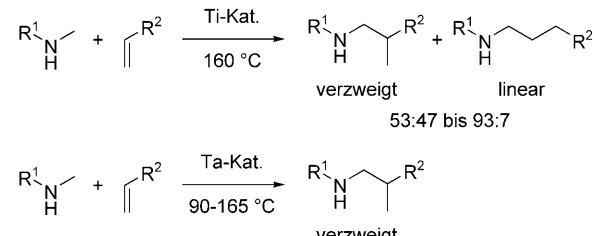


[Ind₂TiMe₂]: ein Katalysator für die Hydroaminomethylierung von Alkenen und Styrolen**

Raphael Kubiak, Insa Prochnow und Sven Doye*

Aufgrund der großen biologischen und industriellen Bedeutung von Aminen werden seit vielen Jahren Synthesemethoden gesucht, die einen möglichst einfachen Zugang zu dieser Substanzklasse ermöglichen. Hierbei sind die Hydroaminierung von Alkinen und Alkenen^[1] sowie die metallkatalysierte Hydroaminoalkylierung von Alkenen^[2–7] als 100% atomökonomisch verlaufende Reaktionen von besonderem Interesse, da sie einfache Substrate unter C-N- bzw. C-C-Bindungsbildung direkt in komplexe Zielmoleküle überführen. Bei der Hydroaminoalkylierung von Alkenen wird die α -C-H-Bindung eines primären oder sekundären Amins aktiviert und an eine C-C-Doppelbindung addiert, wodurch die Amine in der α -Position zum N-Atom alkyliert werden. Während hierfür als Katalysatoren zunächst nur einfache Ta-Verbindungen zum Einsatz kamen,^[3,4] gelangen kürzlich bereits erste enantioselektiv verlaufende Reaktionen unter Verwendung von Ta-Amidat-Katalysatoren.^[5] Eine weitere Klasse von geeigneten Katalysatoren stellen die Komplexe der Gruppe IV dar,^[6,7] wobei Zr-Katalysatoren nur für intramolekulare Reaktionen unter Verwendung primärer Aminoalkene eingesetzt wurden.^[7] Demgegenüber eignen sich Ti-Katalysatoren wie [Ti(NMe₂)₄] und [TiBn₄] (Bn = Benzyl) sowohl für intra- als auch für intermolekulare Hydroaminoalkylierungen, und sie weisen eine erhöhte katalytische Aktivität auf.^[6] Vergleicht man die bislang verfügbaren Daten über intermolekulare Hydroaminoalkylierungen von 1-Alkenen, so fällt auf, dass bei Verwendung von Ti-Komplexen zwei Regiosomere (verzweigt und linear, Schema 1) erhalten werden, während sich in Gegenwart von Ta-Komplexen ausschließlich das verzweigte Regiosomer bildet. Weiterhin auffällig an allen publizierten Studien zur intermolekularen Hydroaminoalkylierung von Alkenen ist, dass mit Styrolen bislang keine effizienten Umsetzungen beschrieben worden sind.^[8] Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die bislang für Hydroaminoalkylierungen normalerweise erforderlichen drastischen Reaktionsbedingungen mit Temperaturen von meist 130–165°C^[9] sein, bei denen Styrole zur Polymerisation neigen.



Schema 1. Bildung von Regiosomeren bei der intermolekularen Hydroaminomethylierung von Alkenen in Gegenwart von Ti- bzw. Ta-Katalysatoren.

Basierend auf der Annahme, dass sowohl die Regioselektivität von Ti-katalysierten intermolekularen Hydroaminoalkylierungen als auch die Resultate mit Styrolen durch eine Reaktionsführung unter milderden Bedingungen verbessert werden könnten, untersuchten wir erneut die Verwendung der Katalysatoren [Ti(NMe₂)₄] und [Ind₂TiMe₂] (Ind = η^5 -Indenyl), da mit diesen Komplexen bereits die ersten überhaupt beobachteten Ti-katalysierten Hydroaminoalkylierungen, die als Nebenreaktionen bei intramolekularen Hydroaminierungen beobachtet worden sind, bei einer Temperatur von nur 105°C abliefen.^[10]

In ersten Versuchen führten wir intermolekulare Hydroaminoalkylierungen von 1-Octen (**2**) mit *N*-Methylanilin (**1**) mit jeweils 10 Mol-% [Ti(NMe₂)₄] oder [Ind₂TiMe₂] bei 160°C bzw. 105°C und einer Reaktionszeit von 96 h in Toluol^[11] durch (Tabelle 1, Einträge 1–4). Hierbei zeigte sich, dass nur [Ind₂TiMe₂] bereits bei 105°C katalytisch aktiv ist und dass nur mit [Ind₂TiMe₂] sowohl bei 160°C als auch bei 105°C eine Regioselektivität von > 99:1 zugunsten des verzweigten Isomers **3a** erreicht wird. Ermutigt durch dieses positive Resultat setzten wir anschließend sowohl die Reaktionszeit als auch die Katalysatormenge und die Reaktionstemperatur herab, wobei sich zeigte, dass die Reaktion bei gleicher Regioselektivität noch mit 86% das Produkt **3a** liefert, wenn bei nur 80°C und einer Reaktionszeit von 24 h mit 5 Mol-% [Ind₂TiMe₂] gearbeitet wird (Tabelle 1, Eintrag 8). Hierbei ist hervorzuheben, dass niemals zuvor eine metallkatalysierte Hydroaminoalkylierung eines Alkens bei einer so niedrigen Temperatur erreicht worden ist.^[9] Während bei 70°C kein Umsatz mehr beobachtet wurde, konnte die Katalysatormenge bei 105°C auf 2 Mol-% reduziert werden, wobei nach 24 h eine Ausbeute von 90% (Tabelle 1, Eintrag 10) erhalten wurde. Analoge Versuche mit 5 bzw. 10 Mol-% lieferten bei gleicher Reaktionszeit nur geringfügig bessere Ergebnisse (jeweils 96% Ausbeute) während eine Reaktionsführung mit 1 Mol-% [Ind₂TiMe₂] nur zu geringem Umsatz und 6% Ausbeute führte (Tabelle 1, Eintrag 11). Alle

[*] 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.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200906557> zu finden.

Tabelle 1: Intermolekulare Ti-katalysierte Hydroaminomethylierung von 1-Octen (**2**) mit *N*-Methylanilin (**1**).

Nr.	Katalysator	Mol-%	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute 3a + 3b [%] ^[a]	Selektivität 3a/3b ^{[b][c]}		
1	[Ti(NMe ₂) ₄]	10	160	96	32	93:7		
2		10	105	96	<5	n.b.		
3	[Ind ₂ TiMe ₂]	10	160	96	84	>99:1		
4		10	105	96	97	>99:1		
5		10	105	24	96	>99:1		
6		5	105	24	96	>99:1		
7		5	90	24	81	>99:1		
8		5	80	24	86	>99:1		
9		5	70	24	<5	n.b.		
10		2	105	24	90	>99:1		
11		1	105	24	6	n.b.		

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Alken (3.0 mmol), Katalysator, Toluol (1 mL), *T*, *t*. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**3a** + **3b**). [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie unter Bedingungen, bei denen ein Verhältnis von 99.5:0.5 hätte detektiert werden können. [c] n.b.: nicht bestimmt.

durchgeführten Reaktionen verliefen sehr sauber, und die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten konnte im GC nicht beobachtet werden.

Unter den unserer Meinung nach optimalen Reaktionsbedingungen aus Tabelle 1, Eintrag 6 (5 Mol-% [Ind₂TiMe₂], 105 °C, 24 h), versuchten wir im Anschluss, eine ganze Reihe von Aminen an 1-Octen (**2**) zu addieren. Hierbei zeigte sich allerdings sehr schnell, dass erfolgreich verlaufende Reaktionen nur mit *N*-Methylanilinen zu erreichen sind (Tabelle 2). Mit primären Aminen, Dialkylaminen sowie *N*-Ethyl- oder *N*-Propylanilinen konnte unter den gewählten Bedingungen kein Umsatz erzielt werden.^[12] Von den eingesetzten *N*-Methylanilinen lieferten die Substrate mit Methyl- bzw. Fluor-Substituenten am Benzolring die besten Resultate, wobei stets Ausbeuten von mindestens 84 % und immer Regioselektivitäten von >99:1 zugunsten des verzweigten Produkts erreicht werden konnten. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine *ortho*-Methyl-Substitution des Anilins nicht toleriert wird, was auch für stark elektronenziehende (CF₃) bzw. elektronenschiebende Substituenten (OMe) in der *para*-Position gilt. Dagegen konnte mit dem *para*-Chlor-substituierten *N*-Methylanilin **8** unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine langsame Reaktion beobachtet werden, die das verzweigte Produkt **15a** letztendlich mit einer Ausbeute von 16 % lieferte (Tabelle 2, Eintrag 6). Hierbei ist zu erwähnen, dass bei dieser Substratkombination eine einfache Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 Mol-% und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 96 h zu einer deutlichen Ausbeuteverbesserung auf 43 % führte. Eine analoge Beobachtung konnte bei der Umsetzung von Styrol (**18**) mit *N*-Methylanilin (**1**) gemacht werden (Tabelle 3, Einträge 1–3). Während der bei 105 °C mit 5 Mol-% [Ind₂TiMe₂] für 24 h durchgeführte Versuch nur eine Ausbeute von 13 % lieferte,

Tabelle 2: Intermolekulare Hydroaminomethylierung von 1-Octen (**2**) mit *N*-Methylanilinen.

Nr.	Amin	Verzweigtes Produkt	Ausb. a+b [%] ^[a]	Selektivität a/b ^{[b][c]}		
1			96	>99:1		
2			95	>99:1		
3			84	>99:1		
4			<5	n.b.		
5			96	>99:1		
6			16 ^[d]	>99:1		
7			<5	n.b.		
8			<5	n.b.		

[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Alken (3.0 mmol), [Ind₂TiMe₂] (0.1 mmol, 5 Mol-%), Toluol (1 mL), 105 °C, 24 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**a + b**). [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie unter Bedingungen, bei denen ein Verhältnis von 99.5:0.5 hätte detektiert werden können. [c] n.b.: nicht bestimmt. [d] 43 % Ausbeute mit 10 Mol-% [Ind₂TiMe₂] und einer Reaktionszeit von 96 h.

konnte die Ausbeute durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 96 h bereits auf 71 % gesteigert werden. Wurde die Katalysatormenge zusätzlich noch auf 10 Mol-% erhöht, so stieg die Ausbeute auf 91 %. Im Vergleich zu den Versuchen mit 1-Octen (**2**) ist die Regioselektivität der Hydroaminoalkylierung mit 85:15 zugunsten des verzweigten Produkts **30a** etwas herabgesetzt. Neben den gewünschten Hydroaminomethylierungsprodukten **30a** und **30b** konnten im GC keine weiteren Reaktionsprodukte, sondern jeweils nur Reste von nicht umgesetztem Styrol (**18**) detektiert werden. Insgesamt stellt dieses Beispiel die erste effiziente metallkatalysierte Hydroaminomethylierung eines Styrols dar. Bei den nachfolgend unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführten Umsetzungen der Styrole **19–25** mit *N*-Methylanilin (**1**, Tabelle 3, Einträge 4–10) zeigte sich, dass in Gegenwart von [Ind₂TiMe₂] offensichtlich viele Styrole Hydroaminomethylierungen eingehen. Lediglich die Versuche mit dem *ortho*,*ortho*-disubstituierten Styrol **23** sowie dem CF₃-substi-

Tabelle 3: Intermolekulare Hydroaminomethylierung von Alkenen mit N-Methylanilin (**1**).

Nr.	Alken	Mol-%	t [h]	Verzweigtes Produkt	Ausb.	Selektivität
					a + b [%] ^[a]	a/b ^{[b][c]}
1						
2		5	24		13	85:15
3		5	96		71	85:15
4		10	96		99	90:10
5		10	96		97	87:13
6		10	96		97	82:18
7		10	96		94	75:25
8		10	96		< 5	n.b.
9		10	96		95	92:8
10		10	96		< 5	n.b.
11		10	96		93	>99:1
12		10	96		92 ^[d]	>99:1
13		10	96		12	n.b.
14		10	96		40	92:8

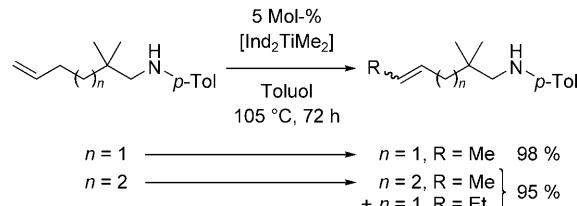
[a] Reaktionsbedingungen: Amin (2.0 mmol), Styrol (3.0 mmol), $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$, Toluol (1 mL), 105 °C, t. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**a** + **b**). [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie unter Bedingungen, bei denen ein Verhältnis von 99.5:0.5 hätte detektiert werden können. [c] n.b.: nicht bestimmt. [d] Zwei Diastereomere im Verhältnis 85:15.

tuierten Styrol **25** lieferten Ausbeuten von weniger als 5%. Dagegen konnten die *para*-Alkyl-, *para*-Aryl- und *para*-Methoxy-substituierten Styrole **19–21** und **24** mit Ausbeuten von 95–99% und Regioselektivitäten von ≥ 82:18 zugunsten des jeweiligen verzweigten Produkts umgesetzt werden (Tabelle 3, Einträge 4–6, 9). Auch das *ortho*-Methyl-substituierte Styrol **22** ging die gewünschte Reaktion ein, wobei es mit einer Ausbeute von 94% ein Gemisch aus **34a** und **34b** im

Verhältnis 75:25 lieferte (Tabelle 3, Eintrag 7). Vergleicht man diese Regioselektivität mit dem für das vergleichbare, in der *ortho*-Position nicht substituierte Substrat **19** erhaltenen Wert von 90:10, so wird klar, dass ein steigender Raumanspruch des Arylrings des Styrols zu einer verstärkten Bildung des linearen Produkts führt. Allerdings scheinen neben rein sterischen Effekten auch elektronische Faktoren die Regioselektivität der Hydroaminomethylierung von Styrolen zu beeinflussen, da bei Versuchen mit den *para*-substituierten Styrolen **19–21** und **24** auch Schwankungen der Regioselektivität (von 92:8 bis 82:18) beobachtet wurden.^[6]

Während unter analogen Reaktionsbedingungen mit α - und β -Methylstyrol sowie Inden keine erfolgreichen Umsetzungen beobachtet werden konnten, lieferten die 1-Alkene **26** und **27** mit Ausbeuten von 93 bzw. 92 % jeweils das verzweigte Reaktionsprodukt **38a** bzw. **39a** (Tabelle 3, Einträge 11, 12). Hierbei ist besonders die mit dem als „Tetrahydrostyrol“ auffassbaren Alken **27** erhaltene Regioselektivität von > 99:1 beachtenswert, da diese deutlich über dem Wert (85:15) für das entsprechende Styrol **18** liegt. Hieraus lässt sich schließen, dass elektronische Gründe für die verminderte Regioselektivität beim Einsatz von Styrolen ausschlaggebend sind. Abschließende Versuche mit Norbornen (**28**) und Allylbenzol (**29**) zeigten, dass für diese Substrate bereits bessere Ausbeuten (83 % bzw. 94 %) publiziert worden sind.^[6]

Parallel durchgeführte $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierte Reaktionen mit sekundären Aminoalkenen (Schema 2) lieferten bei 105 °C keine Cyclopentyl- bzw. Cyclohexylamine, vielmehr



Schema 2. Doppelbindungsverschiebung während angestrebter intramolekulare Hydroaminoalkylierungen in Gegenwart von $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$.

kam es zu einer Verschiebung der Alken-Doppelbindung, die wahrscheinlich durch eine konkurrierende C-H-Aktivierung in der Allylposition ausgelöst wird.

Insgesamt konnten wir erstmals zeigen, dass effiziente metallkatalysierte Hydroaminomethylierungen von Styrolen durch die Verwendung von Ti-Katalysatoren realisierbar sind. Darüber hinaus wurde mit $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$ ein Katalysator identifiziert, der bereits bei einer sehr niedrigen Temperatur von nur 80 °C katalytisch aktiv ist und der 1-Alkene mit *N*-Methylanilinen mit sehr hoher Regioselektivität zugunsten des verzweigten Produktes hydroaminomethyliert.

Eingegangen am 20. November 2009,
veränderte Fassung am 18. Dezember 2009
Online veröffentlicht am 2. März 2010

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

-
- [1] Aktueller Übersichtsartikel zur Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen: T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.
 - [2] Übersichtsartikel: P. W. Roesky, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4988–4991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4892–4894.
 - [3] 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.
 - [4] a) S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690–6691; b) S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14940–14941.
 - [5] P. Eisenberger, R. O. Ayinla, J. M. P. Lauzon, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8511–8515; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8361–8365.
 - [6] a) R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1173–1176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1153–1156; b) I. Prochnow, R. Kubiak, O. N. Frey, R. Beckhaus, S. Doye, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 162–172.
 - [7] J. A. Bexrud, P. Eisenberger, D. C. Leitch, P. R. Payne, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2116–2118.
 - [8] Unter Verwendung von $[\text{TiBn}_4]$ konnte die prinzipielle Realisierbarkeit einer Hydroaminoalkylierung von Styrol in Gegenwart von Ti-Katalysatoren bereits gezeigt werden. Siehe Lit. [6b].
 - [9] Mit dem Katalysator $[(\text{Cl}_3\text{Ta}(\text{NMePh})_2)_2]$ konnte eine erfolgreiche Hydroaminoalkylierung (1-Octen + *N*-Methylanilin) bei einer Temperatur von nur 90 °C erreicht werden: siehe Lit. [4b].
 - [10] C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2731–2739.
 - [11] Die analoge Umsetzung von Allybenzol mit *N*-Methylanilin kann mit gleichbleibenden Ergebnissen in Toluol, Xylol, 1,4-Dioxan, *n*-Heptan oder Diphenylether durchgeführt werden. N. Bruns, BSc Thesis, Universität Oldenburg, **2009**.
 - [12] Eine Erklärung dafür, dass neben *N*-Methylanilinen keine weiteren *N*-Alkylaniline reagieren, könnte eine durch den *N*-Alkyl-Substituenten hervorgerufene sterische Hinderung der Alken-Insertion in das als katalytisch aktiv angesehene Titanaaziridin-Intermediat sein. Für plausible Vorschläge zum Reaktionsmechanismus, siehe Lit. [4–7].