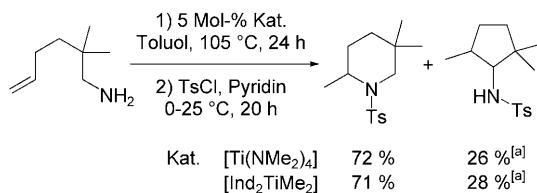


Titankatalysierte Hydroaminoalkylierung von Alkenen durch C-H-Aktivierung an sp^3 -Zentren in der α -Position zum Stickstoffatom**

Raphael Kubiak, Insa Prochnow und Sven Doye*

Hydroaminierungen von Alkinen und Alkenen^[1] haben in den letzten Jahren erhebliche Aufmerksamkeit erhalten, da beide Verfahren einen atomökonomischen, einstufigen Zugang zu stickstoffhaltigen Molekülen eröffnen. Neben anderen Metallkatalysatoren^[1] kamen für die genannten Reaktionen auch unterschiedlichste Ti-Katalysatoren zum Einsatz.^[2-4] Bei einer Studie zur Ti-katalysierten intramolekularen Hydroaminierung von Alkenen stellten wir kürzlich fest, dass die Cyclisierung von 1-Amino-5-hexenen zu Piperidinen (Schema 1) in Gegenwart von $[Ti(NMe_2)_4]$ und



Schema 1. Bildung eines Cyclopentylamin-Nebenproduktes durch C-H-Aktivierung bei der Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkenen.

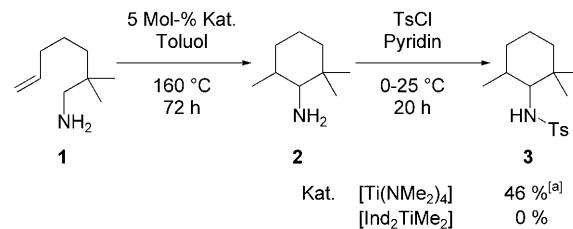
[a] Zwei Diastereomere, *cis/trans* = 4:1. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

$[Ind_2TiMe_2]$ (Ind = Indenyl) unter Bildung von Cyclopentylamin-Nebenprodukten verläuft.^[4d] Die hierfür erforderliche katalytische C-H-Aktivierung^[5] am sp^3 -Zentrum in der α -Position zur primären Aminogruppe (die zuvor nie für Ti-katalysierte Hydroaminierungen beschrieben wurde^[6]) ist, falls eine selektive Reaktionsführung gelingt, eine äußerst interessante chemische Transformation, denn sie würde eine direkte, 100% atomökonomische Umwandlung einfacher Amine in komplexere Produkte unter C-C-Bindungsbildung ermöglichen.

Ein Beispiel für eine ähnliche C-H-Aktivierung^[5] an sp^3 -Zentren in der α -Position zum N-Atom^[7,8] ist eine von Hartwig und Herzon beschriebene $[Ta(NMe_2)_5]$ -katalysierte intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen.^[9] Obwohl hierfür nur sekundäre N-arylierte Alkylamine ein-

gesetzt wurden und sich $[Zr(NMe_2)_4]$ als katalytisch inaktiv herausstellte, ist eine Analogie zu der von uns beobachteten Nebenreaktion offensichtlich. Aus diesem Grund stellte sich die Frage, ob Ti-Komplexe wie $[Ti(NMe_2)_4]$ oder $[Ind_2TiMe_2]$ als Katalysatoren für selektive Hydroaminoalkylierungen von Alkenen eingesetzt werden können. Unserem Wissen nach sind entsprechende Ti-katalysierte Reaktionen bisher, mit Ausnahme der von uns beobachteten Nebenreaktion,^[4d] nie beschrieben worden.^[10]

Um die Hydroaminierung zu unterdrücken, die prinzipiell mit der angestrebten C-H-Aktivierung konkurriert, bot sich die Verwendung eines um eine CH_2 -Gruppe verlängerten Substrates – eines 1-Amino-6-heptenderivats – an, da die entsprechende Hydroaminierung dann unter Bildung eines ungünstigen Siebenrings erfolgen müsste, während die über eine C-H-Aktivierung verlaufende Reaktion zum günstigen Sechsring führen würde. Erste Versuche mit 1-Amino-2,2-dimethyl-6-hepten (1, Schema 2) unter Verwendung von



Schema 2. Selektive Bildung eines Cyclohexylaminprodukts aus einem 1-Amino-6-hepten. [a] Zwei Diastereomere, *cis/trans* = 2:5.

5 Mol-% $[Ti(NMe_2)_4]$ oder $[Ind_2TiMe_2]$ zeigten aber, dass die Bildung des angestrebten Cyclohexylamins 2 bei 105 °C langsam ist (< 10% Umsatz (GC) nach 24 h). Erst eine Erhöhung der Reaktionstemperatur (160 °C) und eine Verlängerung der Reaktionszeit (72 h) ermöglichen in Gegenwart von $[Ti(NMe_2)_4]$ die Isolierung des gewünschten C-H-Aktivierungsprodukts nach Überführung in das Tosylamid 3 in 46% Ausbeute. Bemerkenswert ist, dass bei keiner der Reaktionen die Bildung des Hydroaminierungsproduktes, eines Azepans, beobachtet wurde. Entsprechend ist anzunehmen, dass 1-Amino-6-heptenderivate unter Verwendung von Ti-Katalysatoren offensichtlich bei hoher Temperatur selektiv zu Cyclohexylaminen umgesetzt werden können, ohne dass vorher eine Blockierung der primären Aminogruppe erforderlich ist.

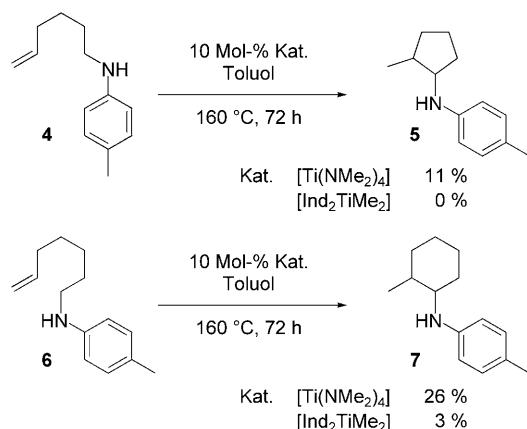
Da sekundäre Amine normalerweise keine Ti-katalysierten Hydroaminierungen eingehen,^[3,4a] ist die Umwandlung der primären in eine sekundäre Aminogruppe eine weitere Möglichkeit, die mit der angestrebten C-H-Aktivierung

[*] R. Kubiak, I. Prochnow, Prof. Dr. S. Doye
Institut für Reine und Angewandte Chemie
Universität Oldenburg
Carl-von-Ossietzky-Straße 9-11, 26111 Oldenburg (Deutschland)
Fax: (+49) 441-798-3329
E-Mail: doye@uni-oldenburg.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Förderung dieser Arbeit. Kerstin Gräbe danken wir für die Herstellung von $[(\eta^5-C_5H_4)(Me_2Si)NtBu]Ti(NMe_2)_2$.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200805169> zu finden.

konkurrierende Hydroaminierung zu vermeiden. Aus diesem Grund und da sich N-arylierte Alkylamine in den von Hartwig et al. beschriebenen Hydroaminoalkylierungen als besonders gut geeignete Substrate erwiesen hatten, versuchten wir, die N-arylierten Aminoalke **4** und **6** (Schema 3) zu den



Schema 3. Bildung von Cyclopentylamin- und Cyclohexylaminderivaten aus N-arylierten Aminoalkenen.

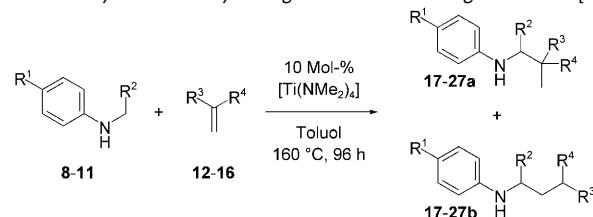
Cyclopentyl- und Cyclohexylaminderivaten **5** und **7** umzusetzen. Dabei zeigte sich allerdings, dass die Reaktionen in Gegenwart von 10 Mol-% $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ nur mit geringer Ausbeute ($\leq 26\%$) ablaufen und dass in Gegenwart von $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$ fast ausschließlich eine Isomerisierung der C-C-Doppelbindung zum internen Alken abläuft. Als ungeeignete Substrate erwiesen sich auch analoge N-arylierte Aminoalke, die in der β -Position zum N-Atom geminal disubstituiert sind.

Um zu klären, ob N-arylierte sekundäre Amine prinzipiell schlecht geeignete Substrate für die beschriebene Ti-katalysierte C-H-Aktivierung sind, untersuchten wir im Anschluss die Addition von *N*-Methylanilin (**8**) an 1-Octen (**12**), Allylbenzol (**13**), Methylencyclohexan (**14**), Styrol (**15**) und Norbornen (**16**; Tabelle 1, Nr. 1–6) in Gegenwart von 10 Mol-% $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$. Hierbei stellten wir fest, dass die angestrebten Produkte beim Einsatz von 1-Octen (**12**), Allylbenzol (**13**) und Norbornen (**16**) mit teilweise guten Ausbeuten (bis 94%) erhalten werden konnten (Tabelle 1, Nr. 1–3, 6). Im Fall der terminalen Alkene **12** und **13** bildeten sich jeweils zwei Regioisomere, von denen das verzweigte Produkt (**a**) in großem Überschuss (90:10) erhalten wurde; mit Methylencyclohexan (**14**) und Styrol (**15**) fand keine Reaktion statt (Ta-

belle 1, Nr. 4, 5). Die lösungsmittelfrei und mit einem größeren Alkenüberschuss (6 Äquiv.) durchgeführte Reaktion von *N*-Methylanilin (**8**) mit 1-Octen (**12**) lieferte eine bessere Ausbeute als die Reaktion in Toluol (Tabelle 1, Nr. 1, 2). Ergänzend wurden weitere Reaktionen an den Alkenen **12** und Allylbenzol (**13**, Tabelle 1, Nr. 7–12) mit den modifizierten *N*-Alkylanilinen **9–11** durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass schon kleine Veränderungen am *N*-Alkylrest (Tabelle 1, Nr. 7–10) einen großen Einfluss auf die Reaktion haben, während sich Änderungen am Arylrest (Tabelle 1, Nr. 1, 3, 7, 8) kaum auswirken. Entsprechend konnten Hydroaminoalkylierungen bislang nur unter Verwendung von *N*-Methyl- und *N*-Benzyl-substituierten Arylaminen (**8, 9, 11**) realisiert werden. Analoge Reaktionen des *N*-Propylanilins **10** sowie Versuche mit Dialkylaminen (z. B. Piperidin) waren bislang nicht erfolgreich. Auch Versuche mit primären Aminen waren, anders als im Fall der intramolekularen Reaktion (Schema 2), bisher erfolglos.

Abschließend untersuchten wir anhand der ausgewählten Testreaktion von *N*-Methylanilin (**8**) mit 1-Octen (**12**) weitere Ti-Komplexe hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität (Tabelle 2). Hierbei zeigte sich, dass entgegen der bislang geltenden Ansicht^[10] offensichtlich viele neutrale Ti-Komplexe in der Lage sind, eine unter C-H-Aktivierung verlaufende Hydroaminoalkylierung von Alkenen zu katalysieren. Besonders vielversprechend für zukünftige Studien ist die Tatsache, dass hierbei starke Schwankungen in der erreichten Ausbeute sowie der beobachteten Regioselektivität auftraten. So konnte z. B. mit dem Ansa-Komplex $\{[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-}(\text{Me}_2\text{Si})\text{NtBu}]\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2\}$ eine deutlich höhere Ausbeute (77%) erzielt werden als mit $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ (62%). Diese Verbesserung ging einher mit einem Anstieg der Regioselektivität auf über 99:1 zugunsten des verzweigten Produktes

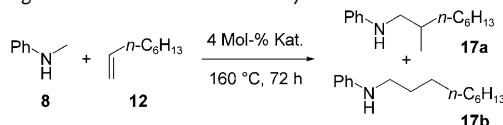
Tabelle 1: Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen in Gegenwart von $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$.^[a]



Nr.	Amin	R ¹	R ²	Alken	R ³	R ⁴	Produkt	Ausb. a+b [%] ^[b]	Sel. a/b ^[c]
1	8	H	H	12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	17a/b	32	90:10
2	8	H	H	12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	17a/b	62 ^[d]	90:10
3	8	H	H	13	Bn	H	18a/b	94	90:10
4	8	H	H	14	-(CH ₂) ₅ -		19a/b	–	–
5	8	H	H	15	Ph	H	20a/b	–	–
6	8	H	H	Norbornen (16)			21	78	–
7	9	Me	H	12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	22a/b	20	95:5
8	9	Me	H	13	Bn	H	23a/b	80	95:5
9	10	Me	Et	12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	24a/b	–	–
10	10	Me	Et	13	Bn	H	25a/b	–	–
11	11	H	Ph	12	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	26a/b	75	1:1
12	11	H	Ph	13	Bn	H	27a/b	84	1:1

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Alken (3.0 mmol), $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ (0.2 mmol, 10 Mol-%), Toluol (1 mL), 160 °C, 96 h. Bn = Benzyl. [b] Die Ausbeute gibt die Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (a+b) an. [c] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [d] Reaktionsbedingungen: Amin (1.0 mmol), Alken (6.0 mmol), $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ (0.04 mmol, 4 Mol-%), 160 °C, 72 h.

Tabelle 2: Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**12**) mit *N*-Methylanilin (**8**) in Gegenwart verschiedener Ti-Katalysatoren.^[a]



Nr.	Katalysator	Ausbeute 17a + 17b [%] ^[b]	Selektivität 17a/17b ^[c]
1	$[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$	62	90:10
2	$[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$	3	n.b. ^[d]
3	$[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$	16	n.b. ^[d]
4	$[(\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\}(\text{Me}_2\text{Si})\text{NtBu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2]$	77	> 99:1
5	$[(\{\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\}(\text{Me}_2\text{Si})\text{NtBu})\text{TiMe}_2]$	75	> 99:1
6	$[(\text{Ebthi})\text{TiMe}_2]$	—	—

[a] Reaktionsbedingungen: Amin **8** (1 mmol), Alken **12** (6 mmol), Katalysator (0.04 mmol, 4 Mol-%), 160 °C, 72 h. Cp = Cyclopentadienyl, Ebthi = Ethylen-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl). [b] Die Ausbeute gibt die Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**17a + 17b**) an. [c] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [d] Nicht bestimmt.

17a, was auf ein großes Optimierungspotenzial schließen lässt.

Wir haben bislang keine mechanistischen Studien durchgeführt, gehen allerdings davon aus, dass die vorgestellte Ti-katalysierte C-H-Aktivierung über einen Mechanismus verläuft, wie er bereits von Hartwig,^[9] Nugent et al.^[10b] postuliert wurde. Ein Indiz hierfür ist die Tatsache, dass Amine mit einem Stereozentrum in der α -Position zum N-Atom in Gegenwart von neutralen Ti-Katalysatoren racemisieren.^[11]

Wir konnten zeigen, dass neutrale Ti-Komplexe intra- und intermolekulare Hydroaminoalkylierungen von Alkenen katalysieren, die unter C-H-Aktivierung in der α -Position zum N-Atom verlaufen. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, dass sowohl primäre als auch sekundäre Amine einsetzbar sind.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift am Beispiel der Reaktion von **8** mit **13** (Tabelle 1, Nr. 3): Ein Gemisch aus *N*-Methylanilin (**8**, 214 mg, 2.0 mmol), Allylbenzol (**13**, 354 mg, 3.0 mmol), $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ (44 mg, 10 Mol-%) und Toluol (1 mL) wurde unter N_2 96 h auf 160 °C erwärmt. Anschließend wurde das Gemisch durch Säulenchromatographie an SiO_2 (Hexan/EtOAc, 20:1) gereinigt. Es wurde ein Gemisch der Regioisomere **18a** und **18b** (424 mg, 94 %, **18a/18b** 90:10) als farbloses Öl erhalten.

Eingegangen am 22. Oktober 2008
Online veröffentlicht am 29. Dezember 2008

Stichwörter: Alkene · Amine · C-H-Aktivierung ·
Homogene Katalyse · Titan

[1] Aktuelle Übersichtsartikel zur Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen: a) T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Fouboe, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892; b) J.-J. Brunet, N.-C. Chu, M. Rodriguez-Zubiri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711–4722; c) R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407–

1420; d) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555–4563.

[2] Übersichtsartikel zur Ti-katalysierten Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen: a) A. V. Lee, L. L. Schafer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2243–2255; b) A. Odom, *Dalton Trans.* **2005**, 225–233; c) S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653–1672; d) I. Bytschko, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935–946.

[3] Ausgewählte Beispiele für Ti-katalysierte Hydroaminierungen von Alkinen: a) E. Haak, I. Bytschko, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389–3391; b) I. Bytschko, S. Doye, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3715–3718; c) D. Mujahidin, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689–2693; d) K. Marcseková, B. Wegener, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4843–4851; e) K. Gräbe, F. Pohlki, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4815–4823; f) C. Cao, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 5011–5013; g) D. L. Swartz II, A. L. Odom, *Organometallics* **2006**, *25*, 6125–6133; h) A. Tillack, H. Jiao, I. Garcia Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2409–2420; i) A. Tillack, V. Khedkar, H. Jiao, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5001–5012; j) L. Ackermann, R. G. Bergman, R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956–11963; k) M. L. Buil, M. A. Esteruelas, A. M. López, A. C. Mateo, E. Oñate, *Organometallics* **2007**, *26*, 554–565; l) C. Li, R. K. Thomson, B. Gillon, B. O. Patrick, L. L. Schafer, *Chem. Commun.* **2003**, 2462–2463; m) Z. Zhang, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4733–4736.

[4] Aktuelle Beispiele für Ti-katalysierte Hydroaminierungen von Alkenen: a) M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 358–362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 354–358; b) K. Marcseková, S. Doye, *Synlett* **2007**, 2564–2568; c) J. A. Bexrud, C. Li, L. L. Schafer, *Organometallics* **2007**, *26*, 6366–6372; d) C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2731–2739; e) S. Majumder, A. L. Odom, *Organometallics* **2008**, *27*, 1174–1177; f) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkeson, P. Scott, *Chem. Commun.* **2008**, 1422–1424.

[5] Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) F. Kakiuchi, S. Murai in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, S. 47–79; b) S.-I. Murahashi, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 225–233; c) *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463; e) M. Tobisu, N. Chatani, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1713–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1683–1684; f) J.-Q. Yu, R. Giri, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041–4047; g) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391–393.

[6] Eine vergleichbare Nebenreaktion wurde bei der basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolen mit Aminen beobachtet, die acidifizierte Protonen in der α -Position zum N-Atom aufweisen: P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultsch, A. Gil, V. Brancadell, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3311–3325.

[7] Übersichtsartikel zur katalytischen C-H-Aktivierung in der α -Position zum N-Atom: a) K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084; b) S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3455–3457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3351–3353.

[8] a) C.-H. Jun, D.-C. Hwang, S.-J. Na, *Chem. Commun.* **1998**, 1405–1406; b) N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882–12883; c) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Teraki, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7091–7093; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6931–6933; d) S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14220–14221; e) N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882–12883; f) A. J. Catino, J. M. Nichols, B. J. Nettles, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5648–5649; g) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968–6969; h) O. Baslé, C. J. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3661–3663; i) S. Sakaguchi, T.

- Kubo, Y. Ishii, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2602–2604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534–2536; j) S. J. Pastine, K. M. McQuaid, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12180–12181; k) Z. Li, R. Yu, H. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7607–7610; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7497–7500.
- [9] S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690–6691.
-
- [10] Es wurde berichtet, dass $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ nicht als Katalysator für die Hydroaminoalkylierung von 1-Hexen und 1-Penten mit Dimethylamin wirkt: a) M. G. Clerici, F. Maspero, *Synthesis* **1980**, 305–306; b) W. A. Nugent, D. W. Ovenall, S. J. Holmes, *Organometallics* **1983**, *2*, 161–162.
- [11] F. Pohlki, I. Bytschkov, H. Siebeneicher, A. Heutling, W. A. König, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1967–1972.