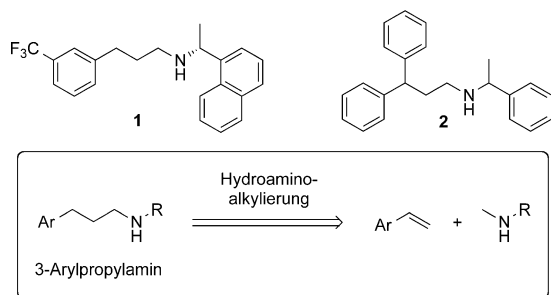


# Ein 2,6-Bis(phenylamino)pyridinato-Titan-Katalysator für die hoch regioselektive Hydroaminoalkylierung von Styrolen und 1,3-Butadienen\*\*

Jaika Dörfler, Till Preuß, Alexandra Schischko, Marc Schmidtman und Sven Doye\*

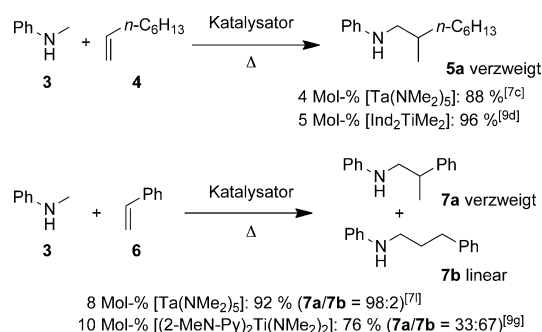
**Abstract:** Die über eine C-C-Bindungsknüpfung verlaufende katalytische Hydroaminoalkylierung von terminalen Alkenen, 1,3-Dienen und Styrolen ermöglicht eine direkte und zu 100 % atomökonomische Synthese von Aminen, bei der zwei Regioisomere (linear und verzweigt) gebildet werden können. Hier berichten wir über einen neuen Titan-Katalysator mit 2,6-Bis(phenylamino)pyridinato-Liganden, in dessen Gegenwart die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen und 1-Phenyl-1,3-butadienen mit exzellenten Regioselektivitäten zugunsten des linearen Produktes erreicht werden kann.

Die Stoffklasse der Amine, deren Vertreter oft ausgesprochen interessante biologische Aktivitäten aufweisen, gehört zweifellos zu den wichtigsten Syntheszielen im Bereich der agrochemischen, feinchemischen sowie pharmazeutischen Industrie.<sup>[1]</sup> Entsprechend kommt der Entwicklung von effizienten Routen zur Synthese von Aminen eine große allgemeine Bedeutung zu. Obwohl die Strukturvielfalt von Aminen nahezu unüberschaubar ist, ist es teilweise möglich, privilegierte Substrukturen zu identifizieren, die häufig eine hohe biologische Aktivität auslösen. Das in Schema 1 gezeigte Calcimimetikum Cinacalcet (**1**)<sup>[2]</sup> sowie der Calciumantagonist Fendilin (**2**)<sup>[3]</sup> weisen z.B. als gemeinsames Strukturelement eine 3-Phenylpropylamin-Einheit auf. Als



**Schema 1.** Calcimimetikum Cinacalcet (**1**) und Calciumantagonist Fendilin (**2**) sowie Retrosynthese von 3-Arylpropylaminen.

vielversprechender und nebenproduktfreier genereller Zugang zu Aminen mit 3-Arylpropylamin-Substruktur würde sich eine unter C-H-Aktivierung in der  $\alpha$ -Position zum N-Atom verlaufende, metallkatalysierte Hydroaminoalkylierung<sup>[4–9]</sup> von vielfältig verfügbaren Vinylarenen mit einfach zugänglichen N-Methylaminen anbieten, wenn es gelänge, die Ausgangsverbindungen wie in Schema 1 gezeigt regioselektiv zum linearen Hydroaminoalkylierungsprodukt umzusetzen. Hydroaminoalkylierungen von Alkenen und Styrolen konnten bisher in Gegenwart verschiedener Ru-,<sup>[5]</sup> Ir-,<sup>[6]</sup> Gruppe-5-Metall-,<sup>[7]</sup> Zr-<sup>[8]</sup> und Ti-Komplexe<sup>[9]</sup> realisiert werden, wobei der Einsatz von Ru- und Ir-Katalysatoren auf Aminsubstrate mit dirigierendem 2-Pyridinyl-Substituenten am Stickstoffatom beschränkt ist. Während terminale Alkene wie 1-Octen (**4**) oder Styrol (**6**) mit Ta- und Ti-Katalysatoren bereits hoch regioselektiv zu den verzweigten Hydroaminoalkylierungsprodukten **5a** bzw. **7a** (Schema 2) umgesetzt werden konn-



**Schema 2.** Regioselektivität der intermolekularen Hydroaminoalkylierung von 1-Octen (**4**) sowie Styrol (**6**) mit N-Methylanilin (**3**) in Gegenwart verschiedener Gruppe-4- und Gruppe-5-Metallkatalysatoren (Ind =  $\eta^5$ -Indenyl).<sup>[7c,i,9d,g]</sup>

ten,<sup>[7,9d]</sup> verliefen Versuche zur selektiven Bildung der linearen Regioisomere weit weniger erfolgreich. Als ersten bisher hierfür geeigneten Katalysator konnten wir kürzlich den Aminopyridinato-Titan-Komplex [(2-MeN-Py)<sub>2</sub>Ti(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] (Py = Pyridyl)<sup>[9g]</sup> vorstellen, mit dem z.B. die Hydroaminoalkylierung von Styrol (**6**) mit N-Methylanilin (**3**) mit einer Regioselektivität von 67:33 zugunsten des biologisch interessanten linearen 3-Phenylpropylamin-Produktes **7b** verläuft.

Um die Umsetzung von Styrolen mit besseren Selektivitäten in Richtung der biologisch interessanten linearen Produkte zu lenken, führten wir nun eine Optimierung der Struktur des Aminopyridinato-Liganden des Ti-Katalysators durch. Hierbei stellten wir fest, dass sich der einfach zugängliche Titan-Komplex **10** (Schema 3), der zwei 2,6-Bis(phenylamino)pyridinato-Liganden trägt, hervorragend

[\*] J. Dörfler, T. Preuß, A. Schischko, Dr. M. Schmidtman, Prof. Dr. S. Doye  
Institut für Chemie, Universität Oldenburg  
Carl-von-Ossietzky-Straße 9–11, 26111 Oldenburg (Deutschland)  
E-Mail: doye@uni-oldenburg.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung dieser Arbeit und Jessica Reimer für die Hilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201403203> zu finden.

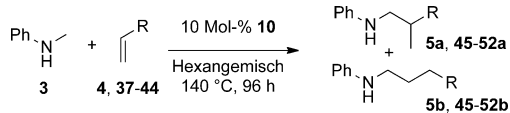

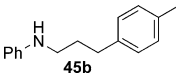

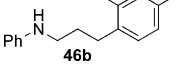

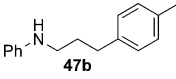

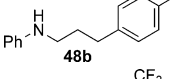

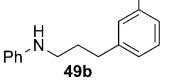

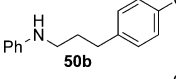

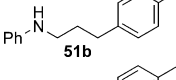

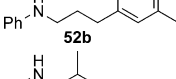

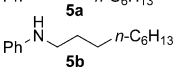


74 % selektiv zu den linearen Produkten **24b** und **25b** reagierten (Tabelle 1, Nr. 2 bzw. 3), stellte sich *N*-Methyl-*ortho*-toluidin als unreaktiv heraus. In analoger Weise lieferte auch das gegenüber *N*-Methylanilin (**3**) sterisch anspruchsvollere *N*-Ethylanilin (**18**) trotz hervorragender Regioselektivität von 99:1 zugunsten des linearen Isomers **31b** das Produkt nur mit einer reduzierten Ausbeute von 33 % (Tabelle 1, Nr. 9), wobei hierfür sogar eine Katalysatorladung von 10 Mol-% erforderlich war. Im Unterschied dazu reagierte das *N*-Benzyl-substituierte Anilin **19** in einer sehr guten Ausbeute von 87 % zum linearen Produkt **32b** (Tabelle 1, Nr. 10), was wohl durch die in diesem Fall leichtere Aktivierung der benzyllischen C-H-Bindung erklärbar ist. In Gegenwart von 10 Mol-% **10** gelang auch die erstmalige Ti-katalysierte Umsetzung von Styrol (**6**) mit 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**20**; Tabelle 1, Nr. 11), wobei auch hier nur das lineare Produkt **33b** gebildet wurde. Auch wenn einige der mit **18–20** erreichten Ausbeuten nur moderat ausfielen, unterstreichen sie doch die Tatsache, dass durch Hydroaminoalkylierungen Produkte zugänglich sind, die nicht durch Hydroformylierung eines Styrols und anschließende reduktive Aminierung gebildet werden können. Reaktionen mit weiteren *para*- und *meta*-substituierten *N*-Methylanilinen zeigten, dass eine ganze Reihe von Heteroatom-Substituenten toleriert wird (Tabelle 1, Nr. 4–8). So konnten außer dem Thioether **17** auch das elektronenreiche *para*-Methoxy-substituierte Substrat **16** sowie die elektronenärmere *para*-Fluor-Verbindung **13** in guten bis moderaten Ausbeuten (46–74 %), aber stets mit hoher Regioselektivität ( $\geq 94:6$ ) unter Bildung der linearen Hydroaminoalkylierungsprodukte an Styrol addiert werden (Tabelle 1, Nr. 4, 7 und 8). Aus präparativer Sicht ist das in 74 % Ausbeute zugängliche lineare Produkt **29b** besonders interessant, da es mit der *para*-Methoxyphenyl-Gruppe am Stickstoffatom eine oxidativ abspaltbare Schutzgruppe aufweist, die eine Freilegung einer NH<sub>2</sub>-Gruppe ermöglicht. Während das mit **13** erzielte gute Resultat zeigt, dass Fluor-Substituenten offensichtlich problemlos toleriert werden, lieferten die weiteren halogenierten Substrate *para*-Chlor-*N*-methylanilin (**14**) und *meta*-Brom-*N*-methylanilin (**15**) die linearen Produkte **27b** bzw. **28b** zwar hoch regioselektiv, aber nur in deutlich schlechteren Ausbeuten von 31 bzw. 23 % (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Dennoch belegen die Ergebnisse die prinzipielle Verwendbarkeit von halogenierten Substraten, die Möglichkeiten für nachfolgende Funktionalisierungen eröffnen. Abschließend zeigte sich, dass mit **10** auch Dialkylamine wie **21–23** regioselektive Hydroaminoalkylierungen mit Styrol (**6**) eingehen (Tabelle 1, Nr. 12–14) und dabei bevorzugt die linearen Produkte bilden, die nach Überführung in *para*-Toluolsulfonamide (**34b–36b**) in teilweise guten Ausbeuten isoliert werden konnten. Damit ist **10** neben dem kürzlich von uns vorgestellten Komplex [(2-MeN-Py)<sub>2</sub>Ti(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>[9g]</sup> erst der zweite Ti-Komplex, der entsprechende Reaktionen katalysiert, wobei mit **10** in Bezug auf die Regioselektivität deutlich bessere Resultate erzielt werden. Wie bereits beobachtet worden ist, fanden die Reaktionen der unsymmetrischen Amine *N*-Methylcyclohexylamin (**21**) und *N*-Methylhexylamin (**23**) ausschließlich an der Methylgruppe statt, während die Alkylierung von *N*-Methylbenzylamin (**22**) nur in der Benzylposition auftrat.<sup>[7c,9g]</sup> Bei einem

ergänzenden Versuch unter Verwendung von *N*-Methyl-1-(1-naphthyl)ethylamin konnte schließlich auch die selektive Bildung eines Cinacalcet-analogen Produktes nachgewiesen werden (GC/MS, NMR). Allerdings konnte das Produkt in diesem Fall wegen des sehr geringen Umsatzes der Startmaterialien bisher nicht in reiner Form isoliert werden.

Bei ergänzend durchgeführten Hydroaminoalkylierungen weiterer Styrole und Alkene mit *N*-Methylanilin (**3**; Tabelle 2) zeigte sich, dass viele Styrole in Gegenwart von 10 Mol-% **10** hoch regioselektive Hydroaminoalkylierungen eingehen, wobei die Ausbeute sowie die Regioselektivität stark vom sterischen Anspruch des Styrols beeinflusst werden (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Während die Umsetzung von *para*-Methylstyrol (**37**) das lineare Produkt **45b** in guter Ausbeute (74 %) und mit hoher Regioselektivität (**45a**/**45b** = 9:1) lieferte, sank die Ausbeute an linearem Produkt mit *ortho*-Methylstyrol (**38**) auf 42 %, wobei es auch zu einem Einbruch der Regioselektivität (**46a**/**46b** = 33:67) kam. Diesem Reaktivitätstrend folgend konnte keine Umsetzung eines sterisch

**Tabelle 2:** Hydroaminoalkylierung verschiedener Styrole und Alkene mit *N*-Methylanilin (**3**).<sup>[13]</sup>

				
Nr.	Alken	Produkt	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	Sel. a/b <sup>[b]</sup>
1			74 ( <b>45b</b> )	9:91
2			42 ( <b>46b</b> )	33:67
3			77 ( <b>47b</b> )	6:94
4			69 ( <b>48b</b> )	2:98
5			63 ( <b>49b</b> )	2:98
6			71 ( <b>50b</b> )	4:96
7			67 ( <b>51b</b> )	11:89
8			64 ( <b>52b</b> )	7:93
9			59 ( <b>5a</b> + <b>5b</b> ) <sup>[c]</sup>	89:11

[a] Reaktionsbedingungen: *N*-Methylanilin (**3**; 214 mg, 2.0 mmol), Alken (3.0 mmol), **10** (131 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexangemisch (1.0 mL), 140 °C, 96 h. Ausbeute an isoliertem linearem Produkt **b**. [b] GC-Analyse vor Säulenchromatographie. [c] Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**a** + **b**).

noch anspruchsvolleren *ortho,ortho*-Dimethyl-substituierten Styrols erreicht werden. Im Unterschied dazu wurde die *tert*-Butyl-Gruppe in der *para*-Position des Styrols **39** problemlos toleriert, und auch der anellierte Phenylring im 2-Vinylnaphthalin (**44**) führte nur zu einer geringfügig verminderten Ausbeute (Tabelle 2, Nr. 3 bzw. 8), wobei in beiden Fällen die Regioselektivität sehr hoch blieb ( $\geq 93:7$ ) und immer nur das lineare Produkt isoliert wurde. Die mit den Donor- und Akzeptor-substituierten Styrolen **40–43** (Tabelle 2, Nr. 4–7) erzielten guten Ausbeuten an linearen Produkten (**48b–51b**; 63–71 %) zeigen, dass beide Substituentenklassen toleriert werden, wobei elektronenziehende  $\text{CF}_3$ - und  $\text{Cl}$ -Substituenten die Regioselektivität verbessern, während die *para*-Methoxy-Gruppe diesbezüglich einen negativen Effekt ausübt. Besonders interessant ist hierbei natürlich das aus **41** gebildete, lineare Hydroaminoalkylierungsprodukt **49b**, da es das Grundstrukturmotiv von Cinacalcet (**1**) enthält. Anders als bei Verwendung von Styrolen lieferte die analoge Umsetzung mit 1-Octen (**4**; Tabelle 2, Nr. 9) bevorzugt das verzweigte Regioisomer **5a**, wobei die Ausbeute und die Regioselektivität nur moderat ausfielen. Dennoch kam es auch hier zur Bildung signifikanter Mengen des linearen Produktes **5b**, was mit Titan-Katalysatoren nicht immer der Fall ist.<sup>[9d]</sup>

Da bei den bislang mit **10** durchgeführten Reaktionen keine signifikante Polymerisation der Styrole beobachtet worden war, führten wir auch einige Hydroaminoalkylierungen mit 1-Aryl-substituierten (*E*)-1,3-Dienen durch, die unter harschen Reaktionsbedingungen grundsätzlich labil sind. Hierbei zeigte sich, dass die Substrate **53–56** (Tabelle 3) bei

**Tabelle 3:** Hydroaminoalkylierung von (*E*)-1,3-Butadienen in Gegenwart des Katalysators **10**.<sup>[13]</sup>

Nr.	R	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	Sel. a/b <sup>[b]</sup>
1	$\text{C}_6\text{H}_5$ ( <b>53</b> )	40 ( <b>57a/57b</b> )	61:39
2	<i>p</i> - $\text{MeC}_6\text{H}_4$ ( <b>54</b> )	33 ( <b>58a/58b</b> )	65:35
3	<i>p</i> - $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ( <b>55</b> )	34 ( <b>59a/59b</b> )	71:29
4	<i>p</i> - $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ( <b>56</b> )	37 ( <b>60a/60b</b> )	54:46

[a] Reaktionsbedingungen: 1) *N*-Methylanilin (**3**; 214 mg, 2.0 mmol), Dien (3.0 mmol), **10** (131 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%), Hexangemisch (1.0 mL), 120 °C, 48 h; 2) Acetylchlorid (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.0 mmol),  $\text{NEt}_3$  (4.0 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL), 25 °C, 16 h. Gesamtausbeute an isoliertem Produkt (**a** + **b**). [b] GC-Analyse vor Acetylierung und Säulenchromatographie.

120 °C in Gegenwart von 10 Mol-% **10** mit moderaten Ausbeuten an der terminalen Doppelbindung hydroaminoalkyliert werden können, was die hohe katalytische Aktivität von **10** unterstreicht, da bislang  $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$  der einzige für diese Reaktion geeignete Katalysator war.<sup>[9b]</sup> Besonders beachtenswert ist hierbei, dass es mit **10** im Unterschied zu  $[\text{Ind}_2\text{TiMe}_2]$  fast ausschließlich zur Bildung linearer Reaktionsprodukte kommt, die allerdings partiell eine isomerisierte Doppelbindung aufweisen. Von den entsprechenden ver-

zweigten Produkten konnten dagegen nur Spuren im GC beobachtet werden. Die Isolierung der gebildeten Produkte mit isomerisierter und nicht isomerisierter Doppelbindung<sup>[14]</sup> erfolgte wegen der besseren Abtrennbarkeit von nicht umgesetzttem Startmaterial nach Überführung in die entsprechenden Acetamide.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem neuen Titan-Komplex **10** ein effizienter Katalysator für die intermolekulare Hydroaminoalkylierung von Styrolen und (*E*)-1,3-Phenylbutadienen identifiziert werden konnte, mit dessen Hilfe es erstmals möglich ist, die linearen Reaktionsprodukte hoch selektiv zugänglich zu machen. Hiermit eröffnet sich ein neuer und flexibler präparativer Zugang zur pharmakologisch wichtigen Stoffklasse der 3-Arylpropylamine.

Eingegangen am 11. März 2014

Online veröffentlicht am 17. Juni 2014

**Stichwörter:** 1,3-Diene · Amine · C-H-Aktivierung · Styrole · Titan

- [1] R. N. Salvatore, C. H. Yon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785–7811.
- [2] G. B. Shinde, N. C. Niphade, S. P. Deshmukh, R. B. Toche, V. T. Mathad, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 455–461, zit. Lit.
- [3] T. Rische, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1915–1920, zit. Lit.
- [4] Übersichtsartikel zur Hydroaminoalkylierung von Alkenen: P. W. Roesky, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4988–4991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4892–4894.
- [5] Ru-Katalysatoren: a) C.-H. Jun, D.-C. Hwang, S.-J. Na, *Chem. Commun.* **1998**, 1405–1406; b) N. Chatani, T. Asaumi, S. Yoritomi, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10935–10941.
- [6] Ir-Katalysatoren: S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4692–4695.
- [7] Gruppe-5-Katalysatoren: 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; c) S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6690–6691; d) S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14940–14941; e) 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; f) P. Eisenberger, L. L. Schafer, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1503–1515; g) G. Zi, F. Zhang, H. Song, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6296–6298; h) A. L. Reznichenko, T. J. Emge, S. Audörsch, E. G. Klauber, K. C. Hultsch, B. Schmidt, *Organometallics* **2011**, 30, 921–924; i) A. L. Reznichenko, K. C. Hultsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3300–3311; j) P. Garcia, Y. Y. Lau, M. R. Perry, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9314–9318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9144–9148; k) Z. Zhang, J.-D. Hamel, L. L. Schafer, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8751–8754; l) J. Dörfler, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2790–2797.
- [8] Zr-Katalysatoren: J. A. Bexrud, P. Eisenberger, D. C. Leitch, P. R. Payne, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2116–2118.
- [9] Ti-Katalysatoren: a) C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2731–2739; b) R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1173–1176; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1153–1156; c) I. Prochnow, R. Kubiak, O. N. Frey, R. Beckhaus, S. Doye, *ChemCatChem* **2009**, 1, 162–172; d) R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2683–2686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2626–2629; e) I. Prochnow, P. Zark, T. Müller, S. Doye, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6525–

- 6529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6401–6405; f) D. Jaspers, W. Saak, S. Doye, *Synlett* **2012**, 2098–2102; g) J. Dörfler, S. Doye, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1851–1854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1806–1809; h) T. Preuß, W. Saak, S. Doye, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3833–3837.
- [10] Ein Ta-Komplex mit dem gleichen Liganden ist beschrieben in: M. Polamo, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1996**, 52, 2977–2980.
- [11] Kristallographische Daten für **10**: CCDC 988865 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [12] Details zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [13] Die experimentellen Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [14] Als Nachweis für das Vorliegen von Doppelbindungsisomeren wurde ein Gemisch aus **58a** und **58b** mit Pd/C hydriert, wobei die entsprechende Verbindung ohne Doppelbindung als einheitliches Produkt erhalten wurde.
-