

Hydroaminierungen

DOI: 10.1002/ange.200501423

Titan-katalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Vinylarenen**

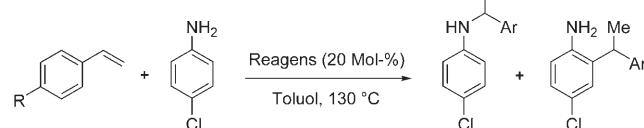
Ludwig T. Kaspar, Benjamin Fingerhut und
Lutz Ackermann*

Eine Vielzahl substituierter Amine wird heutzutage über mehrstufige Synthesen hergestellt. Aus diesem Grund ist die einstufige Addition einfacher Amine an ungesättigte C-C-Bindungen – die Hydroaminierung^[1-6] – von beträchtlicher Bedeutung für Industrie und Hochschule. Entsprechende Umsetzungen von Alkinen und Allenen können durch eine große Zahl von Reagenzien katalysiert werden,^[7] dagegen gibt es bislang nur wenige Verfahren zur intermolekularen Hydroaminierung der einfacher zugänglichen Alkene. Einige Lanthanoidkomplexe katalysieren die Hydroaminierung von Alkenen, sind jedoch mit wichtigen funktionellen Gruppen nicht kompatibel.^[8,9] In wichtigen Untersuchungen zur intermolekularen Hydroaminierung von Alkenen

wurden Komplexe später Übergangsmetalle eingesetzt, besonders von Iridium,^[10-12] Rhodium,^[13-18] Nickel,^[19,20] Palladium,^[21-24] Platin^[25,26] oder Ruthenium.^[27,28] Ein Nachteil ist allerdings der hohe Preis dieser Komplexe und ihrer stabilisierenden Liganden oder Additive. Kürzlich berichteten wir von der Verwendung eines Metallkomplexes der 4. Nebengruppe^[29] als Katalysator für intermolekulare^[30] Hydroaminierungen von Norbornen.^[31] Hier präsentieren wir nun Titan-katalysierte^[32] Hydroaminierungen von Vinylarenen sowie eine Anwendung dieser Methode auf die Synthese eines Tetrahydroisoquinolins.

Erste Experimente zeigten, dass mithilfe katalytischer Mengen der Lewis-Säure TiCl_4 die effiziente Umsetzung von Styrol (**1a**) in Gegenwart von vier Äquivalenten 4-Chloranilin (**2a**) bei 130 °C gelingt (Tabelle 1, Nr. 1). Kontrollexperimente lassen eine einfache Brønsted-Säure-bedingte Reaktion unwahrscheinlich erscheinen (Nr. 3 und 4). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Beobachtung von Hartwig et al., dass bei Verwendung konzentrierter Schwefelsäure nicht einmal *intramolekulare* Additionen von Aminen ablaufen, solange diese keine elektronenziehenden Gruppen aufweisen.^[33,34]

Tabelle 1: Hydroaminierung von Vinylarenen **1** mit 4-Chloranilin (**2a**).^[a]



Nr.	Reagens	R	t [h]	3/4 ^[b]	Ausb. [%] ^[c] (3)	Ausb. [%] ^[c] (4)
1	TiCl_4	H (1a)	22	61:39	30 (3a)	32 (4a)
2	–	H (1a)	22	–	–	–
3	H_2SO_4	H (1a)	22	–	–	–
4	4-ClC ₆ H ₄ NH ₃ Cl	H (1a)	22	–	–	–
5	[Cp ₂ TiCl ₂]	H (1a)	22	–	–	–
6	TiCl_4	H (1a)	4 ^[d]	13:87	–	61 (4a)
7	TiCl_4	H (1a)	22 ^[e]	16:84	–	52 (4a)
8	TiCl_4	Me (1b)	22	41:59	40 (3b)	40 (4b)
9	TiCl_4	Me (1b)	2 ^[d]	7:93	–	68 (4b)
10	TiCl_4	F (1c)	6 ^[d]	42:68	29 (3c)	37 (4c)

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Toluol (2 mL), 130 °C. [b] GC-Analyse. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] Unter Mikrowellenbestrahlung. [e] 1.0 Äquiv. TiCl_4 .

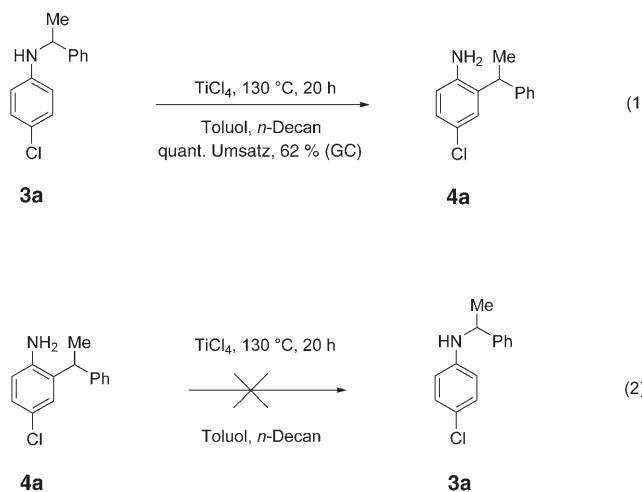
Unter den oben genannten Reaktionsbedingungen wurden Mischungen von Produkten einer Hydroaminierung und einer *ortho*-Hydroarylierung erhalten. Die Reaktionszeiten konnten durch Mikrowellenbestrahlung wesentlich reduziert werden, was allerdings zur verstärkten Bildung von Hydroarylierungsprodukten führte (Nr. 6, 9 und 10). Mit stöchiometrischen Mengen der Lewis-Säure TiCl_4 wurde das *ortho*-alkylierte Produkt ebenfalls bevorzugt erhalten (Nr. 7), weshalb wir untersuchten, ob eine Umlagerung des Hydroaminierungsproduktes möglich ist. Hierfür synthetisierten wir das sekundäre Amin **3a** unabhängig über eine Palladium-katalysierte Aminierung^[35] und setzten es den Reaktionsbe-

[*] Dipl.-Chem. L. T. Kaspar, B. Fingerhut, Dr. L. Ackermann
Ludwig-Maximilians-Universität München
Department Chemie und Biochemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 089-2180-77425
E-mail: Lutz.Ackermann@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Prof. Paul Knochel, der DFG (Emmy Noether-Programm), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Ludwig-Maximilians-Universität für großzügige Unterstützung.

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

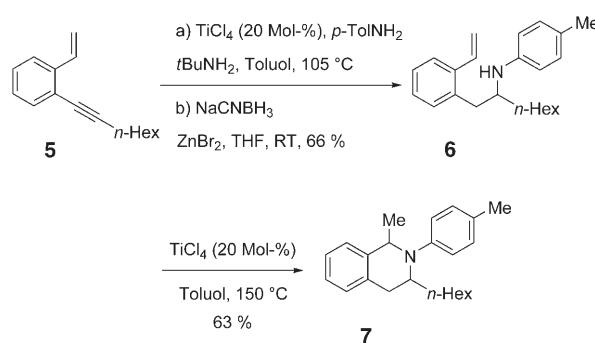
dingungen einer Hydroaminierung aus [Gl. (1)]. In der Tat reagierte das sekundäre Amin **3a** vollständig, während das primäre Amin **4a** unter den gewählten Reaktionsbedingungen unverändert blieb [Gl. (2)].



Im nächsten Schritt untersuchten wir die Anwendungsbreite der intermolekularen Hydroaminierung von Styrolderivaten (Tabelle 2). Verschiedene Vinylarene **1** und Anilinderivate **2** wurden effizient mit katalytischen Mengen an TiCl_4 umgesetzt und ergaben die funktionalisierten Amine in guter Ausbeute an isolierten Produkten. Elektronenarme Amine führten zu einer effizienteren Reaktion (Nr. 1–6). Unterschiedliche funktionelle Gruppen, wie CF_3 - (Nr. 1–3), Cl - (Nr. 2), CN - (Nr. 4), F - (Nr. 3 und 6) und Br -Substituenten (Nr. 5 und 10), wurden vom Katalysator toleriert. Weiterhin wurde α -Methylstyrol (**1e**) vollständig zu **4k** umgesetzt, das ein quartäres Kohlenstoffzentrum aufweist (Nr. 8). Interesanterweise reagiert das di-*ortho*-substituierte **2h** nicht

(Nr. 9).^[31] Bei der Umsetzung von **2b** werden unter Verwendung katalytischer Mengen der Lewis-Säure HfCl_4 vergleichbare Ergebnisse erhalten (Nr. 11).

Schließlich wendeten wir die Titan-katalysierte Hydroaminierung auf die regioselektive Synthese eines Tetrahydroisochinolins an (Schema 1).^[36] Eine hoch chemo- und



Schema 1. Titan-katalysierte Synthese von Tetrahydroisochinolin **7**.

regioselektive Titan-katalysierte Hydroaminierung^[37,38] des Enins **5** mit nachträglicher Eintopfreduktion führte zu Aminoalken **6** in guter Ausbeute. Die intramolekulare Hydroaminierung der verbliebenen Doppelbindung ergab das gewünschte Tetrahydroisochinolin **7** mit exzellenter Regioselektivität und einer Diastereoselektivität von 4:1.^[39]

Wir haben hier ein Verfahren vorgestellt, das die Titan-katalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten ermöglicht. Die Hydroaminierungsprodukte lagern sich anschließend abhängig von den Ausgangsverbindungen und Reaktionsbedingungen in unterschiedlichem Ausmaß zu *ortho*-alkylierten Verbindungen um. Mithilfe des verwendeten Katalysatorsystems gelang zudem die Synthese eines Tetrahydroisochinolins.

Tabelle 2: Titan-katalysierte Hydroaminierung von Vinylarenen **1**.^[a]

Nr.	R	R'	Amin	t [h]	3/4 ^[b]	Ausb. [%] ^[c]	
						(3)	(4)
1	H	H (1a)	3,5-(CF_3) ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2b)	30	>99:1	87 (3d)	—
2	Cl	H (1d)	3,5-(CF_3) ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2b)	30	99:1	68 (3e)	—
3	F	H (1c)	3,5-(CF_3) ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2b)	30	>99:1	81 (3f)	—
4	H	H (1a)	2-CNC ₆ H ₄ NH ₂ (2c)	22 ^[d,e]	91:9	62 (3g)	—
5	H	H (1a)	2,4-Br ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2d)	20 ^[d]	7:93	—	65 (4h)
6	H	H (1a)	4-FC ₆ H ₄ NH ₂ (2e)	3 ^[f,g]	32:68	21 (3i)	47 (4i)
7	H	H (1a)	3,5-(CH ₃) ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2f)	20 ^[g,h]	8:92	—	50 (4j)
8	H	Me (1e)	2-ClC ₆ H ₄ NH ₂ (2g)	19 ^[d]	<1:99	—	85 (4k)
9	H	H (1a)	2,4,6-Cl ₃ $\text{C}_6\text{H}_2\text{NH}_2$ (2h)	16 ^[g]	—	—	—
10	OMe	H (1f)	2,4-Br ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2d)	22	<1:99	—	51 (4l)
11	H	H (1a)	3,5-(CF_3) ₂ $\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2$ (2b)	22 ^[l]	>99:1	85 (3d)	—

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1 mmol), **2** (4 mmol), TiCl_4 (20 Mol-%), Toluol (2 mL). [b] GC-Analyse. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt. [d] 130 °C. [e] **1a** (4 mmol), **2c** (1 mmol). [f] Unter Mikrowellenbestrahlung. [g] 170 °C. [h] TiCl_4 (1 mmol). [i] HfCl_4 (20 Mol-%).

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur Hydroaminierung von Vinylarenen: Ein Druckrohr wurde mit einem Septum versehen und mit N_2 gespült. Trockenes Toluol (2 mL), 3,5-Bis(trifluormethyl)anilin (**2b**; 917 mg, 4.00 mmol) und Styrol (**1a**; 104 mg, 1.00 mmol) wurden zugegeben. Hierauf wurde mit $TiCl_4$ (0.022 mL, 0.20 mmol, 20 Mol-%) versetzt, das Reaktionsgefäß verschlossen und die Reaktionsmischung 30 h bei 110°C gerührt. CH_2Cl_2 (5 mL), Et_2O (60 mL), wässr. NH_4OH (1N, 15 mL) und ges. wässr. NaCl-Lösung (50 mL) wurden daraufhin zu der kalten Reaktionsmischung gegeben. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit Et_2O (2×60 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und aufkonzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan/ Et_2O 100:1) lieferte *N*-1-Phenylethyl-3,5-bis(trifluormethyl)anilin (**3d**) als gelbes Öl (290 mg, 87%).

Eingegangen am 25. April 2005

Online veröffentlicht am 12. August 2005

Stichwörter: Alkene · Heterocyclen · Hydroaminierungen · Katalyse · Titan

- [1] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–704.
- [2] J. J. Brunet, D. Neibecker in *Catalytic Heterofunctionalization* (Hrsg.: A. Togni, H. Grützmacher), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 91–132.
- [3] J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795–813.
- [4] P. W. Roesky, T. E. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2812–2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708–2710.
- [5] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368–3398.
- [6] K. C. Hultzsch, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367–391.
- [7] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104–114.
- [8] Y. K. Kim, T. Livinghouse, Y. Horino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9560–9561.
- [9] S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673–686.
- [10] A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6738–6748.
- [11] R. Dotta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857–10858.
- [12] J. Zhao, A. S. Goldman, J. F. Hartwig, *Science* **2005**, *307*, 1080–1082.
- [13] D. R. Coulson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 429–430.
- [14] J.-J. Brunet, G. Commenges, D. Neibecker, L. Rosenberg, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 221–228.
- [15] M. Beller, O. R. Thiel, H. Trauthwein, *Synlett* **1999**, 243–245.
- [16] M. Beller, O. R. Thiel, H. Trauthwein, C. G. Hartung, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2513–2522.
- [17] M. Beller, C. Breindl, M. Eichberger, C. G. Hartung, J. Seayad, O. R. Thiel, A. Tillack, H. Trauthwein, *Synlett* **2002**, 1579–1594.
- [18] M. Utsunomiya, R. Kuwano, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5608–5609.
- [19] J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669–3679.
- [20] L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 30–31.
- [21] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546–9547.
- [22] T. Minami, H. Okamoto, S. Ikeda, R. Tanaka, F. Ozawa, M. Yoshifuji, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4633–4635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4501–4503.
- [23] U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1166–1167.
- [24] M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14286–14287.
- [25] J.-J. Brunet, M. Cadena, N. C. Chu, O. Diallo, K. Jacob, E. Mothes, *Organometallics* **2004**, *23*, 1264–1268.
- [26] C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1070–1071.
- [27] M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2702–2703.
- [28] J. Takaya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5756–5757.
- [29] Eine Tantal-katalysierte intermolekulare Hydroaminierung wurde beschrieben von L. L. Anderson, J. Arnold, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2519–2522.
- [30] Eine elegante Arbeit zur intramolekularen Hydroaminierung unter Einsatz eines kationischen Zirconiumkomplexes: a) P. D. Knight, I. Munslow, P. N. O'Shaughnessy, P. Scott, *Chem. Commun.* **2004**, 894–895. Siehe auch: b) K. C. Hultzsch, D. V. Gribkov, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5659–5663; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5542–5546.
- [31] L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2515–2518.
- [32] I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935–946.
- [33] B. Schlummer, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471–1474.
- [34] Siehe auch: S. K. Talluri, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 855–857.
- [35] Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zu Palladium-katalysierten Aminierungen: L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2497–2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444–2447.
- [36] J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730.
- [37] L. Ackermann, *Organometallics* **2003**, *22*, 4367–4368.
- [38] L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Chem. Commun.* **2004**, 2824–2825.
- [39] Die relative Konfiguration der Diastereomere wurde bislang noch nicht bestimmt.