>7</b>	CO <sub>2</sub> <i>iBu</i>	CN	13.1	<b>18</b>	74:26
4	<b>12</b>	SO <sub>2</sub> Ph	CN	12.0	<b>19</b>	60:40
5	<b>7</b>	CN	CN	11.1	<b>20</b>	80:20
6	<b>12</b>	CN	CN			99:1
						Ausb. [%] <sup>[c]</sup>
						79
						84
						76
						74
						85
						88
						86
						87
						76
						85

[a] Alle Reaktionen wurden auf einem 1-mmol-Maßstab in MTBE (1 mL) in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. [b] Die Werte von Nr. 1–6 stammen von den entsprechenden Ethylestern.<sup>[18]</sup> [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Fällen mit nahezu vollständigem Umsatz. Abhängig vom Liganden und pK<sub>S</sub>-Wert wurden jedoch deutliche Verschiebungen der Regioselektivität beobachtet. Während in Gegenwart des sterisch anspruchsvollen Liganden **12** die *ipso*-Substitutionsprodukte gebildet werden (Nr. 2, 4, 6, 8, 10, Tabelle 3), wird die Regioselektivität bei Verwendung des Liganden **7** maßgeblich von Acidität und Nucleophilie des in situ gebildeten Carbanions bestimmt. So führen z.B. die schnelle Deprotonierung von Malodinitril und die hohe Nucleophilie des sich bildenden Anions (*s*: 0.67; *N*: 19.36)<sup>[19]</sup> zu einer schnellen Substitution am Allyl-Eisen-Komplex. Unter diesen Bedingungen ist die σ-π-σ-Isomerisierung offensichtlich nicht schnell genug, und die bevorzugte Bildung des *ipso*-Substitutionsproduktes **20a** ist die Folge (Nr. 9, Tabelle 3).<sup>[20]</sup>

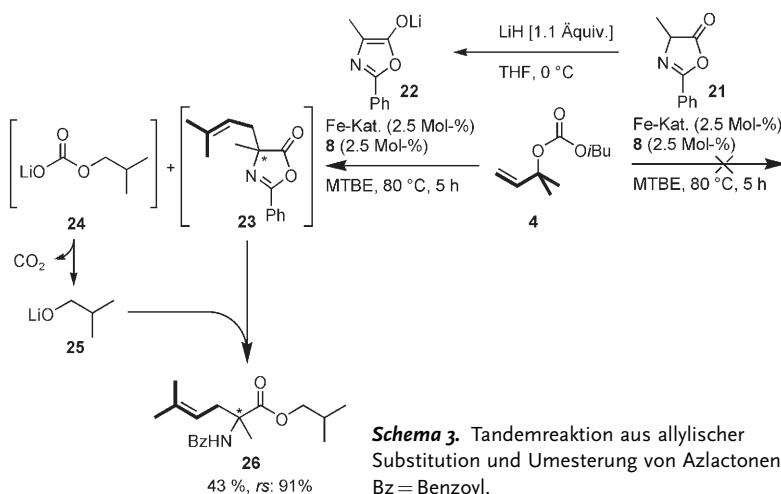
Die bislang erhaltenen Ergebnisse sind im mechanistischen Modell in Schema 2 zusammengefasst. Setzt man bei beiden Liganden **7** und **12** die Bildung einer σ-Allyl-Eisen-Spezies wie **VII** und **X** voraus, sind zwei Folgereaktionen möglich: So können **VII** und **X** in einer schnellen Substitutionsreaktion zum gewünschten Produkt **XIII** umgesetzt werden. Ist diese Reaktion allerdings langsamer und lassen die sterischen Eigenschaften des Liganden eine Fluktuation des Metalls im Allylterminus zu, kann es zur Bildung des leichter zu substituierenden σ-Allyl-Eisen-Komplexes **IX** aus **VII** kommen. Der planare Arylsubstituent in **7** könnte eine derartige Fluktuation ermöglichen. Im Fall einer *t*Bu-Gruppe wie bei **12** kommt es hingegen zu ungünstigen sterischen



**Schema 2.** Mechanistisches Modell der ligandenabhängigen Dichotomie.

Wechselwirkungen, was die Bildung des  $\pi$ -Allyl-Komplexes **XI** aus **X** erschwert (Schema 2).

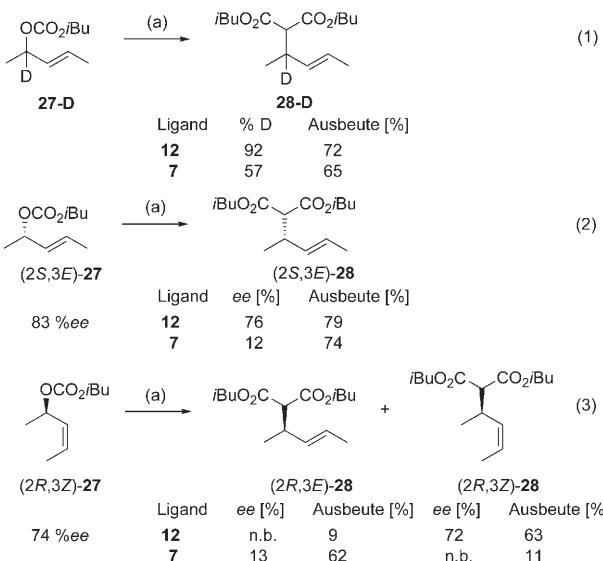
Die optimierten Reaktionsbedingungen haben wichtige Konsequenzen für die Anwendungsbreite der Reaktion. So lässt nun MTBE als inertes Lösungsmittel die Verwendung von vorab gebildeten Nucleophilen zu.<sup>[21]</sup> Beispielhaft sei hier die Reaktion des Azlactons **21** angeführt (Schema 3). Währ-



**Schema 3.** Tandemreaktion aus allylischer Substitution und Umesterung von Azlactonen. Bz = Benzoyl.

rend unter den salzfreien Bedingungen nahezu keine Reaktion zu beobachten war, konnte nach Deprotonierung von **21** nicht nur die Allylierung zu **23** durchgeführt werden – vielmehr reagiert das unter den Bedingungen vorliegende Isobutanolat **25** in einer anschließenden In-situ-Umesterung/Ringöffnung mit **23** zum Isobutylester **26**.

Abschließend wurden die Auswirkungen der mechanistischen Dichotomie auf die Stereo- und Regioselektivität der allylischen Substitution 1,2-disubstituierter isomerer Carbonate wie **27** untersucht (Schema 4). So erfolgte die allylische Substitution des deuterierten Carbonats **27-D** nur in Gegenwart des Liganden **12** selektiv am deuterierten Kohlenstoff



**Schema 4.** Einfluss des Liganden bei der allylischen Substitution von **27**. Reagenzien und Bedingungen: a)  $[\text{Bu}_4\text{N}] [\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$  (2.5 Mol-%), Ligand (2.5 Mol-%), MTBE, 80 °C. n.b. = nicht bestimmt.

[Gl. (1), Schema 4]. Bei Verwendung der enantiomerenangereicherten Carbonate (*E*)- und (*Z*)-**27** ging die Enantioselektivität in Gegenwart von **12** leicht zurück. Die Substitutionsprodukte **28** wurden unter formaler Retention der Konfiguration an C2 gebildet, und auch die Konfiguration der Doppelbindung blieb erhalten.<sup>[22]</sup> In Gegenwart des arylsubstituierten Liganden **7** hingegen gingen die Konstitutions- und Konfigurationsinformationen von **27** weitgehend verloren [Gl. (2) und (3), Schema 4].

Wir haben hier über eine ligandenabhängige mechanistische Dichotomie bei Fe-katalysierten allylischen Substitutionen berichtet. Unter Verwendung des *t*Bu-substituierten NHC-Liganden **12** konnte ein deutlich verbessertes Protokoll entwickelt werden, das eine äquimolare Verwendung des Pronucleophils sowie die Verwendung von MTBE als Lösungsmittel ermöglicht. Letzteres ist im Hinblick auf die Verwendung reaktiverer, nichtstabilisierter Nucleophile wichtig. Unter den hier vorgestellten Bedingungen ermöglicht die Verwendung des Liganden **12** eine sowohl regio- als auch stereokonservative Substitution, bei der die Konfiguration der Doppelbindung intakt bleibt. Komplementär dazu konnte durch Verwendung des arylsubstituierten Liganden **7** erstmals eine Allylierung nach dem  $\pi$ -Allyl-Mechanismus beobachtet werden. Der Verlust der Konstitutionsinformation des Ausgangsmaterials sollte im Fall einer schnellen Isomerisierung die Möglichkeit zur Entwicklung der ersten Fe-katalysierten asymmetrischen dynamisch-kinetischen allylischen Substitution bieten.

Eingegangen am 23. August 2007  
Online veröffentlicht am 14. November 2007

**Stichwörter:** Allylverbindungen · Eisen · Nucleophile Substitutionen · Regioselektivität · Stereoselektivität

- 
- [1] U. Kazmaier, M. Pohlmann in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 2, 2. Aufl. (Hrsg.: A. De Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 531.
- [2] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
- [3] a) B. M. Trost, K. Dogra, I. Hachiya, T. Emura, D. L. Hughes, S. W. Kraska, R. A. Reamer, M. Palucki, N. Yasuda, P. J. Reider, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2009; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1929; b) F. Glorius, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141.
- [4] Eine Übersicht zu Ir-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitutionen: G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675.
- [5] a) Y. Morisaki, T. Kondo, T.-A. Misudo, *Organometallics* **1999**, *18*, 4742; b) B. M. Trost, P. Fraisse, Z. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059; c) M. D. Mbaye, B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. Toupet, C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5066; d) 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.
- [6] a) K.-G. Chung, Y. Miyake, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, *15*; b) M. T. Didiuk, J. P. Morken, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7273.
- [7] D. K. Leahy, P. A. Evans in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 191.
- [8] a) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469; b) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053.
- [9] a) Übersicht zur Fe-Katalyse: C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; b) Übersicht zu Fe-katalysierten Kreuzkupplungen: A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624.
- [10] a) J.-L. Roustan, M. Abedini, H. H. Baer, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3721; b) J.-L. Roustan, M. Abedini, H. H. Baer, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *376*, C20.
- [11] a) Y. Xu, B. Zhou, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974; b) B. Zhou, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4421.
- [12] Übersichten zur stöchiometrischen Verwendung von Allyl-Eisen-Komplexen: a) S. V. Ley, R. Liam, G. Meek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 423; b) D. Enders, B. Jandeleit, S. von Berg, *Synthesis* **1997**, *421*; c) D. Enders, B. Jandeleit, S. von Berg, G. Raabe, J. Runsink, *Organometallics* **2001**, *20*, 4312, zit. Lit.
- [13] *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis* (Hrsg.: F. Glorius), Springer, Hamburg, **2007**.
- [14] Zum Einfluss einzähniger Phosphane auf den Reaktionsverlauf siehe die Hintergrundinformationen.
- [15] Details zur Reaktionsoptimierung finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [16] R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104.
- [17] Aus der Allyl-Eisen-Chemie ist bekannt, dass die Substitution im Ausgangsmaterial nicht immer strikt gemäß dem  $S_N2'$ -anti-Typ verlaufen muss, sondern auch nach dem  $S_N2$ -Typ verlaufen kann. Dieses hätte bei einer anschließenden  $S_N2'$ -Reaktion des Allyl-Eisen-Komplexes mit dem Nucleophil eine Inversion der Regioselektivität zur Folge.
- [18] Werte aus der Bordwell- $pK_s$ -Tabelle: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>.
- [19] a) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66; b) Werte aus der *s-N-E*-Datenbank der Arbeitsgruppe von H. Mayr: <http://cicum92.cup.uni-muenchen.de/mayr/reaktionsdatenbank/>.
- [20] Es wurde kein Einfluss der Abgangsgruppe und keine Beeinflussung der Regioselektivität bei Verwendung von vorab gebildeten Nucleophilen festgestellt (siehe Hintergrundinformationen).
- [21] Siehe Hintergrundinformationen.
- [22] Eine ähnliche Reaktion war bislang nur in Gegenwart von Rh-Katalysatoren möglich: B. L. Ashfeld, K. A. Miller, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1321.