

---

**INSTITUT FÜR ORGANISCHE KATALYSEFORSCHUNG AN DER  
UNIVERSITÄT ROSTOCK (IFOK)                    PROF. DR. MATTHIAS BELLER**

---

Rostock, den 17.03.2000

**Statusbericht 2 des FORKAT-Teilprojekts B5:  
„Neue Katalysatoren für die C-N-Bindungsknüpfung“**

## **1. Einleitung**

Im Rahmen einer zunehmenden Globalisierung stehen industrielle Verfahren zur Produktion von chemischen Substanzen, auch Fein- und Spezialchemikalien, unter immer größerem Konkurrenzdruck. Da bei einer Reihe von Prozessen zur Feinchemikalienherstellung große Mengen an Nebenprodukten bzw. Abfällen anfallen (> 10 kg Abfall pro kg Produkt), besteht großes Interesse an alternativen Methoden zur ökologisch und ökonomisch verbesserten Synthese dieser Produkte.

Wir beschäftigen uns im Rahmen des FORKAT-Projektes in München und Rostock speziell mit der Verbesserung und Weiterentwicklung von C-N-Kupplungsreaktionen zur Herstellung aromatischer und aliphatischer Amine. Neue atomeffiziente Zugangswege zu Amininen sind bedeutsam, da z.B. Anilinderivate, Benzylamine, Phenethylamine sowie Amphetamine interessante Feinchemikalien darstellen und im Multi-to-Maßstab produziert werden. Weiterhin sind C-N-Kupplungsreaktionen von Interesse für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, da etwa 80% aller pharmazeutischen Wirkstoffe sowie 30% aller bekannten organischen Verbindungen Aminofunktionen als Strukturelement aufweisen.<sup>[1]</sup>

Um Aminsynthesen zu verbessern, untersuchen wir seit etwa drei Jahren zum einen übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen, zum anderen beschäftigen wir uns mit einfachen homogenen basenkatalysierte Methoden, die häufig Kostenvorteile gegenüber den erst genannten Methoden aufweisen.

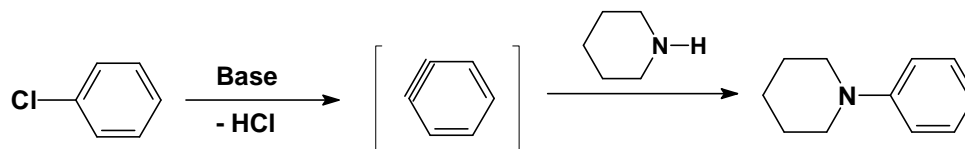
Basierend auf unseren Katalysearbeiten zur Olefinierung von Arylhalogeniden werden im vorliegenden FORKAT-Projekt in erster Linie basenkatalysierte und basenvermittelte C-N-Kupplungsreaktionen von Chloraromaten aber auch aromatischen Olefinen untersucht, bei denen es ein vergleichsweise großes Forschungsdefizit gibt. So arbeiten weltweit nur wenige Forschungsgruppen an der Untersuchung des Potentials von basenkatalysierten Reaktionen

von Olefinen und Chloraromaten mit Aminen zur Synthese von pharmazeutisch interessanten Produkten.

## 2. Erzielte Ergebnisse

Die Funktionalisierung von Halogenaromaten zur Darstellung von höherveredelter aromatischer Verbindungen ist ein aktuelles Forschungsgebiete im Bereich der Katalyse. Dabei kommen bei Übergangsmetallkatalysierten Varianten vor allem brom- und iodsubstituierte Aromaten zum Einsatz.<sup>[2]</sup> Die preiswerten und gut verfügbaren Chloraromaten waren zu Beginn unserer Arbeiten nur schlecht einsetzbar, weshalb ein Bedarf an neuen Verfahren bestand. Kürzlich wurden von amerikanischen Forschungsgruppen (Fu, Buchwald, Hartwig) jedoch neue verbesserte Katalysatorsysteme für die palladiumkatalysierte Aminierung und Suzuki-Reaktion von Chloraromaten beschrieben, so daß ein gewisse Neuausrichtung unserer Arbeiten notwendig wurde. Um die grundsätzlichen Probleme der metallkatalysierten Funktionalisierung von Arylchloriden zu umgehen wurden rein basenkatalysierte Reaktionen untersucht.

Chloraromaten können grundsätzlich in Arin-Intermediate überführt werden, welche interessante Synthesebausteine für die Funktionalisierung von Aromaten darstellen.<sup>[3]</sup> Um Arine jedoch für gezielte Synthesen zu nutzen, mußten praktikable Reaktionsbedingungen zur Erzeugung der Arin-Intermediate gefunden werden. Ausgangspunkt unserer Arbeiten war die Beobachtung, daß bei der palladiumkatalysierten Aminierung von 4-Chlorbenzotrifluorid in Toluol bei 135°C in Anwesenheit von Kalium-*tert*-butanola Arin-Intermediate gebildet werden.<sup>[4]</sup> Dieses Beobachtung wurde anhand einer Modellreaktion näher untersucht, um optimierte Bedingungen für eine präparativ nutzbare Übergangsmetallfreie Aminierung von Chloraromaten zu finden.



Gleichung 1. Reaktion von Piperidin und Chlorbenzol als Modellreaktion für die Übergangsmetallfreie Aminierung via Arin-Intermediate.

Als Modellsystem wurde die Reaktion des aliphatischen sekundären Amins Piperidin mit Chlorbenzol in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat untersucht (Gleichung 1). Bei dieser

Reaktion können Nebenreaktionen, wie Mehrfacharylierungen und Isomerenbildung durch unsymmetrische Arin-Intermediate ausgeschlossen können.

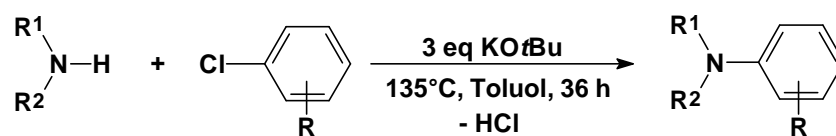
Zwei Äquivalente Piperidin reagieren mit Chlorbenzol in Anwesenheit von 3 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat in Toluol bei 135°C innerhalb von 36 h in 82% zu *N*-Phenylpiperidin. Ein Lösungsmittelvergleich ergab, daß *o*-Xylol mit 79% und DME mit 72% Ausbeute ebenfalls gute Lösungsmittel für die Umsetzung sind. Eine Steigerung der Ausbeute auf 86% gelingt beim Wechsel zum höhersiedenden Solvens Dioxan. In DMSO wird die Produktbildung auf 57% zurückgedrängt, da hier Nebenreaktionen des Lösungsmittels auftreten.<sup>[5]</sup>

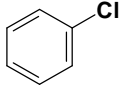
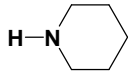
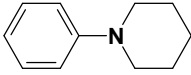
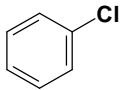
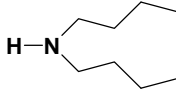
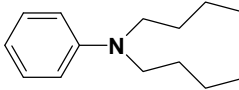
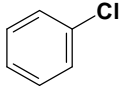
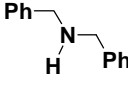
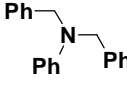
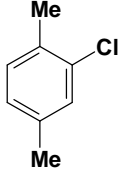
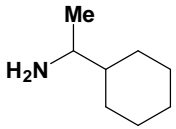
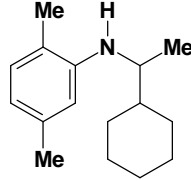
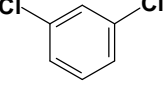
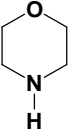
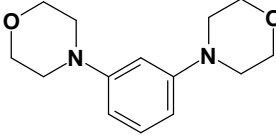
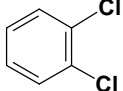
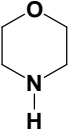
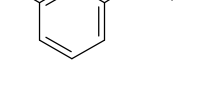
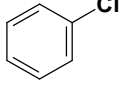
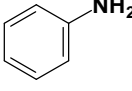

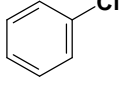
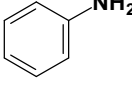

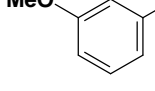
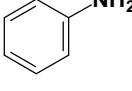
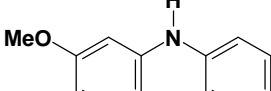
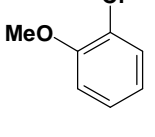
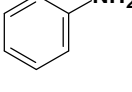
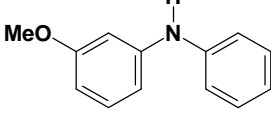
Temperaturabhängige Untersuchungen der Modellreaktion in Toluol zeigen, daß 135°C als Reaktionstemperatur für die Arin-Generierung benötigt wird. Unterhalb dieser Temperatur werden nur geringe Ausbeuten an Aminierungsprodukt beobachtet, während bei Reaktionstemperaturen bis zu 160°C keine wesentlichen Ausbeutesteigerungen mehr möglich sind. Ein Vergleich von verschiedenen Piperidin/Chlorbenzol-Verhältnissen zeigt, daß ein zweifacher Überschuß an Chlorbenzol in Toluol die besten Ergebnisse mit 92% Ausbeute an Zielprodukt (Tabelle 1, Nr.1) ermöglicht.

Im Rahmen der Modelluntersuchungen konnten somit geeignete Reaktionsbedingungen für eine **übergangsmetallfreie** Aminierung von Chloraromaten mit Kalium-*tert*-butanolat als Base gefunden werden. Die Bedingungen wurden im folgenden auf die Synthese ausgewählter Aniline angewendet (Tabelle 1). Die angegebenen Mengen an Chloraromaten werden generell in Toluol bei 135°C in 36h mit dem entsprechenden Amin in Anwesenheit *tert*-butanolat umgesetzt. Die Reaktionen von Chlorbenzol mit Dibutylamin (Nr. 2) und Dibenzylamin (Nr. 3) liefern die jeweiligen C-N-Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten von 78% bzw. 84%. Besonders die Umsetzung mit Dibenzylamin ist interessant, da nach der Aminierungsreaktion eine einfache Hydrolyse des Produkts zur Abspaltung der Benzylgruppen führt und das primäre Amin freisetzt. Auf diese Weise sind auch primäre Aniline aus den entsprechenden Chloraromaten darstellbar.

Aus der Halogenvorstufe, 2,5-Dimethylchlorbenzol, läßt sich ein symmetrisches Arin darstellen, welches mit dem chiralen, primären Amin *R*-Cyclohexylethylamin zu einem *N*-arylierten, ebenfalls chiralen Amin in 59% isolierter Ausbeute reagiert (Nr. 4). Trotz der **a**-Position zum Stickstoffatom laut gaschromatographischer Analyse erhalten. Die im Vergleich mit den anderen Reaktionen geringere Ausbeute läßt sich auf den sterischen Anspruch desamins zu-

Tabelle 1. Beispiele für übergangsmetallfreie Aminierungen via Arin-Intermediate.



Nr.	Aromat [eq]	Amin [eq]	KOtBu [eq]	Produkt	Ausbeute [%]
1	 2.0		3		92 <sup>a</sup> (85) <sup>b</sup>
2	 2.0		3		78 <sup>a</sup> (72) <sup>b</sup>
3	 2.0		3		84 <sup>a</sup> (76) <sup>b</sup>
4	 2.0		3		65 <sup>a</sup> (59) <sup>b</sup>
5	 2.0		4		87 <sup>a</sup> (78) <sup>b</sup>
6	 2.0		4		79 <sup>a</sup> (70) <sup>b</sup>
7	 2.0		3		87 <sup>a</sup> (81) <sup>b</sup>
8	 3.0		3		89 <sup>a</sup> (78) <sup>b</sup>
9	 2.0		3		82 <sup>a</sup> (77) <sup>b</sup>
10	 2.0		3		79 <sup>a</sup> (70) <sup>b</sup>

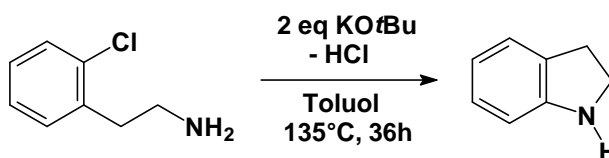
a) GC-Ausbeute und b) isolierte Ausbeute.

rückführen, da primäre Amine im Normalfall keine veränderte Reaktivitäten bei der metallfreien Aminierung aufweisen.

Mit Dihalogenaromaten ist auch die Herstellung von doppelt aminierten Produkten (Nr. 5, 6) möglich. In Gegenwart von 4 Äquivalenten Morpholin und 4 Äquivalenten Kalium-*tert*-butanolat bildet sich das zweifache *meta*-substituierte Aminierungsprodukt in 78% Ausbeute. Bei Einsatz des isomeren *ortho*-substituierten Dihalogenaromaten 1,2-Dichlorbenzol kann das identische, *meta*-substituierte Produkt in 79% Ausbeute erhalten werden. Neben aliphatischen Aminen reagieren auch aromatische Amine erfolgreich. Je nach vorhandener Menge Arin-Intermediat (zwei oder drei Äquivalente) kann entweder Diphenylamin in 81% bzw. Triphenylamin in 78% Ausbeute selektiv erhalten werden (Nr. 7, 8).

Während das tertiäre Amin ohne Spuren von sekundärem Amin entsteht, gelingt dies umgekehrt nicht. 6% des Triphenylamins fallen bei der Darstellung von Diphenylamin an. Im Gegensatz dazu bilden sich bei der Reaktion von Anilin mit 3-Chloranisol bzw. mit 2-Chloranisol monoarylierte Aniline ohne Auftreten von mehrfacharylierten Produkten (Nr. 9, 10). In beiden Fällen wird *N*-(3-Methoxyphenyl)anilin in guten Ausbeuten von 82% bzw. 79% erhalten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Untersuchungen von *Biehl et al.*, die auch einen *meta*-dirigierenden Einfluß der Methoxygruppe in Halogenveratrolen bei Aminierungen von Arinen beobachteten.<sup>[6]</sup>

Selbst intramolekulare Aminierungen zum Aufbau von Heterocyclen können genutzt werden, wie bereits in der Literatur beschrieben wurde.<sup>[7]</sup> Sonst schwer zugängliche 2,3-Dihydroindolsysteme lassen sich so z.B. aus 2-(2-Chlorphenylethyl)amin mit stöchiometrischen Mengen an Base unter Reaktionsbedingungen der intermolekularen Aminierung in 98% Ausbeute darstellen (Gleichung 3).

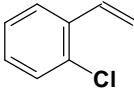
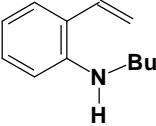
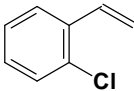
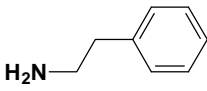
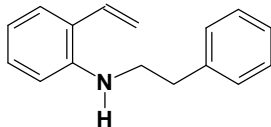
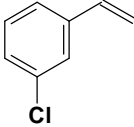
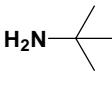
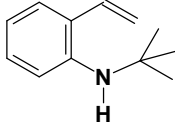
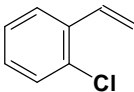
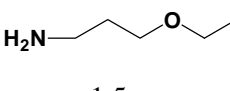
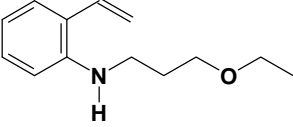
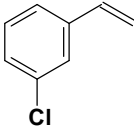
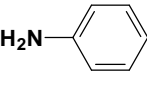
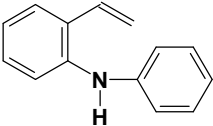
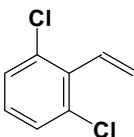
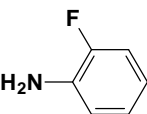
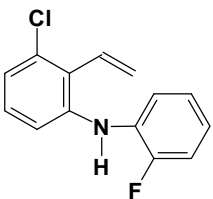
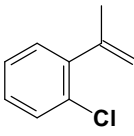
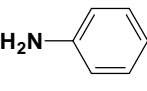
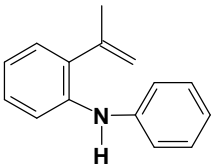


Gleichung 3. Intramolekulare Aminierung von 2-(2-Chlorphenylethyl)amin zum 2,3-Dihydroindol.

Darüber hinaus können verschiedene Halogenstyrole mit aliphatischen sowie aromatischen Aminen zu interessanten, teilweise kernsubstituierten Aminostyrolen koppeln (Tabelle 2). Dabei steht die vorhandene Doppelbindung für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung. Während Aminierungen mit aliphatischen Aminen unter den gleichen Reaktionsbedingungen

wie bereits erwähnt gelingen, erhält man in diesem Fall mit aromatischen Aminen selektiv die entsprechenden Hydroaminierungsprodukte in sehr guten Ausbeuten. Neben *n*-Butylamin (Tabelle 2, Nr. 1) können auch 2-Phenylethylamin (Nr. 2), das sterisch sehr anspruchsvolle *tert*-Butylamin (Nr. 3) und 3-Ethoxypropylamin (Nr. 4) 2-Chlorstyrol selektiv *ortho*-substituieren. Überraschenderweise wird das *ortho*-Produkt hochselektiv gebildet, da die Ethenylengruppe das angreifende Nukleophil am Arin-Intermediat in *ortho*-Position dirigiert. Die isolierten Ausbeuten liegen jedoch nur bei 48-59%.

Tabelle 2 Metallfreie Aminierungen von Chlorstyrolen.

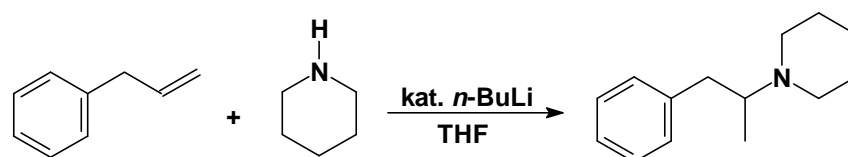
Nr.	Aromat [eq]	Amin [eq]	KOtBu [eq]	Produkt	Ausbeute [%]
1		$\text{H}_2\text{N-Bu}$ 1.5	3		61 <sup>a</sup> (56) <sup>b</sup>
2		 1.5	3		67 <sup>a</sup> (59) <sup>b</sup>
3		 1.5	3		61 <sup>a</sup> (54) <sup>b</sup>
4		 1.5	3		68 <sup>a</sup> (59) <sup>b</sup>
5		 1.5	2		59 <sup>a</sup> (53) <sup>b</sup>
6		 1.5	2		51 <sup>a</sup> (45) <sup>b</sup>
7		 1.5	2		49 <sup>a</sup> (41) <sup>b</sup>

a) GC- und b) isol. Ausbeuten.

Für die Umsetzung mit aromatischen Aminen müssen zunächst die entsprechenden Arin-Intermediate in Toluol bei 140°C innerhalb von 2h hergestellt werden, bevor die Zugabe des aromatischen Amins erfolgt.

Die einfachste dargestellte Verbindung ist 2-Anilinostyrol, das aus 3-Chlorstyrol und Anilin in 53% Ausbeute erhalten wird (Nr. 5). 2,6-Dichlorstyrol kann mit 2-Fluoranilin (Nr. 6) in 51% Ausbeute und 2-Chlor-methylstyrol mit Anilin (Nr. 7) in 49 % selektiv zu den Aminierungsprodukten umgesetzt werden.

Im Bereich der homogenen **basenkatalysierten** Hydroaminierungen<sup>[8]</sup> wurde darüber hinaus die Weiterentwicklung der Methode im Bereich araliphatischer Olefine verfolgt. Bei ersten Umsetzungen von Allylbenzol mit Aminen wie Piperidin, Morpholin und Anilin in Anwesenheit von katalytischen Mengen an Base (*n*-BuLi in THF) konnten Hydroaminierungsprodukte erstmals beobachtet werden. Hier erhält man nicht die linearen Additionsprodukte, sondern die entsprechenden Amphetaminderivate. Diese Substanzklasse ist auf Grund ihres entzündungshemmenden Wirkungspotentials und ihres Effekts auf das zentrale Nervensystem besonders interessant.<sup>[9]</sup>



Gleichung 4. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Allylbenzol mit Piperidin.

Die Bildung des Amphetamins erfolgt durch eine baseninduzierte Isomerisierung des Allylbenzols zum **b**-Methylstyrol, welches anschließend Piperidin addiert und das entsprechende Amphetamin bildet. Ein zweifacher Überschuss an Allylbenzol reagiert mit Piperidin in THF bei -78°C (Erwärmung auf RT) in Anwesenheit von 20 mol% *n*-BuLi beispielsweise selektiv zu dem *N*-alkylierten 2-Amino-1-phenylpropan-Derivat in 91 % Ausbeute (Gleichung 4)! Derzeit untersuchen wir weitere Aminierungen zu Amphetaminen sowie enantioselektive Varianten dieser Reaktion. Über erste Ergebnisse in diesem Bereich -Statusseminar berichtet werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß wir eine einfache Methode entwickelt haben, um aus kostengünstigen Chloraromaten Arin-Intermediate mit Kalium-*tert*-butanolat zu generieren. Diese Arinintermediate lassen sich häufig selektiv mit Aminen in guten Ausbeuten zu industriell interessanten aromatischen Aminen umsetzen.

Darüber hinaus konnte eine Erweiterung der basenkatalysierten Hydroaminierung auf das aliphatische Olefin Allylbenzol in Gegenwart von katalytischen Mengen *n*-BuLi realisiert werden. Diese Reaktion erlaubt einen einfachen Zugang zu Amphetamin-Derivaten. Damit haben wir gezeigt, daß auch metallfreie interessante C-N-Kupplungsreaktionen möglich sind.

### 3. Literatur

- [1] G. Seitz, *Pharmazie in unserer Zeit* **1976**, 5, 177; *Römpp Chemie Lexikon* (Eds. J. Falbe, M. Regnitz), **1995**, Thieme Verlag, Stuttgart.
- [2] K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, **1994**, VCH, Weinheim.
- [3] a) H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, 62, 81; b) A. J. Zoltewicz, *Top. Curr. Chem.* **1975**, 59, 33; c) O. M. Nefedov, A. I. Dýachenko, A. K. Prokofév, *Russ. Chem. Rev.* **1977**, 46, 941; d) C. Grundmann, in *Houben-Weyl*, Vol 5/2b, **1981**, 613; e) S. V. Kessar, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, **1991**, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, UK, 483; f) H. Hart, in *The chemistry of the triple-bonded functional groups*, Vol. 2, **1994**, Ed.: S. Patai, Wiley, Chichester, UK, 1017.
- [4] a) M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2073; b) T. H. Riermeier, A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **1997**, 4, 301; c) T. H. Riermeier, *Dissertation* **1998**, TU München.
- [5] a) R. B. Bates, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4374; b) R. H. Hales, J. S. Bradshaw, D. R. Pratt, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 314; c) J. S. Bradshaw, R. H. Hales, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 318.
- [6] H. Y. Xin, E. R. Biehl, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4397.
- [7] J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.
- [8] a) M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6359; b) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3571.
- [9] a) S. W. Pelletier, *Chemistry of Alkaloids* **1970**; b) B. Testa, B. Salvesen, *J. Pharm. Sci.* **1980**, 69, 497; c) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1996**.



**FORKAT-Teilprojekt B5:**  
**„Neue Katalysatoren für die C-N-Bindungsknüpfung“**

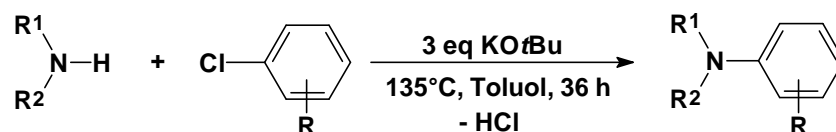
Prof. M. Beller Institut für Organische Katalysforschung an der Universität Rostock (IfOK)

**1. Zielsetzungen**

- ⇒ Darstellung von industriell interessanten Aminen (Feinchemikalienbereich)
- ⇒ Aktivierung von C-Cl-Bindungen an Aromaten unter milden Bedingungen mit anschließender C-N-Funktionalisierung
- ⇒ Basenkatalysierte Hydroaminierung von aliphatischen Olefinen

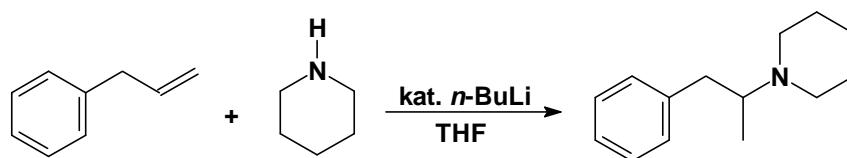
**2. Ergebnisse**

- a) Anin-Intermediate aus Chloraromaten als synthetisch nutzbare Bausteine bei der C-N-Kupplung



- ⇒ Reaktionsbedingungen (3 eq KOtBu, Toluol, 135°C) ermöglichen selektive Anilindarstellungen
- ⇒ auch komplexe Aniline mit Substituenten für weitere Funktionalisierungen darstellbar

- b) Basenkatalysierte Hydroaminierung zur Darstellung von Amphetamin-Derivaten



- ⇒ Ausbeuten bis zu 90% möglich
- ⇒ Eintopfsynthese: Domino-Reaktion aus basenkatalysierter Isomerisierung und nachfolgender basenkatalysierter Hydroaminierung