

dern, haben einen entscheidenden Einfluß auf die Effizienz der Epoxid-Ringöffnung.

[11] Das Verhältnis der Bruchstücke, die durch Spaltung an G_nG_m und an $G_{12}G_{13}G_{14}$ im selben Strang entstanden, für die normalen ODNs und für die mit Ausbuchung – $I_{\text{normal}(n,m)}$ bzw. $I_{\text{Ausbuchung}(n,m)}$ – wurde densitometrisch bestimmt: $I_{\text{normal}(17,18)}$ (Spur 1) 0.87; $I_{\text{normal}(21,22)}$ (Spur 1) 0.59; $I_{\text{Ausbuchung}(17,18)}$ (Spur 2) 2.2; $I_{\text{Ausbuchung}(21,22)}$ (Spur 3) 2.1. Die erhöhte Alkylierungseignung an der Ausbuchung ($I_{\text{Ausbuchung}(n,m)} / I_{\text{normal}(n,m)}$) wurde danach zu 2.5 (2.2/0.87) an der $G_{17}G_{18}$ -Stufe und zu 3.6 (2.1/0.59) an der $G_{21}G_{22}$ -Stufe berechnet.

[12] $I_{\text{normal}(17,18)}$ (Spur 5) 1.8; $I_{\text{normal}(21,22)}$ (Spur 5) 1.1; $I_{\text{Ausbuchung}(17,18)}$ (Spur 6) 23; $I_{\text{Ausbuchung}(21,22)}$ (Spur 7) 28.

[13] Die Molekülmechanik-Rechnungen wurden unter Verwendung des Amber*-Kraftfelds mit dem GB-GA-Solvatationsmodell für Wasser durchgeführt, das in der Molecular-Modeling-Software MacroModel, Version 6.0, implementiert ist. Die Moleküldynamik-Simulationen wurden bei 300 K für 100 ps berechnet. Die Zwischenstrukturen während der Simulation wurden im Abstand von 1 ps aufgezeichnet.

Intermolekulare, durch Dimethyltitanocen katalysierte Hydroaminierung von Alkinen**

Edgar Haak, Igor Bytschkov und Sven Doye*

Professor Ekkehard Winterfeldt gewidmet

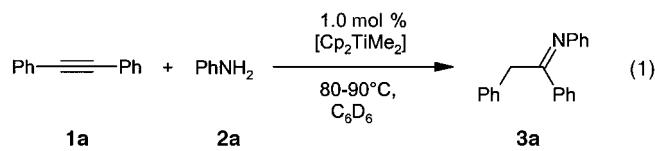
Die Synthese von Alkoholen, Ethern, Ketonen und Aldehyden durch säure- oder metallkatalysierte Addition von Wasser oder Alkoholen an Alkene und Alkine gehört zu den Standardreaktionen der Organischen Chemie. Viele region- und stereoselektive Varianten dieser Additionen stehen zur Verfügung. Demgegenüber hat die formal völlig analoge Addition von Ammoniak oder primären und sekundären Aminen an nicht aktivierte Alkene und Alkine trotz umfangreicher Forschungsarbeiten keine entsprechende Bedeutung.^[1] Diese als Hydroaminierung bezeichnete Reaktion bietet einen sehr interessanten Zugang zu primären, sekundären und tertiären Aminen, Iminen und Enaminen, da sie preisgünstige Alkene und Alkine in einer einzigen Reaktion ohne Nebenprodukte in die gewünschten höhersubstituierten Produkte überführt. Dabei stellt die intermolekulare Umsetzung von Aminen mit Alkenen und Alkinen die größte Herausforderung dar. Als Katalysatoren für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen wurden bisher Quecksilber- und Thalliumverbindungen,^[2] Komplexe des Zirkoniums,^[3] der Lanthanoide^[4] sowie des Urans und Thoriums^[5] verwendet. Diese Katalysatoren weisen jedoch gravierende Nachteile in bezug auf Anwendbarkeit, Preis, Handhabung

[*] Dr. S. Doye, Dipl.-Chem. E. Haak, Dipl.-Chem. I. Bytschkov
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1B, D-30167 Hannover
Fax: (+49) 511-762-30-11
E-mail: sven.doye@oci.uni-hannover.de

[**] Herrn Professor Winterfeldt danken wir sehr herzlich für seine großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Förderung dieser Arbeit und der Bayer AG für die Bereitstellung von Chemikalien.

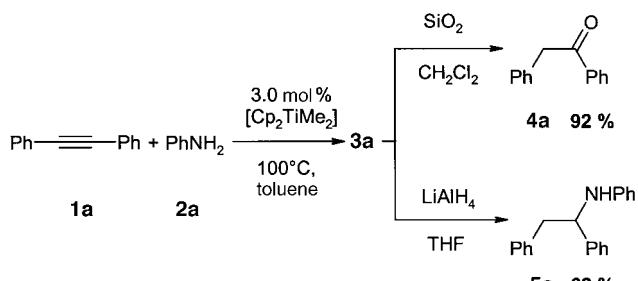
oder Toxizität auf. Hier berichten wir erstmals über ein preiswertes, einfach handhabbares und nicht-toxisches Katalysatorsystem, das die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen ermöglicht.

1992 berichteten Bergman et al., daß der Bisamidkomplex $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6-\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ die Hydroaminierung von Alkinen mit 2,6-Dimethylanilin katalysiert.^[3] Unsymmetrisch substituierte Alkine lieferten dabei vorzugsweise die Anti-Markownikow-Produkte.^[3b] Dieses Verfahren konnte jedoch nicht auf andere, sterisch weniger gehinderte Amine übertragen werden. Etwa zeitgleich zeigten Livinghouse et al., daß $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_3]$ die intramolekulare, cyclisierende Hydroaminierung von Aminoalkinen katalysiert;^[6] allerdings waren intermolekulare Hydroaminierungen nach diesem Verfahren nicht möglich. In beiden Fällen wurden Metallimidokomplexe als katalytisch aktive Spezies angenommen. Inspiriert durch diese interessanten Ergebnisse begannen wir, von $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6-\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ abgeleitete Verbindungen zu synthetisieren und auf ihre mögliche Eigenschaft als Hydroaminierungskatalysatoren hin zu untersuchen. Dabei stellten wir in ersten Experimenten fest, daß Bisamidkomplexe des Titans wie $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ ^[7] sehr gute Hydroaminierungskatalysatoren sind. Um jedoch einen generell einsetzbaren Katalysator zur Verfügung zu haben und die Isolierung der Titanbisamidkomplexe zu vermeiden, verwendeten wir für alle folgenden Experimente das bekannte und einfach zu synthetisierende Dimethyltitanocen, $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$, als Katalysator.^[8] $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ sollte in Gegenwart eines beliebigen Amins unter Methanabspaltung zu katalytisch aktiven Titanbisamid- oder Titanimidokomplexen reagieren und wäre somit eine geeignete generelle Katalysatorvorstufe. Tatsächlich katalysiert $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ die Hydroaminierung von Alkinen sehr effektiv: Diphenylacetylen **1a** reagiert mit Anilin **2a** in Gegenwart von 1.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ in C_6D_6 bei 80–90°C glatt zu *N*-(1,2-Diphenylethyliden)anilin **3a**, das $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen wurde [Gl. (1)].



In einem präparativen Ansatz konnte **3a** durch Kristallisation aus Methanol in 52% Ausbeute isoliert werden. Um die Anwendungsbreite der intermolekularen Hydroaminierung zu untersuchen und dabei Probleme mit der Isolierung der potentiell hydrolyseempfindlichen Imine auszuschließen, wurde in allen weiteren Versuchen von einer Isolierung der primär gebildeten Imine abgesehen. Statt dessen wurden die Imine mit SiO_2 zu den stabilen Ketonen hydrolysiert oder aber mit LiAlH_4 oder H_2 an Pd/C zu den ebenfalls stabilen Aminen reduziert und somit indirekt nachgewiesen. So konnte nach der Umsetzung von **1a** mit **2a** in Gegenwart von 3.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ 1,2-Diphenylethanon **4a** in 92% Ausbeute isoliert werden. Das Amin **5a** wurde durch Reduktion mit LiAlH_4 in 62% Ausbeute erhalten (Schema 1).

Nachdem nun zuverlässige Aufarbeitungsmethoden zur Verfügung standen, untersuchten wir die Anwendungsbreite der Reaktion. Dazu wurde **1a** in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$



Schema 1. Hydrolyse und Reduktion des Hydroaminierungsproduktes **3a** *in situ*.

mit diversen Aminen umgesetzt. Anschließend wurde hydrolytisch und teilweise auch reduktiv aufgearbeitet [Gl. (2), Tabelle 1].

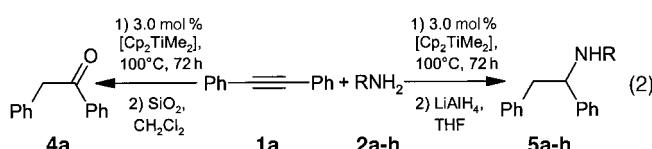


Tabelle 1. $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierte Hydroaminierung von Diphenylacetylen **1a** mit verschiedenen Aminen [Gl. (2)].

Amin	R	Ausb. an 4a	Ausb. an 5
2a	Ph	92 % 75 % ^[a,b]	5a 62 %
2b	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	89 %	5b 68 %
2c	p-C ₆ H ₄ F	93 %	5c 63 %
2d	C ₆ F ₅	23 % ^[b]	
2e	tBu	91 %	5e 86 % ^[c]
2f	Cy	65 %	5f 86 % ^[c]
2g	n-Hex	19 % ^[b]	
2h	Bn	5 % ^[b,d] 14 % ^[b,e]	5h 3 % ^[b,e]

[a] 0.5 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$. [b] Unvollständiger Umsatz. [c] Reduktion mit 1 bar H₂, 5 Mol-% Pd/C an Stelle von LiAlH₄. [d] 110 °C. [e] 130 °C.

Wie Tabelle 1 zeigt, können sowohl Aryl- als auch Alkylamine bei 100 °C in Toluol als Lösungsmittel unter Verwendung von 0.5–3.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ als Katalysator an **1a** gekuppelt werden. Sterisch gehinderte Arylamine wie 2,6-Dimethylanilin **2b** und sterisch weniger gehinderte wie Anilin **2a** werden mit ähnlichen Ausbeuten gekuppelt. Während das Kupplungsprodukt von *p*-Fluoranilin **2c** je nach Aufarbeitung in 93 % bzw. 63 % Ausbeute anfällt, führt die Umsetzung von Pentafluoranilin **2d** zu deutlich geringeren Ausbeuten. Bei den Alkylaminen beobachtet man einen drastischen Abfall der Ausbeute beim Einsatz sterisch wenig gehinderter *n*-Alkylamine. Während die Verwendung von *tert*-Butylamin **2e** und Cyclohexylamin **2f** noch mit 91 % bzw. 65 % Ausbeute zur Bildung von **4a** führt, fällt bei *n*-Hexylamin **2g** die Ausbeute auf 19 % ab. Besonders problematisch ist bislang die Umsetzung von Benzylamin **2h**: Bei 100 °C findet keine Umsetzung statt, erst bei Temperaturen von über 110 °C konnte eine Produktbildung beobachtet werden.

Neben **1a** haben wir weitere Alkine in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ mit **2a** umgesetzt. Die Ergebnisse der hydrolytischen Aufarbeitung der einfach verlaufenden Reaktionen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt [Gl. (3), Tabelle 2].

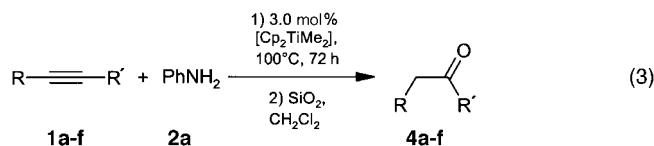


Tabelle 2. $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierte Hydroaminierung verschiedener Alkine mit Anilin **2a** [Gl. (3)].

Alkin	R	R'	Ausb. an 4
1a	Ph	Ph	4a 92 %
1b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4b 30 % ^[a-c]
1c	Ph	CH ₃	4c 99 % ^[d,e]
1d	Ph	C ₂ H ₅	4d 73 % ^[b,d]
1e	Ph	C ₃ H ₇	4e 35 % ^[b]
1f	C ₁₀ H ₂₁	H	4f (NMR-Nachweis)

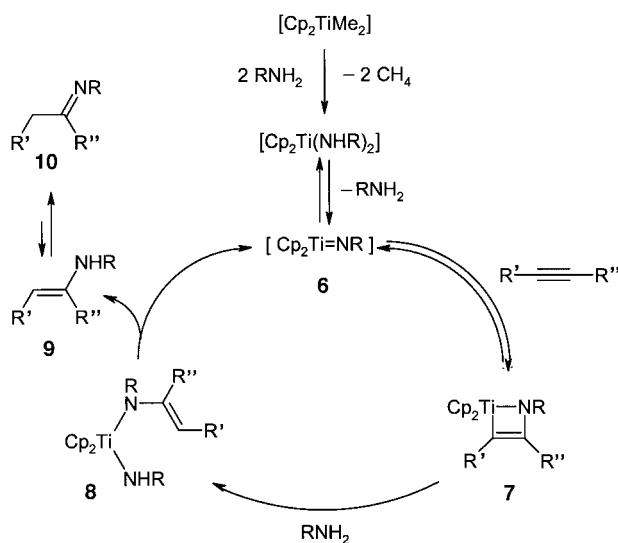
[a] Ausbeute bestimmt durch GC mit internem Standard. [b] Unvollständiger Umsatz. [c] Isolierung des korrespondierenden Amins nach Reduktion mit LiAlH₄ mit 27 % Ausbeute. [d] 40 h. [e] 1.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$.

Symmetrisch substituierte Bisaryl- und Bisalkylalkine wie **1a** und 3-Hexin **1b** liefern nach Hydrolyse die entsprechenden Ketone, wobei nach gleicher Reaktionszeit die Ausbeute im Fall des Bisarylalkins **1a** mit 92 % deutlich höher liegt als im Fall des Bisalkylalkins **1b** (30%). Besonders interessant ist die Regioselektivität der Aminaddition an unsymmetrisch substituierte Alkine. Das Alkylarylalkin 1-Phenylpropin **1c** reagiert unter Verwendung von 1.0 Mol-% Katalysator hochregioselektiv mit 99 % Ausbeute zu einem einzigen Produkt, dem Anti-Markownikow-Produkt 1-Phenylpropan-2-on **4c**. Auch 1-Phenylbutin **1d** und 1-Phenylpentin **1e** werden streng regioselektiv in die Anti-Markownikow-Produkte 1-Phenylbutan-2-on **4d** und 1-Phenylpentan-2-on **4e** überführt. Allerdings ist die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu **1c** deutlich herabgesetzt. Die Umsetzung von Alkinen mit terminaler Dreifachbindung ist ebenfalls möglich. In Vorversuchen mit 1-Dodecin **1f** konnten wir nach Hydrolyse mit SiO₂ im Reaktionsgemisch Dodecanal **4f**, dessen Isolierung bisher nicht möglich war, NMR-spektroskopisch nachweisen. Allerdings konnten Phenylacetylen **1g** und 1-Naphthylamin **2i** unter Verwendung von 3.0 Mol-% Katalysator erfolgreich gekuppelt werden. Nach anschließender Reduktion wurde das einer Anti-Markownikow-Addition entsprechende 1-N-(2-Phenylethyl)aminonaphthalin in 23 % Ausbeute isoliert. Das isomere 1-N-(1-Phenylethyl)aminonaphthalin konnte nicht nachgewiesen werden.

Der von uns in Anlehnung an mechanistische Studien zur Reaktivität von Zirconocenimidokomplexen^[3] angenommene, jedoch bisher nicht mit experimentellen Daten belegte Mechanismus der durch $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ katalysierten Hydroaminierung ist in Schema 2 gezeigt.

Wir gehen davon aus, daß sich aus $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ und dem Amin der katalytisch aktiven Titanimidokomplex **6** bildet, der dann mit vorhandenem Alkin eine [2+2]-Cycloaddition eingehen. Das resultierende Azatitanacyclobuten **7** wird anschließend irreversibel von weiterem Amin protoniert. Aus dem so erhaltenen Bisamid **8** wird unter Regenerierung von **6** thermisch das Enamin **9** abgespalten, das sich unter den Reaktionsbedingungen in das beobachtete Imin **10** umwandelt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Dimethyltitano-*cen* ein breit einsetzbarer, preisgünstiger und wenig toxischer



Schema 2. Postulierter Mechanismus der $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -katalysierten Hydroaminierung von Alkinen.

Katalysator für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen ist, mit dessen Hilfe primäre Aryl- und Alkylamine an symmetrisch und unsymmetrisch substituierte Alkine addiert werden können. Im Fall der unsymmetrisch substituierten Alkine bilden sich dabei hochregioselektiv die Anti-Markownikow-Produkte. Weiterführende Arbeiten zur Optimierung und zur Klärung der Frage, inwieweit die Reaktionsbedingungen des neu entwickelten Verfahrens mit funktionalen Gruppen kompatibel sind, werden zur Zeit in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.

Experimentelles

Alle Versuche wurden unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit unter Argon in mit Teflonhähnen verschließbaren Schlenk-Rohren durchgeführt. Die verwendeten Chemikalien wurden nach üblichen Vorschriften getrocknet und gereinigt und unter Argon aufbewahrt. $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ wurde gemäß Lit. [8] hergestellt. Die Identifizierung aller Produkte erfolgte durch einen Vergleich ($^1\text{H-NMR}$, MS, DC) mit authentischen Substanzen. PE: Petrolether (Sdp. 40–60 °C). EE: Essigsäureethylester.

Umsetzung von **1a** mit **2a**: 513 mg (2.88 mmol) **1a** und 224 mg (2.40 mmol) **2a** werden unter Argon in 2.0 mL Toluol gelöst. Man gibt 0.48 mL $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ -Lösung (0.15 mol L⁻¹ in Toluol, 0.072 mmol, 3.0 Mol-%) hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung im geschlossenen Schlenk-Rohr 72 h auf 100 °C.

a) Isolierung des Imins **3a**: Die dunkelbraune Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in möglichst wenig Methanol aufgenommen und filtriert. Aus dem hellgelben Filtrat kristallisieren bei -30°C 341 mg (1.26 mmol, 52 %) hellgelbe Kristalle von **3a** aus.

b) Isolierung des Ketons **4a**: Die Reaktionslösung wird mit 10 mL CH_2Cl_2 sowie 4.0 g Kieselgel versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE, 10:1). Man erhält 432 mg (2.20 mmol, 92 %) **4a**.

c) Isolierung des Amins **5a**: Die Reaktionslösung wird bei 0 °C vorsichtig in eine Suspension von 137 mg (3.61 mmol) LiAlH_4 in 10 mL THF gegeben. Anschließend wird die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlung auf 0 °C wird überschüssiges LiAlH_4 mit Eiswasser hydrolysiert und der dabei entstehende Niederschlag durch tropfenweise Zugabe von 2.0 M NaOH wieder aufgelöst. Anschließend wird die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer einge-

engt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE, 10:1) erhält man 406 mg (1.49 mmol, 62 %) **5a**.

Eingegangen am 8. Juni 1999 [Z 13532]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389–3391

Stichwörter: Alkine · Aminierungen · Metallocene · Synthesemethoden · Titan

[1] a) R. Taube in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, 1996, S. 507–520; b) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–703; c) T. E. Müller, M. Beller in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, 1998, S. 316–330; d) E. Haak, S. Doye, *Chem. Unserer Zeit* **1999**, *33*, 296–303.
 [2] a) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1977**, 195–198; b) J. Barluenga, F. Aznar, R. Liz, R. Rodes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2732–2737.
 [3] a) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708–1719; b) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753–2763.
 [4] Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770–3772.
 [5] A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773–3775.
 [6] a) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459–5460; b) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323–1324; c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485–11489; d) D. Fairfax, M. Stein, T. Livinghouse, M. Jensen, *Organometallics* **1997**, *16*, 1523–1525.
 [7] L. J. Baye, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1975**, *5*, 95–102.
 [8] N. A. Petasis in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 470–473.

Nickel(0)-katalysierte Dreikomponentenkupplungen von Dimethylzink, 1,3-Dienen und Carbonylverbindungen**

Masanari Kimura, Shintaro Matsuo, Kazufumi Shibata und Yoshinao Tamaru*

Seit der Entdeckung der [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition und der Nickel-katalysierten Oligomerisierung durch Wilke et al.^[1] gehören 1,3-Diene zu den nützlichsten Synthesebausteinen der organischen Chemie. Beträchtlich erweitert wurde ihr Anwendungspotential in neuerer Zeit durch Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierungen^[2] und 1,2-/1,4-Difunktionalisierungen (H, B;^[3] H, Si;^[4] H, Sn;^[5] B, B;^[6] B, Si;^[7] B, Sn;^[8] C, Si;^[9] Si, Si;^[10] Sn, Sn;^[11] etc.).^[12] In den meisten Fällen waren die Produkte dieser Reaktionen Allyl-Metallverbin-

[*] Prof. Dr. Y. Tamaru, Dr. M. Kimura, S. Matsuo, K. Shibata
Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521 (Japan)
Fax: (+81) 958-47-9008
E-mail: tamaru@net.nagasaki.u-ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt. Wir danken Y. Ohhama (NMR-Abteilung) für seine Unterstützung.