

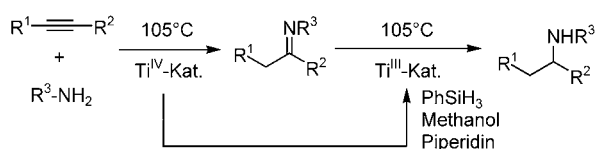
Homogene Katalyse

Sequenzielles Ti-katalysiertes Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Verfahren**

Andreas Heutling, Frauke Pohlki, Igor Bytschkov und Sven Doye*

Die Synthese interessanter Zielmoleküle unter Verwendung eines einzigen Metallkatalysators für mehrere chemische Transformationen in einem einzigen präparativen Arbeitsgang findet seit kurzem immer mehr Interesse.^[1] Eine Variante dieser multifunktionellen Katalyse ist die sequenzielle Katalyse, bei der in einem Eintopfverfahren ein einziger Katalysator mehrere unterschiedliche aufeinander folgende Transformationen vermittelt. Jede individuelle Reaktion wird dabei durch eine Änderung der Reaktionsbedingungen oder durch die Zugabe eines weiteren Reagens initiiert.^[2]

In den letzten Jahren haben wir uns intensiv mit der Entwicklung der Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkinen befasst.^[3] Hierbei werden Alkine mit primären Aminen in Gegenwart von Ti^{IV}-Katalysatoren zu Iminen umgesetzt. Die so gebildeten Imine wurden in der Vergangenheit meist mit stöchiometrischen Mengen NaBH₃CN zu sekundären Aminen reduziert. Hier beschreiben wir erstmals eine sequenziell durchgeführte Kombination der Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkinen mit der Ti-katalysierten Reduktion von Iminen,^[4] durch die primäre Amine und Alkine in einem vollständig katalytisch verlaufenden Eintopfverfahren in sekundäre Amine überführt werden können (Schema 1).^[5]



Schema 1. Sequenzielles Ti-katalysiertes Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Verfahren.

Bei der Ti-katalysierten Reduktion (Hydrierung, Hydrosilylierung) von Iminen wird eine Ti^{III}-Hydrid-Verbindung als katalytisch aktive Spezies vermutet.^[4b] Diese wird allerdings

erst vor der Reaktion in situ durch die Umsetzung einer Ti^{IV}-Vorstufe mit einem Reduktionsmittel generiert; daher nahmen wir an, dass die Ti^{IV}-Spezies, die nach einer Ti-katalysierten Hydroaminierung eines Alkins noch in der Reaktionslösung verbleibt, in einen Katalysator für die anschließende Reduktion des gebildeten Imins umgewandelt werden kann. Zur Überprüfung dieser Vermutung setzten wir zunächst 1-Phenyl-1-propin (**1**) mit Anilin (**2**) in Gegenwart von 10 Mol-% [Cp₂TiMe₂] bei 105 °C in Toluol um. Nach einer Reaktionszeit der Hydroaminierung von 24 h^[6] gaben wir zur abgekühlten Reaktionsmischung nacheinander Phenylsilan (3 Äquiv.), Piperidin (40 Mol-%) und MeOH (40 Mol-%).^[4d] Nach anschließendem, nochmaligem Erhitzen auf 105 °C für 24 h^[6] konnte nach wässriger Aufarbeitung (Zersetzung der vorliegenden N-Si-Verbindungen) das entsprechende sekundäre Amin **12a** in 85 % Ausbeute isoliert werden [Gl. (1), Tabelle 1, Nr. 1].

Nach diesem ersten Erfolg führten wir analoge Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Sequenzen von 1-Phenyl-1-propin (**1**) mit unterschiedlichen primären Aminen durch [Gl. (1), Tabelle 1]. Hierbei zeigte sich, dass aromatische Amine (Nr. 1–8) vergleichbare, sehr gute Ergebnisse liefern, solange keine *ortho*-Substituenten vorhanden sind; die Hydrosilylierung bei Verwendung von 2-Methylanilin (**7**) läuft dagegen bereits langsam ab (57 % Ausbeute bei 48 h Reaktionszeit der Hydrosilylierung), und beim Einsatz von sterisch sehr anspruchsvollem 2,6-Dimethylanilin (**8**) wird überhaupt keine Reduktion mehr beobachtet. Generell schlechter ist die Situation beim Einsatz von Alkylaminen (Nr. 9–12). In diesen Fällen konnten unter den angewendeten Reaktionsbedingungen trotz 48 h Reaktionszeit der Hydrosilylierung nur moderate bis schlechte Ausbeuten an sekundären Aminen erhalten werden.^[7] Da die Regioselektivität der Reaktionssequenz durch den Hydroaminierungsschritt gesteuert wird, sind die Verhältnisse der Regioisomere wie erwartet exzellent.^[3] Ergänzend wurden zwei Reaktionssequenzen mit dem Ansa-Komplex **22**^[8] durchgeföhrt (Nr. 5, 11), die ebenfalls zu den gewünschten sekundären Aminen führten.

Nachdem sich das Ti-katalysierte sequenzielle Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Verfahren als offensichtlich gut geeignet für den Einsatz aromatischer Amine erwiesen hatte, untersuchten wir im nächsten Schritt die Eignung unterschiedlicher Alkine als Ausgangsverbindungen. Dafür verglichen wir Reaktionssequenzen von verschiedenen Alkinen (**1**, **23–29**) mit 4-Methylanilin (**5**) [Gl. (2), Tabelle 2]. Hierbei zeigte sich, dass 1-Phenyl-1-propin-Derivate (**1**, **23**, **24**) und terminale Alkine (**25–27**) sehr gut geeignete Substrate sind, während sterisch stärker gehinderte Alkine wie Diphenylacetylen (**28**) und 3-Hexin (**29**) deutlich schlechtere Ergebnisse liefern. Im Fall der hoch reaktiven terminalen Alkine konnten sehr gute Resultate bereits in Gegenwart von nur 5 Mol-% Katalysator bei sehr kurzen Reaktionszeiten (3 h) für die Hydroaminierung erzielt werden. Die Regioselektivitäten lagen wieder in den für die jeweiligen Substrate erwarteten Bereichen.^[3]

Ergänzend wurden intramolekulare Reaktionssequenzen der Aminoalkyne **37** und **38** durchgeföhrt [Gl. (3), Tabelle 3]. Hierbei kamen außer [Cp₂TiMe₂] und **22** auch die chiralen Katalysatoren [(*S,S*)-(ebthi)TiMe₂] (**41**)^[4] und (*R,R*)-**42**^[9] zum

[*] Dr. A. Heutling, Dr. F. Pohlki, Dr. I. Bytschkov, Prof. Dr. S. Doye
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-54-4205
E-mail: sven.doye@urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Dr. Otto Röhm Gedächtnisstiftung unterstützt. Wir danken Professor E. Winterfeldt herzlich für die großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten.

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

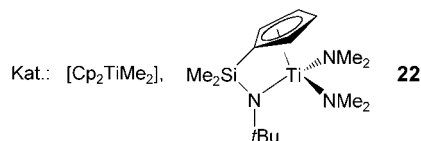
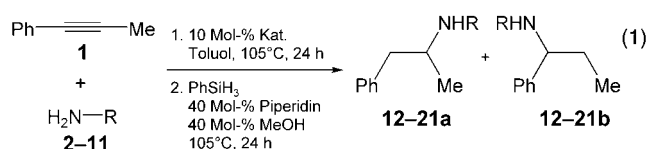


Tabelle 1: Intermolekulare Ti-katalysierte Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Sequenz unter Einsatz verschiedener Amine [Gl. (1)].

Nr.	Amin	Kat.	Ausb. [%] ^[a]	Sel. a/b ^[b]
1	2	[Cp ₂ TiMe ₂]	85 (12 a)	99:1
2	3	[Cp ₂ TiMe ₂]	83 (13 a)	99:1
3	4	[Cp ₂ TiMe ₂]	86 (14 a)	99:1
4	5	[Cp ₂ TiMe ₂]	85 (15 a)	99:1
5	5	22	99 ^[c] (15 a)	99:1
6	6	[Cp ₂ TiMe ₂]	71 (16 a)	99:1
7	7	[Cp ₂ TiMe ₂]	35 (17 a), 57 ^[d] (17 a)	99:1
8	8	[Cp ₂ TiMe ₂]	— ^[d] (18 a)	
9	9	[Cp ₂ TiMe ₂]	6 ^[d] (19 a)	99:1
10	10	[Cp ₂ TiMe ₂]	39 ^[d] (20 a/b)	95:5
11	10	22	44 ^[c,d] (20 a/b)	95:5
12	11	[Cp ₂ TiMe ₂]	11 ^[d] (21 a/b)	92:8

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin **1** (2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), [Cp₂TiMe₂] (0.33 mol L⁻¹ in Toluol, 0.24 mmol, 10.0 Mol-%), Toluol (0.28 mL), 105 °C, 24 h; 2) PhSiH₃ (7.20 mmol), Piperidin (0.96 mmol, 40.0 Mol-%), MeOH (0.96 mmol, 40.0 Mol-%), 105 °C, 24 h. Die Ausbeute gibt die Gesamtausbeute an isoliertem Produkt an. Die Reaktionszeiten wurden nicht minimiert. Alle Hydroaminierungen erreichten 100 % Umsatz. [b] GC/MS-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] **22** (0.24 mmol, 10.0 Mol-%), Toluol (1.0 mL). [d] Die Reaktionszeit der Hydrosilylierung betrug 48 h.

Einsatz (ebthi = Ethen-1,2-bis(η⁵-4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)). Die gewünschten Cyclisierungsprodukte **39** und **40** konnten in allen Fällen in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten werden, und darüber hinaus zeigte sich, dass **39** und **40** unter Verwendung von **41** und (*R,R*)-**42** in enantiomerenangereicherter Form (*ee* bis 66 %) anfallen.^[10,11]

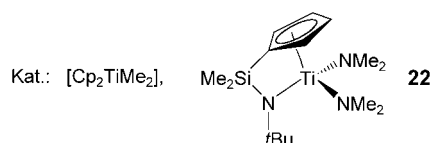
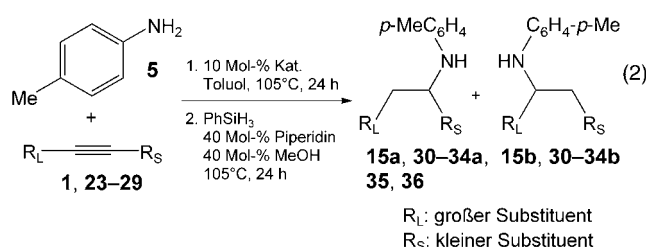


Tabelle 2: Intermolekulare Ti-katalysierte Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Sequenz unter Einsatz verschiedener Alkyne [Gl. (2)].

Nr.	Alkin	Kat.	Ausb. [%] ^[a]	Sel. a/b ^[b]
1	1	[Cp ₂ TiMe ₂]	85 (15 a)	99:1
2	23	[Cp ₂ TiMe ₂]	83 (30 a)	98:2
3	24	[Cp ₂ TiMe ₂]	86 (31 a)	98:2
4	25	[Cp ₂ TiMe ₂]	88 ^[c,d,e] (32 a/b)	31:69
5	26	[Cp ₂ TiMe ₂]	65 ^[c,d] (33 a/b)	57:43
6	26	22	50 ^[c,f] (33 a/b)	76:24 ^[g]
7	27	[Cp ₂ TiMe ₂]	76 ^[c,d,e] (34 a/b)	39:61
8	28	[Cp ₂ TiMe ₂]	31 (35)	
9	29	[Cp ₂ TiMe ₂]	33 (36)	

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), Amin **5** (2.64 mmol), [Cp₂TiMe₂] (0.33 mol L⁻¹ in Toluol, 0.24 mmol, 10.0 Mol-%), Toluol (0.28 mL), 105 °C, 24 h; 2) PhSiH₃ (7.20 mmol), Piperidin (0.96 mmol, 40.0 Mol-%), MeOH (0.96 mmol, 40.0 Mol-%), 105 °C, 24 h. Die Ausbeute gibt die Gesamtausbeute an isoliertem Produkt an. Die Reaktionszeiten wurden nicht minimiert. Alle Hydroaminierungen erreichten 100 % Umsatz. [b] GC/MS-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Die Reaktionszeit der Hydroaminierung betrug 3 h. [d] Vor Beginn wurden [Cp₂TiMe₂], Amin **5** und Toluol 90 min auf 105 °C erhitzt. [e] 5 Mol-% [Cp₂TiMe₂], 20 Mol-% Piperidin, 20 Mol-% MeOH. [f] **22** (0.24 mmol, 10.0 Mol-%), Toluol (1.0 mL). [g] Der Verbindung **33 b** entsprechendes Imin detektierbar, a/b (inklusive Imin) 69:31.

Durch eine sequenziell durchgeführte Kombination der Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkyne mit der Ti-katalysierten Hydrosilylierung von Iminen können Alkyne und primäre Amine unter Verwendung einfacher Präkatalysatoren in einem vollständig katalytisch verlaufenden Ein-

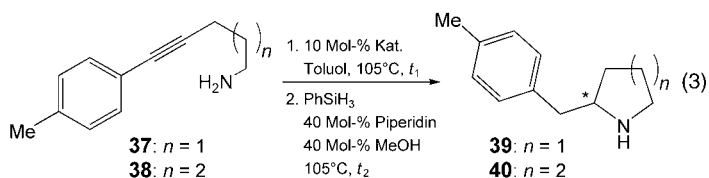
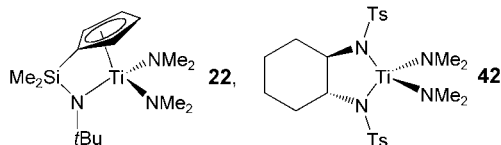

Kat.: $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$, $[(S,S)\text{-(ebthi)TiMe}_2]$ **41**,


Tabelle 3: Intramolekulare Ti-katalysierte Hydroaminierungs/Hydrosilylierungs-Sequenz unter Einsatz der Aminoalkyne **37** und **38** [Gl. (3)].

Nr.	n	Kat.	t_1 [h]	t_2 [h]	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	1	$[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$	6	22	62 (39)	–
2	1	22	6	22	82 (39)	–
3	1	41	15	36	46 (39)	66
4	1	42	6	36	68 (39)	25
5	2	22	6	22	68 (40)	–
6	2	41	15	36	50 (40)	60
7	2	42	6	36	68 (40)	55

[a] Reaktionsbedingungen: 1) Aminoalkin (1.0 mmol), Kat. (0.1 mmol, 10.0 Mol-%), Toluol (0.42 mL), 105 °C; 2) PhSiH_3 (3.0 mmol), Piperidin (0.4 mmol, 40.0 Mol-%), MeOH (0.4 mmol, 40.0 Mol-%), 105 °C. Die Ausbeute gibt die Gesamtausbeute an isoliertem Produkt an. Die Reaktionszeiten wurden nicht minimiert. Alle Hydroaminierungen erreichten > 95 % Umsatz (DC). [b] GC/MS-Analyse nach Umsetzung mit (S)-(-)-N-(Trifluoracetyl)propylchlorid.

topfverfahren effizient zu sekundären Aminen umgesetzt werden. Der Einsatz weiterer Ti-Katalysatoren wird zurzeit untersucht.

Experimentelles

Ein Gemisch aus 1-Phenyl-1-propin (**1**, 279 mg, 2.40 mmol), 4-Methylanilin (**5**, 283 mg, 2.64 mmol), $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ (0.72 mL, 0.33 M in Toluol, 0.24 mmol, 10.0 Mol-%) und Toluol (0.28 mL) wurde in einem mit Teflonhahn verschlossenen Schlenk-Rohr (Ar-Atmosphäre) 24 h auf 105 °C erwärmt. Nach Abkühlung wurde die braune Mischung nacheinander mit Phenylsilan (0.89 mL, 7.20 mmol), Piperidin (95 μL , 96 mmol) und Methanol (39 μL , 0.96 mmol) versetzt. Die Mischung wurde dann erneut 24 h auf 105 °C erwärmt. Nach Abkühlung auf 25 °C wurde die Reaktionsmischung mit Et_2O (25 mL) verdünnt und auf 1 N wässrige NaOH (25 mL) gegossen. Das erhaltene Gemisch wurde dann über Nacht bei 25 °C stark gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Et_2O (4 \times 30 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und Einengung im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an SiO_2 gereinigt.

Eingegangen am 8. Oktober 2004
(auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht)
Online veröffentlicht am 8. April 2005

Stichwörter: Alkine · Amine · Hydroaminierungen · Hydrosilylierungen · Titan

- [1] Übersicht: A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3842–3848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754–3760.
- [2] a) J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312–11313; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311; c) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816–819; d) B. Schmidt, *Chem. Commun.* **2004**, 742–743; e) A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4317–4320; f) A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4321–4323; g) P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609–4610; h) E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Chem. Commun.* **2002**, 978–979; i) J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3788–3790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638; j) H. Du, K. Ding, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1091–1093.
- [3] Übersichten: a) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935–946; b) S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653–1672.
- [4] a) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562–7564; b) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952–8965; c) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703–11714; d) X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785; e) X. Verdaguer, U. E. W. Lange, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1174–1178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103–1107; f) M. C. Hansen, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713–715; g) J. Okuda, S. Verch, T. P. Spaniol, R. Stürmer, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1429–1431; h) A. Tillack, C. Lefebvre, N. Peulecke, D. Thomas, U. Rosenthal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1533–1534.
- [5] Eine analoge Ir-katalysierte Reaktionssequenz wurde vor einiger Zeit beschrieben: L. D. Field, B. A. Messerle, S. L. Wren, *Organometallics* **2003**, *22*, 4393–4395.
- [6] Die Reaktionszeiten wurden nicht minimiert, sondern für alle Versuche konstant gehalten, um eine Vergleichbarkeit der Reaktionen zu gewährleisten.
- [7] Vergleich: Die $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierte Reaktion von **1** mit **10** liefert nach Reduktion mit $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{ZnCl}_2$ **20a/b** in 89 % Ausbeute.
- [8] a) W. A. Herrmann, M. J. A. Morawietz, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 169–181; b) D. W. Carpenetti, L. Kloppenburg, J. T. Kupec, J. L. Petersen, *Organometallics* **1996**, *15*, 1572–1581; c) J. Okuda, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1649–1651.
- [9] a) S. Pritchett, P. Gantzel, P. J. Walsh, *Organometallics* **1999**, *18*, 823–831; b) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475–1478; c) L. Ackermann, R. G. Bergman, R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956–11963.
- [10] **41** und **42** liefern jeweils das gleiche Enantiomer der Produkte **39** und **40**. Welches Enantiomer das jeweilige Hauptprodukt ist, wird derzeit untersucht.
- [11] Aktuelle Beispiele für alternative enantioselektive Hydroaminierungen von Alkenen: a) P. W. Roesky, T. E. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2812–2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708–2710; b) P. D. Knight, I. Munslow, P. N. O'Shaughnessy, P. Scott, *Chem. Commun.* **2004**, 894–895.