

# Katalytische Hydroaminoalkylierung\*\*

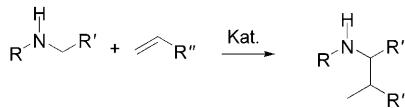
Peter W. Roesky\*

Amine · Homogene Katalyse · Tantal · Titan ·

Zirconium

**A**ngesichts der Tatsache, dass die meisten Amine zurzeit noch über Mehrstufensynthesen hergestellt werden, wäre ein atomeffizienter Syntheseweg zu Aminen sowohl für akademische als auch für industrielle Anwendungen von großer Bedeutung. Einer der vielversprechendsten Wege ist die katalytische Addition eines Amins  $R_2NH$  an ein Alken oder Alkin (Hydroaminierung). Mit dieser katalytischen Umsetzung beschäftigten sich in den vergangenen Jahren zahlreiche Arbeitsgruppen,<sup>[1–8]</sup> die zeigen konnten, dass sich die Verbindungen zahlreicher Metalle als Katalysatoren für diese Transformation eignen, z.B. Komplexe der Lanthanoide,<sup>[6]</sup> der Gruppe-4-Metalle,<sup>[4]</sup> der Platinmetalle<sup>[7]</sup> sowie von Lithium, Calcium und neuerdings auch Gold.<sup>[5]</sup> Je nach Katalysatorsystem findet die Aktivierung des Substrats entweder an der C-C-Mehrfachbindung oder der N-H-Bindung statt.<sup>[1]</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Aminsynthese ist die Hydroaminomethylierung, d.h. eine Hydroformylierung in Kombination mit einer reduktiven Aminierung.<sup>[9,10]</sup>

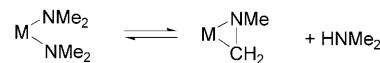
Unlängst wurde von einigen Arbeitsgruppen die Addition einer  $\alpha$ -C-H-Bindung an ein Alken unter Bildung eines verzweigten Alkylamins (Hydroaminoalkylierung) untersucht (Schema 1). Dieser Reaktionstyp, bei dem eine C-H-Bin-



Schema 1. Hydroaminoalkylierung.

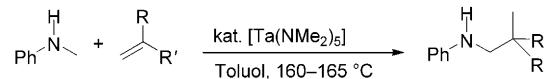
dungsaktivierung in  $\alpha$ -Position zu einer Aminogruppe stattfindet,<sup>[11]</sup> wurde erstmals bereits Anfang der 1980er untersucht,<sup>[12,13]</sup> aber bis vor kurzem nicht weiterentwickelt. Die frühen Arbeiten von Maspero und Clerici handeln von der intermolekularen  $\alpha$ -Alkylierung von Dimethylamin an endständige Alkene in Gegenwart von  $[Zr(NMe_2)_4]$ ,  $[Nb(NMe_2)_5]$  oder  $[Ta(NMe_2)_5]$ .<sup>[12]</sup> Dabei wurden nach 150 h moderate Ausbeuten (38 %) bei Reaktionstemperaturen von 200 °C erhalten. Laut späteren mechanistischen Studien von

Nugent et al.<sup>[13]</sup> ist der Schlüsselschritt wahrscheinlich die Bildung eines Azametallacyclopropan (Schema 2). In einer ähnlichen Reaktion konnten  $\alpha$ -alkylierte sekundäre Amine in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von Zirconium-methylamidokomplexen hergestellt werden.<sup>[14,15]</sup> Hierbei wurden Azametallacyclopropane als Intermediate isoliert.



Schema 2. Bildung eines Azametallacyclopropan.

In den letzten Jahren wurden einige signifikante Fortschritte bei der katalytischen Hydroaminoalkylierung von Alkenen erzielt. So untersuchten Hartwig und Herzon 2007 die katalytische  $\alpha$ -Alkylierung von *N*-Arylalkylaminen mit terminalen Alkenen in Gegenwart katalytischer Mengen an homoleptischen  $d^0$ -Dialkylamidokomplexen wie  $[Ta(NMe_2)_5]$ ,  $[Nb(NMe_2)_5]$ ,  $[Zr(NMe_2)_4]$  oder  $[(\eta^5-Cp)_2Zr(NMe_2)_2]$  ( $Cp = C_5H_5$ ).<sup>[16]</sup> Die Autoren zeigten, dass mono- und 2,2-disubstituierte terminale Alkene mit *N*-Methylanilin in hohen Ausbeuten (bis zu 96 %) bei 160–165 °C in Gegenwart von 4–8 Mol-%  $[Ta(NMe_2)_5]$  reagieren (Schema 3). Bei



Schema 3. Kupplung von *N*-Methylanilin an terminale Alkene.<sup>[16]</sup>

den meisten untersuchten Reaktionen wurde eine hohe Regioselektivität bezüglich des verzweigten monoalkylierten Produkts beobachtet. Darüber hinaus wurden durch Addition unterschiedlich substituierter Alkylanilinderivate wie *N*-Methyl-3,5-dimethylanilin, *N*-Methyl-3,5-di-*tert*-butylanilin, *N*-Methyl-3,5-difluoranilin und *N*-Methyl-4-fluoranilin an 1-Octen die entsprechenden verzweigten Alkylamine in hohen Ausbeuten (bis zu 93 %) unter den oben genannten Bedingungen erhalten. Nach Auffassung der Autoren erleichtern die *N*-Arylsubstituenten am Amin die Bildung eines Azametallacyclopropan, indem sie als elektronenziehende Gruppe fungieren, ohne gleichzeitig den Katalysator durch die Bildung eines stabilen Chelatkomplexes zu deaktivieren.

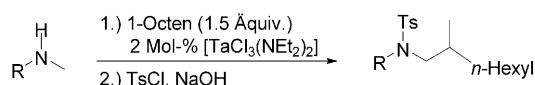
Durch die Verwendung des Chloroamidokomplexes  $[TaCl_3(NEt_2)_2]$  als Präkatalysator konnte dieselbe Arbeitsgruppe ihr Katalysatorsystem noch verbessern.<sup>[17]</sup> Die Bildung

[\*] Prof. Dr. P. W. Roesky

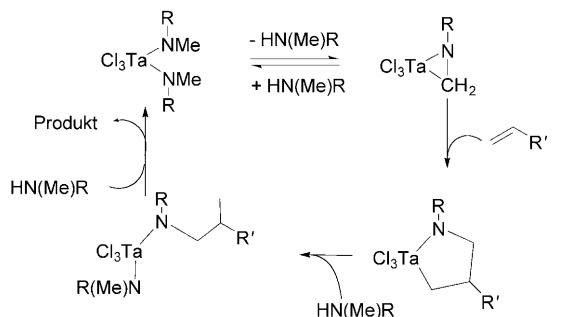
Institut für Anorganische Chemie, Universität Karlsruhe (TH)  
Engesserstraße 15, 76128 Karlsruhe (Deutschland)  
Fax: (+49) 721-608-4854  
E-Mail: roesky@chemie.uni-karlsruhe.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

der verzweigten Additionsprodukte in hohen Ausbeuten und Selektivitäten gelingt dabei durch Reaktion von 1-Octen mit Dialkylaminen in Gegenwart von 2 Mol-%  $[\text{TaCl}_3(\text{NEt}_2)_2]$  bei 150 °C (Schema 4). Lineare und verzweigte Alkylmethyl-



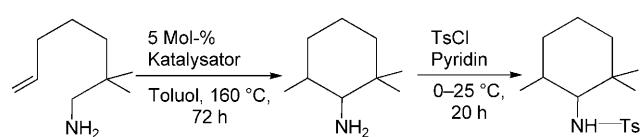
Schema 4. Alkylierung von Dialkylaminen mit 1-Octen.<sup>[17]</sup>



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus für die Hydroaminoalkylierung mit  $[\text{TaCl}_3(\text{NEt}_2)_2]$  als Präkatalysator. Die  $\text{NEt}_2$ -Gruppen wurden im ersten Schritt durch  $\text{N}(\text{Me})\text{R}$ -Gruppen ersetzt.<sup>[17]</sup>

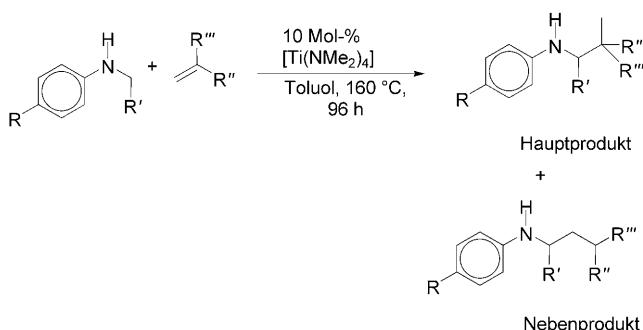
amine konnten selektiv an der Methylgruppe C-H-aktiviert werden; nur *tert*-Alkylmethylamine wie *tert*-Butylmethylamin waren unreakтив. Die Autoren schlugen einen Mechanismus für die Hydroaminoalkylierung vor, in dem zunächst ein Amin vom Tantalbis(amid)-Komplex unter Bildung eines  $\eta^2$ -Iminkomplexes eliminiert wird (Schema 5). Anschließend erfolgt die Insertion des Alkens in die Tantal-Kohlenstoff-Bindung dieses Intermediats. Durch eine Protonolyse durch das Amin wird der ursprüngliche Bis(amid)-Komplex zurückgebildet und das Produkt freigesetzt.<sup>[17]</sup> Im selben Beitrag berichteten die Autoren über die Hydroaminoalkylierung von  $\alpha$ -Alkenen mit Alkylarylaminen in Gegenwart des relativ ähnlichen Chlorotantal-anilids  $[(\text{TaCl}_3\{\text{N}(\text{Me})\text{Ph}\}_2)_2]$  als Katalysator.

Zu Beginn dieses Jahres beschrieben Doye et al. die Hydroaminoalkylierung in Gegenwart der Titankatalysatoren  $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$  und  $[(\eta^5\text{-Ind})_2\text{Zr}(\text{NMe}_2)_2]$  (Ind = Indenyl).<sup>[18]</sup> Die von diesen Komplexen ebenfalls katalysierte Hydroaminierung versuchten die Autoren zu unterdrücken, indem sie Substrate einsetzen, die für diesen Katalysetyp ungünstig sind. Erste Versuche mit 1-Amino-2,2-dimethyl-6-hepten unter Verwendung von 5 Mol-%  $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$  führten bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C binnen 72 h in moderaten Ausbeuten (46 %) zum gewünschten Cyclohexylamin (Schema 6).

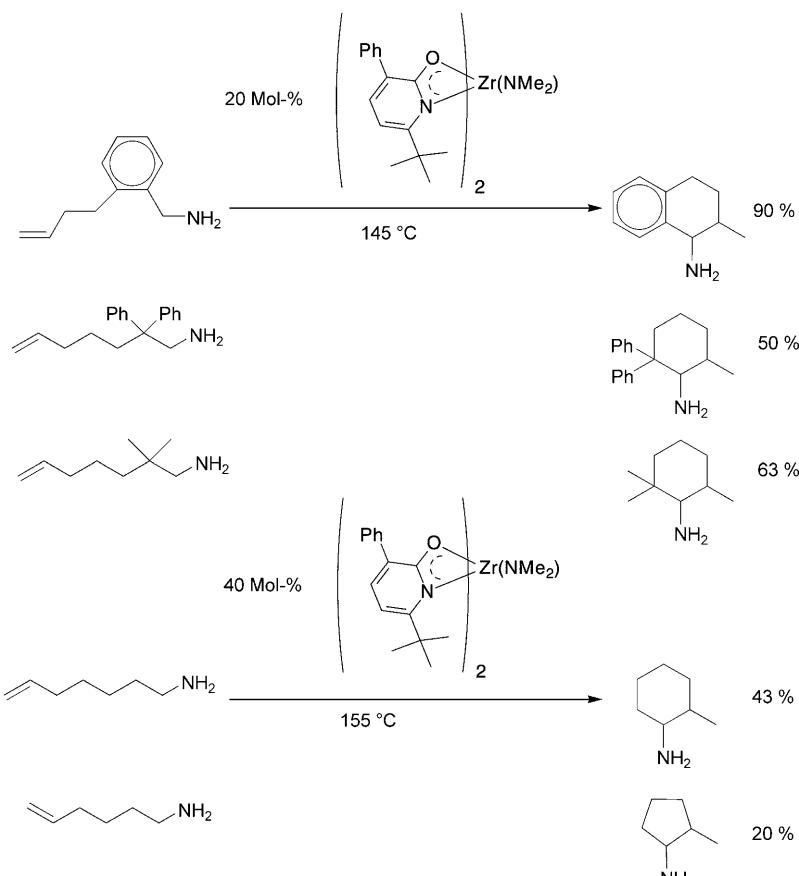


Katalysator:  
 $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ : 46 % Ausbeute  
 $[(\eta^5\text{-Ind})_2\text{Zr}(\text{NMe}_2)_2]$ : 0 % Ausbeute

Schema 6. Selektive Bildung eines Cyclohexylamins aus 1-Amino-2,2-dimethyl-6-hepten. Ts = Toluol-4-sulfonyl.<sup>[18]</sup>



Schema 7. Intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Alkenen in Gegenwart von  $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$ .<sup>[18]</sup>



Schema 8. Beispiele für die durch das Di-2-pyridonatzirconiumbisamid katalysierte Hydroaminoalkylierung.<sup>[20]</sup>

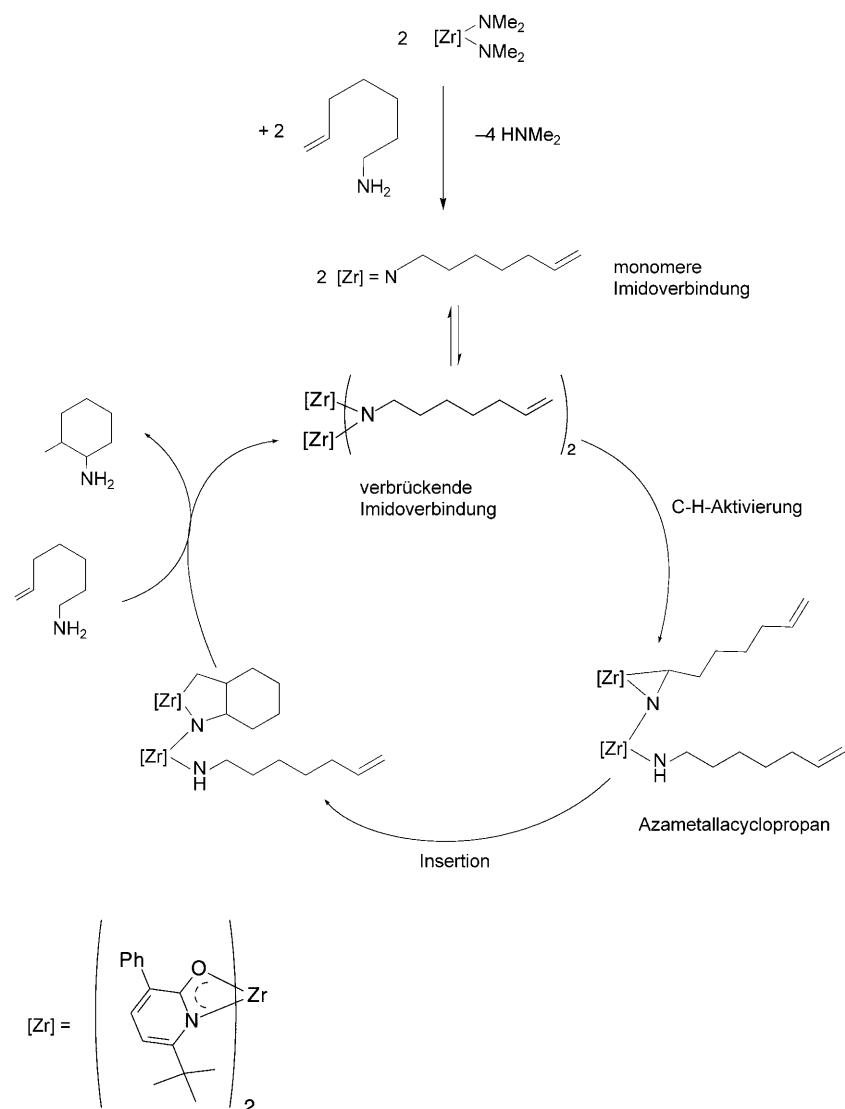
Eine vergleichbare Reaktion wurde als Nebenreaktion bei der basenkatalysierten Hydroaminierung von Styrolen mit Benzhydrylamin beobachtet.<sup>[19]</sup>

Moderate bis hohe Ausbeuten (bis zu 94 %) wurden bei der Addition von *N*-arylierten sekundären Aminen wie *N*-Methylanilin an 1-Octen, Allylbenzol, Methylenecyclohexan, Styrol oder Norbornen in Gegenwart von 10 Mol-%  $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$  beobachtet (Schema 7).<sup>[18]</sup> Im Fall der terminalen Alkene 1-Octen und Allylbenzol bildeten sich mit *N*-Methylanilin jeweils zwei Regioisomere, von denen das verzweigte Produkt in großem Überschuss (90:10) erhalten wurde. Außerdem wurde gezeigt, dass andere Titanverbindungen wie  $\{[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)(\text{Me}_2\text{Si})\text{N}t\text{Bu}]\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2\}$  und  $\{[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)(\text{Me}_2\text{Si})\text{N}t\text{Bu}]\text{TiMe}_2\}$  die Hydroaminoalkylierung von 1-Octen mit *N*-Methylanilin in hohen Ausbeuten (77 % bzw. 75 %) und mit sehr großer Regioselektivität (99 % verzweigtes Produkt) katalysieren können.<sup>[18]</sup>

Schafer et al. berichteten über die titan-katalysierte intramolekulare Hydroaminoalkylierung von primären Aminen.<sup>[20]</sup> Der Katalysator, ein Di-2-pyridonatzirconiumbisamid, wurde durch die Reaktion von zwei Äquivalenten 6-*tert*-Butyl-3-phenyl-2-pyridon mit  $[\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4]$  hergestellt. Die Reaktion von 20 Mol-% dieses Präkatalysators mit Aminoalkenen führte bei 145 °C zu den Produkten der intramolekularen Hydroaminoalkylierung (Schema 8). Wurden dagegen 20 Mol-%  $[\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4]$  bei 110 °C als Präkatalysator verwendet, konnten weder Hydroaminoalkylierungs- noch Hydroaminierungsprodukte erhalten werden. Anders als bei den tantalkatalysierten Reaktionen wurde auch bei erhöhten Temperaturen bei der Umsetzung von *N*-Methyl- oder *N*-Phenylaminoalken mit dem Di-2-pyridonatzirconiumbisamid keine Reaktion beobachtet.

Als Vorstufe für ein verbrückendes Azametallacyclopropan schlugen die Autoren einen dimeren Imidokomplex vor, von dem sie annahmen, dass er bei der Hydroaminierung inaktiv ist. Die reaktive Azametallacyclopropanspezies ist für die katalytische  $\alpha$ -Alkylierung notwendig (Schema 9).<sup>[20]</sup>

Die Entwicklungen der letzten Zeit haben demonstriert, dass Substrate, die unter katalytischen Bedingungen nicht oder nicht gut für die Hydroaminierung geeignet sind, Hydroaminoalkylierungsprodukte bilden können. Die bisher publizierten Reaktionen erfordern jedoch noch hohe Reaktionstemperaturen und relativ lange Reaktionszeiten. Vermutlich werden deshalb Verbesserungen der Katalysatoren für die Hydroaminoalkylierung auch die Anwendungsbreite



**Schema 9.** Vorgeschlagener vereinfachter Katalysemechanismus für die  $\alpha$ -C-H-Alkylierung von primären Aminoalkenen.<sup>[20]</sup>

und die Selektivität dieser sehr nützlichen Reaktion erweitern.

Eingegangen am 6. Februar 2009  
Online veröffentlicht am 13. Mai 2009

- [1] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.
- [2] I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.* **2007**, 5105–5118.
- [3] K. C. Hultsch, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1819–1824.
- [4] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104–114.
- [5] R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555–4563.
- [6] S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673–686.
- [7] J.-J. Brunet, N.-C. Chu, M. Rodriguez-Zubiri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4711–4722.
- [8] P. W. Roesky, T. E. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2812–2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708–2710.

- [9] F. Ungvary, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 867–880.  
 [10] A. Seayad, M. Ahmed, H. Klein, R. Jackstell, T. Gross, M. Beller, *Science* **2002**, *297*, 1676–1678.  
 [11] K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084.  
 [12] M. G. Clerici, F. Maspero, *Synthesis* **1980**, *305*–306.  
 [13] W. A. Nugent, D. W. Ovnall, S. J. Holmes, *Organometallics* **1983**, *2*, 161–162.  
 [14] S. L. Buchwald, B. T. Watson, M. W. Wannamaker, J. C. Dewan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4486–4494.  
 [15] N. Coles, M. C. J. Harris, R. J. Whitby, J. Blagg, *Organometallics* **1994**, *13*, 190–199.
- 

**Erlebnis Wissenschaft**  
... für alle, die mehr wissen wollen

\*Der Euro-Preis gilt nur in Deutschland



- Zankl, H.  
**Irrwitziges aus der Wissenschaft**  
 Von Leuchtkaninchen bis Dunkelbirnen  
 2008, 270 S. m. 30 Abb. Geb.  
 € 24,90. ISBN 978-3-527-32114-8  
 Augenzwinkernd erläutert Heinrich Zankl die bevorzugten Löwenfang-Methoden der Mathematiker, die unbestreitbaren Vorzüge des »Null-Hirn«-Managements und die faszinierenden Rituale des Volks der Nacirema. Neugierig auf mehr? Dann treten Sie ein ins Kuriositätenkabinett!
- Synwoldt, C.  
**Mehr als Sonne, Wind und Wasser**  
 Energie für eine neue Ära  
 2008, 232 S. m. 79 Abb. u. 18 Tab. Geb.  
 € 24,90. ISBN 978-3-527-40829-0  
 Kann Erdöl auf Dauer der Schmierstoff der Welt- und Energiewirtschaft sein? Was passiert, wenn die Vorräte zur Neige gehen? Christian Synwoldt

zeigt: die Energiewende ist heute schon möglich, die Schlüsseltechnologien stehen bereit. Der Autor präsentiert keine utopischen Visionen, sondern sofort umsetzbare Lösungen.

- Glaser, R.  
**Heilende Magnete – strahlende Handys**  
 Bioelektromagnetismus: Fakten und Legenden  
 2008, 360 S. m. 10 Abb. Geb.  
 € 24,90. ISBN 978-3-527-40753-8  
 Hat Wasser ein Gedächtnis? Schaden Handys der Gesundheit? Roland Glaser, Biophysiker und langjähriger Forscher auf dem Gebiet des Bioelektromagnetismus, gibt Antworten und schlägt eine Schneise durch das Dickicht von Fakten und Legenden.

**WILEY-VCH**  
 WILEY-VCH · Postfach 101161 · D-69451 Weinheim  
 Fax: +49 (0) 6201-60 6184 · service@wiley-vch.de  
[www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft](http://www.wiley-vch.de/erlebnis-wissenschaft)

479480\_ah