

Rostock, den 27. März 1999

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

1. Einleitung und Stand der Technik

Im Bereich der chemischen Produktion von Feinchemikalien stehen Deutschland und andere westliche Industrienationen in starker Konkurrenz zu sich industriell neuentwickelnden Schwellenländern. Dort werden bekannte Produktionsverfahren, bei denen große Mengen an unerwünschten Nebenprodukten und Abfällen anfallen, unter „günstigeren“ Rahmenbedingungen betrieben. Dadurch kam es bereits zu Schließungen von Produktionsstandorten in Europa.

Zur Sicherung des Feinchemikalienmarktes in Europa ist die Entwicklung neuartiger Verfahren notwendig, die vor allem ökologische und ökonomische Vorteile bieten. Katalysatoren nehmen dabei durch Erschließen neuer Reaktionswege oder Realisierung verbesserter Selektivitäten (Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten) eine Schlüsselrolle für die Darstellung komplexer Synthesebausteine, aber auch strukturell einfacherer, technisch wichtiger Feinchemikalien ein.

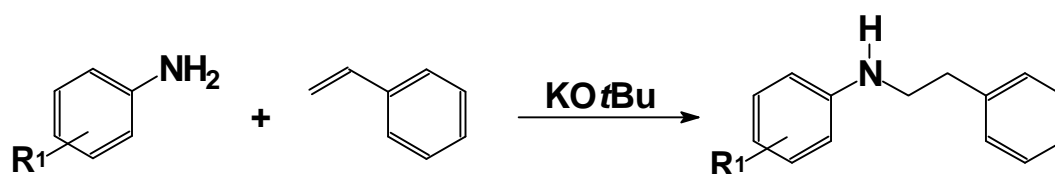
Neben der Entwicklung übergangsmetallkatalysierter Verfahren, die einen Schwerpunkt unseres letzten Forkat-Projektes darstellten, sind auch einfache basenkatalysierte Syntheseverfahren für Feinchemikalien interessant. In der bekannten chemischen Literatur ist dieses Gebiet noch weitgehend unbekannt. So gibt es beispielsweise keine generelle Methode, um mit Hilfe von basenkatalysierten Reaktionen C-N-Bindungen zu knüpfen, obwohl die resultierenden Produkte (Amine) von außerordentlichem Interesse als Bulkchemikalien (weltweit > 1 Mio. to einfacher Methyl-, Ethyl-, Butylamine, etc.) sowie Wirkstoffvorprodukte (ca. 80% aller Wirkstoffe weisen Aminogruppen als pharmakophore Gruppen auf) sind.

Primäres Ziel unseres FORKAT-Forschungsprojektes ist vor diesem Hintergrund die Weiterentwicklung homogener basenkatalysierter C-N-Kupplungen von Olefinen, zunächst Styrolen, bis zur technischen Reife zur Herstellung von pharmazeutisch interessanten Aminen und Arylethern. Darüberhinaus sollen die basenkatalysierten Verfahren auch bei der Synthese von aromatischen LED-Precursoren (Kooperation mit Prof. O. Nuyken, TU München) eingesetzt werden.

2. Erste Ergebnisse und Perspektiven

Die Hydroaminierung von Olefinen zu Aminen ist die hinsichtlich Atomökonomie effizienteste und synthetisch eleganteste Methode zur Herstellung von Aminen.^[1] Von besonderem Interesse sind Hydroaminierungen von Styrolen zu 2-(Arylethyl)aminen, da diese Substanzklasse von großer Bedeutung als Pharmaleitstruktur für Psychodysleptika, starke Analgetika, Analeptika, Antihistaminika und Anorektika ist.^[2] Zu den zahlreichen Pharmaprodukten, die eine $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ -Struktureinheit aufweisen, gehören beispielsweise Fentanyl, Fenfluramin, Dimetindin und Doxapram. Trotz der grundsätzlichen Vorteile von Hydroaminierungen – wie Preis, Verfügbarkeit der Edukte und Vermeidung von Abfallstoffen – sind nur wenige basenkatalysierten^[3] und in jüngerer Zeit metallkatalysierte Aminierungen^[4] von aromatischen Olefinen bekannt geworden. Wir haben daher untersucht, inwieweit bis dato nicht eingesetzte Basen die Hydroaminierung von Styrol und funktionalisierte Styrolen katalysieren. Darüber hinaus galt unser Interesse der Anwendung von Hydroaminierungen als Teil von neuen Dominoprozessen.^[5]

Zunächst waren wir an der Umsetzung von substituierten Anilinen mit Styrol zu *N*-(2-Phenethyl)anilinen interessiert (Schema 1), da die Produkte vergleichsweise einfach zu interessanten Heterocyclen weiterreagieren können.^[6] Auch sind *N*-(2-Phenethyl)aniline als Pharmaka – z.B. Tromaril, das entzündungshemmende Wirkung aufweist – von aktueller Bedeutung. Basenkatalysierte Umsetzungen von Anilin und Styrol wurden lediglich von *Wegler und Pieper*^[3a] sowie von *Schlott et al.*^[3c] untersucht. Während unter den „typischen“ Reaktionsbedingungen (5-10 Mol-% *n*BuLi oder Lithiumamid; THF, Rückfluß) basenkatalysierter Hydroaminierungen von Styrol mit aliphatischen Aminen keinerlei Reaktionen auftreten, erhält man in Gegenwart von 5-15 Mol-% Natrium bei 180-185°C einen Umsatz an Anilin von 70%. Mit **b**-Methylstyrol bildet sich das Hydroaminierungsprodukt nur mit 10% Ausbeute.



Schema 1. Basenkatalysierte Hydroaminierung von Styrol mit substituierten Anilinen.

Als Modellsystem für den Einsatz alternativer Basenkatalysatoren untersuchten wir die Umsetzung von Styrol mit Anilin genauer (Tabelle 1). Dabei wurde eine 1:1-Mischung der Ausgangsverbindungen in einem Ace-Druckrohr in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in Gegenwart von 10 Mol.-% eines Basenkatalysators bei 120°C zur Reaktion gebracht. Nach einigen Stunden kühlte man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ab und brach sie durch die Zugabe von Wasser ab.

Tabelle 1. Variation des Basenkatalysators bei der Reaktion von Styrol mit Anilin. ^[a]

Nr.	Base	Kat. [Mol.-%]	T [°C]	Amin:Olefin	Ausb. ^[b] [%]
1	<i>n</i> BuLi	10	100	1:1	-
2	<i>n</i> BuLi/K ₂ CO ₃	10/10	120	1:1	69
3	KO <i>t</i> Bu	10	120	1:1	85
4	LiO <i>t</i> Bu	10	100	1:1	-
5	NaO <i>t</i> Bu	10	100	1:1	-
6	K ₂ CO ₃	10	100	1:1	-
7	KO <i>t</i> Bu	10	120	5:1	99
8	KO <i>t</i> Bu	5	120	2:1	96

[a] Alle Reaktionen wurden in Ace-Druckrohren durchgeführt; Lösungsmittel THF; Reaktionszeit 20h. [b] Ermittelt durch GC-Analyse mit Hexadecan als internen Standard.

In Übereinstimmung mit Literaturergebnissen ^[3c] tritt in Gegenwart von 5-10 Mol.-% *n*BuLi oder Lithiumamid in THF unter Rückfluß keine Umsetzung der Edukte ein. Selbst die Durchführung der Reaktion bei 120°C Reaktionstemperatur unter Druck führte zu keiner Produktbildung (Tabelle 1, Nr. 1). Es ist anzunehmen, daß die im Vergleich zu aliphatischen Amiden geringere Nucleophilie der Lithiumanilide für einen Angriff auf die Doppelbindung

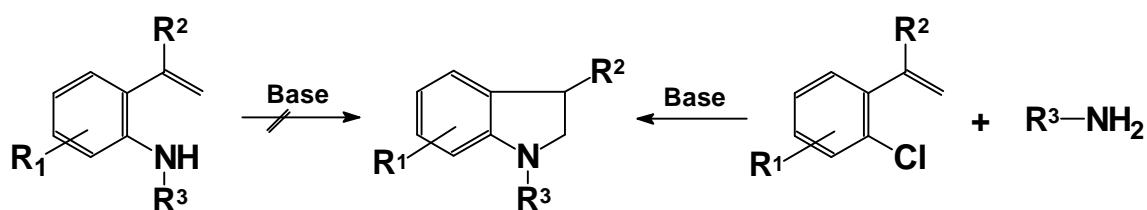
des Styrols nicht mehr ausreicht. Wir verfolgten daher das Konzept, in situ ionischere und damit reaktivere Kaliumanilide herzustellen, um die Reaktivität des Amids zu erhöhen. Da der direkte Einsatz von Kaliumaniliden wegen der Empfindlichkeit der Substanzen wenig praktikabel ist, untersuchten wir, inwieweit durch Zusatz von Kaliumsalzen zur oben beschriebenen Reaktionsmischung eine Aminierung erzielt werden kann. In der Tat reagieren Styrol und Anilin in Gegenwart von 10 Mol.-% *n*BuLi und 10 Mol.-% Kaliumcarbonat regioselektiv zu *N*-(2-Phenethyl)anilin in 69% Ausbeute. Wir erklären diesen Befund mit einer im Spurenbereich stattfindenden Ummetallierung der Lithiumaniliden zu den reaktiveren Kaliumaniliden, wobei die Bildung gemischter Lithium-Kalium-Anilide wahrscheinlich ist.^[7] In einem nachfolgenden Screening von Basenkatalysatoren zeigte sich überraschenderweise, daß insbesondere Kalium-*tert*-butylalkoholat als Katalysator für die Hydroaminierung von Styrol mit Anilin geeignet ist (Tabelle 1). So erhält man mit 10 Mol.-% KO^tBu in THF bei 120°C regioselektiv (>99.9%) das entsprechende *N*-(2-Phenethyl)anilin in 85 % Ausbeute neben Spuren des doppeltalkylierten Anilins. Verwendet man Anilin im Überschuß (2-5 Äquivalente bezogen auf Styrol), so wird *N*-(2-Phenethyl)anilin in 96-99% Ausbeute und mit > 99% Selektivität gebildet. Die Katalysatormenge kann ohne Einbuße der Produktausbeute auf 5 Mol.-% verringert werden. Ein besonderer Vorteil des neuen Verfahrens im Vergleich zu den klassischen nucleophilen Substitutionen von Phenethylhalogeniden mit primären Aminen ist die ausgezeichnete Chemoselektivität mit der das sekundäre Aminprodukt erhalten wird. So ist mit 5 Äquivalenten Anilin (bezogen auf Styrol) kein tertiäres Aminierungsprodukt selbst im Spurenbereich nachweisbar.

Um die praktische Handhabung von Kalium-*tert*-butylalkoholat als Hydroaminierungskatalysator zu untersuchen, wurde die Umsetzung von Anilin mit Styrol auch im 50g-Maßstab drucklos in einem Glaskolben ohne weitere Optimierung in Toluol als Lösungsmittel unter Rückfluß bei 24h Reaktionszeit durchgeführt.

Die Anwendungsbreite des neuen Basenkatalysators für Hydroaminierungen zeigte sich bei der erfolgreichen Reaktion von verschiedenen ring- und doppelbindungsfunktionalisierten Styrolen mit substituierten Anilinen.

Anilin und substituierte Aniline mit elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Substituenten, selbst in der kritischen *ortho*-Position reagieren in guten Ausbeuten (75-85%) zu den gewünschten Produkten. Interessanterweise gelingt auch die Hydroaminierung von **a**-Methylstyrol und **b**-*trans*-Methylstyrol, obwohl die Ausbeuten (34 bzw. 50 %) hier noch nicht optimal sind.

Neben der intermolekularen basenkatalysierten Hydroaminierung von Olefinen verfolgten wir die Entwicklung von intramolekularen Varianten der Methode. Wie in Schema 2 gezeigt, wird so ein neuer Zugang zur Substanzklasse der 2,3-Dihydroindole (Indoline) ermöglicht. Die Teilstruktur des Indols und des Indolins findet sich in zahlreichen Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Substanzen wie Bufotenin oder Lysegid.^[2] Einfache und praktikable Syntheserouten zu derartigen Substanzen sind daher von allgemeinem Interesse.^[8] Erste Versuche zur Realisierung unseres Konzepts am Beispiel der Cyclisierung von 2-Isopropenylanilin in Gegenwart verschiedener Basen verliefen jedoch enttäuschend, so daß wir einen alternativen Weg verfolgten: Bei Einsatz von 2-Halogenstyrolen sollte nach Hydroaminierung der Doppelbindung durch nucleophile Substitution der geeignet platzierten Abgangsgruppe am Aren oder durch palladiumkatalysierte C-N-Bindungsbildung^[9] ein Ringschluß möglich sein. In der Tat führt die Cyclisierung von 2-Chlorstyrol mit Anilin (1.5 eq) in Gegenwart von 3 Äquivalenten Kalium-*tert*-butylalkoholat in Toluol bei 135°C im Druckrohr zum *N*-Phenyl-2,3-dihydroindol in 53 % Ausbeute!

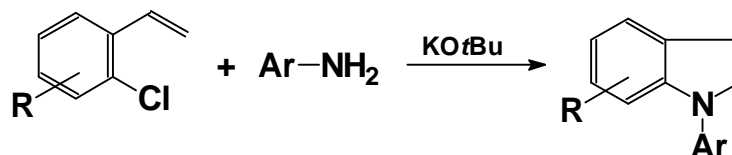


Schema 2. Basenkatalysierte und basenvermittelte Cyclisierungen zu 2,3-Dihydroindolen. $R_2 = \text{H}, \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}, \text{Aryl}$.

Unter diesen nicht optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich eine Reihe von substituierten Anilinen umsetzen (Tabelle 2). Elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten am Anilin werden ohne Veränderung der Ausbeute toleriert. Strukturvarianten sind auch am Styrol möglich, so erhält man *N*-(4-Fluorphenyl)-4-chlor-2,3-dihydroindol durch die Umsetzung von kommerziell erhältlichem 2,6-Dichlorstyrol mit 4-Fluoranilin in 50% Ausbeute. Um Nebenreaktionen des Chlorsubstituenten unter den Reaktionsbedingungen zu minimieren, wurde bei dieser Reaktion die Menge des Amins auf 1.2 Äquivalente (bezogen auf 2,6-Dichlorstyrol) und die der Base auf 1.5 Äquivalente (bezogen auf 2,6-Dichlorstyrol) verringert. Bei allen Dominoreaktionen werden bis zu 10 % des entsprechenden dehydrierten Reaktionsproduktes (*N*-Arylindol) als Nebenprodukt eindeutig identifiziert. Der für diese Dehydrierung notwendigen Wasserstoffakzeptor scheint das

eingesetzte Styrol zu sein. Durch In-situ-Dehydrierung der Indoline mit einem geeigneten Oxidationsmittel^[10] sind die entsprechenden Indole in > 50% Gesamtausbeute zugänglich.^[11]

Tabelle 2. Domino-Hydroaminierungs-Arin-Cyclisierungs-Reaktion zu *N*-Arylindolinen.



Nr.	R	Ar	Ausb. [%]	Produkt
1	H	C ₆ H ₅	53	9
2	H	4-FC ₆ H ₄	54	10
3	H	2-MeOC ₆ H ₄	58	11
4	6-Cl	4-FC ₆ H ₄	50	12

Hinsichtlich des Mechanismus verläuft die neue Dominoreaktion über eine basenkatalysierte Hydroaminierung und eine anschließende intramolekulare Arinreaktion. Anhand des Vergleichs der Reaktionen von 2- und 3-Chlorstyrol mit Anilin konnte gezeigt werden, daß die Cyclisierung tatsächlich über ein Arinintermediat verläuft. Beide Chlorstyrole bilden das gleiche Arinintermediat, so daß man unabhängig von der Stellung des Halogensubstituenten *N*-Phenyl-2,3-dihydroindol in Ausbeuten zwischen 50 und 55% erhält.

Ein Vergleich der neuen Domino-Hydroaminierungs-Arin-Cyclisierungs-Reaktion mit bekannten Cyclisierungen von 2-(2-Chlorphenyl)ethylaminen^[11] macht die Überlegenheit der neuen Methode deutlich. Die erzielten Ausbeuten der Indolinprodukte sind den beschriebenen Werten etwa um den Faktor 3 überlegen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß KO^tBu-katalysierte Hydroaminierungen von aromatischen Olefinen mit Anilinen pharmakologisch interessante *N*-(2-Arylethyl)aniline zu 100% atomökonomisch und besonders praktikabel in guten bis exzellenten Ausbeuten zugänglich machen. Die ausgezeichneten Chemo- und Regioselektivitäten sind ein wichtiger Vorteil gegenüber klassischen Synthesen von *N*-substituierten Anilinen. Durch Verwendung von 2- oder 3-substituierten Halogenstyrolen als Edukten gelingt die Synthese von *N*-substituierten Indolinen durch eine neuartige Domino-Reaktion. Jüngste Versuche ergaben, daß diese Reaktion nicht auf Aniline beschränkt ist, sondern auch aliphatische Amine analoge Reaktionen eingehen.^[12]

Die im Rahmen der Indolinsynthesen gefundenen milden Bedingungen, die eine Aktivierung von C-Cl-Bindungen an Aromaten erlauben, sollen in der Folgephase des FORKAT-Projektes ausgebaut werden, um unser Ziel einer allgemeinen, industriell durchführbaren Aminierung und Alkoxylierung von Chloraromaten zu realisieren. Die hier vorliegenden Arbeiten sind ein Schritt in diese Richtung.

3. Literatur

- [1] Übersichtsartikel: a) T. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; b) J.-J. Brunet, D. Neubecker, F. Niedercorn, *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 235; c) D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1; d) D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.* **1986**, *26*, 349.
- [2] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1996**.
- [3] R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 1; b) N. Imai, T. Narita, T. Tsuruta, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *38*, 3517; c) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4243; d) T. Narita, T. Yamaguchi, T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3825; e) T. Narita, N. Imai, T. Tsuruta, *ibid.* **1973**, *46*, 1242; f) T. Fujita, K. Suga, S. Watanabe, *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 531.
- [4] a) B. Åkermark, J.E. Bäckvall, L. S. Hegedus, K. Zetterberg, *J. Org. Chem.* **1974**, *72*, 127; b) L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2444; c) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *ibid.* **1988**, *110*, 6738; d) M. Deeba, M. E. Ford, T. A. Johnson, D. W. in Blackburn, *Catalysis of Org. Reactions*, Marcel Dekker, New York, **1990**, 241; e) D. Selent, D. Scharfenberg-Pfeiffer, G. Reck, R. Taube, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 417; f) M. R. Gagné, L. Brad, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1992**, *11*, 2003; g) A. L. Seligson, W. C. Trogler, *ibid.* **1993**, *12*, 744; h) Y. Li, T. J. Marks, *ibid.* **1996**, *15*, 3770; i) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584.
- [5] Für ausgewählte Reviews über Dominoreaktionen siehe: L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [6] a) D. Lesieur, S. Yous, P. Depreux, J. Andrieux, G. Adam, D. H. Caignard, B. Guardiola, EP 527687 A2, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 254750e]; b) Z. Budai, P. Benko, L. Pallos, HU 155783 [*Chem. Abstr.* **1969**, *71*, 21854n]; c) J. G. Berger, W. K.

- Chang, J. A. Kozlowski, G. Zhou (Schering Corp., USA), US 5530125 A, **1992** [*Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 134315m].
- [7] a) L. Lochmann, J. Trekoval, *J. Organomet. Chem.* **1979**, *179*, 123; b) P. G. Williard, G. J. MacEwan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7671; c) F. M. Mackenzie, R. E. Mulvey, *ibid.* **1996**, *118*, 4721.
- [8] a) B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience, New York **1982**; b) S. L. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113; c) G. W. Gribble, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145; d) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**.
- [9] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) J. F. Hartwig, S. Richards, D. Barañano, F. Paul, *ibid.* **1996**, *118*, 3626; c) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *ibid.* **1996**, *118*, 7217; d) J. F. Hartwig, *ibid.* **1996**, *118*, 7010; e) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *ibid.* **1996**, *118*, 7215; f) N. P. Reedy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807; g) M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *ibid.* **1997**, *38*, 2073; h) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1997**, *16*, 5706; i) S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451; j) M. Beller, T. H. Riermeier, A. Zapf, *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 301; k) R. A. Singer, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 213.
- [10] K. Aoki, A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3068.
- [11] a) R. Huisgen, H. König, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 203; b) R. Huisgen, H. König, N. Bleeker, *ibid.* **1959**, *92*, 424; c) H. König, R. Huisgen, *ibid.* **1959**, *92*, 429; d) H. Iida, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1975**, 2502.