



**Hydroaminierung mit Titan-Katalysatoren:
Mechanistische Untersuchungen
und Anwendung in der Naturstoffsynthese**

Von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

zur Erlangung des Grades und Titels einer

Doktorin der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

angenommene Dissertation von

Frau Diplom-Chemikerin Kerstin Gräbe

geboren am 14. März 1982

in Halle/Saale

2010

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2006 bis Januar 2010 am Institut für Reine und Angewandte Chemie der Universität Oldenburg unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Sven Doye angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Sven Doye

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jürgen Martens

Tag der Disputation: 26.02.2010

Zusammenfassung

Es wurde ein detaillierter Vergleich der drei vierfach-koodinierten Titan-Komplexe **XVI-XVIII** als Präkatalysatoren für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen und die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen präsentiert. Die Titankomplexe trugen den gemeinsamen zweizähligen Liganden $[\eta^5\text{-(C}_5\text{H}_4\text{)-SiMe}_2\text{-N}t\text{-Bu}]^{2-}$, sowie zwei weitere Liganden X (NMe_2 (**XVI**), Me (**XVII**), Cl (**XVIII**)). Während die beiden Präkatalysatoren **XVI** und **XVII** erfolgreich für eine große Bandbreite von Substratkombinationen eingesetzt werden konnten, stellte der Dichloro-Komplex **XVIII** einen eher schlechten Katalysator dar. Mechanistische Untersuchungen zeigten, dass sich unter Verwendung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** bzw. des Dimethyl-Komplexes **XVII** die gleiche katalytisch aktive Spezies ausgebildet hat. Die mit dem Dichloro-Komplex **XVIII** gebildete aktive Spezies war jedoch eine andere. Durch NMR-Experimente (^1H , ^{13}C , ^{29}Si) konnte außerdem gezeigt werden, dass sich bei der Verwendung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** Dimethylamin bildete, welches in der Lage war die katalytisch aktive Imido- **XX** bzw. Amido-Spezies **XIX** zurück in den Präkatalysator umzuwandeln und so die Reaktion zu inhibieren. Damit konnte die etwas schlechtere Katalysatoraktivität für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** im Vergleich zum entsprechenden Dimethyl-Komplex **XVII** erklärt werden.

Die für Methyl- und Ethylamin mit $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) erreichten Ergebnisse konnten nicht auf Ammoniak übertragen werden. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass die Präkatalysatoren $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**), $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**), $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**), $(2,6\text{-}(t\text{-Bu}),4\text{-Me-C}_6\text{H}_2\text{O})_2\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XXIII**) und $[\eta^5\text{-(C}_5\text{H}_4\text{)-SiMe}_2\text{-N}t\text{-Bu}]\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**) mit Ammoniak bzw. entsprechenden Ammoniumsalzen zu einer unbekanntem Spezies reagierten. Diese war jedoch nicht in der Lage, die Hydroaminierung zu katalysieren.

Bei dem Versuch der Hydroaminierung mit Ammoniumsalzen wurde entdeckt, dass die Hydroaminierung von Alkinen auch mit Aminhydrochloriden bei Verwendung von 25 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) möglich ist. Zwar zeigte sich dass eine große Bandbreite von Aminhydrochloriden und Alkinen erfolgreich für diese Reaktion eingesetzt werden konnten und Ausbeuten von bis zu 88 % lieferten. Die Hydroaminierung von Alkinen mit Aminhydrochloriden war der mit den entsprechenden Aminen jedoch stark unterlegen.

Desweiteren konnte das von B. Zwafelink entwickelte Eintopfverfahren zur Synthese *N*-substituierter 2-(Arylmethyl)-pyrrolidine aus 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen optimiert und an einer breiten Palette von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen getestet werden. Offensichtliche Vorteile dieses neuen Verfahrens sind die kommerzielle Verfügbarkeit vieler primärer Amine und der einfache Zugang zu den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen über Sonogashira-Kupplung aus einfachen Arylhalogeniden und Cyclopropylacetylen. Dementsprechend können strukturelle Variationen sowohl am aromatischen Substituenten, als auch am Stickstoffatom des Pyrrolidins leicht durchgeführt werden. Es konnte außerdem an einem Beispiel gezeigt werden, dass dieses Eintopfverfahren, mit einiger Optimierung, auch für höher substituierte Alkine angewendet werden kann.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass der [OSSO]-Bisphenolat-Titankomplex (Δ,S,S)-**XXV** nicht in der Lage war, die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) zu katalysieren. Vielmehr wurde die Reaktion durch noch in Spuren vorhandenes $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) katalysiert, welches zur Bildung von **XXV** eingesetzt wurde. Eine enantioselektive Hydroaminierung von **49** konnte so nicht erreicht werden.

Schließlich konnte eine Alternative zum Aufbau des C-Rings in der Totalsynthese des Indolalkaloids Reserpin aufgezeigt werden. Es konnten erste Syntheseerfolge bei der Herstellung des Aminoalkin **146** erzielt werden, welches in einer entsprechenden Hydroaminierung eingesetzt werden sollte.

Abstract

A detailed comparison between three four-coordinated Ti-complexes **XVI-XVIII** bearing the general bidentate ligand $[\eta^5\text{-}(\text{C}_5\text{H}_4)\text{-SiMe}_2\text{-N}t\text{-Bu}]^{2-}$ and two labile ligands X (NMe₂ (**XVI**), Me (**XVII**), Cl (**XVIII**)) as catalyst precursors for the intermolecular hydroamination of alkynes and the intramolecular hydroamination of alkenes is presented. While the two catalyst precursors **XVI** and **XVII** could be used successfully for a large range of substrate combinations, the catalyst precursor **XVIII** was only suitable for reactions which are already known to proceed smoothly. Mechanistic investigations have shown that the bis(dimethylamido)complex **XVI** and the dimethylcomplex **XVII** both formed the same catalytically active species. On the other hand using the dichlorocomplex **XVIII** as catalyst precursor led to a different active species. In NMR experiments (¹H, ¹³C, ²⁹Si) while using bis(dimethylamido)-complex **XVI** as catalyst precursor the formation of dimethylamine was observed, which was able to convert the catalytic active imido- **XX** or amido-species **XIX** back into the catalyst precursor and inhibit the reaction. For this reason the diminished catalyst activity of the bis(dimethylamido)complex **XVI** compared to the dimethylcomplex **XVII** could be explained.

The results obtained for the hydroamination of alkynes with methyl- or ethylamine and Ind₂TiMe₂ (**IV**) could not be achieved with ammonia. In the reaction with ammonia, or according ammonium salts, using various catalyst precursors, such as Cp*₂TiMe₂ (**III**), Ind₂TiMe₂ (**IV**), Ti(NMe₂)₄ (**IX**), (2,6-(*t*-Bu),4-Me-C₆H₂O)₂Ti(NMe₂)₂ (**XXIII**) and $[\eta^5\text{-}(\text{C}_5\text{H}_4)\text{-SiMe}_2\text{-N}t\text{-Bu}]\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**), unknown species were formed. With these species hydroamination reactions could not be catalyzed.

During these reactions it was found, that amine hydrochlorides could also be used successfully in the hydroamination of alkynes, catalyzed by 25 mol-% Ti(NMe₂)₄ (**IX**). Indeed reactions with various amine hydrochlorides and alkynes were tested and yielded up to 88 % hydroamination product. However the hydroamination of alkynes with amine hydrochlorides was not as effective as with according amines.

Furthermore the one-pot procedure for the synthesis of N-substituted 2-(arylmethyl)-pyrrolidines from 1-aryl-2-cyclopropylalkynes and primary amines developed by B. Zwafelink could be optimized and tested on a large number of 1-aryl-2-cyclopropylalkynes and primary amines. The advantages of this new process are the commercial availability of various primary amines and the easy approach to the 1-

aryl-2-cyclopropylalkynes by sonogashira-coupling of common aryl halides and cyclopropylacetylene. Correspondingly structural variation at the aromatic substituents as well as at the nitrogen atom of the pyrrolidine can easily be achieved. In addition one example of using higher substituted alkynes in the described and slightly optimized one-pot procedure could be shown.

Moreover it could be revealed that [OSSO]-bisphenolat-titaniumcomplex (Δ ,S,S)-**XXV** was not able to catalyze the intramolecular hydroamination of 2,2-diphenylpent-4-en-1-amine (**49**). In fact the reaction was catalyzed by small amounts of $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**), which was used to generate **XXV**. Therefore an enantioselective hydroamination of **49** could not be achieved.

Finally, an alternative solution for the formation of the C-ring during the total synthesis of indole alkaloid reserpine could be shown. First results for the preparation of aminoalkyne **146**, which should be applied for an according hydroamination reaction, could be achieved.

Liste der Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht:

Publikationen:

1. K. Gräbe, F. Pohlki, S. Doye
“Neutral Ti Complexes as Catalysts for the Hydroamination of Alkynes and Alkenes: Do the Labile Ligands Change the Catalytic Activity?”
Eur. J. Org. Chem. **2008**, 4815-4823.
2. K. Gräbe, B. Zwafelink, S. Doye
“One-Pot Procedure for the Synthesis of *N*-substituted 2-(Arylmethyl)-pyrrolidines from 1-Aryl-2-cyclopropyl Alkynes and Primary Amines by a Hydroamination/Cyclopropylimine-Rearrange-ment/Reduction-Sequence”
Eur. J. Org. Chem. **2009**, 5565-5575.

Poster:

1. K. Gräbe, F. Pohlki, S. Doye
“Neutral Ti Complexes as Catalysts for the Hydroamination of Alkynes and Alkenes: Do the Labile Ligands Change the Catalytic Activity?”
Wissenschaftsforum Chemie, 30.08.-02.09.2009, Frankfurt am Main
2. K. Gräbe, B. Zwafelink, S. Doye
“One-Pot Procedure for the Synthesis of *N*-substituted 2-(Arylmethyl)-pyrrolidines from 1-Aryl-2-cyclopropyl Alkynes and Primary Amines by a Hydroamination/Cyclopropylimine-Rearrange-ment/Reduction-Sequence”
Wissenschaftsforum Chemie, 30.08.-02.09.2009, Frankfurt am Main

Danksagung

Für die gewährten Freiheiten bei der Themengestaltung und die zahlreichen anregenden Diskussionen, sowie die stete Unterstützung während der Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Sven Doye bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Martens danke ich für die bereitwillige Übernahme des Koreferats.

Mein Dank gilt ebenfalls allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Doye, die immer für ein freundliches und konstruktives Miteinander gesorgt haben. René und Raphi gilt mein besonderer Dank für die lustigen Stunden im Labor und die immer tatkräftige Unterstützung bei allen großen und kleinen Problemen. Besonderer Dank gebührt auch unserer Laborfee Jessica ohne die vieles nicht so einfach möglich gewesen wäre. Björn Zwafelink danke ich für die geleistete Vorarbeit auf dem Gebiet der Cyclopropylimin-Umlagerung.

Mein spezieller Dank gilt auch den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilungen, besonders Francesco Fabretti, Marlies Rundshagen und Dieter Neemeyer für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Für die freundliche Aufnahme und große Unterstützung möchte ich den Oldenburger Mitarbeitern, insbesondere den Arbeitskreisen Beckhaus, Christoffers und Martens danken, ohne die wir uns nicht so schnell zurechtgefunden hätten. Danke für viele lustige Freitags-Frühstücksrunden.

Meiner Familie möchte ich für ihre stete Unterstützung danken, ohne die ich nicht soweit gekommen wäre. Mein größter Dank gilt meinem Freund Jann Aden und seiner Familie, die mich in Norddeutschland haben ankommen lassen und mich in der nicht immer ganz einfachen Zeit meiner Promotion stets unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Hydroaminierung, allgemein.....	- 1 -
1.2 Hydroaminierung mit Titan-Katalysatoren	- 3 -
1.2.1 Anfänge der Hydroaminierung von Alkinen mit Titan-Katalysatoren	- 3 -
1.2.2 Mechanismus der titankatalysierten Hydroaminierung von Alkinen	- 3 -
1.2.3 Andere Katalysatorsysteme	- 5 -
1.2.4 $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV) als genereller Katalysator	- 8 -
1.2.5 Hydroaminierung mit kleinen Aminen.....	- 10 -
1.3 Hydroaminierung mit Ammoniak	- 11 -
1.4 Anwendung der Hydroaminierung in der Naturstoffsynthese	- 12 -
1.4.1 Allgemeines	- 12 -
1.4.2 Titankatalysierte Hydroaminierung zur Synthese von Indolinen und Indolin-Derivaten	- 13 -
1.4.3 Titankatalysierte Hydroaminierung zur Synthese von Indol-Derivaten ..	- 14 -
1.4.4 Titankatalysierte Hydroaminierung in der Totalsynthese von (+)-(S)-Laudanosin (15) und (-)-(S)-Xylopinin (16)	- 15 -
1.4.5 Synthese von Pyrrolidin-Derivaten mittels titankatalysierter Hydroaminierung	- 16 -
2. Aufgabenstellung.....	- 19 -
3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität von neutralen Titan-Komplexen für die Hydroaminierung von Alkinen und Alkenen-	21 -
3.1 Vorüberlegungen.....	- 21 -

3.2 Wahl eines geeigneten Katalysatorsystems	- 23 -
3.2.1. Bisher verwendete Katalysatorsysteme	- 23 -
3.2.2 Katalysatorsystem $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Nf-Bu})\text{TiX}_2$ (XVI-XVIII).....	- 24 -
3.2.3 Zusammenfassung.....	- 26 -
3.3 Erste Hydroaminierungsreaktionen	- 27 -
3.4 Mechanistische Untersuchungen	- 30 -
3.4.1 Untersuchungen zur weitgehenden Inaktivität des Dichloro- Komplexes XVIII	- 30 -
3.4.2 Überprüfung mechanistischer Aspekte unter Zusatz von Additiven	- 31 -
3.4.3 In situ- ^{29}Si NMR-Studien	- 33 -
3.4.4 Kinetische Studien	- 36 -
3.5 Weitere Hydroaminierungsreaktionen	- 40 -
3.5.1 Reaktionen mit 1-Octin (40)	- 40 -
3.5.2 Reaktionen mit 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (49).....	- 42 -
3.6 Zusammenfassung.....	- 44 -
4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak.....	- 46 -
4.1 Vorüberlegungen.....	- 46 -
4.2 Hydroaminierungsversuche unter Druck (ca. 10 bar)	- 47 -
4.3 Untersuchung zur Reaktion der Präkatalysatoren mit Ammoniak	- 48 -
4.4 Hydroaminierungsversuche mit 1.1 bar Ammoniak.....	- 50 -
4.5 Versuche mit Bisphenolat-Titan-Komplex XXIII	- 52 -
4.6 Versuche mit Ammoniumsalzen	- 53 -
4.7 Zusammenfassung.....	- 55 -

5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden	- 56 -
5.1 Einleitung	- 56 -
5.2 Katalysatorscreening.....	- 56 -
5.2.1 Untersuchung anderer Katalysatoren.....	- 56 -
5.2.2 Bestimmung der optimalen Katalysatorkonzentration	- 57 -
5.2.3 Vergleich der aktiven Katalysatoren.....	- 59 -
5.3 Hydroaminierungsversuche.....	- 61 -
5.3.1 Variation des Aminhydrochlorids.....	- 61 -
5.3.2 Variation des Alkins.....	- 64 -
5.3.3 Anwendung in der intramolekularen Hydroaminierung von Alkenen.....	- 66 -
5.4 Zusammenfassung.....	- 66 -
6. Eintopfverfahren zur Synthese von N-substituierten 2-(Aryl-methyl)-pyrrolidinen aus 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen in einer Hydro- aminierungs-/Cyclopropylimin-Umlagerungs-/Reduktions-Sequenz.....	- 67 -
6.1 Konzept	- 67 -
6.2 Synthese von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen durch Sonogashira-Kupplung ...	- 68 -
6.3 Entwicklung des Reaktionsprotokolls für die Eintopfsynthese.....	- 70 -
6.4 Anwendung des Reaktionsprotokolls	- 71 -
6.5 Erweiterung der Methode auf die Synthese höher substituierter Pyrrolidine	- 78 -
6.6 Zusätzliche Versuche zu den Beobachtungen von H. Siebeneicher	- 79 -
6.7 Zusammenfassung.....	- 80 -
7. Untersuchungen zur enantioselektiven Hydroaminierung von Alkenen mit dem Bisphenolat-Titan-Komplex XXV	- 81 -
7.1 Einleitung	- 81 -

7.2 Versuche mit enantiomerenreinem Katalysator (Δ,S,S)- XXV	- 83 -
7.3 Diskussion der Ergebnisse	- 87 -
7.4 Zusammenfassung	- 88 -
8. Erste Versuche zur Totalsynthese von Reserpin unter Anwendung der Hydroaminierung	- 90 -
8.1 Einleitung	- 90 -
8.2 Retrosynthetische Überlegungen	- 92 -
8.2.1 Herstellung des Aminoalkins 146	- 92 -
8.2.2 Herstellung des Alkyl-Bausteins 153	- 93 -
8.3 Bisherige Ergebnisse	- 94 -
8.4 Zusammenfassung/Ausblick	- 96 -
9. Experimental Section	- 97 -
9.1 Chemicals and Equipments:	- 97 -
9.2 Preparation of Catalysts	- 100 -
9.3 Preparation of alkenes, alkynes and amine hydrochlorids as starting materials for hydroamination	- 107 -
9.3.1 Preparation of Aminoalkene 49	- 107 -
9.3.2 Preparation of 1-Aryl-2-cyclopropylalkynes	- 109 -
9.3.3. Preparation of Amine Hydrochlorids:	- 116 -
9.4 Hydroamination Products	- 121 -
9.4.1 Comparison between three four-coordinated Ti-complexes	- 121 -
9.4.2 Hydroamination with Ammonia	- 138 -
9.4.3 Hydroamination with Amine Hydrochlorides	- 139 -

9.4.4 Hydroamination/Cyclopropylimine-Rearrangement/ Reduction-Sequence	- 148 -
9.5 Indole chemistry	- 170 -
10. Literaturverzeichnis	- 175 -

Abkürzungsverzeichnis

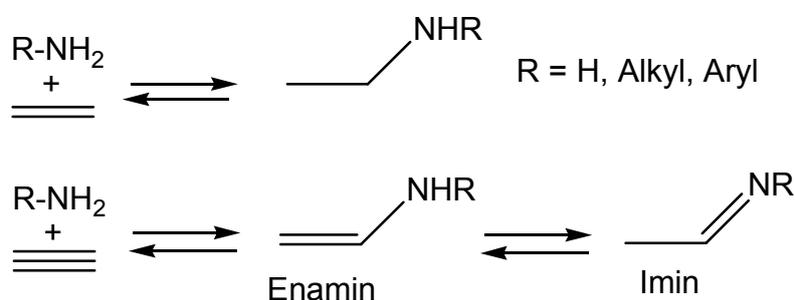
Abb.	Abbildung
Ar	Aryl
atm	engl.: atmosphere = Atmosphäre (Druckeinheit)
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
d	engl.: day = Tag (Zeiteinheit)
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
Diag.	Diagramm
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	lat.: et alii = und andere
H	engl.: hour = Stunde (Zeiteinheit)
Hex	Hexyl
<i>i-</i>	<i>iso-</i>
Ind	Indenyl
Kat.	Katalysator
k_n bzw. k_{-n}	Geschwindigkeitskonstante einer Teilreaktion (Hin- bzw. Rückreaktion); $n = 1, 2, 3, \dots$
$k_{\text{obs.}}$	beobachtete Geschwindigkeitskonstante
Me	Methyl
min	engl.: minute = Minute (Zeiteinheit)
mm	Millimeter (Längeneinheit)
MOM	Methylmethoxy
NMR	engl.: nuclear magnetic resonance = Kernmagnetresonanz
N_t	engl.: turnover frequency = Anzahl der Formelumsätze pro Katalysatorpartikel und Zeiteinheit
<i>o-</i>	<i>ortho-</i>
<i>p-</i>	<i>para-</i>
Pent	Pentyl

Ph	Phenyl
ppm	engl.: parts per million = Teile je Tausend
Pr	Propyl
R	Bestimmtheitsmaß
t	Zeit
<i>t</i> -	<i>tert</i> -
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Tolyl
Ts	Tosyl

1. Einleitung

1.1 Hydroaminierung, allgemein

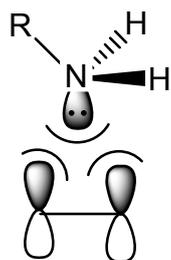
Während die Synthese vieler Sauerstoff-haltiger Produkte durch Säure- oder Metall-katalysierte Addition von Wasser oder Alkoholen an Alkene und Alkine eine gängige Methode in der organischen Synthese darstellt,^[1] war die direkte Addition von Ammoniak oder primären bzw. sekundären Aminen an nicht-aktivierte Alkene und Alkine lange Zeit von nur geringer Bedeutung (Schema 1.1).



Schema 1.1 Hydroaminierung von Alkenen und Alkinen mit primären Aminen.

Problematisch bei diesen Reaktionen ist die - durch die elektrostatische Abstoßung zwischen dem freien Elektronenpaar am Stickstoffatom und der elektronenreichen π -Bindung des Alkens bzw. Alkins - resultierende hohe Aktivierungsbarriere für die Annäherung der beiden Moleküle. Eine entsprechend erforderliche Erhöhung der Reaktionstemperatur führt allerdings aufgrund der negativen Reaktionsenthalpie ΔS° zu einer positiven freien Enthalpie ΔG° und damit zu einer Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts auf die Seite der Edukte (Abb. 1.1).^[2]

- 1. Einleitung -



$$R = H: \Delta H^\circ = -52.7 \text{ kJ/mol}; \Delta S^\circ = -127.3 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Rightarrow T > 140 \text{ }^\circ\text{C} \quad \Delta G^\circ > 0 \text{ kJ/mol.}$$

$$R = \text{Et}: \Delta H^\circ = -78.7 \text{ kJ/mol}; \Delta S^\circ = -152.2 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Rightarrow T > 244 \text{ }^\circ\text{C} \quad \Delta G^\circ > 0 \text{ kJ/mol.}$$

Abb. 1.1 Elektrostatische Repulsion und thermodynamische Daten für die Reaktion von Ethen mit Ammoniak (R = H) und Ethylamin (R = Et). Freie Enthalpie: $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$.

Das Auffinden neuer katalytischer Reaktionswege war also zwingend erforderlich. Die Hydroaminierung von Alkenen bzw. Alkinen stellt eine effiziente und vor allem atomökonomischere Möglichkeit zur Herstellung höher substituierter Stickstoffhaltiger Reaktionsprodukte dar. Die entstehenden Amine bzw. Enamine und Imine sind wichtige Bausteine in der organischen Synthese.

In den letzten 15 Jahren stieg das Interesse der Forschungsgemeinschaft an der Hydroaminierungsreaktion sprunghaft an (Abb. 1.2).

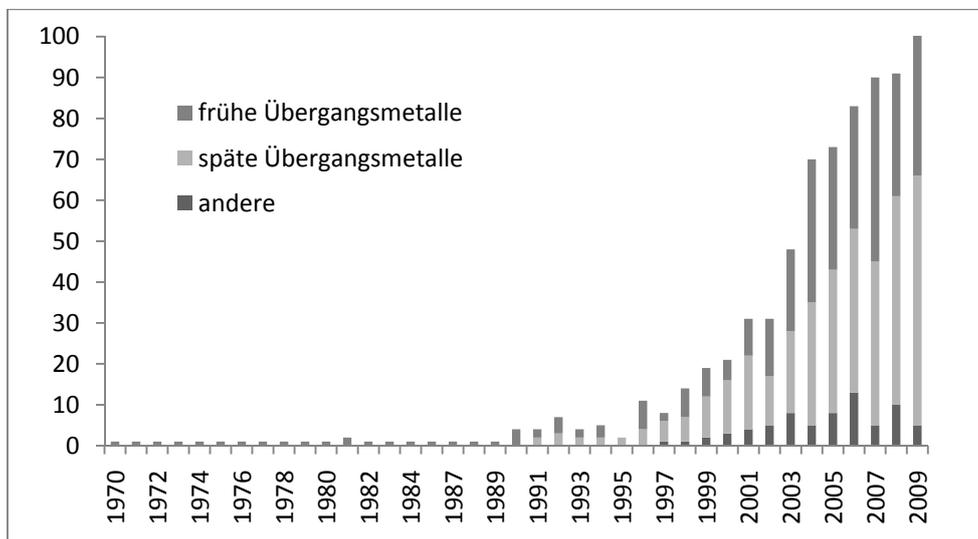


Abb. 1.2 Hits für „hydroamination“ im Programm *Scifinder* (Stand 11/2009).

Während in ersten Studien zumeist Alkali- und Lanthanid-Komplexe verwendet wurden, hat sich der Fokus unlängst auf Komplexe mit Zirkonium, Titan und den

späten Übergangsmetallen (vor allem: Au, Pd, Rh, Ir, Cr) verschoben. Es wurden Hydroaminierungsreaktionen sowohl mit Alkinen, als auch Alkenen, sowie Allenen und Dienen untersucht.^[3]

1.2 Hydroaminierung mit Titan-Katalysatoren

1.2.1 Anfänge der Hydroaminierung von Alkinen mit Titan-Katalysatoren

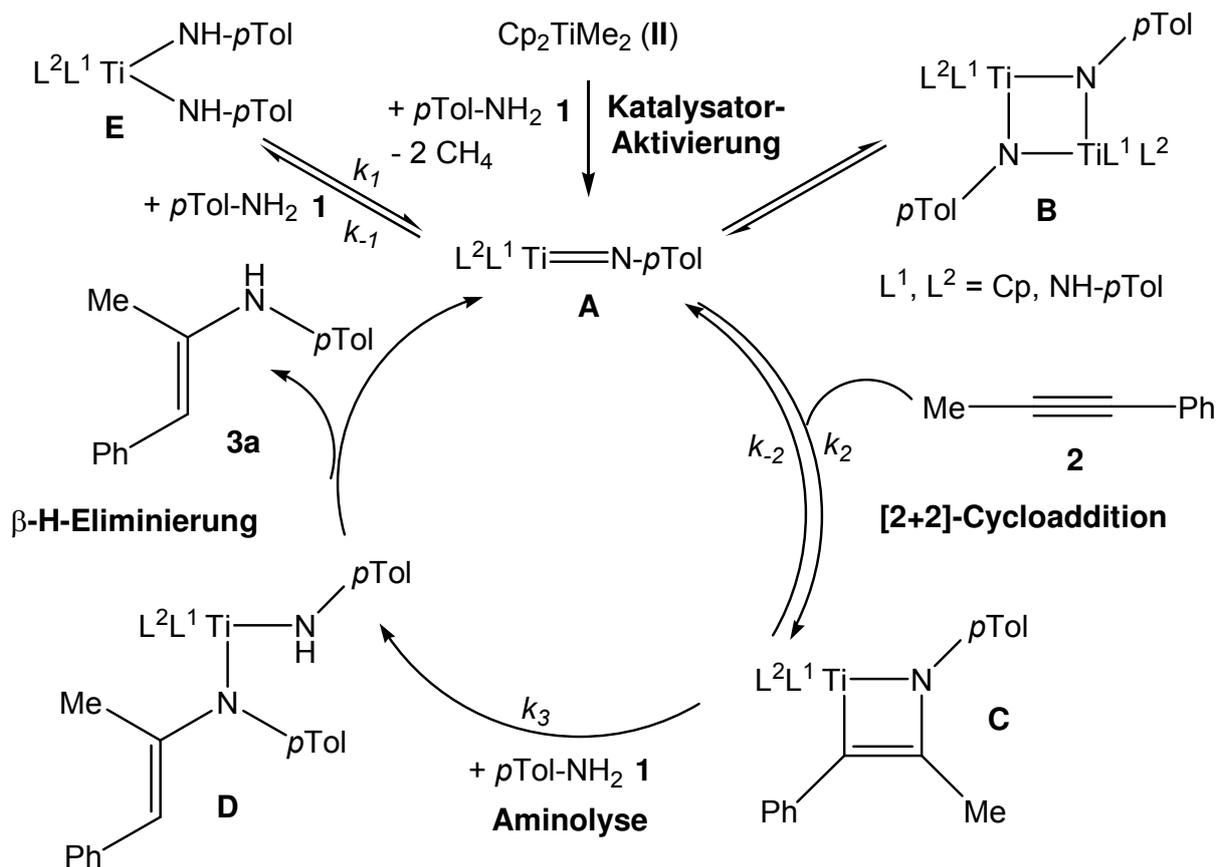
Bergman *et al.* stellten 1992 mit $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2$ (I) den ersten Gruppe IV-Katalysator für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen vor.^[4] Im darauffolgenden Jahr veröffentlichten sie außerdem umfangreiche kinetischen Untersuchungen und schlugen erstmals einen Mechanismus für die Hydroaminierung von Alkinen mit dem Zirkonium-Katalysator vor.^[5] Angelehnt an diese Arbeiten entwickelten Doye *et al.* 1999 mit Cp_2TiMe_2 (II) einen Titan-basierten Katalysator für die Hydroaminierung von Alkinen.^[6-8] Mit diesem Katalysator konnte eine große Bandbreite von Substraten umgesetzt werden, jedoch war es nur schlecht möglich, sterisch weniger anspruchsvolle Amine zur Reaktion zu bringen.

1.2.2 Mechanismus der titankatalysierten Hydroaminierung von Alkinen

Von Doye *et al.* wurden ebenfalls kinetische Untersuchungen durchgeführt, welche in einem Mechanismus resultierten (Schema 1.2), der dem von Bergman *et al.* für Zirkonium vorgeschlagenen Mechanismus ähnelte.^[9]

Zunächst wurde aus Cp_2TiMe_2 (II) mit Hilfe des eingesetzten Amins *p*-Toluidin (1) unter Abspaltung der labilen Methyl-Liganden die katalytisch aktive Imido-Spezies **A** gebildet. Eine [2+2]-Cycloaddition mit dem eingesetzten Alkin 1-Phenylpropin (2) führte zum Titanazacyclobuten **C**, welches dann durch ein weiteres Äquivalent des eingesetzten Amins *p*-Toluidin (1) zur Bisamido-Spezies **D** geöffnet wurde, um schließlich durch β -H-Eliminierung unter Abspaltung des Enamins **3a** die aktive Imidospezies **A** zurückzubilden.

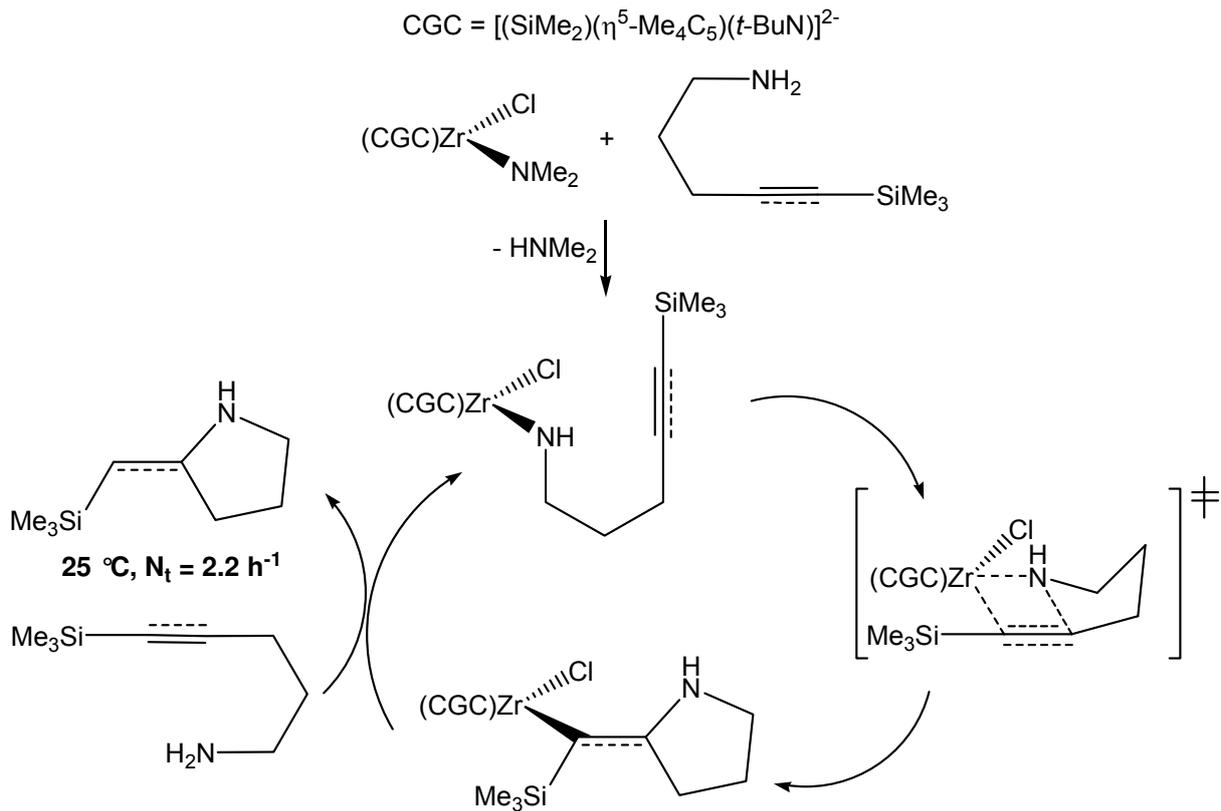
Problematisch bei dieser Reaktion war, dass die katalytisch aktive Imido-Spezies **A** durch Gleichgewichtsreaktionen aus dem Katalysezyklus entfernt wurde. Zum einen konnte die Bildung des entsprechenden Dimers **B** aus der Imido-Spezies **A** erfolgen und zum anderen konnte die Imido-Spezies **A** mit einem weiteren Äquivalent des eingesetzten Amins *p*-Toluidin (**1**) zur Bisamido-Spezies **E** reagieren.



Schema 1.2 Mechanismus für die Hydroaminierung von Alkinen mit Cp_2TiMe_2 (II).

Desweiteren zeigten Marks *et al.*, dass auch Zr-Amido-Spezies in der Lage sind, die Hydroaminierung von Alkinen bzw. Alkenen zu katalysieren. Dies gelang durch eine σ -Bindungsinserion der Alkine bzw. Alkene in die Zr-N-Bindung (Schema 1.3).^[10] Prinzipiell müssen also sowohl Imido-, als auch Amido-Spezies als aktive Katalysatorspezies betrachtet werden.

- 1. Einleitung -



Schema 1.3 Mechanismus für die intramolekulare Hydroaminierung mit einem Zr-Amido-Komplex als aktive Spezies anhand eines Beispiels.

1.2.3 Andere Katalysatorsysteme

Nach der Publikation von Livinghouse *et al.*, die mit CpTiCl_3 den ersten titanbasierten Katalysator für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkinen vorstellten,^[6] konnten Doye *et al.* einige Jahre später zeigen, dass mit Cp_2TiMe_2 (II) auch die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen möglich war.^[7,8]

Daraufhin begannen auch viele andere Arbeitsgruppen, Titankatalysatoren für die Hydroaminierung zu entwickeln bzw. vorhandene - meist für die Olefinpolymerisation eingesetzte - Titankomplexe hinsichtlich ihrer Katalysatoreigenschaften für die Hydroaminierung zu testen. Zu den wichtigsten Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet zählen - neben der Arbeitsgruppe von S. Doye - R. G. Bergman (mit L. Ackermann), M. Beller, A. L. Odom und L. L. Schafer.

Neben einigen Imidokatalysatoren,^[11-16] wurden vor allem Präkatalysatoren eingesetzt, die erst in situ durch Reaktion mit einem Amin unter Abspaltung der labilen Liganden die katalytisch aktive Spezies bilden.

Wie bereits unter 1.2.2 erläutert, bestand das Problem des von Doye *et al.* entwickelten Katalysators Cp_2TiMe_2 (**II**) in der Dimer (**B**)- bzw. Bisamido (**E**)-Komplexbildung der katalytisch aktiven Imido-Spezies (**A**) (Schema 1.2). Es wurden deshalb räumlich anspruchsvollere Liganden gewählt, um zumindest die Dimer-Bildung zu unterdrücken. Mit $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**) und $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) konnten zwei Katalysatoren entwickelt werden, die eine deutlich höhere Reaktivität aufwiesen. Mechanistische Untersuchungen für $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) resultierten in einem Katalysezyklus, der dem von Cp_2TiMe_2 (**II**) entsprach. Wie vorhergesagt, wurde jedoch die Reaktion der Imido-Spezies (**A'**) zum entsprechenden Dimer (**B'**) durch den sterischen Effekt der Liganden (Ind, Cp^*) unterdrückt.^[17,18] Die verbesserte Aktivität der beiden Katalysatoren $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**) und $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) im Vergleich zu Cp_2TiMe_2 (**II**) ließ sich dadurch erklären, dass - durch das Fehlen dieser Nebenreaktion - weniger Imido-Spezies aus dem Katalysezyklus entfernt wurde und so eine größere Menge der katalytisch aktiven Spezies zur Verfügung stand.

Esteruelas *et al.* verglichen die Katalysatoraktivität der beiden Komplexe **V** und **VI**. Dabei stellten sie fest, dass sich der zusätzliche Donorligand im Komplex **VI** positiv auf die Katalysatorreaktivität auswirkte. Sie führten diesen Effekt ebenfalls auf die Unterdrückung der Dimer-Bildung zurück.^[19]

Die verbrückten Katalysatoren **VII** und **VIII** wurden von Odom *et al.* entwickelt und weisen für terminale Alkine eine deutlich höhere Reaktivität auf. Reaktionen können bereits bei 75 °C mit sehr guten Ausbeuten und Regioselektivitäten durchgeführt werden.^[20-22] Weitere Verbesserungen von **VIII** konnten durch Addition von Resten an beiden Pyrrol-Ringen erreicht werden.^[23]

Ebenfalls Odom *et al.* stellten 2001 mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) einen sehr guten Katalysator für die Hydroaminierung von Alkinen vor. Es waren ebenfalls Reaktionstemperaturen von nur 75 °C möglich.^[24] Schafer *et al.* untersuchten diesen Katalysator mit Erfolg auch hinsichtlich seiner Reaktivität für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen.^[25]

- 1. Einleitung -

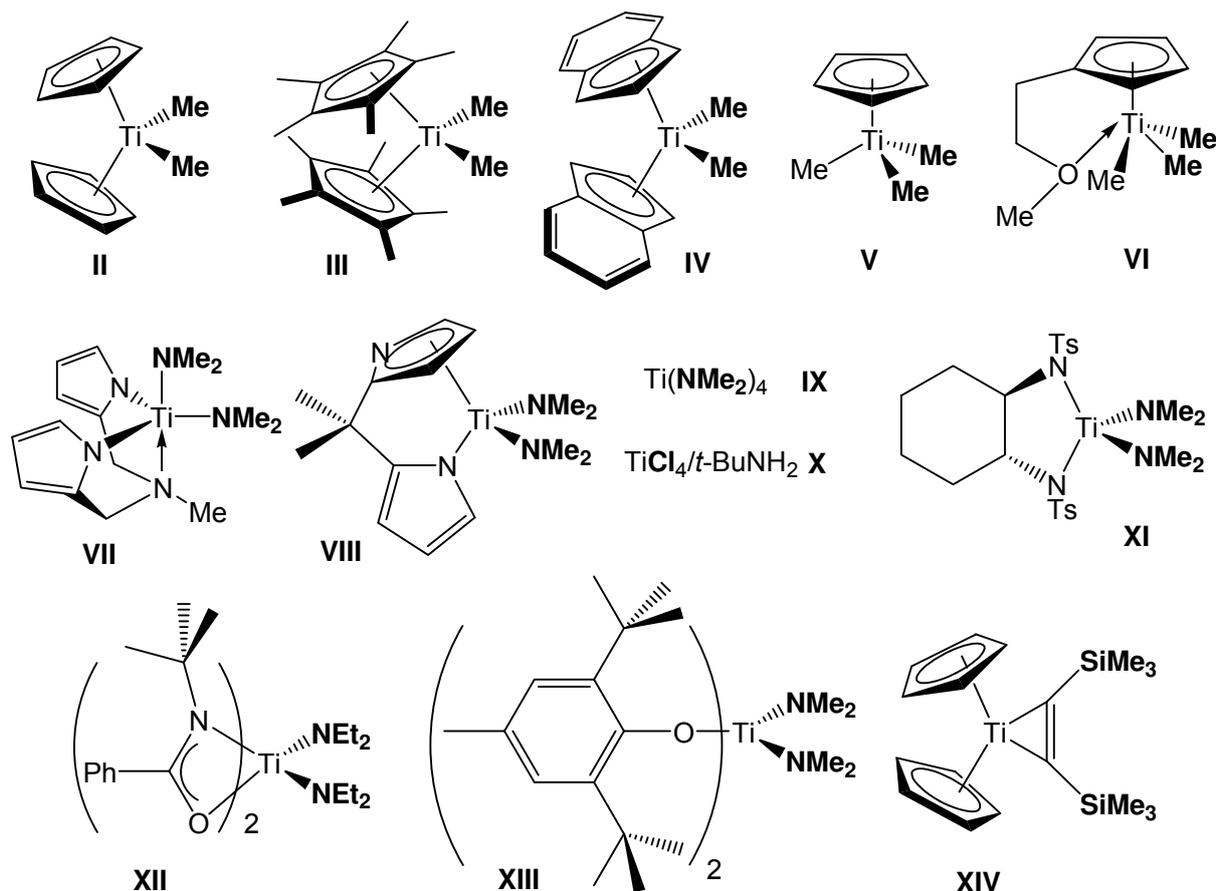


Abb. 1.3 Wichtigste Vertreter Titan-basierter Katalysatoren für die intra- und intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen und Alkenen (**fett**: labile Liganden).

Ackermann *et al.* stellten 2004 TiCl_4 (**X**) als Katalysator für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkenen am Beispiel von Norbornen und Anilin vor. Es konnten dabei gute Ausbeuten erzielt werden. Als Nebenreaktion wurde die elektrophile aromatische Substitution gefunden, welche zum entsprechenden *o*-(Norborn-2-yl)-anilin führte.^[26] Das Gemisch TiCl_4 (**X**)/*t*-BuNH₂ wurde – allerdings bei eher schlechten Ausbeuten – ebenfalls für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen eingesetzt.^[27]

Ein weiterer Katalysator mit einem zweizähligen Liganden wurde mit **XI** von Bergman *et al.* 2002 vorgestellt. Im Vergleich zu **II** und **IX** (Reaktion bei 75 °C) konnte die intramolekulare Hydroaminierung von Allenen bereits bei 25 °C erfolgreich durchgeführt werden.^[28,29]

Der von Schafer *et al.* vorgestellte, zwei zweizählige Liganden tragende Komplex **XII** zeigte für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkinen ebenfalls sehr gute

Ausbeuten bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C.^[30] Es konnte auch hier eine Verbesserung durch Variation der Substituenten am Stickstoff (hier: *t*-Bu, auch: *i*-Pr, Ph, 2,6-Me₂C₆H₄ oder 2,6-(*i*-Pr)₂C₆H₄) bzw. durch den Austausch des Phenyl-Restes gegen C₆F₅ erreicht werden.^[31-33]

2003 stellten Beller *et al.* den Bisphenolat-Titankomplex **XIII** als Hydroaminierungskatalysator vor. Sie fanden heraus, dass die Reaktion von 1-Octin mit Benzylamin unter Katalyse von 5 mol-% Ti(NMe₂)₄ (**IX**) kein Produkt lieferte, ein weiterer Zusatz von 10 mol-% 2,6-*t*-Butyl-3-methylphenol aber zu vollem Umsatz führte.^[34] Wenig später veröffentlichten Beller *et al.* dann konsequenterweise Ergebnisse mit einer Reihe von Oxoligand-Titankomplexen,^[35] welche von Schafer *et al.* teilweise ergänzt wurden.^[36] Der Einsatz des (Di-(trimethylsilyl)-acetylen)-Titanocen-Komplexes (**XIV**) für die Hydroaminierung wurde 2002 ebenfalls von Beller *et al.* publiziert.^[37,38] Dieser Komplex und entsprechende Derivate verhalten sich hinsichtlich ihrer Katalysatoraktivität ähnlich wie Cp₂TiMe₂ (**II**) bzw. dessen Derivate.

1.2.4 Ind₂TiMe₂ (**IV**) als genereller Katalysator^[18]

Mit Ind₂TiMe₂ (**IV**) war ein hoch reaktiver Katalysator gefunden, der eine große Vielfalt von Hydroaminierungsreaktionen an Alkinen ermöglichte. Sowohl Reaktionen mit sterisch anspruchsvollen Alkylaminen (z.B. *t*-Butylamin), als auch mit sterisch weniger anspruchsvollen Alkylaminen (z.B. *n*-Propylamin), sowie mit primären Arylaminen (z.B. *p*-Toluidin) konnten erfolgreich katalysiert werden. Als Alkine konnten interne und terminale Aryl-, Alkyl-, sowie (1-Aryl-2-alkyl)-alkine eingesetzt werden. Die Reaktionen zeigten gute bis sehr gute Regioselektivitäten: 1-Phenyl-2-alkylalkine lieferten bevorzugt das *anti*-Markovnikov-Produkt, terminale Alkylalkine hingegen bildeten mit Arylaminen bevorzugt das Markovnikov-Produkt (Abb. 1.4).

- 1. Einleitung -

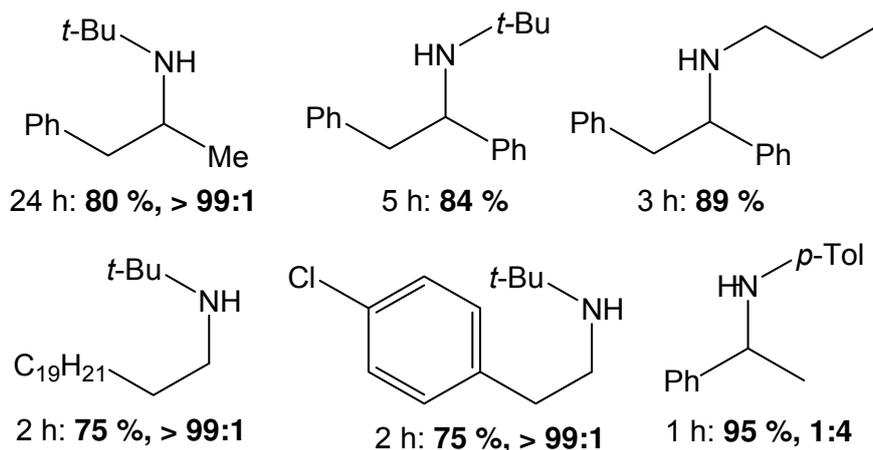
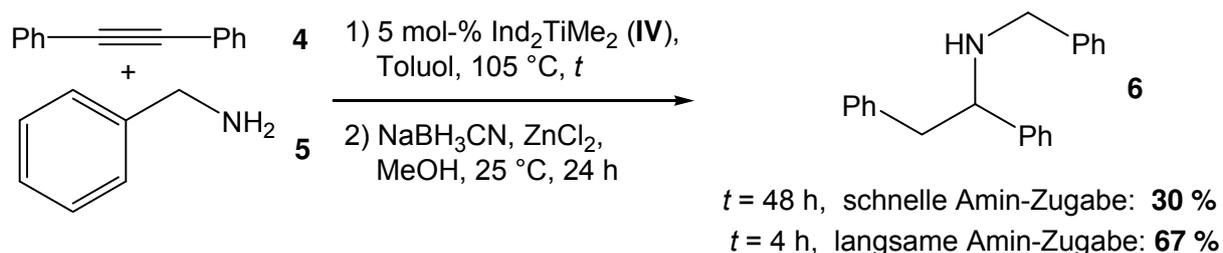


Abb. 1.4 Beispiele für Produkte der intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen mit $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**).
Rkt.-bed.: 1) 5 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**), t , 105 °C, 2) NaBH_3CN , ZnCl_2 , MeOH, 24 h, 25 °C. Es sind jeweils die Dauer der Hydroaminierung, die erhaltene Ausbeute und im Fall der unsymmetrischen Alkine die Regioselektivität der Hydroaminierung (*anti*-Markovnikov-Produkt : Markovnikov-Produkt) angegeben.

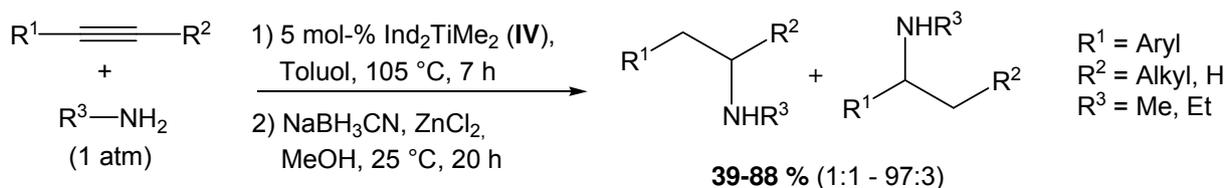
Von Doye *et al.* wurde außerdem gezeigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit für die Reaktion mit sterisch wenig anspruchsvollen Aminen (z.B. Benzylamin, *n*-Hexylamin) invers erster Ordnung von der Konzentration des Amins abhängt. Es konnte eine deutliche Ausbeuteerhöhung erzielt werden, wenn das Amin langsam, in kleinen Portionen zugegeben wurde (Schema 1.4).



Schema 1.4 Intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit sterisch wenig anspruchsvollen Aminen am Beispiel der Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit Benzylamin (**5**).

1.2.5 Hydroaminierung mit kleinen Aminen

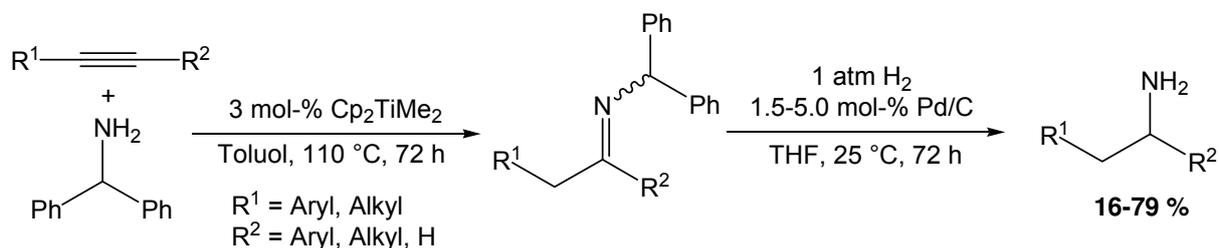
Die Hydroaminierung mit kleinen Aminen wird aufgrund der sinkenden Siedetemperatur schwieriger je kleiner das Amin ist. Während *n*-Propylamin (Sdp. 48 °C) bei Raumtemperatur noch flüssig ist, müssen Ethylamin (Sdp. 17 °C) und Methylamin (Sdp. -6 °C) gasförmig eingesetzt werden.



Schema 1.5 Intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit Methyl- bzw. Ethylamin.

Diese Reaktionen konnten von Doye *et al.* mit $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV) in moderaten bis sehr guten Ausbeuten und moderaten bis sehr guten Regioselektivitäten durchgeführt werden (Schema 1.5).^[39]

Die Reaktion mit Ammoniak als kleinstem Amin wurde unter Titan-Katalyse noch nicht untersucht. Es gab jedoch die ebenfalls von Doye *et al.* veröffentlichte Möglichkeit der Hydroaminierung von Alkinen mit Benzhydrylamin, welches anschließend unter Hydrierung mit H_2 in das entsprechende primäre Amin überführt werden konnte (Schema 1.6).^[40]



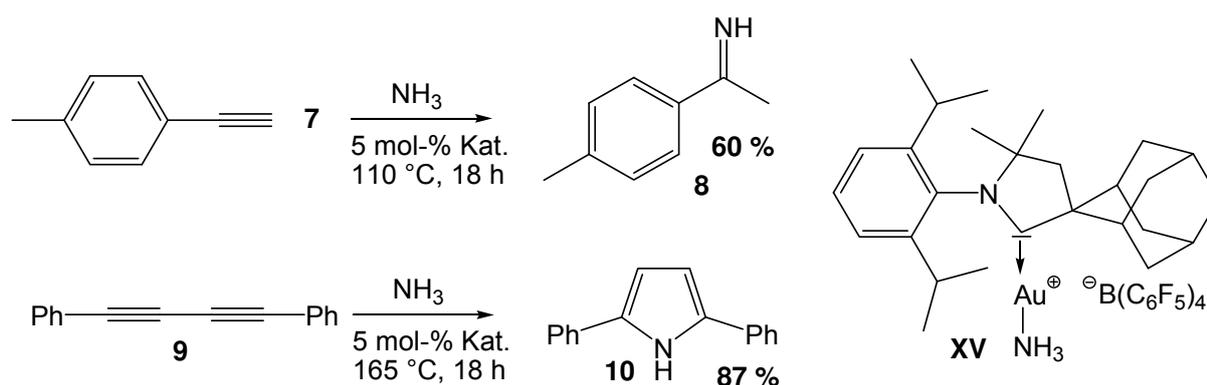
Schema 1.6 Intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit Benzhydrylamin unter Bildung des entsprechenden primären Amins nach Reduktion mit Pd/H_2 .

1.3 Hydroaminierung mit Ammoniak

Erste Patente für die Reaktion von Ethen mit Ammoniak wurden bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts vergeben. Als Katalysatoren wurden u.a. Natrium, MoO₃/Al, Pd/Al, CsNH₂ und Zeolithe verwendet. Aufgrund hoher Drücke (112 - 1000 atm) und Temperaturen (100 - 400 °C) resultierten schlechte Ausbeuten (0.7 - 13.2 %) und geringe Produktreinheit (Gemisch aus Ethylamin, Diethylamin und Triethylamin).^[41]

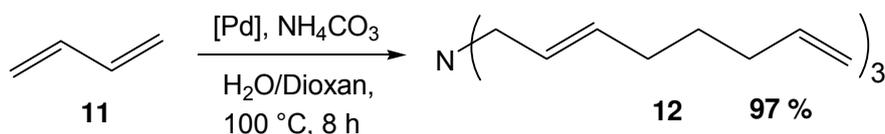
Seitdem wurden viele homogene Hydroaminierungskatalysatoren entwickelt, welche Alkalimetalle, frühe und späte Übergangsmetalle, Lanthanide oder Actinide als Zentralatom enthalten. Jedoch wurde für keinen der gefundenen Komplexe eine effektive Katalyse mit Ammoniak berichtet. Die Schwierigkeit dieser Reaktion lässt sich mit der - Ende des 19ten Jahrhunderts von Werner gemachten - Beobachtung erklären, dass – bis auf einige wenige Ausnahmen – Metalle mit Ammoniak zu inerten Lewis-Säure-Basen-Paaren reagieren.

Dennoch veröffentlichten Bertrand *et al.* 2008 Au-Komplexe (z.B. **XV**), die es ermöglichten, unter normalen Hydroaminierungsbedingungen Alkine (z.B. **7**) mit Ammoniak zu den entsprechenden Iminen (z.B. **8**) bzw. Bisalkine (z.B. **9**) zu Pyrrolen (z.B. **10**) in guten bis sehr guten Ausbeuten umzusetzen (Schema 1.7).^[42]



Schema 1.7 Beispiele für die Hydroaminierung von Alkinen mit Ammoniak unter Gold-Katalyse.

Einen weiteren Ansatz wählten Dzhemilev *et al.* indem sie Ammoniumsalze als Ammoniakquelle einsetzten. Die Freisetzung des Ammoniaks erfolgte so langsamer. Beispielsweise führte die Reaktion von 1,3-Butadien (**11**) mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ unter Pd-Katalyse in Wasser/Dioxan nach 8 h bei 100°C zu Tris(octa-2,7-dien-1-yl)-amin (**12**) in quantitativer Ausbeute (Schema 1.8).^[43]

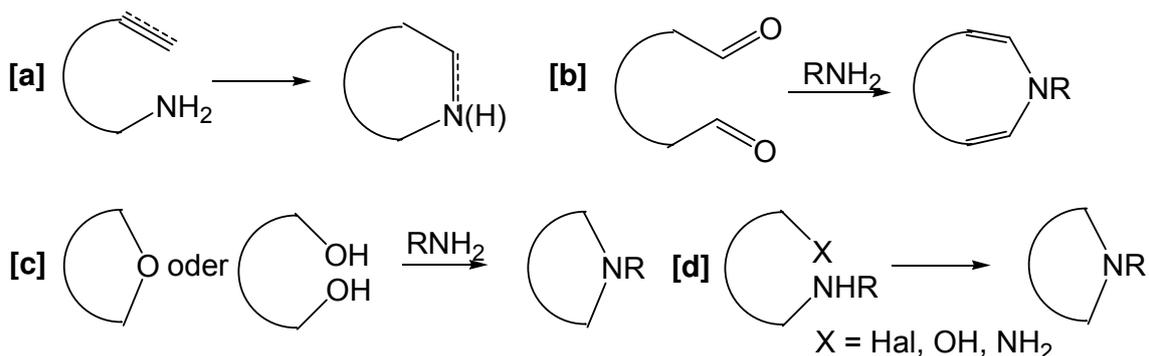


Schema 1.8 Beispiel für die Hydroaminierung mit Ammoniumsalzen: Reaktion von 1,3-Butadien (**8**) mit NH_4CO_3 unter Pd-Katalyse.

1.4 Anwendung der Hydroaminierung in der Naturstoffsynthese

1.4.1 Allgemeines

Da die Hydroaminierung eine C-N-Bindungsknüpfung darstellt, eignet sie sich hervorragend zur Synthese entsprechender N-Heterocyclen (z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Indol, Chinolin, Isochinolin).

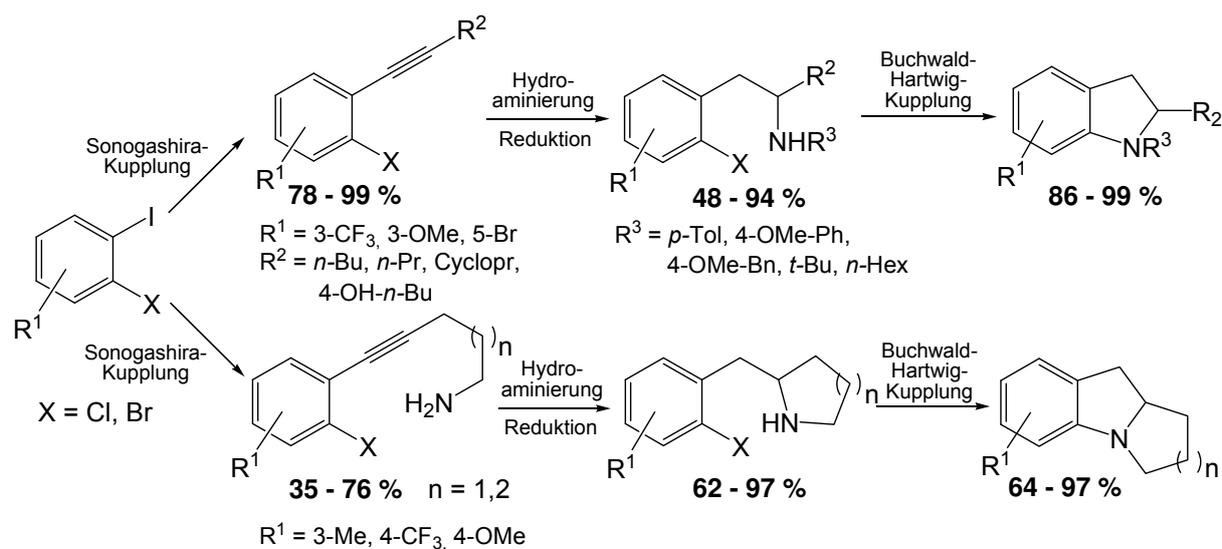


Schema 1.9 Prinzip des Einsatzes der Hydroaminierung in der Synthese verschiedener N-Heterocyclen (**a** - intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen/Alkinen, **b** - z.B. Paal-Knorr-Pyrrol-Synthese^[44], **c** - z.B. großtechnische Herstellung von Pyrrolidin^[45], **d** - z.B. nukleophile Substitution^[46]).

Wie bereits ausführlich beschrieben, wird die neue Bindung zwischen ungesättigten Kohlenwasserstoffen und Aminen gebildet (Schema 1.9 a). Bisher wurden solche Heterocyclen vorwiegend über Reaktionen von Carbonyl- oder Dihydroxy- bzw. entsprechenden Ether-Verbindungen mit primären Aminen (Schema 1.9 b+c) oder durch Kondensation von Diaminen oder Aminoalkoholen hergestellt (Schema 1.9 d).^[44-47] Nachteilig bei diesen Reaktionen war, dass die Ausgangsstoffe erst aus den entsprechenden ungesättigten Kohlenwasserstoffen hergestellt werden müssen.

1.4.2 Titankatalysierte Hydroaminierung zur Synthese von Indolinen und Indolin-Derivaten

Die titankatalysierte Hydroaminierung wurde 2003 von Doye *et al.* für die Synthese verschiedener Indolin-Derivate eingesetzt.



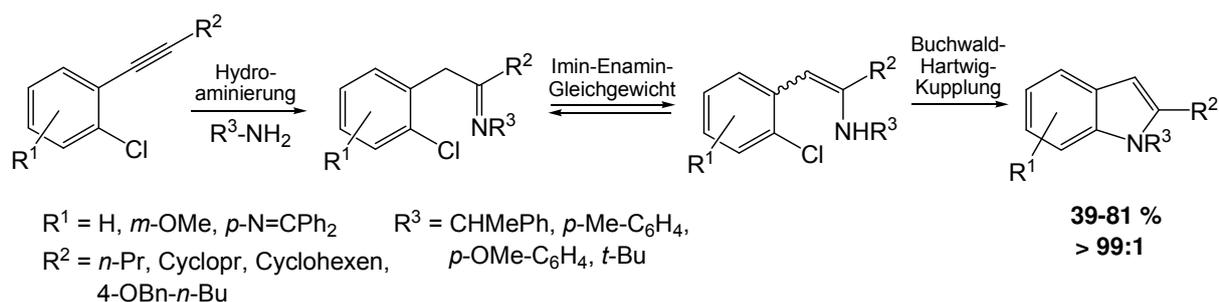
Schema 1.10 Synthese verschiedener Indoline (oben) und Indolin-Derivate (unten) via Sonogashira-Kupplung, Hydroaminierung/Reduktion und anschließender Buchwald-Hartwig-Kupplung.

Via Sonogashira-Kupplung wurde in einen (1-I, 2-Br/Cl)-substituierten Aromaten zunächst ein Alkin eingeführt, welches dann via Hydroaminierung und Reduktion in ein sekundäres Amin und schließlich via Buchwald-Hartwig-Kupplung in das entsprechende Indolin überführt wurde. Wurde als Alkin ein Aminoalkin verwendet,

so handelte es sich bei der Hydroaminierung um eine intramolekulare Reaktion und es wurden entsprechende Pyrrolizidine bzw. Indolizidine erhalten (Schema 1.10).^[48]

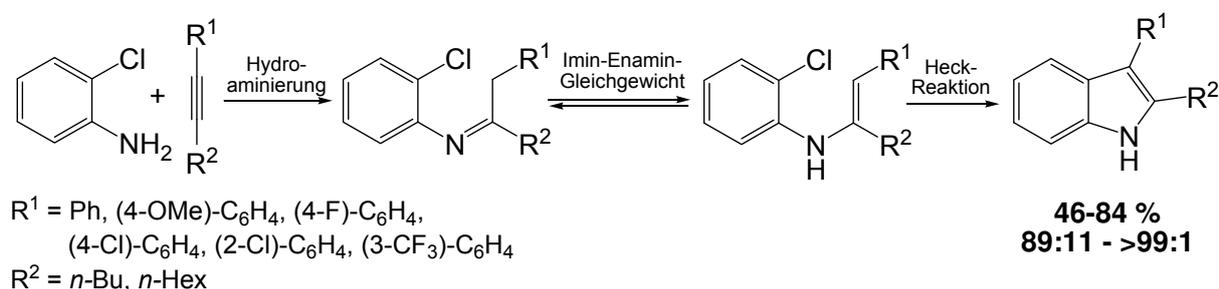
1.4.3 Titankatalysierte Hydroaminierung zur Synthese von Indol-Derivaten

Mit einer ähnlichen Reaktionssequenz - ebenfalls von Doye *et al.* 2003 publiziert – wurden in einer Eintopfsynthese Indole hergestellt.



Schema 1.11 Eintopfsynthese verschiedener Indol-Derivate via Hydroaminierung, Imin-Enamin-Umlagerung und Buchwald-Hartwig-Kupplung.

Die Hydroaminierung von 1-(2-Cl-Aryl)-2-alkyl-alkinen mit primären Aminen führte zunächst regioselektiv zum entsprechenden Imin, welches unter basischen Bedingungen mit dem entsprechenden Enamin im Gleichgewicht stand, welches schließlich in einer Buchwald-Hartwig-Kupplung in moderaten bis guten Ausbeuten zum entsprechenden Indol-Derivat reagierte (Schema 1.11).^[49]

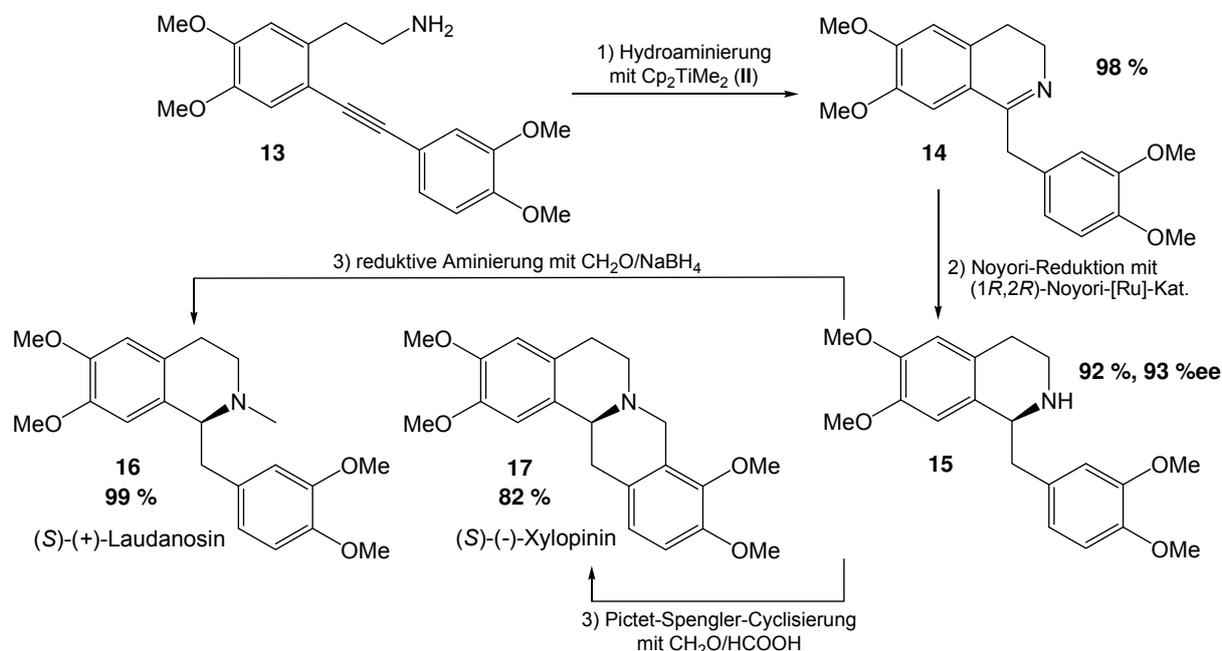


Schema 1.12 Synthese verschiedener Indol-Derivate via Hydroaminierung, Imin-Enamin-Umlagerung und anschließender Heck-Reaktion.

Einen ähnlichen Ansatz wählten auch Ackermann *et al.*, indem sie 2004 zeigten, dass die Synthese von Indol-Derivaten auch durch die Reaktion von 2-Chlor-Anilin mit Alkinen ebenfalls in einer Eintopfsynthese möglich war. Auch hier führte die Hydroaminierung zunächst mit sehr guten Regioselektivitäten zum entsprechenden Imin, welches unter basischen Bedingungen mit dem entsprechenden Enamin im Gleichgewicht stand, welches schließlich in einer Heck-Reaktion zu den entsprechenden Indol-Derivaten in moderaten bis guten Ausbeuten reagierte (Schema 1.12).^[50]

1.4.4 Titankatalysierte Hydroaminierung in der Totalsynthese von (+)-(S)-Laudanosin (15) und (-)-(S)-Xylopinin (16)

Eine Anwendung der titankatalysierten Hydroaminierung in der Totalsynthese von Naturstoffstoffen erfolgte 2005 von Doye *et al.* mit der enantioselektiven Synthese von (+)-(S)-Laudanosin (15) und (-)-(S)-Xylopinin (16).

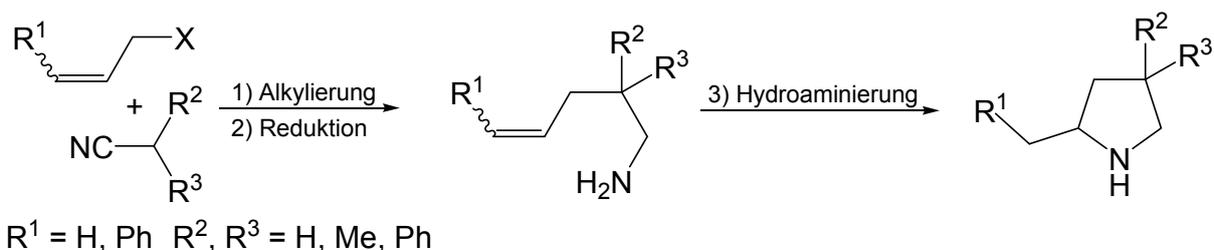


Schema 1.13 Hydroaminierung und anschließende enantioselektive Reduktion in der Synthese von (+)-(S)-Laudanosin (15) und (-)-(S)-Xylopinin (16).

Den wichtigsten Syntheseschritt stellte hierbei die enantioselektive Reduktion des - durch Hydroaminierung aus Aminoalkin **13** gebildeten - Imins **14** zum entsprechenden (*S*)-konfigurierten Amin **15** dar. Anschließend führte eine reduktive Aminierung desamins **15** zu (+)-(*S*)-Laudanosin (**16**). (-)-(*S*)-Xylopinin (**17**) wurde über eine Pictet-Spengler-Cyclisierung aus Amin **15** erhalten (Schema 1.13).^[51]

1.4.5 Synthese von Pyrrolidin-Derivaten mittels titankatalysierter Hydroaminierung

2005 veröffentlichten Schafer *et al.* den Einsatz von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) in der intramolekularen Hydroaminierung von Alkenen zur Synthese entsprechender Pyrrolidine.



Schema 1.14 Synthese 2-substituierter Pyrrolidine mittels titankatalysierter intramolekularer Hydroaminierung von Aminoalkenen.

Die benötigten Aminoalkene wurden zunächst durch Alkylierung geeigneter Nitrile mit Allylhalogeniden und anschließender Reduktion mit LiAlH_4 hergestellt. Die nachfolgende intramolekulare Hydroaminierung führte zu 2-substituierten, *N*-unsubstituierten Pyrrolidinen (Schema 1.14).^[25]

Der Thorpe-Ingold-Effekt war dafür verantwortlich, dass nur die Cyclisierungsreaktionen von geminal disubstituierten 1-Amino-4-pentenen (R^2 , $R^3 \neq H$) katalysiert werden konnten (Abb. 1.5).^[25,52]

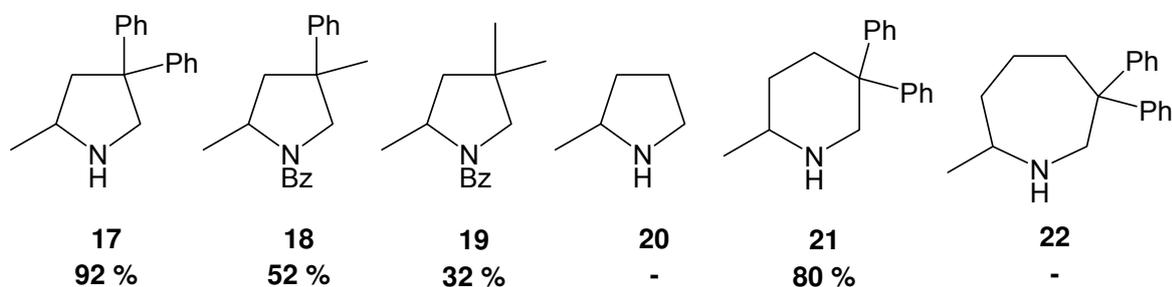
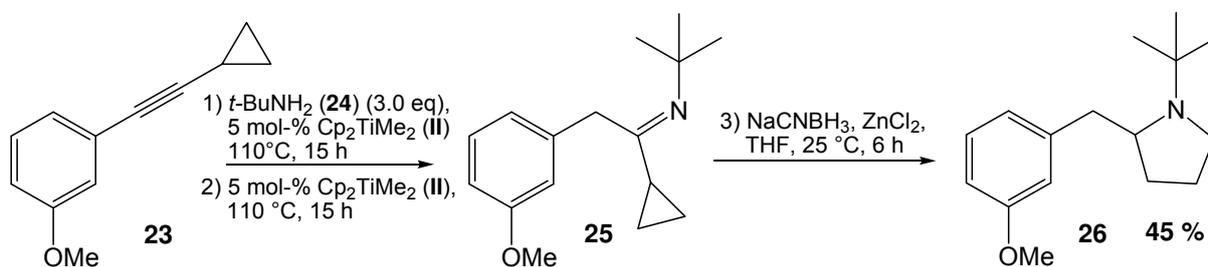


Abb. 1.5 Produkte der intramolekularen Hydroaminierung von Aminoalkenen mit $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**) (Reaktionsbedingungen: 5 mol-% $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**), 24 h, 110 °C).

Ein Jahr später zeigten Doye *et al.*, dass auch Cp_2TiMe_2 (**II**) und Ind_2TiMe_2 (**IV**) erfolgreich für diese Reaktionen eingesetzt werden konnten.^[52]

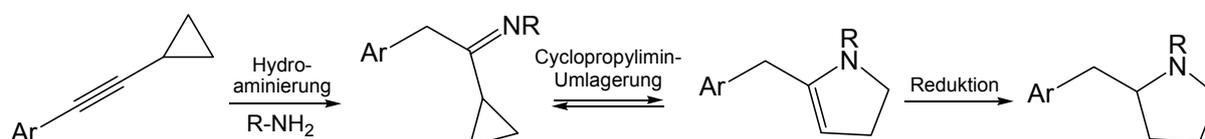
Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von 2-substituierten Pyrrolidinen mittels Hydroaminierung wurde von H. Siebeneicher (AG Doye) in seiner Dissertation beschrieben.^[8] Während seiner Untersuchungen zur Katalysatoraktivität von Cp_2TiMe_2 (**II**) für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit primären Aminen, verwendete er auch Cyclopropylalkine als Edukte. Eher zufällig entdeckte er bei der Reaktion von 1-(2-Cyclopropylethynyl)-3-methoxybenzol (**23**) mit *t*-Butylamin (**24**) eine Cyclopropylimin-Umlagerungsreaktion (Schema 1.15).



Schema 1.15 Cyclopropylimin-Umlagerung nach erfolgter Hydroaminierung von 1-(2-Cyclopropylethynyl)-3-methoxybenzen (**20**) mit *t*-Butylamin (**21**) unter Cp_2TiMe_2 (**II**) - Katalyse.

Da nach 15 h Hydroaminierung bei 110 °C mit 5 mol-% Cp_2TiMe_2 (**II**) noch kein kompletter Umsatz zum Cyclopropylimin **25** erreicht war, gab er erneut 5 mol-% Cp_2TiMe_2 (**II**) zur Reaktionslösung hinzu und erhitze für weitere 15 h auf 110 °C. Nach anschließender Reduktion wurde 45 % eines Produktes erhalten, für welches keine Signale für den Cyclopropylyring im ^1H NMR gefunden werden konnten. Genauere spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass es sich um die umgelagerte Pyrrolidinverbindung **26** handelte. Es gelang H. Siebeneicher jedoch nicht diese Reaktion unter den angegebenen Bedingungen zu reproduzieren. In darauf folgenden Versuchen wurde nach der Reduktion immer das nicht umgelagerte Produkt mit dem intakten Cyclopropylyring erhalten.

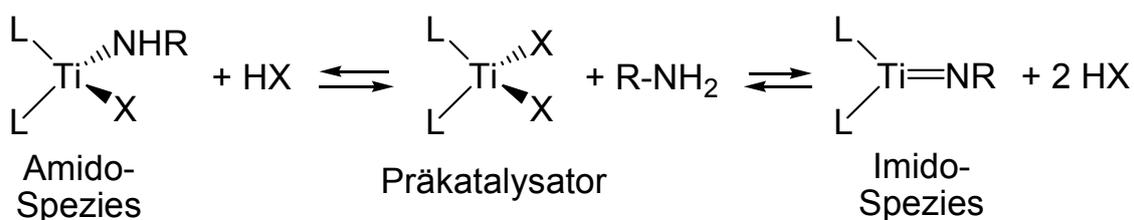
B. Zwafelink (Arbeitsgruppe Doye) untersuchte diese Reaktion deshalb in seiner Diplomarbeit genauer und fand heraus, dass die Cyclopropylimin-Umlagerung unter Zugabe von Ammoniumchlorid bei 145 °C in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden konnte. Er entwickelte ein Eintopfverfahren für die Synthese von *N*-substituierten 2-(Arylmethyl)-pyrrolidinen (Schema 1.16).^[53] Allerdings waren nach diesen Studien weder die Reproduzierbarkeit der Reaktion noch die Identität der hergestellten Verbindungen gesichert.



Schema 1.16 Eintopfsynthese zur Synthese von *N*-substituierten 2-(Arylmethyl)-pyrrolidinen.

2. Aufgabenstellung

Seit den Anfängen der titankatalysierten Hydroaminierung vor etwa 20 Jahren hat es viele Veröffentlichungen auf diesem Gebiet gegeben. Die Hydroaminierung von Alkinen mit Aminen ist sowohl intra- als auch intermolekular mit einer großen Bandbreite von Substratkombinationen möglich. Auch die Hydroaminierung von Alkenen ist intramolekular und für einige Beispiele auch intermolekular möglich, wobei hier noch Einschränkungen bezüglich der Substrate bestehen. Auch der Mechanismus der intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen und der intramolekularen Hydroaminierung von Alkenen ist untersucht. Ebenso sind Anwendungen in der Naturstoffsynthese aufgezeigt worden. Auf einigen Gebieten sind jedoch noch Lücken vorhanden, die in dieser Arbeit geschlossen werden sollten.



Schema 2.1 Bildung der katalytisch aktiven Amido- bzw. Imido-Spezies aus dem Präkatalysator unter Abspaltung eines bzw. zweier Äquivalente HX (L, X siehe Abb. 1.3)

Für die Hydroaminierung werden meistens Präkatalysatoren (**I-XIV**) eingesetzt (Abb. 1.3). Diese spalten in Anwesenheit des reagierendenamins die labilen Liganden X (z.B. Me, NMe₂, Cl, NEt₂, Me₃SiC=CSiMe₃) proteolytisch ab und bilden so die katalytisch aktive Amido- bzw. Imido-Spezies. Dabei entstehen ein bzw. zwei Äquivalente HX (Schema 2.1). Im Prinzip sollte eine Variation der labilen Liganden X nichts an der katalytisch aktiven Spezies ändern und somit keine signifikante Änderung der katalytischen Aktivität zur Folge haben. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass die bei der Ausbildung der Imido-Spezies entstehenden zwei Äquivalente HX nicht mit dem katalytischen System in Wechselwirkung treten.

- 2. Aufgabenstellung -

Da es noch keine entsprechenden Studien gab, sollte dies mit dieser Arbeit nachgeholt werden. Es sollten die labile Liganden $X = \text{Me}$, NMe_2 und Cl miteinander verglichen werden, da sie die Klassen der verwendeten labilen Liganden am besten widerspiegeln.

Bekannt war außerdem, dass kleine Amine, wie Methyl- und Ethylamin, mit sehr guten Ausbeuten in der Titan-katalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen eingesetzt werden konnten. Außerdem wurde die Hydroaminierung mit Ammoniak unter Gold-Katalyse erfolgreich durchgeführt. Da es noch keine entsprechenden Veröffentlichungen gab, sollte die Möglichkeit der Hydroaminierung von Alkinen mit Ammoniak unter Titan-Katalyse untersucht werden. Es sollte auch der Einsatz von Ammoniumsalzen versucht werden.

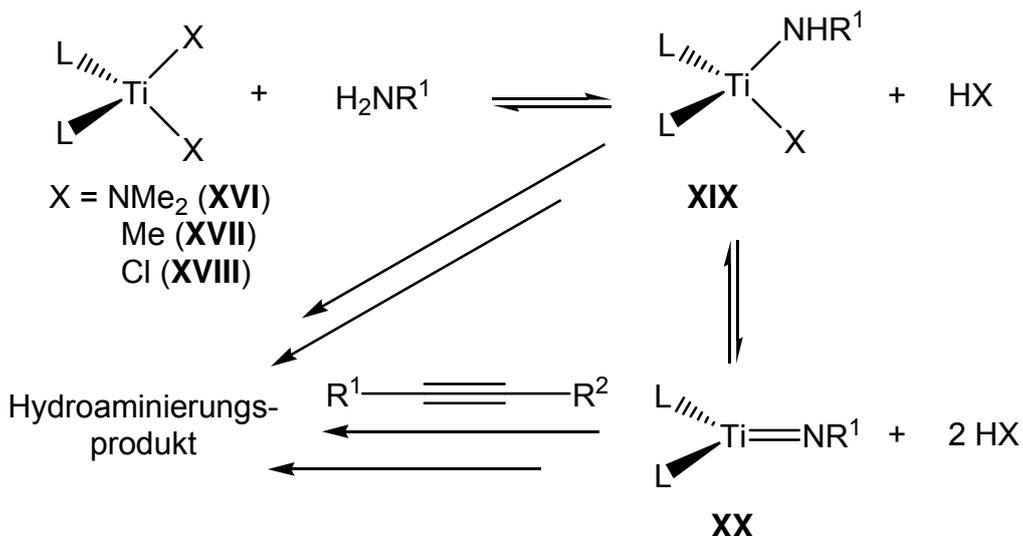
Desweiteren sollte eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Hydroaminierung in der Naturstoffsynthese untersucht werden. Als Nebenreaktion bei der Hydroaminierung von Cyclopropylalkinen war bei H. Siebeneicher (Arbeitsgruppe Doye) eine Cyclopropylimin-Umlagerung zum entsprechenden Pyrrolidin aufgetreten. Leider konnte diese Reaktion von ihm nicht reproduziert werden. B. Zwafelink zeigte in seiner Diplomarbeit, dass diese Cyclopropylimin-Umlagerung mit Ammoniumchlorid bei $145\text{ }^\circ\text{C}$ möglich war. Er entwickelte ein Eintopfverfahren zur Synthese von *N*-substituierten 2-(Arylmethyl)-pyrrolidinen. Ziel dieser Arbeit war es, die Reaktionsbedingungen zu optimieren und die Anwendbarkeit dieser Reaktion für eine breite Palette an Alkinen und Aminen zu untersuchen.

3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität von neutralen Titan-Komplexen für die Hydroaminierung von Alkinen und Alkenen

3.1 Vorüberlegungen

Unter 1.2.2 ist der Mechanismus für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit Titan-Katalysatoren beschrieben. Der Einfluss der - bei der Bildung der katalytisch aktiven Imido-Spezies entstehenden - zwei Äquivalente HX auf die Effizienz der Katalyse soll nun genauer untersucht werden (Schema 3.1). Es sollen hierzu drei Komplexe, die sich nur durch die labilen Liganden unterscheiden, hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität in der Hydroaminierung verglichen werden. Als labile Liganden sollen $X = \text{Me}$, NMe_2 und Cl verwendet werden, da sie die Art der am meisten verwendeten labilen Liganden widerspiegeln (siehe Abb. 1.3).

Wie unter 1.2.2 beschrieben, wird die katalytisch aktive Imido-Spezies **XX** durch die Abspaltung der labilen Liganden X in Gegenwart des reagierenden Amins gebildet. Die dabei abgespaltenen Moleküle HX (hier: Methan, Dimethylamin, HCl) können auf vielfältige Weise mit dem gesamten Katalysezyklus in Wechselwirkung treten.



Schema 3.1 Bildung der katalytisch aktiven Imido-Spezies **XX** aus den Präkatalysatoren **XVI-XVIII** über die Amido-Zwischenstufe **XIX**.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Für die Wechselwirkung mit der katalytisch aktiven Spezies wurde folgende These aufgestellt: in der Reaktionslösung vorhandenes HX überführt die katalytisch aktive Imido-Spezies **XX** zurück in den – zumindest für die Hydroaminierung von Alkinen - katalytisch inaktiven Amido-Komplex **XIX** bzw. in die Katalysatorvorstufe **XVI-XVIII** und inhibiert so die Reaktion (Schema 3.1). Infolge dessen wäre die katalytische Effizienz direkt von der Fähigkeit des HX abhängig, die Additionsreaktion mit dem Imido-Komplex **XX** einzugehen. Wie eingangs beschrieben, müssen auch die Titan-Amido-Komplexe **XIX** unter Umständen als mögliche katalytisch aktive Spezies in Betracht gezogen werden. In diesem Fall wird bei der Bildung der Amido-Spezies **XIX** ebenfalls ein Äquivalent HX frei, welches mit dem katalytischen System wechselwirken kann. Die Inhibierung der Reaktion ginge dann nur auf die Rückreaktion des Amido-Komplexes **XIX** zur Katalysatorvorstufe **XVI-XVIII** zurück. Die katalytische Effizienz wäre entsprechend von der Fähigkeit des HX, die Substitutionsreaktion mit dem Amido-Komplex **XIX** einzugehen, abhängig. Mit steigender Fähigkeit des HX, mit dem Imido- **XX** bzw. Amido-Komplex **XIX** zu reagieren, wird also die Effizienz der Katalyse schlechter. Aus der Literatur war bekannt, dass Dimethylamin und HCl mit Titan-Imido-bzw. Titan-Amido-Komplexen leicht eine Reaktion eingehen, wobei HCl besser reagiert, als Dimethylamin.^[54,55] Eine entsprechende C-H-Aktivierung von Methan galt hingegen als schwieriger.^[56-58] Somit wurde für den Fall der Richtigkeit der These erwartet, dass der Dichloro-Komplex **XVIII** der schlechteste und der Dimethyl-Komplex **XVII** der beste Hydroaminierungskatalysator sein würde.

Auch für die Induktionsperiode, die zur Bildung der katalytisch aktiven Imido- **XX** bzw. Amido-Spezies **XIX** aus der Katalysatorvorstufe **XVI-XVIII** nötig ist, wird eine nachhaltige Beeinflussung durch die Stabilität der Titan-X-Bindung erwartet. Die Titan-Kohlenstoff-Bindung ist die Schwächste, die Titan-Chlor-Bindung die Stärkste.^[59-62] Somit müsste die Induktionsperiode für HX = Methan am kürzesten und für HX = HCl am längsten sein. Ungeachtet mechanistischer Details ist es außerdem möglich, dass gebildetes HX, mit anderen Intermediaten des Katalysezyklus reagiert und somit die Ausbeute und Selektivität der Hydroaminierung beeinflusst.

3.2 Wahl eines geeigneten Katalysatorsystems

Zunächst musste ein geeignetes Katalysatorsystem gefunden werden, welches einen einfachen Zugang zu allen drei Komplexen mit $X = \text{Me}$, NMe_2 und Cl als labile Liganden erlaubt.

3.2.1. Bisher verwendete Katalysatorsysteme

In der von mir im Arbeitskreis Doye angefertigten Diplomarbeit konnte bereits der Vergleich von jeweils zwei der oben genannten labilen Liganden X beschrieben werden.^[63] Dabei wurden drei verschiedene Katalysatorsysteme verwendet (Abb. 3.1).

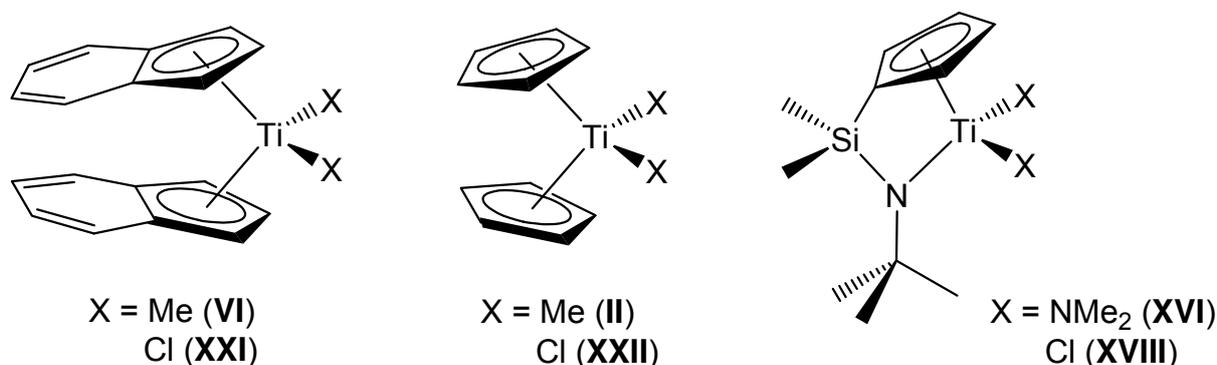


Abb. 3.1 Bisher für den Vergleich der labilen Liganden X verwendete Katalysatorsysteme.

Wie erwartet stellten sich die Komplexe mit den labilen Liganden $X = \text{Me}$ bzw. $X = \text{NMe}_2$ im Vergleich zur den labilen Liganden $X = \text{Cl}$ als die aktiveren Hydroaminierungskatalysatoren heraus.^[63] Ein direkter Vergleich der beiden labilen Liganden $X = \text{Me}$ und $X = \text{NMe}_2$ war bisher jedoch nicht möglich, da sich die Herstellung des jeweils fehlenden dritten Komplexes ($\text{Ind}_2\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$, $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ und $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{TiMe}_2$) als problematisch erwies.

Während die zu Cp_2TiMe_2 (II) bzw. $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV) analogen Bis-(*N,N*-dimethylamido)-Verbindungen auch während der Doktorarbeit - aus Gründen, die bereits in der Diplomarbeit ausführlich beschrieben wurden - nicht hergestellt werden konnten,^[63] gelang es durch Modifikation der Literaturvorschrift die zu XVI und XVIII analoge Dimethyl-Spezies XVII zu synthetisieren.

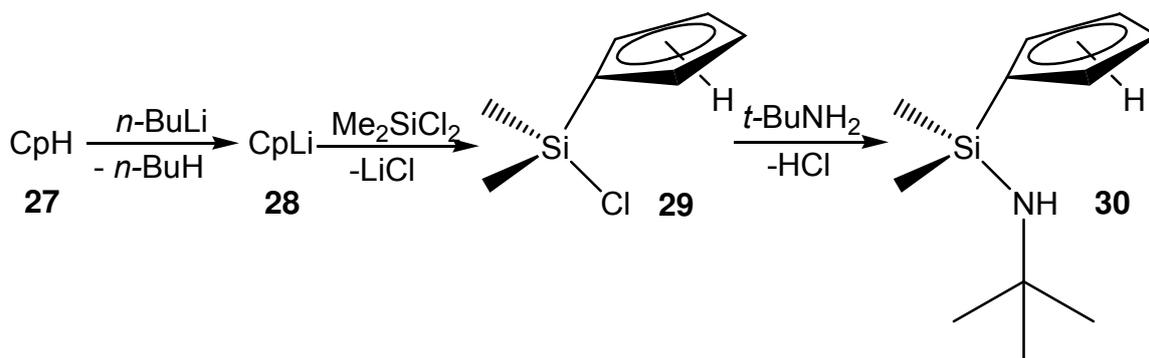
- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

3.2.2 Katalysatorsystem $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{TiX}_2$ (**XVI-XVIII**)

Zur Synthese der *ansa*-Komplexe $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{TiX}_2$ ($\text{X} = \text{NMe}_2$ (**XVI**), Me (**XVII**), Cl (**XVIII**)) wurde zunächst die Ligandenvorstufe **30** in einer Eintopfreaktion hergestellt (Schema 3.2), diese dann mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) zur Bis-(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI** umgesetzt (Schema 3.3), aus **XVI** mit Me_3SiCl die Dichloro-Verbindung **XVIII** hergestellt (Schema 3.4) und schließlich aus **XVIII** durch Methylierung mit MeMgCl der Dimethyl-Komplex **XVII** erhalten (Schema 3.5).^[12,64-74]

a) Synthese der Ligandenvorstufe **30**:

Die Ligandenvorstufe (**30**) wurde durch Lithiierung von frisch erzeugtem, monomeren Cyclopentadien (**27**) (zu **28**), gefolgt von einer Umsetzung mit Dimethylsilyldichlorid (zu **29**) und anschließender Reaktion mit *t*-Butylamin hergestellt (Abb. 3.3). Das in der Diplomarbeit verwendete Verfahren der Eintopfsynthese ohne zwischenzeitliches Aufreinigen der Zwischenprodukte (**28**, **29**) führte dazu, dass sich die zur Produkt-aufreinigung anschließende Vakuumdestillation als sehr schwierig erwies.^[64-69] Aufgrund des durch auftretende Nebenprodukte verursachten starken Schäumens des Rohproduktgemisches - selbst bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, konnte die Ligandenvorstufe trotz verwendeter langer Vigreuxkolonne und mehrfacher Destillation nur in einer Reinheit von 95 % und mit 27 % Ausbeute erhalten werden.

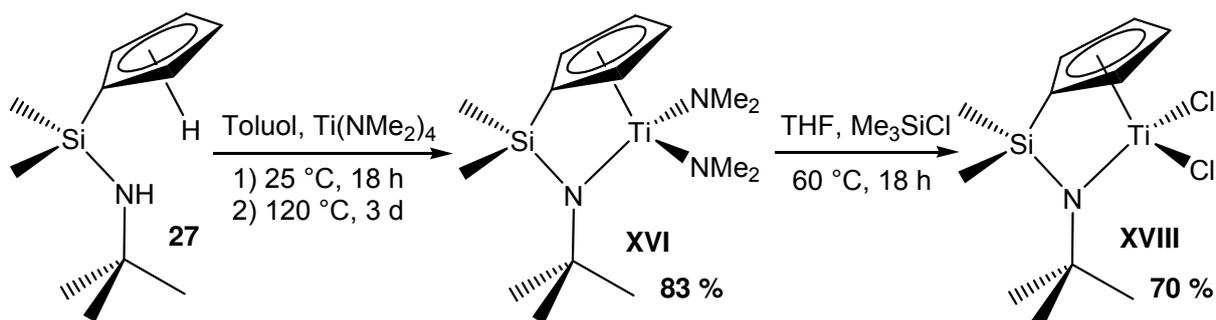


Schema 3.2 Synthese der Ligandenvorstufe **30**.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Durch einen zusätzlichen Aufarbeitungsschritt (Filtration, Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, Aufnahme des Rückstands in *n*-Pentan) vor der Zugabe von *t*-Butylamin konnte ein Großteil der störenden Nebenprodukte abgetrennt werden.^[66] Die Vakuumdestillation verlief danach ohne Probleme und die Ligandenvorstufe konnte in einer Ausbeute von 58 % und einer Reinheit von > 99 % erhalten werden. Die Ligandenvorstufe wurde als Gemisch dreier Isomeren erhalten (77 % (*5-Isomer*), 17 % (*1-Isomer*), 6 % (*3-Isomer*)). Dies stimmte in etwa mit den Daten aus der Literatur überein, die ein Verhältnis von 80:12:2 angaben.^[68] Die Ligandenvorstufe wurde bei - 50 °C unter Lichtausschluss aufbewahrt und aufgrund ihrer Instabilität vor jeder weiteren Reaktion frisch destilliert.

b) Synthese der *ansa*-Komplexe **XVI-XVIII**



Schema 3.3 Synthese der *ansa*-Komplexe mit X = NMe_2 (**XVI**) und X = Cl (**XVIII**).

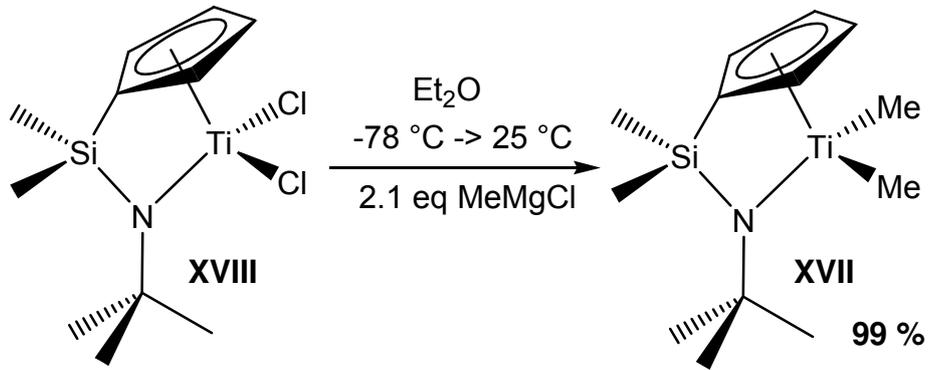
Die beiden Katalysatoren $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**) und $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{TiCl}_2$ (**XVIII**) konnten gemäß der Literaturvorschrift in guten Ausbeuten von 83 % (**XVI**) und 70 % (**XVIII**) hergestellt werden (Schema 3.3).^[12,64-74]

Da die Ligandenvorstufe **30** wesentlich reiner eingesetzt wurde als bei der Synthese dieser Komplexe während der Diplomarbeit, konnte auf eine Umkristallisation der Produkte verzichtet werden. Verbleibende Toluol- und Reagenzienreste wurden durch mehrmalige Zugabe von *n*-Pentan und anschließender Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum aus dem Feststoff herausgelöst.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Der Versuch der Methylierung des Dichloro-Komplexes **XVIII** mit Methyllithium unter literaturbekannten Bedingungen führte zur Zersetzung des Komplexes.^[12,64-74]

Deshalb wurde das etwas weichere Methylmagnesiumchlorid als Methylierungsreagenz eingesetzt (Schema 3.4).^[65] Der Komplex $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Nt-Bu})\text{TiMe}_2$ (**XVII**) konnte so in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



Schema 3.4 Synthese des *ansa*-Komplexes mit $\text{X} = \text{Me}$ (**XVII**).

3.2.3 Zusammenfassung

Somit stand ein Katalysatorsystem zur Verfügung, mit dessen Hilfe die Abhängigkeit der Reaktivität der Hydroaminierungskatalysatoren von der Wahl der labilen Liganden untersucht werden konnte (Abb. 3.2).

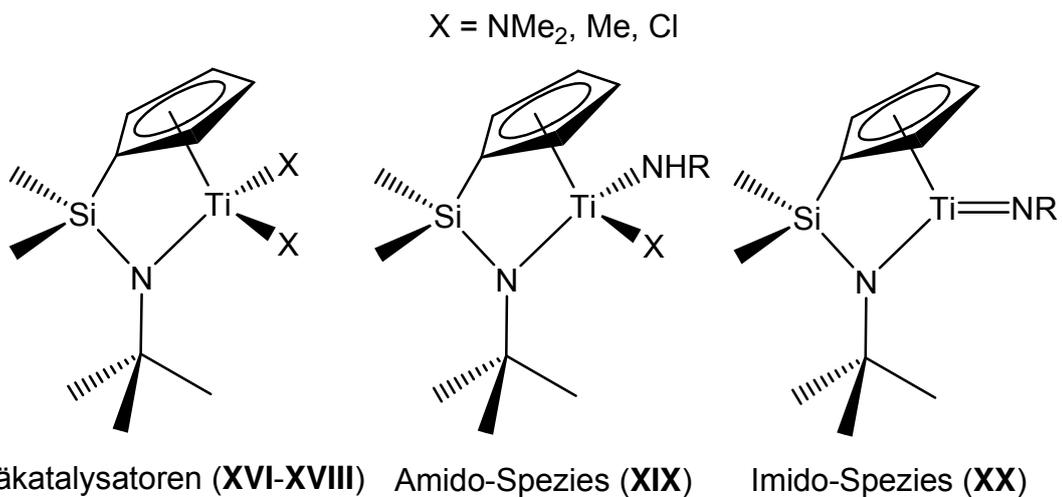


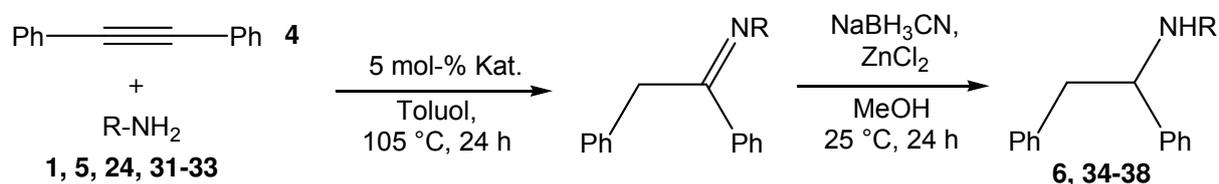
Abb. 3.2 Ausgewähltes Katalysatorsystem: Präkatalysatoren **XVI** – **XVIII** und entsprechende katalytisch aktive Imido- (**XIX**) bzw. Amido-Spezies (**XVIII**).

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Vorteilhaft war auch die Wahl eines zweizähligen Rückgrat-Liganden. Eine mögliche Abspaltung dieses Liganden anstelle der labilen Liganden bei der Bildung der aktiven Imido-Spezies sollte so entropisch erschwert sein.

3.3 Erste Hydroaminierungsreaktionen

Erste Hydroaminierungsreaktionen wurden mit Diphenylacetylen (**4**) und *p*-Toluidin (**1**), *o*-Toluidin (**31**), *t*-Butylamin (**24**), Cyclopentylamin (**32**), Benzylamin (**5**) oder *n*-Octylamin (**33**) bei 105 °C für 24 h mit 5 mol-% Katalysator (**XVI**, **XVII** oder **XVIII**) durchgeführt. Nach anschließender Reduktion der zunächst entstandenen Imine mit NaBH₃CN und ZnCl₂ in Methanol, konnten die sekundären Amine **6** und **34-38** isoliert werden (Schema 3.5, Tab. 3.1). Die in der Tabelle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Produkte. Nicht umgesetztes Diphenylacetylen (**4**) konnte zurückgewonnen werden.



Schema 3.5 Intermolekulare Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit den primären Aminen **1**, **5**, **24**, **31-33** unter Katalyse mit **XVI-XVIII**.

Wie aus Tab. 3.1 ersichtlich wird, konnte mit dem Dichloro-Komplex **XVIII** nur eine einzige Reaktion katalysiert werden. Die Ausbeute dieser Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit 1-Octylamin (**33**) betrug außerdem nur 19 % (Tab. 3.1, Eintrag 18). Vergleicht man den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** und den Dimethyl-Komplex **XVII**, so stellt man fest, dass sie für die sterisch anspruchsvollen Amine *p*-Toluidin (**1**), *o*-Toluidin (**31**), *t*-Butylamin (**24**) und Cyclopentylamin (**32**) beide sehr gute Ausbeuten lieferten (Tab. 3.1). Bemerkenswert ist dabei, dass, auch wenn die Ausbeuten annähernd gleich waren, der Dimethyl-Komplex **XVII** immer leicht bessere Ergebnisse lieferte. Ein größerer Unterschied zwischen diesen beiden

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

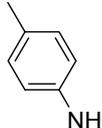
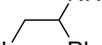
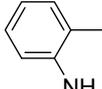
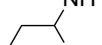
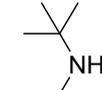
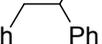
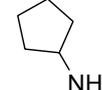
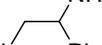
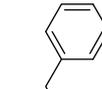
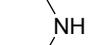
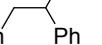
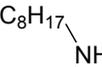
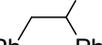
Komplexen konnte für die Reaktion mit dem sterisch wenig gehinderte Benzylamin (**5**) beobachtet werden (Tab. 3.1, Einträge 13, 14). In diesem Fall ergab sich mit dem Dimethyl-Komplex **XVII** eine wesentlich höhere Ausbeute des Produktes **6** (95 %), als mit dem Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** (11 %). Wie bereits in Kapitel 1.2.4 beschrieben, stellen sterisch wenig anspruchsvolle Amine wie Benzylamin (**5**) schlechte Substrate für die titankatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen dar. Offensichtlich reagierte der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** empfindlicher auf den negativen Einfluss dieses Amins als der Dimethyl-Komplex **XVII**.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit Benzylamin (**5**) standen die Ergebnisse der Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit 1-Octylamin (**33**). Bei dieser Reaktion mit einem ebenfalls sterisch wenig anspruchsvollem Amin waren die Ausbeuten annähernd gleich, wobei der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** (64 %) sogar eine leicht bessere Ausbeute als der Dimethyl-Komplex **XVII** (58 %) lieferte (Tab. 3.1, Einträge 16, 17).

Die zunächst durchgeführten ersten Hydroaminierungsreaktionen zeigten, dass der Dichloro-Komplex **XVIII** unter diesen Reaktionsbedingungen nur schlecht bzw. gar nicht reagierte, die beiden anderen Komplexe **XVI** und **XVII** hingegen gute bis sehr gute Ausbeuten lieferten, wobei der Dimethyl-Komplex **XVII** etwas besser war als der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI**. Der Dimethyl-Komplex **XVII** erwies sich dabei als weniger anfällig für Amine mit negativem Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den eingangs gemachten Vorhersagen. Um eine bessere Aussage über den Grund für die weitgehende Inaktivität des Dichloro-Komplexes **XVIII** und den genauen Einfluss der labilen Liganden X auf den Katalysezyklus machen zu können, wurden im Weiteren mechanistische Untersuchungen durchgeführt.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Tab. 3.1 Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit verschiedenen Aminen **1**, **5**, **24** und **31-33** in Gegenwart der Katalysatoren **XVI-XVIII** (Reaktionsgleichung: Schema 3.5).

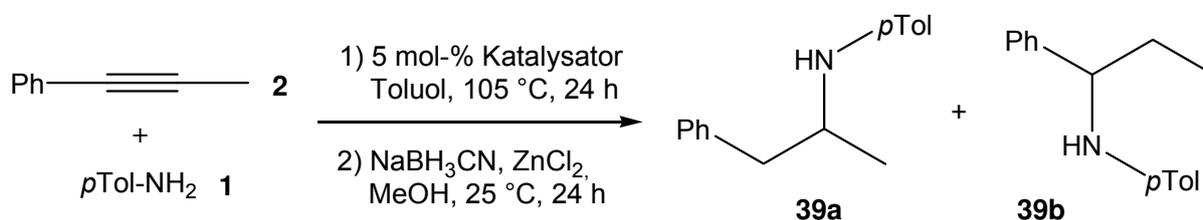
Eintrag	R (Amin)	Produkt	Katalysator	Ausbeute [%] ^[a]	Reisoliert 1 [%]
1	<i>p</i> -Tol (1)		XVI	89	9
2			XVII	92	6
3		 34	XVIII	–	97
4	<i>o</i> -Tol (31)		XVI	89	9
5			XVII	94	5
6		 35	XVIII	–	97
7	<i>t</i> -Bu (24)		XVI	90	8
8			XVII	95	2
9		 36	XVIII	–	98
10	Cyclo- pentyl (32)		XVI	92	6
11			XVII	94	2
12		 37	XVIII	–	98
13	Bn (5)		XVI	11	88
14			XVII	95	4
15		 6	XVIII	–	97
16	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ (33)		XVI	64	34
17			XVII	58	40
18		 38	XVIII	19	79

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Diphenylacetylen (**4**, 2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Katalysator (0.12 mmol, 5 mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 24 h; 2) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 24 h (isolierte Ausbeuten).

3.4 Mechanistische Untersuchungen

3.4.1 Untersuchungen zur weitgehenden Inaktivität des Dichloro-Komplexes XVIII

Eine mögliche Erklärung für die weitgehende Inaktivität des Dichloro-Komplexes XVIII bei der Additionsreaktion der Amine 1, 5, 24 und 31-33 an Diphenylacetylen (4) wäre, dass mit diesen Aminen aus dem Dichloro-Präkatalysator XVIII unter den Reaktionsbedingungen keine katalytisch aktive Spezies gebildet werden kann. In diesem Fall müsste der Dichloro-Komplex XVIII auch für die Reaktion der Amine 1, 5, 24, 31-33 mit anderen Alkinen inaktiv sein, da die Bildung der katalytisch aktiven Spezies nur vom eingesetzten Amin abhängig ist. Um diese These zu überprüfen, wurde die Reaktion von 1-Phenylpropin (2) mit *p*-Toluidin (1) durchgeführt (Schema 3.6). Überraschenderweise konnten bei dieser Reaktion mit dem Dichloro-Komplex XVIII sehr gute Ausbeuten des Produktgemisches 39a/39b (82 %) erzielt werden (Tab. 3.2, Eintrag 7: 82 %). Dieses Ergebnis zeigt eindeutig, dass der Dichloro-Komplex XVIII mit *p*-Toluidin (1) als Amin unter den Reaktionsbedingungen eine aktive Spezies ausbildet.



Schema 3.6 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (2) mit *p*-Toluidin (1) unter Katalyse von XVI-XVIII.

Die Tatsache, dass die aktive Spezies (XIX bzw. XX) ausgebildet wurde und mit 1-Phenylpropin (2) sehr gute Ausbeuten lieferte (Tab. 3.2, Eintrag 7), in der entsprechenden Reaktion mit Diphenylacetylen (4) aber nicht reagierte (Tab. 3.1, Eintrag 3), stand im Einklang mit der literaturbekannten - im Vergleich zu Diphenylacetylen (4) - höheren Reaktivität von 1-Phenylpropin (2) in intermolekularen titankatalysierten Hydroaminierungsreaktionen.^[20,75,76] Folglich konnte angenommen werden, dass der Dichloro-Komplex XVIII nur für solche Alkine erfolgreich als Hydroaminierungskatalysator eingesetzt werden kann, die eine erhöhte Reaktivität

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

für Hydroaminierungsreaktionen aufweisen. Solche Alkine sind 1-Alkyl-2-arylalkine (z.B. 1-Phenylpropin (**2**)) und terminale Alkine (z.B. 1-Octin (**40**), siehe Kapitel 3.5.1).

3.4.2 Überprüfung mechanistischer Aspekte unter Zusatz von Additiven

Da die Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidin (**1**) für alle drei zu vergleichenden Katalysator-Spezies (**XVI-XVIII**) sehr gute Ausbeuten lieferte, eignete sie sich sehr gut für weitere mechanistische Untersuchungen. Als Additive wurden die Base Pyrrolidin (**41**) in verschiedenen Konzentrationen, 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (**42**) in seiner Funktion als Protonenakzeptor und *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) als Protonendonator eingesetzt. Der Zusatz der Base Pyrrolidin (**41**) sollte die These untermauern, dass die katalytisch aktive Imido- bzw. Amido-Spezies durch Gleichgewichtsreaktionen aus dem Katalysezyklus entfernt wird. 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (**42**) und *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) wurden verwendet, um eine Protonenkatalyse im Fall des frei werdenden HCl's auszuschließen.

Tatsächlich wurde sowohl für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Katalysator **XVI**, als auch für den Dimethyl-Katalysator **XVII** eine Erniedrigung der Ausbeute der Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidin (**1**) mit Erhöhung der Pyrrolidin-Konzentration beobachtet. Für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Katalysator **XVI** ergaben sich Ausbeuten von 91 % ohne Additiv, 87 % mit 10 mol-% Pyrrolidin (**41**) und 66 % mit 25 mol-% Pyrrolidin (**41**) (Tab. 3.2, Einträge 1-3). Für den Dimethyl-Katalysator **XVII** wurden Ausbeuten von 96 % ohne Additiv, 85 % mit 10 mol-% Pyrrolidin (**41**) und 59 % mit 25 mol-% Pyrrolidin (**41**) beobachtet (Tab. 3.2, Einträge 4-6). Bei der Zugabe von 25 mol-% Pyrrolidin (**41**) wurde zudem eine leichte Verschlechterung der Regioselektivität von 99:1 auf 98:2 gefunden (Tab. 3.2, Eintrag 6). Der Einfluss der Base Pyrrolidin (**41**) war also abhängig von der Menge, die eingesetzt wurde. Außerdem wurde für den Dimethyl-Komplex **XVII** ein leicht erhöhter Einfluss des Additivs beobachtet. Dies könnte mit einer fehlenden Konkurrenz durch eine andere Base – wie Dimethylamin (aus **XVI**) - erklärt werden. Diese Ergebnisse stellen starke Indizien für die Ausbildung eines – wie unter 3.1 beschriebenen - Gleichgewichtes dar. Um diese These weiter zu untermauern wurden desweiteren in situ-²⁹Si NMR-Studien des Katalyseprozesses durchgeführt (Kap. 3.4.3). Wie bereits beschrieben, wurde bei der Bildung der katalytisch aktiven Spezies (**XIX** bzw. **XX**) aus dem

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Dichloro-Komplex **XVIII** HCl frei. Um eine protonenkatalysierte Hydroaminierung auszuschließen, wurde im Folgenden 10 mol-% des Hydrochlorids des eingesetzten Amins *p*-Toluidin (**1**) anstelle des Katalysators eingesetzt. Es wurde eine Ausbeute von 0 % erhalten (Tab. 3.2, Eintrag 9). Ein protonenkatalysierter Prozess konnte somit ausgeschlossen werden. Für die Reaktion mit 10 mol-% 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (**42**) als Additiv wurde eine leicht erhöhte Ausbeute von 93 % im Vergleich zu 82 % ohne Additiv erhalten (Tab. 3.2, Einträge 7, 8). Die Regioselektivität verschlechterte sich von 93:7 (ohne Additiv) zu 91:7 (mit Additiv). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die katalytische Reaktion durch Zugabe einer nicht-nukleophilen Base leicht beschleunigt wird.

Tab. 3.2 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidin (**1**) unter Verwendung der Katalysatoren **XVI-XVIII** (Reaktionsgleichung: Schema 3.6)

Eintrag	Katalysator	Ausbeute (39a+39b) [%] ^[a]	Verhältnis (39a/39b) ^[b]
1	XVI	91	99:1
2 ^[c]	XVI	87	99:1
3 ^[d]	XVI	66	99:1
4	XVII	96	99:1
5 ^[c]	XVII	85	99:1
6 ^[d]	XVII	59	98:2
7	XVIII	82	93:7
8 ^[e]	XVIII	93	91: 9
9 ^[f]	XVIII	0	-

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) 1-Phenylpropin (**2**, 2.40 mmol), *p*-Toluidin (**1**, 2.64 mmol), Katalysator (0.12 mmol, 5 mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 24 h; 2) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 24 h (isolierte Ausbeuten).

^[b] Bestimmung mittels GC vor der Chromatographie. ^[c] Reaktion wurde unter Anwesenheit von 10 mol-% Pyrrolidin (**41**) durchgeführt. ^[d] Reaktion wurde unter Anwesenheit von 25 mol-% Pyrrolidin (**41**) durchgeführt. ^[e] Reaktion wurde unter Anwesenheit von 10 mol-% 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (**42**) durchgeführt. ^[f] Reaktion wurde ohne Katalysator unter Verwendung von 10 mol-% *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) durchgeführt.

3.4.3 *In situ*-²⁹Si NMR-Studien

Das ²⁹Si NMR-Signal der Dimethylsilylgruppe im Rückgrat-Liganden eignete sich sehr gut zur Detektion der Veränderung des Katalysators. Es war für jede mögliche entstehende Spezies nur ein Signal zu erwarten, welches nicht aufgespalten war, so dass sich die ²⁹Si NMR-Spektren sehr übersichtlich gestalteten. Die Messungen wurden unter Schutzgas in *Young*-NMR-Röhrchen durchgeführt, welche in der Glovebox mit dem jeweiligen Präkatalysator (**XVI-XVIII**) und C₆D₆ befüllt wurden. Nach Aufnahme der ¹H und ²⁹Si NMR-Spektren wurden die entsprechenden Mengen 1-Phenylpropin (**2**) und *p*-Toluidin (**1**) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde durch Schütteln per Hand gut durchmischt und ein weiteres ¹H NMR zur Bestimmung der Katalysatorkonzentration aufgenommen. Nach der angegebenen Reaktionszeit bei 90 °C wurden erneut ¹H und ²⁹Si NMR-Spektren aufgenommen. Anhand der ¹H NMR-Spektren wurde der Umsatz der Hydroaminierungsreaktion bestimmt. Als Standard wurde Ferrocen eingesetzt.

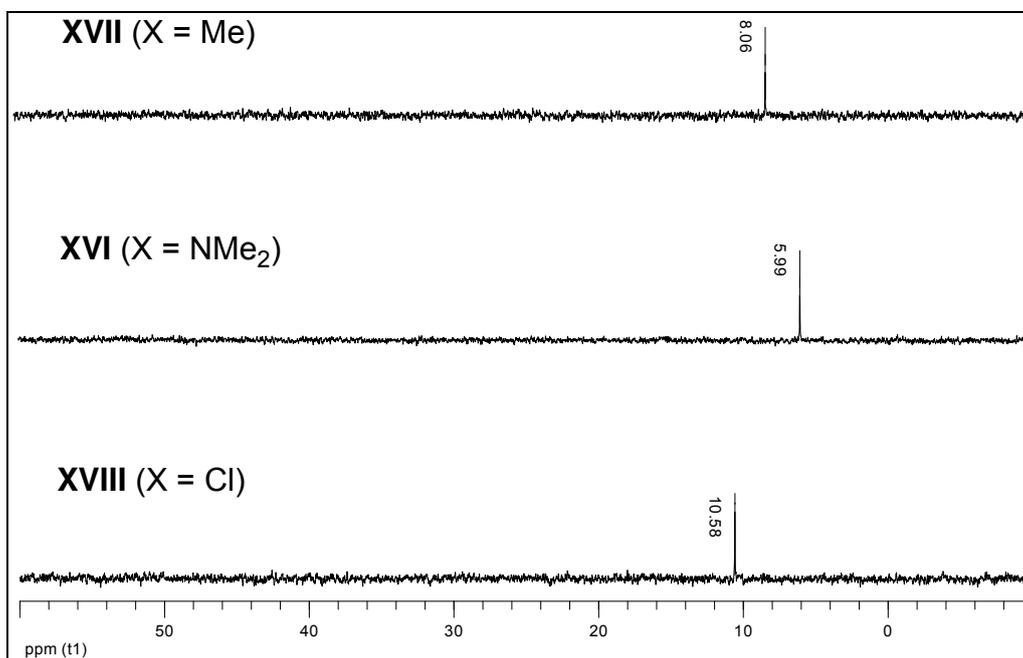


Abb. 3.3 ²⁹Si NMR-Spektren der Präkatalysatoren **XVII**, **XVI** und **XVIII**.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

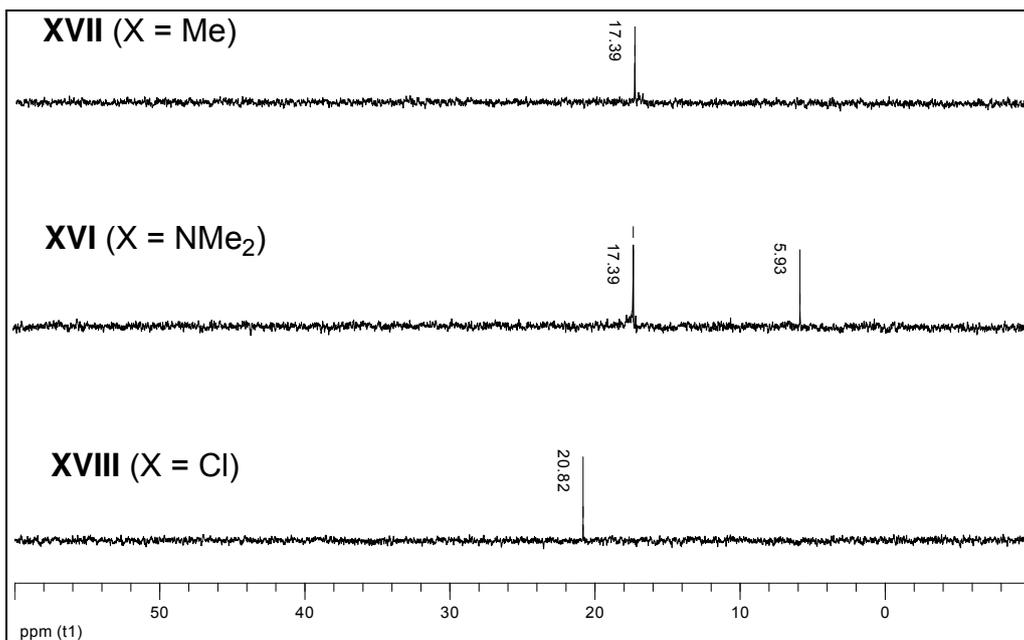


Abb. 3.4 ²⁹Si NMR-Spektren der aktiven Spezies, welche aus den Präkatalysatoren **XVII**, **XVI** und **XVIII** gebildet wurde.

Ergebnisse:

Für den Dimethyl-Präkatalysator **XVII** ergab sich ein ²⁹Si NMR-Signal von $\delta = 8.06$ ppm (Abb. 3.3). Aus dem nach Zugabe der Edukte aufgenommenen ¹H NMR ergab sich eine Katalysatorkonzentration von 22 mol-%. Nach einer Reaktionszeit von 45 min bei 90 °C wurde ein Umsatz der Hydroaminierungsreaktion von 65 % bestimmt. Im ²⁹Si NMR-Spektrum zeigte sich ein einziges Signal bei $\delta = 17.39$ ppm (Abb. 3.4).

Für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Präkatalysator **XVI** ergab sich ein ²⁹Si NMR-Signal von $\delta = 5.99$ ppm (Abb. 3.3). Aus dem nach Zugabe der Edukte aufgenommenen ¹H NMR ergab sich eine Katalysatorkonzentration von 23 mol-%. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei 90 °C wurde ein Umsatz der Hydroaminierungsreaktion von 70 % bestimmt. Im ²⁹Si NMR-Spektrum zeigten sich zwei Signale bei $\delta = 5.93$ und 17.39 ppm (Abb. 3.4). Außerdem konnte freies Dimethylamin im ¹H ($\delta = 2.14$ ppm) und ¹³C NMR ($\delta = 38.7$ ppm) detektiert werden.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Da für die ^{29}Si NMR-Spektren kein interner Standard verwendet wurde, wurde zusätzlich ein ^{29}Si NMR-Spektrum des Gemisches der Reaktionslösung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Präkatalysators **XVI** nach den 2 h Reaktionszeit bei 90 °C mit einer Lösung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Präkatalysators **XVI** in C_6D_6 gemessen. Dabei konnte festgestellt werden, dass es sich bei dem Signal im Spektrum des Reaktionsgemisches bei $\delta = 5.93$ ppm tatsächlich um das gleiche Signal wie das des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Präkatalysators **XVI** bei $\delta = 5.99$ ppm handelte. Ein ^{29}Si NMR-Spektrum des Gemisches aus der Reaktionslösung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Präkatalysators **XVI** nach 2 h Reaktionszeit bei 90 °C und der Reaktionslösung des Dimethyl-Präkatalysators **XVII** nach 45 min bei 90 °C ergab tatsächlich nur ein Signal bei $\delta = 17.39$ ppm.

Für den Dichloro-Präkatalysator **XVIII** ergab sich ein ^{29}Si NMR-Signal von $\delta = 10.58$ ppm (Abb. 3.3). Aus dem nach Zugabe der Edukte aufgenommenen ^1H NMR ergab sich eine Katalysatorkonzentration von 23 mol-%. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 90 °C wurde ein Umsatz der Hydroaminierungsreaktion von 27 % bestimmt. Im ^{29}Si NMR-Spektrum zeigte sich ein einziges Signal bei $\delta = 20.83$ ppm (Abb. 3.4).

Schlussfolgerungen:

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Dimethyl-Spezies **XVII** vollständig in die katalytisch aktive Spezies umgewandelt hat. Der Präkatalysator **XVII** konnte weder im ^1H , ^{13}C noch im ^{29}Si NMR nachgewiesen werden. Für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** wurde im ^{29}Si NMR das gleiche Signal für die katalytisch aktive Spezies gefunden wie für die Dimethyl-Spezies **XVII**, was darauf hinwies, dass auch die gleiche katalytisch aktive Spezies gebildet wurde. Bemerkenswert war außerdem das Vorhandensein des Signals für den Präkatalysator **XVI** im ^{29}Si NMR nach der Reaktion, sowie das Auffinden der Signale für Dimethylamin im ^1H und ^{13}C NMR-Spektrum. Dies wies darauf hin, dass während der Reaktion gebildetes Dimethylamin die während der Reaktion gebildete katalytisch aktive Spezies zurück in den Präkatalysator umwandelt. Die Hydroaminierungsreaktion wurde so gehemmt. Daraus folgte, dass die Reaktion, welche mit dem Bis(*N,N*-dimethylamido)-Katalysator **XVI** durchgeführt wurde langsamer war, als die, welche mit dem

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Dimethyl-Katalysator **XVII** durchgeführt wurde, für den kein Präkatalysator mehr im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen von Schafer *et al.*,^[77] dass vorgefertigte Ti- und Zr-Imido-Spezies höhere katalytische Aktivität zeigen als die entsprechenden Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexe. Für die Dichloro-Spezies **XVIII** wurde nach der Reaktion ebenfalls kein Präkatalysator mehr gefunden. Im Gegensatz zu den beiden Katalysator-Spezies **XVI** und **XVII** wurde aber ein anderes ²⁹Si NMR-Signal für die katalytisch aktive Spezies erhalten, was darauf hinwies, dass sich eine andere katalytisch aktive Spezies ausgebildet hatte. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass unter den Reaktionsbedingungen der Rückgrat-Ligand [η^5 -(C₅H₄)-SiMe₂-N*t*-Bu] zerstört und vom Titanzentrum abgespalten wurde. In diesem Fall konnte nicht eindeutig bestimmt werden, ob die Cl-Liganden oder Teile des Rückgrat-Liganden [η^5 -(C₅H₄)-SiMe₂-N*t*-Bu] oder beide zusammen die labilen Liganden verkörpern, die durch das reagierende Amin ausgetauscht werden, wengleich in den NMR-Studien kein freier [η^5 -(C₅H₄)-SiMe₂-N*t*-Bu]-Ligand beobachtet werden konnte.

Dieses unerwartete Ergebnis machte es unmöglich die Reaktivität des Dichloro-Komplexes **XVIII** direkt mit der der anderen beiden Komplexe **XVI** und **XVII** zu vergleichen, da sich offensichtlich zwei verschiedene reaktive Spezies ausbildeten. Als nächstes wurden kinetische Untersuchungen mit allen drei Katalysatoren **XVI-XVIII** durchgeführt.

3.4.4 Kinetische Studien

Als Modellreaktion wurde wieder die Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidin (**1**) verwendet. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroaminierung war, wie von F. Pohlki für Cp₂TiMe₂ (**II**) und Ind₂TiMe₂ (**IV**) beschrieben, von der Konzentration des Katalysators, des Amins und des Alkins abhängig (Gl. 3.1).^[9,18]

Die Konzentration des Katalysators wurde als konstant angenommen und es wurden in etwa gleiche Katalysatorkonzentrationen - ungefähr 5 mol-% - eingesetzt. Die genauen Katalysatorkonzentrationen wurden in situ via ¹H NMR bestimmt. Das Amin wurde in neunfachem Überschuss eingesetzt, so dass die Aminkonzentration als

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

annähernd konstant angesehen werden konnte und die Reaktionsgeschwindigkeit somit nur noch von der Konzentration des Alkins abhängig war. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist im Falle des - allgemein für Hydroaminierungsreaktionen von Alkinen mit Titankatalysatoren angenommenen - Reaktionsmechanismus von der Alkinkonzentration in erster Ordnung abhängig. So ergab sich - wie von F. Pohlki für $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) beschrieben - ein vereinfachter mathematischer Zusammenhang (Gl. 3.1).

$$\frac{d c(\mathbf{2})}{dt} = \frac{k_1 k_2 k_3 c(\mathbf{2}) c(\text{Kat.})}{k_{-1}(k_{-2} + k_3 c(\text{Amin}))} = k_{obs} c(\mathbf{2})$$

Gl. 3.1 Geschwindigkeitsgesetz für die Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit 4-Methylanilin unter Katalyse mit $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) (ähnlich: Schema 1.2) - k_1/k_{-1} Bildung des Amido-Komplexes (von **A** nach **E**), k_2/k_{-2} [2+2]-Cycloaddition (von **A** nach **C**), k_3 Aminolyse (von **C** nach **D**).

Integration von Gl. 3.1 lieferte den Zusammenhang zwischen Anfangskonzentration des Alkins c_0 und der Konzentration des Alkins (**2**) c zum Zeitpunkt t (Gl. 3.2).

$$c(\mathbf{2}) = c_0(\mathbf{2}) e^{-k_{obs} t} \quad \text{Gl. 3.2}$$

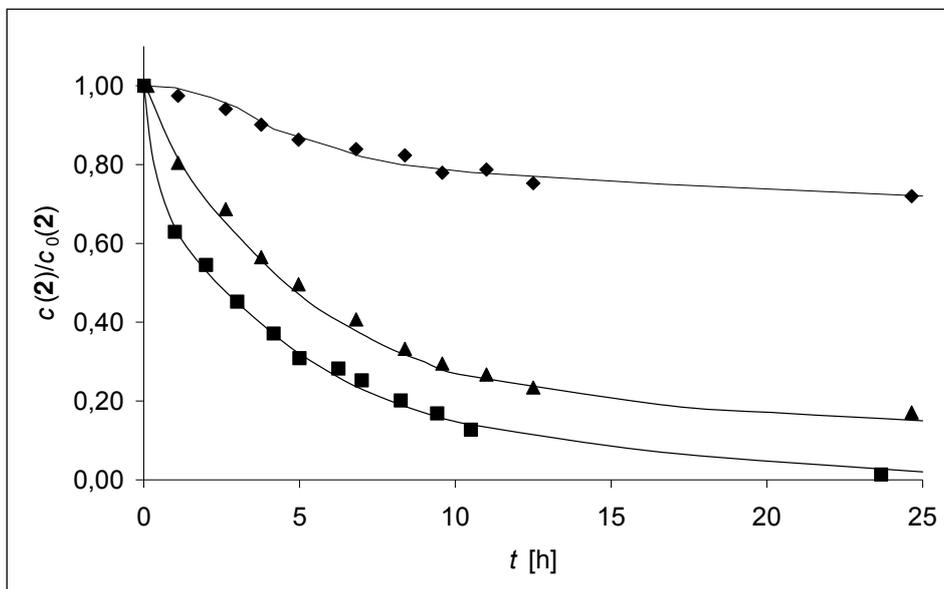
Eine weitere Umstellung der Gleichung lieferte schließlich die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_{obs} , welche dann aus der Steigung der Geraden, welche durch Auftragung von $-\ln(c(\mathbf{2})/c(\mathbf{2})_0)$ gegen t entstand, abgelesen werden konnte (Gl. 3.3).

$$-\ln \frac{c(\mathbf{2})}{c(\mathbf{2})_0} = k_{obs} t \quad \text{Gl. 3.3}$$

Die Kinetikuntersuchungen wurden in einem Thermostaten durchgeführt. Es wurden jeweils 10 mL Reaktionslösung angesetzt und in bestimmten Abständen 0.05 mL im Argon-Gegenstrom entnommen, welche dann mit C_6D_6 verdünnt und direkt mittels 300 MHz- ^1H NMR vermessen wurden. Als Standard wurde Ferrocen eingesetzt. Um den Einfluss äußerer Faktoren auf das Messergebnis zu minimieren, wurden immer zwei Katalysatoren gleichzeitig vermessen.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

In Diag. 3.1 wurden für die drei zu vergleichenden Katalysatoren **XVI-XVIII** die Veränderung der Alkinkonzentration bezüglich der Anfangskonzentration an Alkin $c(\mathbf{2})/c_0(\mathbf{2})$ mit der Zeit t aufgetragen.

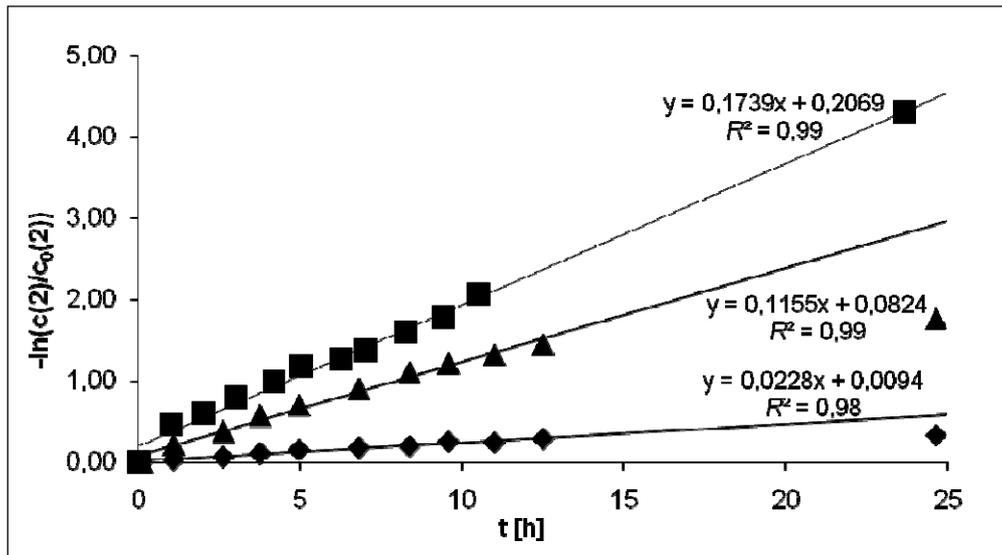


Diag. 3.1 Auftragung von $c(\mathbf{2})/c_0(\mathbf{2})$ gegen t für die Katalysatoren **XVI** (▲), **XVII** (■) und **XVIII** (◆).

Wie aus Diag. 3.1 ersichtlich war, reagierte die Dimethyl-Spezies **XVII** am schnellsten, dicht gefolgt von der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI**. Nach einer anfänglichen Phase der Katalysatorbildung verliefen die beiden Kurven fast parallel. Die Dichloro-Spezies **XVIII** reagierte hingegen wesentlich langsamer, wobei auch die Induktionsperiode wesentlich länger war. Die Endkonzentration für das eingesetzte Alkin **2** nach 24 h Hydroaminierungszeit betrug für die Katalysatorspezies **XVI** 17 %, für **XVII** 12 % und für **XVIII** 72 %. Daraus ergab sich eine – nicht isolierte – Ausbeute von 83 % (für **XVI**), 88 % (für **XVII**) und 28 % (für **XVIII**). Die Abweichung von den in Tab. 3.2 (Einträge 1, 4 und 7) angegebenen Werten von 91 % (für **XVI**), 96 % (für **XVII**) und 82 % (für **XVIII**) konnte durch die veränderten Reaktionsbedingungen (größere Verdünnung, Amin-Überschuss) erklärt werden.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Um eine quantitative Aussage über die Reaktionsgeschwindigkeit zu bekommen, wurde in Diag. 3.2 der negative natürliche Logarithmus des Quotienten aus augenblicklicher Alkinkonzentration $c(2)$ und der Anfangskonzentration des Alkins $c_0(2)$ der Zeit t gegenübergestellt. Für alle drei Katalysatorspezies **XVI-XVIII** wurden für diese Auftragsvariante Geraden erhalten, was die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit erster Ordnung von der Konzentration des Alkins (**2**) zeigt.



Diag. 3.2 Auftragung von $-\ln(c(2)/c_0(2))$ gegen t für die Katalysatoren **XVI** (\blacktriangle), **XVII** (\blacksquare) und **XVIII** (\blacklozenge).

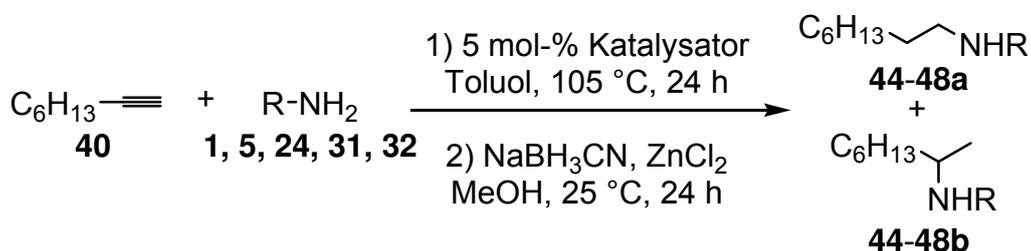
Aus der Steigung dieser Geraden konnte nach Gl. 3.3 die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} ermittelt werden. Es ergaben sich $k_{obs}(\mathbf{XVI}) = 0.1155 \text{ h}^{-1}$, $k_{obs}(\mathbf{XVII}) = 0.1739 \text{ h}^{-1}$, $k_{obs}(\mathbf{XVIII}) = 0.0228 \text{ h}^{-1}$. Die Dimethyl-Spezies **XVII** ist also 1.5 mal so schnell, wie die Bis(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI** und sogar 7 mal schneller als die Dichloro-Spezies **XVIII**.

Mit diesen Ergebnissen im Hintergrund wurden weitere Hydroaminierungsreaktionen durchgeführt, um die Möglichkeiten der drei Katalysatoren **XV-XVII** weiter einzugrenzen.

3.5 Weitere Hydroaminierungsreaktionen

3.5.1 Reaktionen mit 1-Octin (**40**)

Wie unter 3.3.1 beschrieben, zeigte die Dichloro-Spezies **XVIII** nur Reaktivität für 1-Phenylpropin (**2**). Um die These zu untermauern, dass auch andere für die Hydroaminierung als aktiviert bekannte Alkine mit diesem Katalysator umgesetzt werden können, wurden weitere Hydroaminierungsreaktionen mit 1-Octin (**40**) und den Aminen **1**, **5**, **24**, **31**, **32** durchgeführt (Schema 3.7, Tab. 3.4).



Schema 3.7 Hydroaminierung von 1-Octin (**40**) mit den Aminen **1**, **5**, **24**, **31** und **32** unter Katalyse von **XVI-XVIII**.

Wie vorhergesagt, verliefen die Hydroaminierungsreaktionen von 1-Octin (**40**) mittels 5 mol-% der Dichloro-Spezies **XVIII** mit allen getesteten Aminen (**1**, **5**, **24**, **31**, **32**) erfolgreich. Aufgrund ihrer herausragenden Regioselektivität sind die Reaktionen mit *o*-Toluidin (**31**) und *t*-Butylamin (**24**) hervorzuheben. Reaktionen mit *o*-Toluidin (**31**) liefern mit <1:99 ausschließlich das Markovnikov-Produkt (Tab. 3.3, Einträge 4-6), während die Reaktionen mit *t*-Butylamin (**24**) mit >99:1 ausschließlich das *anti*-Markovnikov-Produkt lieferten (Tab. 3.3, Einträge 7-9). Mit *p*-Toluidin (**1**) wurde ebenfalls bevorzugt das Markovnikov-Produkt gebildet (Tab. 3.3, Einträge 1-3). Reaktionen mit Cyclopentylamin (**32**) lieferten bevorzugt das *anti*-Markovnikov-Produkt (Tab. 3.3, Einträge 10-12). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit vorhergehenden Arbeiten, die zeigten, dass titankatalysierte Hydroaminierungsreaktionen von terminalen Alkylalkinen mit Arylaminen Markovnikov-selektiv und entsprechende Reaktionen mit Alkylaminen *anti*-Markovnikov-selektiv verliefen. In beiden Fällen wurden bessere Regioselektivitäten für sterisch anspruchsvollere Amine erhalten. [18,20,40,75,76,78]

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Die Bis-(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI** und die Dimethylspezies **XVII** lieferten, bis auf zwei Ausnahmen (Tab. 3.3, Einträge 9 und 15), bessere Ausbeuten als die Dichloro-Spezies **XVIII**, wobei sich der Dimethyl-Komplex **XVII** als der aktivere Komplex herausstellte. Reaktionen der Katalysator-Spezies **XVI** und **XVII** mit den Aminen **1**, **24**, **31**, **32** zeigten - im Rahmen der Messgenauigkeit - gleiche Regioselektivitäten (Tab. 3.3, Einträge 1 und 2, 4 und 5, 7 und 8, sowie 10 und 11), während Reaktionen mit der Katalysator-Spezies **XVIII** im Fall der Amine *p*-Toluidin (**1**) und Cyclopentylamin (**32**) signifikant unterschiedliche Regioselektivitäten lieferten (Tab. 3.3, Einträge 9 und 12). Ähnliche Unterschiede wurden bereits bei der Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidin (**1**) beobachtet (Tab. 3.2, Einträge 1, 4 und 7). Diese Ergebnisse unterstützten die These, dass die Katalysator-Spezies **XVI** und **XVII** die gleiche aktive Spezies bilden, wobei die Katalysator-Spezies **XVIII** auf andere Art reagiert. Im Gegensatz zu den Reaktionen mit 1-Phenylpropin (**2**) erhöht sich die Regioselektivität für die Katalysator-Spezies **XVIII** bei der Verwendung von 1-Octin (**40**) als Alkin.

Überraschenderweise zeigte sich für Benzylamin (**5**, Tab. 3.3, Einträge 13-15) ein anderer Trend. Zwar ergaben sich ähnlich schlechte Ausbeuten von 31-49 % und Regioselektivitäten von etwa 1:1 für alle drei Katalysatorspezies (**XVI-XVIII**), die Regioselektivitäten der Dimethyl-Spezies **XVII** und der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI** unterschieden sich jedoch stark. Auch bei der Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit Benzylamin (**5**) konnte eine große Abweichung bezüglich der erzielten Ausbeute gefunden werden. Die Ausbeute mit der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Spezies **XVI** lag in diesem Fall mit 11 % wesentlich niedriger, als die 95 %, welche mit der Dimethyl-Spezies **XVII** erhalten wurden (Tab. 3.1, Einträge 13 und 14). Eine mögliche Erklärung für beide Ergebnisse war, dass bei der Bildung der aktiven Spezies aus **XVI** entstandenes Dimethylamin im Fall des Benzylamins (**5**) signifikant mit dem Katalysezyklus wechselwirkt. Benzylamin (**5**) war als schlechtes Substrat für die titankatalysierte intermolekulare Hydroaminierung bekannt. Folglich bestand die Möglichkeit, dass Benzylamin (**5**) und Dimethylamin im Katalysezyklus miteinander konkurrierten und somit nicht nur die Effizienz der Katalyse eingeschränkt, sondern auch die Selektivität des Prozesses beeinflusst wurde.

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Tab. 3.3 Hydroaminierungsreaktion von 1-Octin (**40**) mit verschiedenen Aminen (**1**, **5**, **24**, **31**, **32**) mittels der Katalysatoren **XVI-XVIII** (Reaktionsgleichung: Schema 3.7).

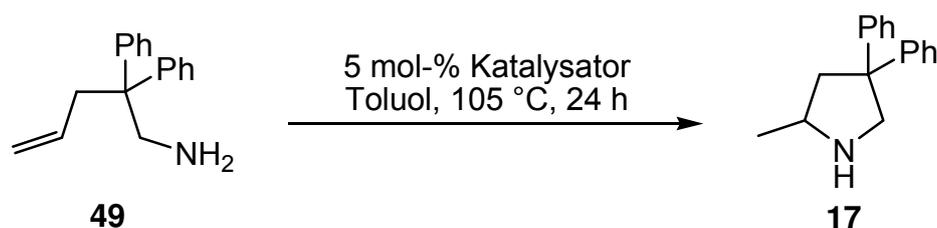
Eintrag	R (Amin)	Katalysator	Produkt	Ausbeute (a+b) [%] ^[a]	Verhältnis (a/b) ^[b]
1		XVI		92	17:83
2	<i>p</i> -Tol (1)	XVII	44a/b	95	17:83
3		XVIII		45	3:97
4		XVI		80	< 1:99
5	<i>o</i> -Tol (31)	XVII	45a/b	94	< 1:99
6		XVIII		90	< 1:99
7		XVI		65	> 99:1
8	<i>t</i> -Bu (24)	XVII	46a/b	81	> 99:1
9		XVIII		91	> 99:1
10		XVI		79	65:35
11	Cyclopentyl (32)	XVII	47a/b	99	66:34
12		XVIII		51	82:18
13		XVI		31	57:43
14	Bn (5)	XVII	48a/b	42	43:57
15		XVIII		49	48:52

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) 1-Octin (**40**, 2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Katalysator (0.12 mmol, 5 mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 24 h; 2) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 24 h (isolierte Ausbeuten). ^[b] Bestimmung mittels GC vor der Säulenchromatographie.

3.5.2 Reaktionen mit 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**)

Letztlich wurde mit der Zyklisierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) eine Reaktion beispielgebend für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen mit Titan-Katalysatoren getestet (Schema 3.8, Tab. 3.4).

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -



Schema 3.8 Intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) mittels der Katalysatoren **XVI-XVIII**.

Da es sich hier um eine schwierige Reaktion handelte und bislang nur wenige neutrale Titan-Katalysatoren identifiziert werden konnten, die diese Hydroaminierung katalysierten, war es nicht verwunderlich, dass der Dichloro-Komplex **XVIII** keine katalytische Aktivität für diese Reaktion zeigte (Tab. 3.4, Eintrag 3).^[25,32,36,52,81-85] Auf der anderen Seite konnten die beiden Katalysator-Spezies **XVI** und **XVII** die intramolekulare Hydroaminierung von **49** katalysieren, wobei der Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplex **XVI** erneut schlechter abschnitt, als der Dimethyl-Komplex **XVII** (Tab. 3.4, Einträge 1, 2).

Tab. 3.4 Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) mittels der Katalysatoren **XVI-XVIII** (Reaktionsgleichung: Schema 3.8).

Eintrag	Katalysator	Ausbeute (17) [%] ^[a]	Reisoliert (49) [%]
1	XVI	26	72
2	XVII	74	16
3	XVIII	–	100

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**, 2.40 mmol), Katalysator (0.12 mmol, 5 mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 24 h (isolierte Ausbeuten). Unverbrauchtes 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) konnte reisoliert werden.

3.6 Zusammenfassung

Es wurde ein detaillierter Vergleich der drei vierfach-koodinierten Titan-Komplexe **XVI-XVIII** als Präkatalysatoren für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen und die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen präsentiert, welche den gemeinsamen zweizähligen Liganden $[\eta^5-(C_5H_4)-SiMe_2-Nt-Bu]^{2-}$, sowie zwei weitere Liganden X (NMe_2 (**XVI**), Me (**XVII**), Cl (**XVIII**)) trugen.

Sowohl mechanistische Untersuchungen mit Additiven (*Kap.* 3.3.2) bzw. die ^{29}Si NMR-Experimente (*Kap.* 3.3.3), als auch die Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen (*Kap.* 3.3.4), sowie die Ergebnisse der Hydroaminierungen mit 1-Octin (**40**) (*Kap.* 3.4.1) und 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) (*Kap.* 3.4.2), wiesen darauf hin, dass sich – wie bereits nach ersten Hydroaminierungsreaktionen mit Diphenylacetylen (**4**) vermutet (*Kap.* 3.2) – unter Verwendung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** bzw. des Dimethyl-Komplexes **XVII** die gleiche aktive Spezies ausgebildet hat. Unter den Reaktionsbedingungen wurden die Liganden X durch das reagierende Amin vom Titan-Zentrum entfernt und so die katalytisch aktive Imido- oder Amido-Spezies, sowie Dimethylamin oder Methan gebildet. Beide Präkatalysatoren **XVI** und **XVII** konnten erfolgreich für eine große Bandbreite von Substratkombinationen eingesetzt werden. Durch NMR-Experimente (1H , ^{13}C , ^{29}Si) konnte klar gezeigt werden, dass sich bei der Verwendung des Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** Dimethylamin bildete, und dass das reagierende Amin in der Lage war, die katalytisch aktive Imido- **XX** oder Amido-Spezies **XIX** zurück in den Präkatalysator umzuwandeln und so die Reaktion zu inhibieren. Daraus ergab sich eine schlechtere Katalysatoraktivität für den Bis(*N,N*-dimethylamido)-Komplexes **XVI** im Vergleich zum entsprechenden Dimethyl-Komplex **XVII**.

Andererseits wurde anhand der durchgeführten Hydroaminierungsreaktionen mit Diphenylacetylen (**4**) (*Kap.* 3.2), 1-Octin (**40**) (*Kap.* 3.4.1) und 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) (*Kap.* 3.4.2), sowie den kinetischen Untersuchungen (*Kap.* 3.3.4) gezeigt, dass der Dichloro-Komplex **XVIII** einen eher schlechten Katalysator darstellte. Schwieriger durchzuführende Hydroaminierungsreaktionen, wie die Reaktion mit Diarylalkinen oder Aminoalkenen, konnten mit diesem

- 3. Untersuchungen zum Einfluss der labilen Liganden auf die Katalysatoraktivität -

Katalysator nicht effizient katalysiert werden. Als mögliche Erklärung wurde die - bei ^{29}Si NMR-Experimenten gemachte - Beobachtung angeführt, wonach sich mit dem Dichloro-Komplex **XVIII** eine andere katalytisch aktive Spezies bildete als mit den beiden Komplexen **XVI** und **XVII**. Das könnte z. B. passieren, wenn anstelle der Liganden X der zweizählige Ligand $[\eta^5\text{-(C}_5\text{H}_4\text{)-SiMe}_2\text{-N}t\text{-Bu}]^{2-}$ ganz oder teilweise abgespalten werden würde. Eine Protonenkatalyse durch abgespaltene HCl-Moleküle konnte für den Dichloro-Komplex **XVIII** ausgeschlossen werden.

4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak

4.1 Vorüberlegungen

Wie unter 1.2.5 beschrieben ist die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen mit kleinen Aminen (Methyl- und Ethylamin) möglich. In Arbeiten von Doye *et al.* konnten unter Verwendung von $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (VI) als Katalysator mit 1-Alkyl-2-aryl- und Diarylalkinen gute bis sehr gute Ausbeuten und *anti*-Markovnikov-Regioselektivitäten erhalten werden. Dialkylalkine reagierten gar nicht und terminale Alkine nur bei einer verringerten Temperatur von 80 °C. Die Reaktionen wurden in Schlenkrohren durchgeführt, wobei das jeweilige Amin anstelle von Argon oder Stickstoff mit einem Druck von 1 atm eingeleitet wurde. Versuche mit Ammoniak wurden in diesem Zusammenhang nicht durchgeführt.^[39]

Wie ebenfalls in der Einleitung unter 1.3 beschrieben, gelang es Bertrand *et al.* unter Gold-Katalyse sowohl terminale Alkine, als auch Diaryl- und Dialkylalkine mit Ammoniak zu hydroaminieren. Die Reaktionen wurden in dickwandigen Wilmad-QPV-NMR-Röhrchen durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde vorgelegt und bei -60 °C ein Überschuss an Ammoniak einkondensiert. Die NMR-Röhrchen wurden verschlossen und für 18 h auf 110 bzw. 165 °C erhitzt. Dabei fand die Hydroaminierung statt.^[42]

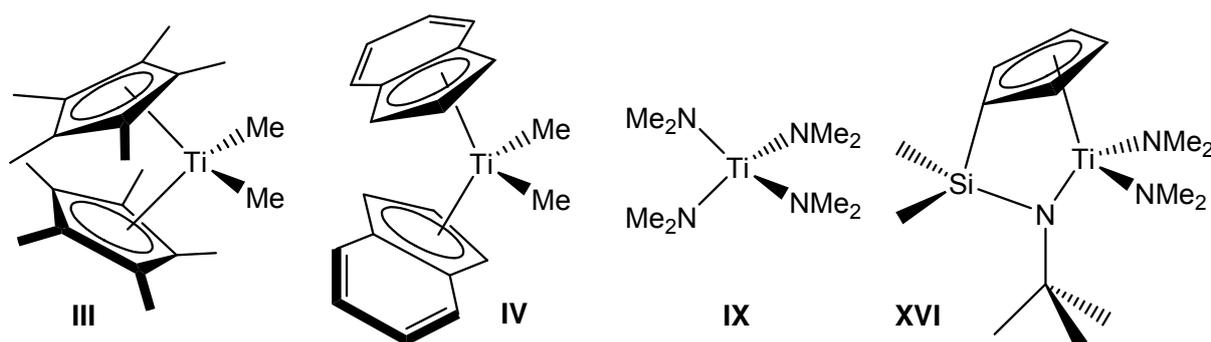


Abb. 4.1 Für die Hydroaminierung mit Ammoniak eingesetzte Titan-Katalysatoren: III, IV, IX, XVI.

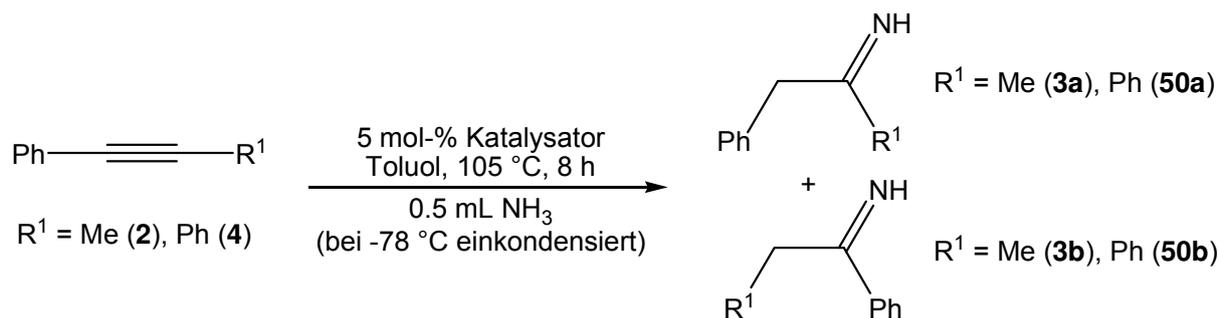
Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die Hydroaminierung mit Ammoniak unter Titan-Katalyse zunächst ebenfalls unter Einkondensation von Ammoniak mit 1-Alkyl-2-aryl- und Diarylalkinen versucht.

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

Es wurden der sterisch anspruchsvolle Katalysator $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**), der bereits für kleine Amine eingesetzte Katalysator $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**), der käufliche Katalysator $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) und der Katalysator $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{Nt-Bu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**), welcher einen zweizähligen Liganden trug, verwendet.

4.2 Hydroaminierungsversuche unter Druck (ca. 10 bar)

Da Ammoniak in das Schlenkrohr einkondensiert werden sollte, mussten aufgrund der niedrigen Siedetemperatur von Ammoniak (Sdp. - 33 °C) besondere Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.^[86] Es wurden speziell angefertigte Schlenkrohre verwendet, die eine Glasdicke von 2.4-4.0 mm aufwiesen. Außerdem wurden die Reaktionen hinter einer zusätzlichen Schutzwand durchgeführt. Es wurden Reaktionen mit Diphenylacetylen (**4**) und 1-Phenylpropin (**2**) durchgeführt (Schema 4.1).



Schema 4.1 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) und Diphenylacetylen (**4**) mit Ammoniak unter Katalyse mit **III**, **IV**, **IX**, **XVI**.

Versuchsbeschreibung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden zunächst bei - 78 °C 0.5 mL Ammoniak einkondensiert. Unter Ammoniak-Atmosphäre wurde dann bei - 78 °C die Reaktionslösung bestehend aus 2.40 mL Alkin, 30 mg Ferrocen (interner Standard), 0.12 mmol Katalysator (5 mol-%) und 1 mL Toluol zugegeben. Danach wurde das Schlenkrohr verschlossen und unter den oben beschriebenen Sicherheitsvorkehrungen innerhalb von vier Stunden langsam auf 105 °C erwärmt. Nachdem weitere sechs Stunden bei 105 °C gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

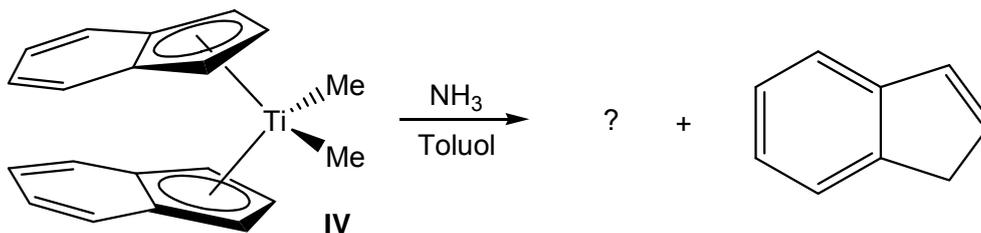
und das Schlenkrohr vorsichtig geöffnet. Es wurden NMR-Proben der Reaktionslösung vor und direkt nach der Zugabe zum Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und nach dem Erhitzen auf $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ entnommen. Durch die Verwendung von Ferrocen als internen Standard konnte die Veränderung der Konzentration des verwendeten Alkins bestimmt werden.

Ergebnisse:

Für keinen der vier eingesetzten Katalysatoren konnte eine Hydroaminierung erreicht werden. Durch den Einsatz von Ferrocen als interner Standard konnte gezeigt werden, dass das eingesetzte Alkin auch nach der Reaktion noch vollständig vorlag. Im Fall der Verwendung des Katalysators $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) konnte freies Inden nachgewiesen werden. Es fand also offensichtlich eine Reaktion des Katalysators mit vorhandenem Ammoniak statt. Die dabei ausgebildete Spezies war allerdings nicht in der Lage die Hydroaminierung zu katalysieren. Deshalb wurde im Folgenden die Bildung dieser Spezies genauer untersucht.

4.3 Untersuchung zur Reaktion der Präkatalysatoren mit Ammoniak

Zunächst sollte die Reaktion des $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) mit Ammoniak untersucht werden, bei der das Entstehen von Inden beobachtet worden war (Schema 4.2).



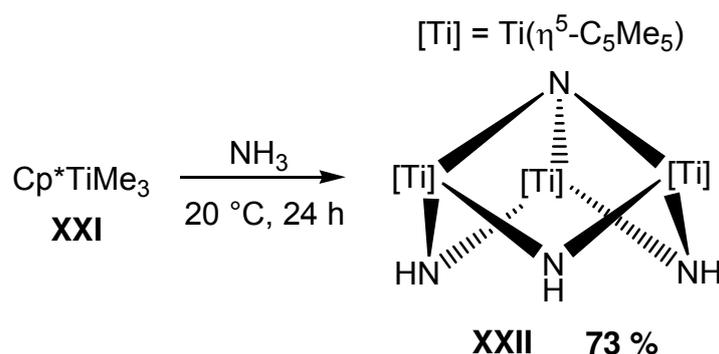
Schema 4.2 Reaktion von $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) mit Ammoniak zu einer unbekanntem Spezies und Inden.

Hierzu wurde erneut 0.5 mL Ammoniak bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ einkondensiert und eine Lösung des Katalysators und Ferrocen in Toluol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam aufgetaut und in regelmäßigen Abständen ^1H NMR-Proben genommen.

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

Bei etwa – 25 °C wurde ein Farbumschlag von orange-gelb nach braun beobachtet. Die Auswertung der NMR-Daten ergab, dass die Reaktion bereits bei - 5 °C beendet war, da die Zusammensetzung der Probe sich danach nicht mehr änderte. Obwohl 65 % des Präkatalysators $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) abreagiert waren, konnten keine Signale gefunden werden, die auf eine neue Titan-Spezies hinwiesen. Da die NMR-Daten außerdem zeigten, dass Indenyl- und Methyl-Liganden zu gleichen Teilen abgespalten wurden, ist eine vollständige Aminolyse des Komplexes denkbar. Der dabei entstehende Komplex der Form „ $\text{Ti}(\text{NH}_2)_4$ “ (bzw. entsprechende Polymere) würde die fehlenden NMR-Signale erklären.

Die Reaktion von $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**) mit Ammoniak wurde gleichermaßen untersucht. Im Gegensatz zu $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) konnte bis zu einer Temperatur von 25 °C keine Änderung der Präkatalysatorkonzentration beobachtet werden. Nach dem Erhitzen auf 105 °C waren die Signale des Präkatalysators **III** jedoch vollständig verschwunden. Bei etwa 80 °C wurde ein Farbumschlag von orange-gelb nach braun beobachtet. Anstelle der Signale des Präkatalysators **III** war eine Vielzahl von Signalen im Bereich der Cp^* -Gruppen ($\delta = 0.7 - 2.5$ ppm) zu beobachten. Dies könnte mit einer von Mena *et al.* gemachten Beobachtung erklärt werden. Sie erhielten bei der Umsetzung von Cp^*TiMe_3 (**XXI**) mit Ammoniak bei 20 °C den Komplex $[\{\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\mu\text{-NH})\}_3(\mu_3\text{-N})]$ (**XXII**) (Schema 4.3). Mena *et al.* beschrieben eine Zerstörung des Komplexes **XXII** - vermutlich durch Aminolyse mit Ammoniak - bei höheren Temperaturen.^[86]



Schema 4.3 Reaktion von Cp^*TiMe_3 (**XXI**) mit Ammoniak unter Ausbildung der trimeren Spezies **XXII**.

Ähnliche Trimere (bzw. entsprechende Dimere) könnten auch für $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**) erhalten worden sein. Auch diese könnten durch Aminolyse mit Ammoniak bei höheren Temperaturen zerstört worden sein.

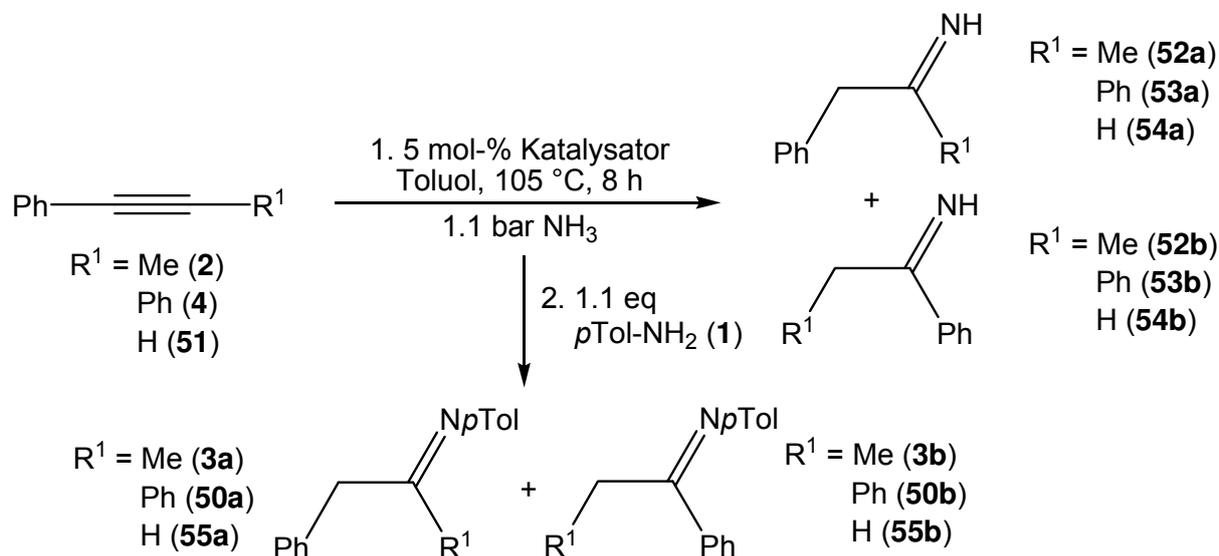
Es konnte also eine Reaktion der Präkatalysatoren **III** und **IV** mit Ammoniak nachgewiesen werden. Die genaue Struktur der gebildeten Komplexe blieb allerdings unbekannt. Um dennoch das Potential dieser Komplexe in Bezug auf Hydroaminierungsreaktionen auszuloten, wurde folgende Versuchsdurchführung gewählt: Da eine Hydroaminierung bei hohen Ammoniakdrücken offensichtlich nicht möglich war, wurde bei einem Druck von lediglich 1.1 bar gearbeitet. Nach der Hydroaminierungsreaktion wurde außerdem *p*-Toluidin (**1**) zugesetzt, welches als sehr reaktives Amin bekannt war, und weitere 24 h auf 105 °C erhitzt, um zu testen, ob die bei 105 °C entstandenen Titan-Komplexe überhaupt in der Lage waren eine Hydroaminierung zu katalysieren (Schema 4.4). Unter Zusatz von Ferrocen als internem Standard wurde jeweils nach Einleitung des Ammoniaks (bei 25 °C), nach dem Erhitzen auf 105 °C und nach der Reaktion mit *p*-Toluidin (**1**) durch ^1H NMR die Konzentration des Edukt-Alkins bestimmt. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit von Ammoniak im verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor entsprechende Tests durchgeführt.

4.4 Hydroaminierungsversuche mit 1.1 bar Ammoniak

Zunächst wurde eine Variation des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt. Für die Standard-Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit *p*-Toluidin (**1**) unter Katalyse von 5 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) und anschließender Reduktion mit ZnCl_2 und NaBH_3CN in Methanol wurde in Toluol eine Ausbeute von 98 %, in THF von 93 %, in Dioxan von 91 % und in 2-Propanol von 0 % erhalten. Da sich Ammoniak verschieden gut in diesen Lösungsmitteln löst, wurde die Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit Ammoniak (1.1 bar) unter Katalyse von 5 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) ebenfalls in diesen vier Lösungsmitteln getestet. Bei allen Versuchen konnte im GC kein Produkt nachgewiesen und das eingesetzte Diphenylacetylen (**4**) nahezu vollständig reisoliert werden. Da sich durch einen Wechsel des Lösungsmittels keine Vorteile ergaben, wurden die folgenden Reaktionen in Toluol durchgeführt.

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

Für die Hydroaminierungsversuche wurden 1-Phenylpropin (**2**), Diphenylacetylen (**4**) und Phenylacetylen (**51**) als Alkine und $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**), $\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (**III**), $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) und $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**) als Katalysator verwendet (Schema 4.4).



Schema 4.4 Versuchsbeschreibung für die Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**), Diphenylacetylen (**4**), und Phenylacetylen (**51**) mit 1.1 bar Ammoniak unter Katalyse mit **III**, **IV**, **IX**, **XVI**.

Die drei Alkine **2**, **4** und **51** waren für ihre gute Reaktivität mit p -Toluidin (**1**) unter Katalyse der vier verwendeten Katalysatoren (**III**, **IV**, **IX**, **XVI**) bekannt. Für alle Reaktionen ergab sich das gleiche Ergebnis: nach dem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 105 °C waren die Signale für die Präkatalysatoren verschwunden, nach der Hydroaminierung mit p -Toluidin (**1**) konnte das eingesetzte Alkin jedoch annähernd quantitativ zurückgewonnen werden.

Interessant war, dass bei der Reaktion mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) nach dem Wechsel der Atmosphäre von Argon nach Ammoniak im ^1H NMR-Spektrum neben dem Signal für den Präkatalysator ($\delta = 3.11$ ppm) zwei weitere Signale bei $\delta = 2.21$ und 2.20 ppm gefunden wurde. Dies ging einher mit einer Farbänderung von gelb nach orange. Es handelte sich vermutlich um eine $\text{TiL}_n(\text{NMe}_2)_m$ -Spezies.

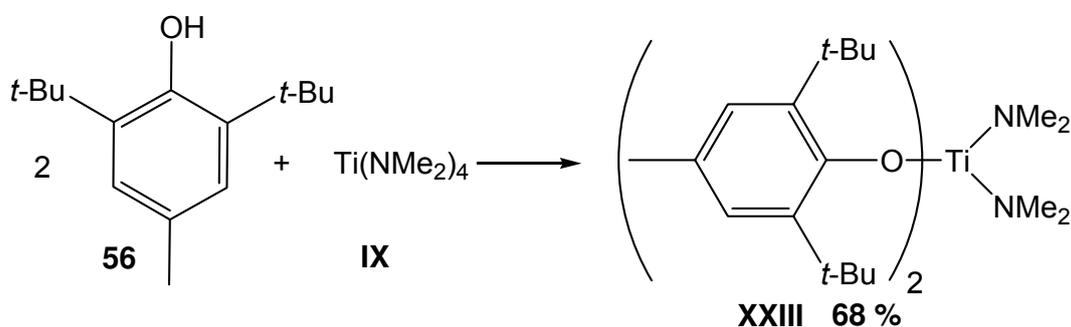
Keiner der vier untersuchten Katalysatoren **III**, **IV**, **IX** und **XVI** war also in der Lage unter den Hydroaminierungsbedingungen Alkine und Ammoniak zur Reaktion zu bringen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 105 °C aus den Präkatalysatoren

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

vermutlich Ti-N-Spezies entstanden waren, die nicht mehr in der Lage waren, eine Hydroaminierung zu katalysieren. Problematisch könnte dabei die Labilität der verwendeten Katalysatoren bei hohen Temperaturen (105 °C) und der immer noch hohen Ammoniak-Konzentration (1 bar) sein. Bisher wurden Komplexe mit vergleichsweise schwachen Ti-C- und Ti-N-Bindungen verwendet,^[59-61] welche unter diesen Reaktionsbedingungen - vermutlich durch Aminolyse mit vorhandenem Ammoniak - sehr schnell in für die Hydroaminierung inaktive Titan-Spezies überführt wurden. Deshalb wurden im Folgenden versucht, diese Zersetzungsreaktion zu unterbinden. Deshalb wurden zum einen Versuche mit dem Titan-Bisphenolat-Komplex **XXIII**, welcher eine stärkerer Ti-O-Verbindung enthielt,^[62] und zum anderen Versuche mit Ammoniumsalzen, welche - wie bereits von Dzhemilev *et al.* beschrieben^[43] - die Ammoniak-Konzentration in Lösung gering halten, durchgeführt.

4.5 Versuche mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXIII**

Der für seine guten Hydroaminierungseigenschaften bekannte Bisphenolat-Titan-Komplex **XXIII** wurde zunächst nach einer Vorschrift von Beller *et al.* über die Reaktion des Phenols mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) in Ausbeuten von 68 % erhalten (Schema 4.5).^[34] Verunreinigungen mit dem eingesetzten Phenol **56** konnten auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht entfernt werden. Da es sich nur um eine erste orientierende Testreaktion handelte, wurde der Komplex jedoch trotzdem eingesetzt.



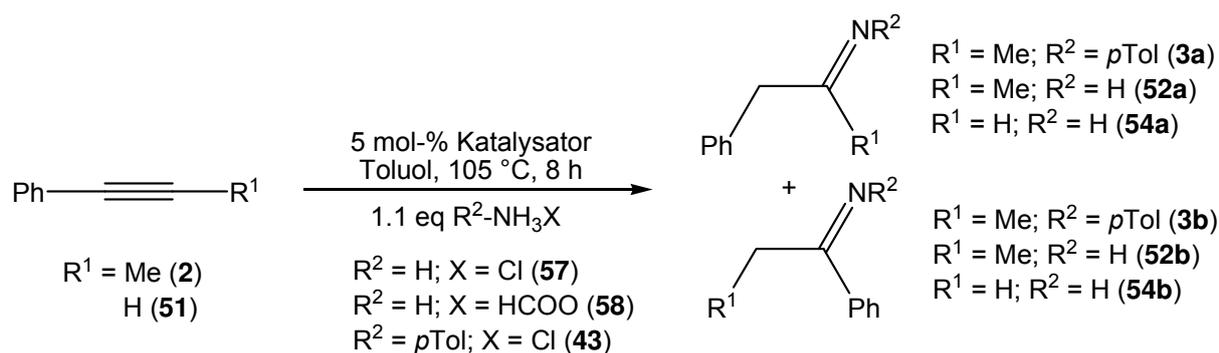
Schema 4.5 Synthese des Bisphenolat-Titan-Katalysators **XXIII**.

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

Es wurde die Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit 1.1 bar Ammoniak und anschließender Reduktion durchgeführt (Schema 3.5, R = H). Wie auch bei den vorhergehenden Reaktionen konnte Diphenylacetylen (**4**) vollständig isoliert werden. In einer Probe, welche nach der Reaktion bei 105 °C aus der Reaktionslösung entnommen wurde, konnte kein Signal des Bisphenolat-Titan-Komplexes **XXIII** im ¹H NMR gefunden werden. Lediglich das Phenol **56** konnte nachgewiesen werden. Der Katalysator **XXIII** mit der - im Vergleich zu den in den Katalysatoren **III**, **IV**, **IX** und **XVI** enthaltenen Ti-N- und Ti-C-Bindungen - stärkeren Ti-O-Bindung wurde offensichtlich unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls in einen für die Hydroaminierung inaktiven Titan-Komplex umgewandelt. Dieser Katalysator führte also auch nicht zum gewünschten Erfolg.

4.6 Versuche mit Ammoniumsalzen

Offensichtlich war die Ammoniak-Konzentration in der Reaktionslösung noch zu hoch. Eine Möglichkeit die Ammoniak-Konzentration gering zu halten, stellt die Verwendung von Ammoniumsalzen dar. Wie bereits von Dzhemilev *et al.* beschrieben, lösten sich diese Salze nur in kleinen Mengen in Toluol.^[43] So wurde die Menge des in Lösung befindlichen Ammoniaks gering gehalten.



Schema 4.6 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) und Phenylacetylen (**51**) mit Ammonium-Salzen **57,58** und *p*-Toluidinhydrochlorid **43** unter Katalyse von **IV**, **IX**.

- 4. Versuche zur titankatalysierten Hydroaminierung mit Ammoniak -

Ausgehend von der Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit Ammoniumchlorid (**57**) und $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) als Katalysator wurden Alkin, Gegenion und Katalysator variiert (Schema 4.6, Tab. 4.1, Einträge 1-4). Diese Reaktionen führten ebenfalls nicht zum gewünschten Erfolg.

Um zu zeigen, dass überhaupt Amin in der Reaktionslösung vorhanden war, wurde *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) anstelle des Ammonium-Salzes eingesetzt, da *p*-Toluidin (**1**) im ^1H NMR-Spektrum einfacher zu detektieren war, als Ammoniak. Tatsächlich war nur $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) in der Lage, das Amin in Lösung zu bringen. Erst der Einsatz von 20 mol-% des Katalysators lieferte aber Produktausbeuten (Tab. 4.1, Einträge 5-7).

Tab. 4.1 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) und Phenylacetylen (**51**) mit Ammonium-Salzen **57,58** und *p*-Toluidinhydrochlorid **43** unter Katalyse von **IV, IX** (Reaktionsgleichung: Schema 4.6).

Eintrag	Alkin	Ammonium-Salz	Katalysator	Ausbeute ^[a]
1	1-Phenylpropin (2)	NH_4Cl (57)	$\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV)	3a/b 0 %
2	Phenylacetylen (51)	NH_4Cl (57)	$\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV)	54a/b 0 %
3	1-Phenylpropin (2)	NH_4HCOO (58)	$\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV)	3a/b 0 %
4	1-Phenylpropin (2)	NH_4Cl (57)	$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (VI)	3a/b 0 %
5	1-Phenylpropin (2)	NH_3pToI (43)	$\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV)	52a/b 0 %
6	1-Phenylpropin (2)	NH_3pToI (43)	$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (IX)	52a/b 0 % ^[b]
7	1-Phenylpropin (2)	NH_3pToI (43)	$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (IX) ^[c]	52a/b 70 %

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), Ammoniumsalz bzw. Aminhydrochlorid (2.64 mmol), Katalysator (0.12 mmol, 5 mol-%), Toluol (1.0 mL), 105 °C, 24 h; 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 24 h (isolierte Ausbeuten). ^[b] Freies *p*-Toluidin (**1**) in der Reaktionslösung mittels ^1H -NMR nachgewiesen. ^[c] 20 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) eingesetzt.

4.7 Zusammenfassung

Die für Methyl- und Ethylamin mit $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) erreichten Ergebnisse konnten nicht auf Ammoniak übertragen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Präkatalysatoren **III**, **IV**, **IX**, **XVI** und **XXIII** mit Ammoniak reagieren, jedoch nicht in der Lage waren, dann noch die Hydroaminierung zu katalysieren. Vermutlich erfolgt eine vollständige Aminolyse zu Ti-N-Komplexen, die dann inaktiv sind. Es wurden Reaktionen unter Druck (ca. 10 bar) und mit 1.1 bar Ammoniak durchgeführt. Als Edukte wurden 1-Phenylpropin (**2**), Diphenylacetylen (**4**) und Phenylacetylen (**51**) eingesetzt. Auch der Einsatz von Ammonium-Salzen (**57**, **58**) als Ammoniakquelle wurde versucht. Bei keiner dieser Reaktionen wurde Hydroaminierung beobachtet.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse von 20 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) möglich ist.

5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden

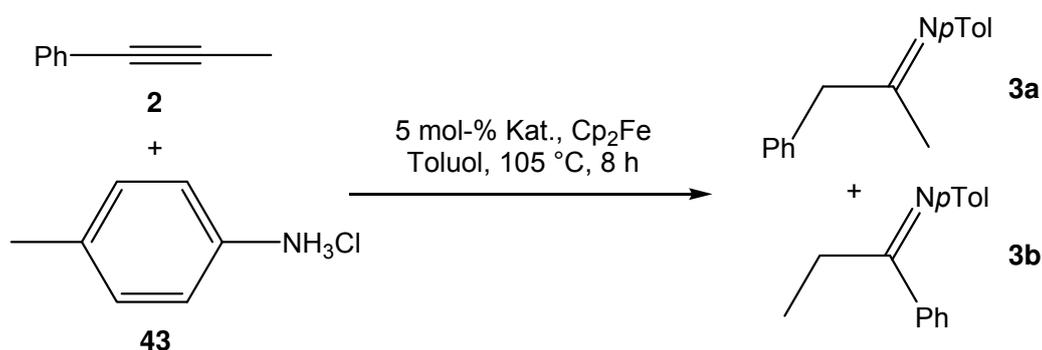
5.1 Einleitung

Während der Hydroaminierungsversuche mit Ammoniak wurde bei der Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse von 20 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) eine Ausbeute von 70 % beobachtet (Tab. 4.1, Eintrag 7). Es war also möglich, Hydroaminierungen mit Aminhydrochloriden durchzuführen. Da viele Amine als Hydrochloride leichter gelagert werden können und es noch keine solchen Untersuchungen gab, sollte die Einsatzmöglichkeit von Aminhydrochloriden in der titankatalysierten Hydroaminierung genauer untersucht werden.

5.2 Katalysatorscreening

5.2.1 Untersuchung anderer Katalysatoren

Als Testreaktion wurde die Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**37**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) gewählt (Schema 5.1). Die Ausbeute wurde anhand von ^1H NMR-Messungen vor und nach der Reaktion bezüglich des eingesetzten Standards Ferrocen bestimmt. Zum Vergleich wurden zusätzlich die Hydroaminierungsergebnisse mit *p*-Toluidin (**1**) angegeben (Tab. 5.1)

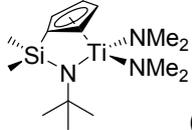


Schema 5.1 Intermolekulare Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse verschiedener Ti-Katalysatoren **II-IV**, **IX**, **XVI**, **XXIV**.

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

Wie aus Tab. 5.1 ersichtlich, konnte das Amin *p*-Toluidin (**1**) nur unter Verwendung der beiden Katalysatoren $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) und $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**), welche als einzige Dimethylamino-Liganden trugen, mittels ^1H NMR in der Reaktionslösung nachgewiesen werden (Tab. 5.1, Einträge 4, 5). Alle anderen getesteten Katalysatoren zeigten keine Aktivität (Tab. 5.1, Einträge, 1-3, 6). Auch eine Protonenkatalyse durch HCl konnte ausgeschlossen werden, da eine Blindreaktion, die ohne Katalysator durchgeführt wurde, ebenfalls kein Amin in Lösung zeigte (Tab. 5.1, Eintrag 7).

Tab. 5.1 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) und 5 mol-% des jeweils angegebenen Ti-Katalysators (Reaktionsgleichung: Schema 5.1).

Eintrag	Katalysator	Ausbeute ^[a]	<i>p</i> -Toluidin ^[b]	HA-Ausbeute ^[c]
1	Cp_2TiMe_2 (II)	0 %	-	95 %
2	$\text{Cp}^*_2\text{TiMe}_2$ (III)	0 %	-	95 %
3	$\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (IV)	0 %	-	99 %
4	$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (IX)	< 5 %	in Lösung	-
5	 (XVI)	< 5 %	in Lösung	99 %
6	TiBn_4 (XXIV)	0 %	-	-
7	ohne	0 %	-	-

^[a] Reaktionsbedingungen: 1-Phenylpropin (**2**) (1.0 mmol), *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) (1.1 mmol), 5 mol-% Ti-Katalysator, Cp_2Fe (0.02 mmol), Toluol, 105 °C, 24 h, NMR-Kontrolle. ^[b] *p*-Toluidin (**1**) mittels ^1H NMR in der Reaktionslösung nachgewiesen. ^[c] Literaturausbeute: 1) 1-Phenylpropin (**2**) (2.40 mmol), *p*-Toluidin (**1**) (2.64 mmol), 5 mol-% Ti-Katalysator, Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h.

5.2.2 Bestimmung der optimalen Katalysatorkonzentration

Bei einer Katalysatormenge von 5 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) konnte das Amin *p*-Toluidin (**1**) mittels ^1H NMR in der Reaktionslösung gefunden werden. Es wurde jedoch kein Hydroaminierungsprodukt gefunden (Tab. 4.1, Eintrag 6). Bei 20 mol-% eingesetzter Katalysatormenge konnte jedoch ein Umsatz für die Hydroaminierungsreaktion von

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

70 % erreicht werden (Tab. 4.1, Eintrag 7). Um die Menge zu bestimmen, die an Katalysator benötigt wird, um ein optimales Ergebnis zu erhalten, wurden verschiedene Katalysatorkonzentrationen getestet (Tab. 5.2). Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Katalysatorkonzentration von 10 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) ebenso wie mit 5 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) das Amin *p*-Toluidin (**1**) mittels ^1H NMR zwar in der Reaktionslösung nachgewiesen werden konnte, aber keine Hydroaminierung stattfand (Tab. 5.2, Einträge 1 und 2). Erst ab einer Katalysatorkonzentration von 15 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) konnte die Hydroaminierung katalysiert werden, wenn auch in nur geringer Ausbeute von 12 % (Tab. 5.2, Eintrag 3). Die Ausbeute der Hydroaminierung steigt bei der Verwendung von 20, 25 und 30 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) sprunghaft auf 73-78 % an (Tab. 5.2, Einträge 4-6). Beim Einsatz einer noch höheren Katalysatorkonzentration von 35 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) geht die Ausbeute auf 68 % zurück (Tab. 5.2, Eintrag 7). Auch verschlechtert sich die Regioselektivität von 7:93 auf 9:91.

Tab. 5.2 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) in Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration (Reaktionsgleichung: Schema 5.1).

Eintrag	x mol-%	Ausbeute (15a/15b)	3a : 3b ^[c]
1	5	< 5 % ^[a]	-
2	10	< 5 % ^[a]	-
3	15	12 % ^[b]	93:7
4	20	73 % ^[b]	93:7
5	25	76 % ^[b]	93:7
6	30	78 % ^[b]	93:7
7	35	64 % ^[b]	91:9

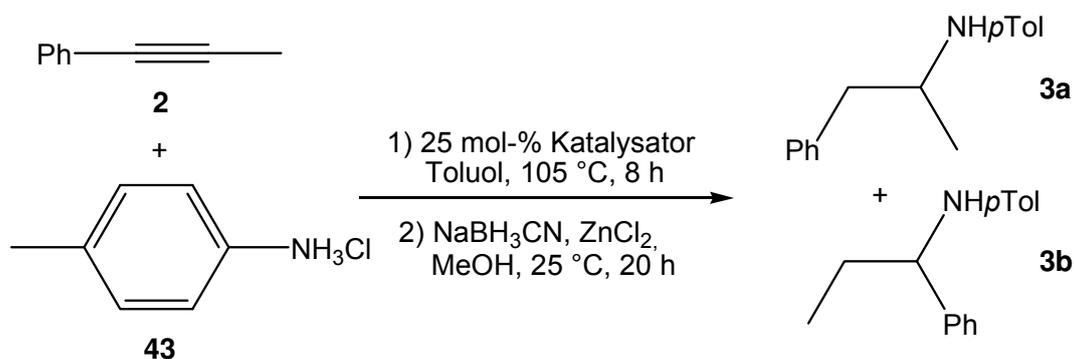
^[a] Reaktionsbedingungen: 1-Phenylpropin (**2**) (2.40 mmol), *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) (2.64 mmol), 5 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**), Cp_2Fe (0.05 mmol), Toluol, 105 °C, 24 h, ^1H NMR-Kontrolle, Amin in Lösung.

^[b] Reaktionsbedingungen: 1) 1-Phenylpropin (**2**) (1.00 mmol), *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) (1.10 mmol), 5 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (isolierte Ausbeute). ^[c] Bestimmung der Regioselektivität mittels GC vor der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie.

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

Für die weiteren Versuche wurde eine Katalysatorkonzentration von 25 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) verwendet, was genau einer Dimethylamin-Gruppe pro eingesetztem Äquivalent Aminhydrochlorid entsprach.

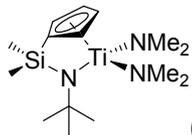
5.2.3 Vergleich der aktiven Katalysatoren



Schema 5.2 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse der Ti-Katalysatoren **IX** und **XVI**.

Der Vergleich der beiden Katalysatoren **IX** und **XVI** ergab für die Reaktion von 1-Phenylpropin (**2**) und *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) mit 25 mol-% Katalysatorkonzentration mit 80 % Ausbeute eine leicht höhere Aktivität für $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) im Vergleich zu 72 % für Katalysator **XV**. Auch die Regioselektivität (**3a** : **3b**) war mit 6:94 für **IX** deutlich besser, als mit 21:79 für **XV** (Tab. 5.3, Einträge 1, 2).

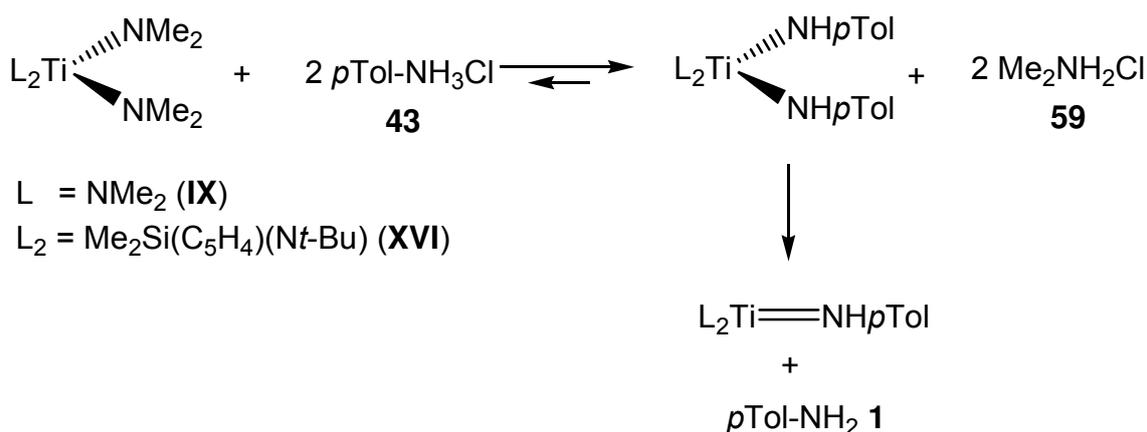
Tab. 5.3 Hydroaminierung von 1-Phenylpropin (**2**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse der Ti-Katalysatoren **IX** und **XVI** (Reaktionsgleichung: Schema 5.2).

Eintrag	Katalysator	Ausbeute ^[a]	3a:3b ^[b]
1	$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (IX)	80 %	94:6
2	 (XVI)	72 %	79:21

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) 1-Phenylpropin (**2**) (2.40 mmol), *p*-Toluidin (**1**) (2.64 mmol), 5 mol-% Ti-Katalysator, Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (isolierte Ausbeute). ^[b] Bestimmung der Regioselektivität mittels GC vor der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie.

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

Vermutlich wird das am Titan gebundenen Dimethylamin aufgrund seiner höheren Basizität von *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) protoniert, sodass zunächst eine Bis(*p*-tolylamido)-Spezies und das entsprechende Dimethylaminhydrochlorid (**59**) entstehen. Die Bis(*p*-tolylamido)-Spezies würde dann zur katalytisch aktiven Imido-Spezies und freiem *p*-Toluidin (**1**) reagieren, welches schließlich mittels ¹H NMR detektiert werden könnte (Schema 5.3). Auch das in der Imido-Spezies gebundene *p*-Toluidin (**1**) würde über den Katalysezyklus zur Reaktion gebracht werden.



Schema 5.3 Vermutliche Reaktion des *p*-Toluidinhydrochlorids (**43**) mit den Katalysatoren **IX** und **XVI**.

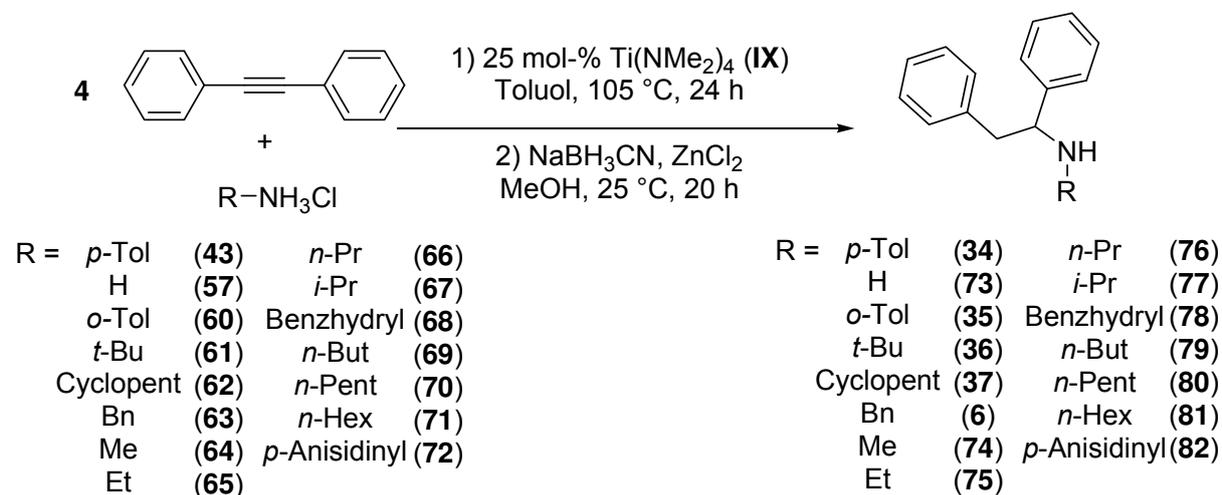
Die etwas schlechtere Reaktivität des Katalysators $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_5\text{H}_4)(\text{N}t\text{-Bu})\text{Ti}(\text{NMe}_2)_2$ (**XVI**) könnte damit erklärt werden, dass dieser nur zwei der reaktiven Dimethylamino-Gruppen trägt im Vergleich zu den vier des Katalysators $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**).

Im Folgenden wurde $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) als Katalysator verwendet, da dieser im direkten Vergleich die besseren Ergebnisse für Ausbeute und Regioselektivität lieferte und außerdem käuflich erwerbbar war.

5.3 Hydroaminierungsversuche

Um eine möglichst gute Aussage über die Bandbreite der möglichen Anwendung von Aminhydrochloriden in der intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen machen zu können, wurden im Folgenden - ausgehend von der Reaktion von Diphenylacetylen (**4**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) und 25 mol-% Ti(NMe₂)₄ (**IX**) – sowohl Alkin, als auch Aminhydrochlorid breit variiert. Zum Vergleich wurden, falls vorhanden, jeweils die Literaturwerte der Hydroaminierungsreaktionen unter Verwendung der entsprechenden Amine angegeben.

5.3.1 Variation des Aminhydrochlorids



Schema 5.4 Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit den Aminhydrochloriden **43**, **57**, **60-72** unter Katalyse von Ti(NMe₂)₄ (**IX**).

Die Herstellung der Aminhydrochloride erfolgte über die Reaktion der Amine mit etherischer HCl. Es wurden zunächst die aromatischen Aminhydrochloride *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) und *o*-Toluidinhydrochlorid (**60**), sowie die aliphatischen Aminhydrochloride *t*-Butylaminhydrochlorid (**61**) und Cyclopentylaminhydrochlorid (**62**) untersucht (Schema 5.4). Während die aromatischen Aminhydrochloride **43** bzw. **60** und Cyclopentylaminhydrochlorid (**62**) gute Ausbeuten von 40-77 % lieferten (Tab. 5.4, Einträge 1, 2 und 4), konnte die Hydroaminierung mit *t*-Butylaminhydrochlorid (**61**) nicht katalysiert werden. *t*-Butylamin (**24**) konnte nicht in der Reaktionslösung nachgewiesen werden (Tab. 5.4, Eintrag 4). Wahrscheinlich war das

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

Aminhydrochlorid **61** sterisch zu anspruchsvoll, um mit dem Katalysator **IX** zu reagieren. Beim Einsatz von Benzylaminhydrochlorid (**63**) wurde zwar Benzylamin (**5**) in Lösung gefunden, jedoch konnte kein Hydroaminierungsprodukt (**6**) nachgewiesen werden (Tab. 5.4, Eintrag 5). Ein wie in Schema 5.3 beschriebener Austausch der Dimethylamido-Gruppen gegen Benzylamido-Gruppen unter Bildung von Dimethylaminhydrochlorid (**59**) fand also statt, nicht jedoch die Hydroaminierung. Da bekannt war, dass für sterisch wenig anspruchsvolle Amine – wie Benzylamin (**5**) – die Reaktionsgeschwindigkeit in invers erster Ordnung von der Aminkonzentration abhängt und somit höhere Ausbeuten erzielt werden konnten, wenn das Amin langsam zugegeben wurde, wurde mit Benzylaminhydrochlorid (**63**) ein zweiter Versuch durchgeführt, in dem das Hydrochlorid langsam, in kleinen Portionen zugegeben wurde (Tab. 5.4, Eintrag 6).^[18] Aber auch bei diesem Versuch konnte das Amin in Lösung, nicht jedoch das Hydroaminierungsprodukt (**6**) nachgewiesen werden. Hier war zu vermuten, dass entstandenes Dimethylaminhydrochlorid (**59**) einen starken Einfluss auf den Katalysezyklus hatte, da Benzylamin (**5**) als eher schlechtes Edukt für die Hydroaminierung bekannt war.

Tab. 5.4 Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit den Aminhydrochloriden **43**, **60-63** unter Katalyse mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) (Reaktionsgleichung: Schema 5.4).

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute ^[a]	HA-Ausbeute ^[e]
1	<i>p</i> Tol (43)	34	77 % (17 %)	98 %
2	<i>o</i> Tol (60)	35	40 % (54 %)	96 %
3	<i>t</i> Bu (61)	36	< 1 % ^[d]	85 %
4	Cyclopentyl (62)	37	50 % (42 %)	90 %
5	Bn (63)	6	< 3 % ^[b]	30 %
6	Bn (63)	6	< 3 % ^{[c],[b]}	83 % ^[f]

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Aminhydrochlorid (2.64 mmol), Diphenylacetylen (**4**) (2.40 mmol), 25 mol-% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (isolierte Ausbeute, in Klammern: reisoliertes Diphenylacetylen (**4**)). ^[b] GC-Ausbeute, Amin in Lösung. ^[c] abweichend von den Reaktionsbedingungen: Benzylaminhydrochlorid (**63**) über 4 h langsam zugegeben, dann 20 h bei 105°C. ^[d] GC-Ausbeute, Amin nicht in Lösung. ^[e] Literaturausbeute: 1) Amin (2.64 mmol), Diphenylacetylen (**1**) (2.40 mmol), 5 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH_3CN (4.80 mmol), ZnCl_2 (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h. ^[f] Benzylamin (**5**) wurde über 4.5 h langsam zugegeben.

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

Im Weiteren wurden nun die Alkylaminhydrochloride **64-72** und Ammoniumchlorid (**57**) genauer untersucht (Schema 5.4). Für die Reaktion mit Benzhydrylaminhydrochlorid (**68**) konnten die gleichen Beobachtungen wie für das strukturell ähnliche Benzylaminhydrochlorid (**63**) gemacht werden: Benzhydrylamin konnte nach der Reaktion in der Reaktionslösung nachgewiesen werden, die Ausbeute an Hydroaminierungsprodukt (**78**) konnte aufgrund der geringen Menge nur im GC nachgewiesen werden (Tab. 5.5, Eintrag 6). Bei der Verwendung des aromatischen *p*-Anisidinhydrochlorids (**72**) wurden ebenfalls *p*-Anisidin in Lösung, aber kein Hydroaminierungsprodukt (**82**) erhalten.

Tab. 5.5 Hydroaminierung von Diphenylacetylen (**4**) mit den Aminhydrochloriden **57**, **64-72** unter Katalyse von Ti(NMe₂)₄ (**IX**) (Reaktionsgleichung: Schema 5.4).

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute ^[a]	HA-Ausbeute ^[f]
1	H (57)	73	< 1 % ^[b]	-
2	Me (64)	74	< 1 % ^[b]	92 %
3	Et (65)	75	< 3 % ^[c]	84 %
4	<i>n</i> -Prop (66)	76	5 % (92 %) ^[c]	89 %
5	<i>i</i> -Prop (67)	77	5 % (94 %) ^[c]	-
6	Benzhydryl (68)	78	< 1 % ^[d]	90 %
7	<i>n</i> -But (69) ^[e]	79	9 % (90 %) ^[c]	-
8	<i>n</i> -But (69)	79	10 % (89 %) ^[c]	41 %
9	<i>n</i> -Pent (70) ^[e]	80	16 % (82 %) ^[c]	-
10	<i>n</i> -Pent (70)	80	17 % (81 %) ^[c]	19 %
11	<i>n</i> -Hex (71) ^[e]	81	12 % (85 %) ^[c]	72 % ^[g]
12	<i>p</i> -Anisidin (72)	82	< 1 % ^[d]	-

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Aminhydrochlorid (2.64 mmol), Diphenylacetylen (**4**) (2.40 mmol), 25 mol-% Ti(NMe₂)₄ (**IX**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (isolierte Ausbeute, in Klammern: reisoliertes Diphenylacetylen (**4**)). ^[b] GC-Ausbeute, kein Amin in Lösung. ^[c] GC-Ausbeute, wenig Amin in Lösung. ^[d] GC-Ausbeute, Amin in Lösung. ^[e] abweichend von den Reaktionsbedingungen: Benzylaminhydrochlorid (**63**) über 4 h langsam zugegeben, dann 20 h bei 105 °C. ^[f] Literaturausbeute: 1) Amin (2.64 mmol), Diphenylacetylen (**1**) (2.40 mmol), 5 mol-% Ind₂TiMe₂ (**IV**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h. ^[g] Das Amin wurde über 4.5 h langsam zugegeben.

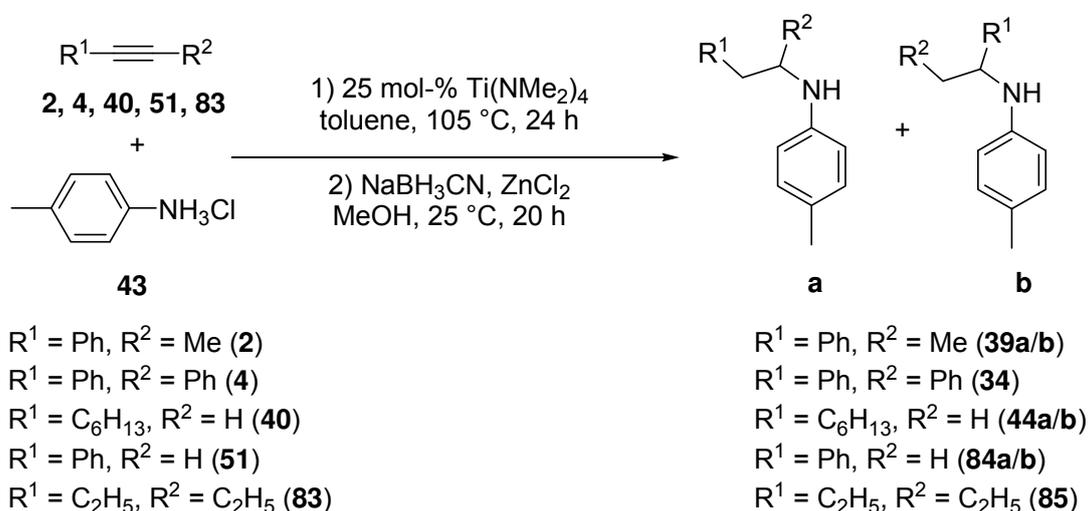
Für kleine Aminhydrochloride, wie Ammoniumhydrochlorid (**57**) und Methylaminhydrochlorid (**74**), konnte kein Amin in Lösung nachgewiesen werden. Dies lag vermutlich an der im Vergleich zu den anderen verwendeten Aminen niedrigeren Basizität. Das in Schema 5.3 beschriebene Gleichgewicht lag hier wesentlich weiter auf der Eduktseite. Ein Austausch der Dimethylamido-Gruppen gegen die Methylamido- bzw. Ethylamido-Gruppen fand also nicht statt. Bei den anderen *n*-Alkylaminhydrochloriden **65**, **66**, **69-71** zeigte sich, dass das entsprechende Amin nach der Reaktion zumindest teilweise in der Reaktionslösung war, sowie die Hydroaminierungsprodukte **75**, **76**, **79-81** gefunden wurden. Je länger die Alkylkette war, umso höher war die Ausbeute. Während das Produkt aus Ethylaminhydrochlorid (**75**) aufgrund seiner geringen Menge nur im GC nachgewiesen werden konnte, konnten für Propylaminhydrochlorid (**76**) 5 %, für Butylaminhydrochlorid (**79**) 10 % und für Pentylaminhydrochlorid (**80**) 17 % (Tab. 5.5, Einträge 4, 8 und 10) der Hydroaminierungsprodukte isoliert werden. Hexylaminhydrochlorid (**71**) wurde langsam zugegeben, da so – wie oben beschrieben – eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit erreicht werden sollte. Es wurde eine Ausbeute von 12 % (für **81**) erreicht (Tab. 5.5, Eintrag 11). Langsame Zugabe von Butylamin- (**79**) und Pentylaminhydrochlorid (**80**) änderte das Ergebnis im Rahmen der Messgenauigkeit nicht (Tab. 5.5, Einträge 7 und 9). Mit *i*-Propylaminhydrochlorid (**67**) konnte ebenfalls eine geringe Menge des Amins in Lösung, sowie eine geringe Menge an Hydroaminierungsprodukt (**77**) gefunden werden.

5.3.2 Variation des Alkins

Desweiteren wurde auch das Alkin variiert, wobei *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) als Aminhydrochlorid verwendet wurde (Schema 5.5). Schon bekannt waren die Ergebnisse mit 1-Phenylpropin (**2**) mit 80 % und mit Diphenylacetylen (**4**) mit 77 % (Tab. 5.6, Einträge 1 und 2). Die Regioselektivität im Falle des verwendeten 1-Phenylpropins (**2**) war mit 94:6 etwas schlechter, als das Ergebnis der Hydroaminierung mit *p*-Toluidin (**1**) mit 98:2 (Tab. 5.6, Eintrag 2). Bei der Verwendung von Phenylacetylen (**51**) als Alkin, wurde nicht nur kein Hydroaminierungsprodukt, sondern die Zersetzung des Eduktes gefunden (Tab. 5.5, Eintrag 3). Mit 1-Octin (**40**) wurden 21 % des Hydroaminierungsprodukts (**44a/44b**)

- 5. Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden -

erhalten, wobei die Regioselektivität mit 6:94 besser war als die der Hydroaminierung mit *p*-Toluidin (**1**) mit 20:80 (Tab. 5.6, Eintrag 4). Im Fall des 4-Octins (**83**), konnte mit 88 % eine sehr gute Ausbeute des Hydroaminierungsproduktes (**85**) gefunden werden (Tab. 5.6, Eintrag 5).



Schema 5.5 Hydroaminierung verschiedener Alkine (**2, 4, 40, 51, 83**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**).

Tab. 5.6 Hydroaminierung verschiedener Alkine (**2, 4, 40, 51, 83**) mit *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) unter Katalyse von $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**) (Reaktionsgleichung: Schema 5.5).

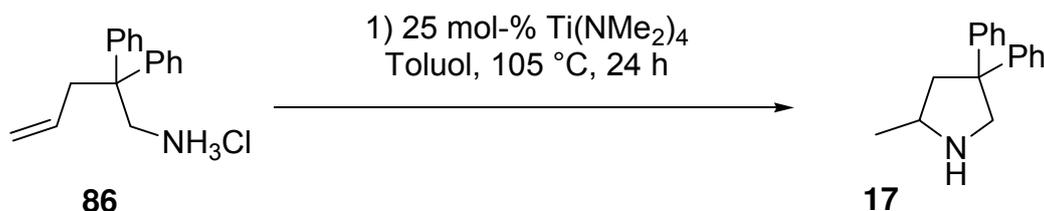
Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute ^[a]	a:b ^[b]	HA-Ausbeute ^[d]
1	Ph	Ph	34	77 % (17 %)	-	98 %
2	Ph	Me	39a/39b	80 %	94:6	99 % (98:2)
3	Ph	H	84a/84b	< 5 % ^[c]	-	77 %
4	C ₆ H ₁₃	H	44a/44b	21 %	6:94	95 % (20:80)
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85	88 %	-	-

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) (2.64 mmol), 25 mol-% $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2) $NaBH_3CN$ (4.80 mmol), $ZnCl_2$ (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (isolierte Ausbeute, in Klammern: reisoliertes Alkin).

^[b] Bestimmung der Regioselektivität mittels GC vor der Säulenchromatographie. ^[c] GC-Ausbeute, wenig Amin in Lösung. ^[d] Literaturausbeute: 1) *p*-Toluidin (**1**) (2.64 mmol), Alkin (2.40 mmol), 5 mol-% Ind_2TiMe_2 (**IV**), Toluol, 105 °C, 24 h, 2. $NaBH_3CN$ (4.80 mmol), $ZnCl_2$ (2.40 mmol), MeOH, 25 °C, 20 h (Regioselektivität).

5.3.3 Anwendung in der intramolekularen Hydroaminierung von Alkenen

Als Beispiel für die intramolekulare Hydroaminierung von Alkenen mit Aminhydrochloriden wurde das 1-Aminhydrochlorid-2,2-diphenylpent-4-en (**86**) untersucht (Schema 5.6). Die Hydroaminierung konnte jedoch nicht katalysiert werden.



Schema 5.6 Intramolekulare Hydroaminierung von 1-Aminhydrochlorid-2,2-diphenylpent-4-en (**86**) unter Katalyse von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**).

5.4 Zusammenfassung

Für die Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden wurde $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) als sehr guter Katalysator identifiziert. Nur Katalysatoren, die Dimethylamido-Gruppen trugen, waren in der Lage, Amine, die als Aminhydrochloride eingesetzt wurden, in Lösung zu bringen. Die Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden wurde an einer Vielfalt von Substraten getestet. Als gute Substrate erwiesen sich nur *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) und *o*-Toluidinhydrochlorid (**60**), sowie Cyclopentylaminhydrochlorid (**62**), welche mit dem ebenfalls reaktiven Diphenylacetylen (**4**) die Produkte **34**, **35** und **36** in Ausbeuten von 40 – 77 % bildeten. Die *n*-Alkylaminhydrochloride **66**, **67**, **69-71** reagierten mit Diphenylacetylen (**4**) in Ausbeuten von 5-17 %. *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**) lieferte außerdem mit den Alkinen 1-Phenylpropin (**2**) und 4-Octin (**83**) die Produkte **39a/b** und **85** in guten Ausbeuten von 80 und 88 %. Mit 1-Octin (**40**) konnte **84a/84b** zwar nur mit einer Ausbeute von 21 % erhalten werden, die Regioselektivität von 6:94 war jedoch besser als die der Hydroaminierung mit dem entsprechenden Amin von 20:80.

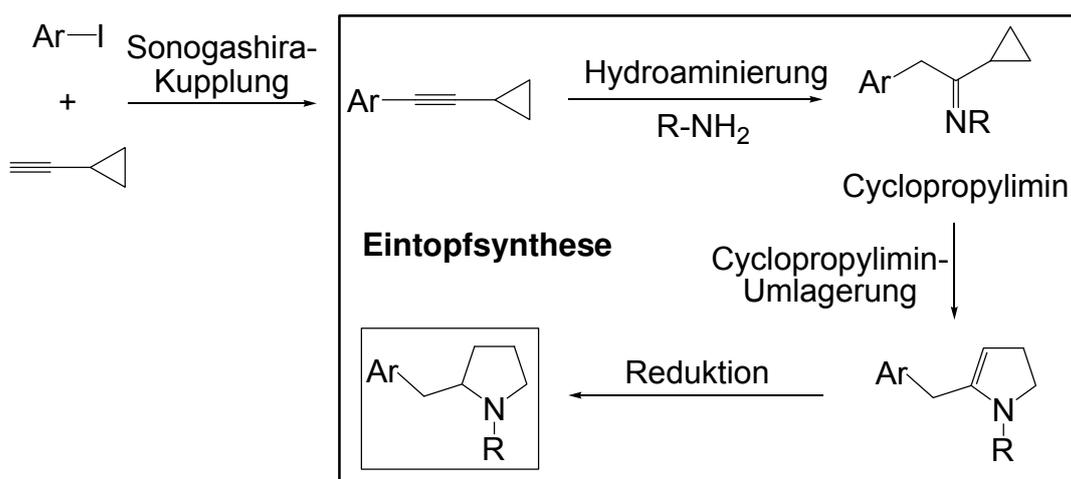
Die Hydroaminierung mit Aminhydrochloriden ist also möglich, jedoch bis auf wenige Ausnahmen der Hydroaminierung mit Aminen stark unterlegen.

6. Eintopfverfahren zur Synthese von N-substituierten 2-(Arylmethyl)-pyrrolidinen aus 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen in einer Hydroaminierungs-/Cyclopropylimin-Umlagerungs-/Reduktions-Sequenz

Anmerkung: Teile der in diesem Kapitel beschriebenen Arbeit wurden bereits von B. Zwafelink während seiner Diplomarbeit 2009 im Arbeitskreis Doye bearbeitet.^[53] Leider konnten diese Daten für eine geplante Publikation nicht verwendet werden, da eine ausreichende Charakterisierung der Reaktionsprodukte fehlte.

6.1 Konzept

Im Gegensatz zur intermolekularen Hydroaminierung von Alkenen sind die entsprechenden Vorschriften für die Addition von Aminen an Alkine gut etabliert.^[48,87-91] Insbesondere Titan-Komplexe zeigten sich als Katalysatoren für die Hydroaminierung aller Klassen von Alkinen mit primären Aminen.^[20,92-96,Kap.1] Besonders interessant ist die Tatsache, dass entsprechende Reaktionen mit 1-Aryl-2-alkylalkinen eine hohe *anti*-Markovnikov-Selektivität aufweisen. Dementsprechend gehen 1-Aryl-2-cyclopropylalkine Hydroaminierungsreaktionen mit primären Aminen unter Ausbildung der Cyclopropylimin-Derivate ein (Schema 6.1).



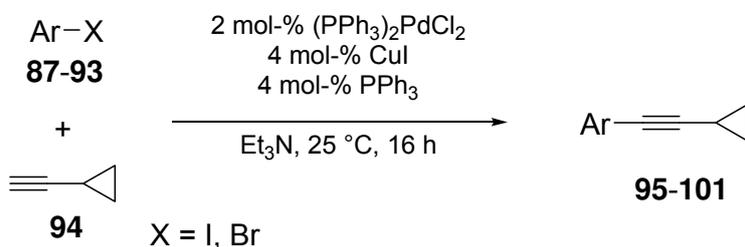
Schema 6.1 Synthese von 2-(Arylmethyl)-pyrrolidinen aus Arylhalogeniden, Cyclopropylacetylen und primären Aminen.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Desweiteren waren Cyclopropylimine dafür bekannt – bei entsprechenden Temperaturen – eine säure-katalysierte Umlagerung zu den entsprechenden ungesättigten 2-substituierten Pyrrolinen einzugehen,^[97-106] welche in einem zweiten Schritt zu den gewünschten Pyrrolidinen reduziert werden können (Schema 6.1). Offensichtliche Vorteile des vorgeschlagenen Syntheseweges sind die kommerzielle Erhältlichkeit vieler primärer Amine und der einfache Zugang zu den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen aus gebräuchlichen Arylhalogeniden und Cyclopropylacetylen durch eine Sonogashira-Kupplung. Außerdem waren für die Cyclopropylimin-Umlagerung keine aktivierenden Substituenten am Cyclopropylring nötig. Dementsprechend sollte der neue Synthesevorschlag einen einfachen Weg zu 2-substituierten Pyrrolidinen eröffnen, die keine zusätzlichen Substituenten in der Kohlenstoffkette des heterozyklischen Rings tragen. Ein Protokoll, welches die drei Schritte der Hydroaminierung, Cyclopropylimin-Umlagerung und Reduktion ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung also als Eintopfsynthese durchführbar macht, sollte die Reaktion noch effektiver machen.

6.2 Synthese von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen durch Sonogashira-Kupplung

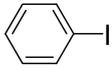
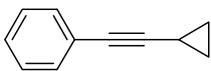
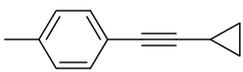
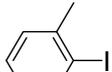
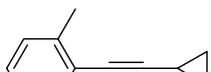
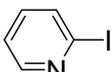
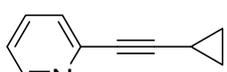
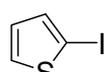
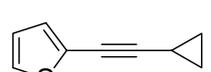
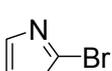
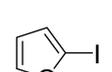
Zunächst durchgeführte Sonogashira-Kupplungsreaktionen mit den kommerziell erhältlichen Arylhalogeniden **87-92** bzw. 2-Iodfuran (**93**) und Cyclopropylacetylen (**94**) ergaben die gewünschten 1-Aryl-2-cyclopropylalkine in moderaten bis ausgezeichneten Ausbeuten (58-96 %) (Schema 6.2, Tab. 6.1).



Schema 6.2 Synthese von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **95-101** durch Sonogashira-Kupplung aus den Arylhalogeniden **87-93** und Cyclopropylacetylen (**94**).

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Tab. 6.1 Synthese der 1-Aryl-2-cyclopropylalkine **95-101** durch Sonogashira-Kupplung (Reaktionsgleichung: Schema 6.2).

Eintrag	Arylhalogenid	Alkin	Ausbeute [%] ^[a]
1	 87	 95	91
2	 88	 96	96
3	 89	 97	70
4	 90	 98	91
5	 91	 99	85
6	 92	 100	68 ^[b]
7	 93	 101	58

^[a] Reaktionsbedingungen: Arylhalogenid (10.0 mmol), Cyclopropylacetylen (**94**, 10.0 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.2 mmol, 2.0 mol-%), CuI (0.4 mmol, 4.0 mol-%), PPh₃ (0.4 mmol, 4.0 mol-%), NEt₃ (30 mL), 25 °C, 16 h, isolierte Ausbeuten. ^[b] Abweichende Reaktionsbedingungen für die Kupplung mit 2-Brom-1,3-thiazol (**92**): Arylhalogenid (10.0 mmol), Cyclopropylacetylen (**94**, 10.0 mmol), (PhCN)₂PdCl₂ (0.5 mmol, 5.0 mol-%), PPh₃ (1.0 mmol, 10.0 mol-%), Cu(OAc)₂·H₂O (0.5 mmol, 5.0 mol-%), Diisopropylamin (20 mL), 45 °C, 12 h.

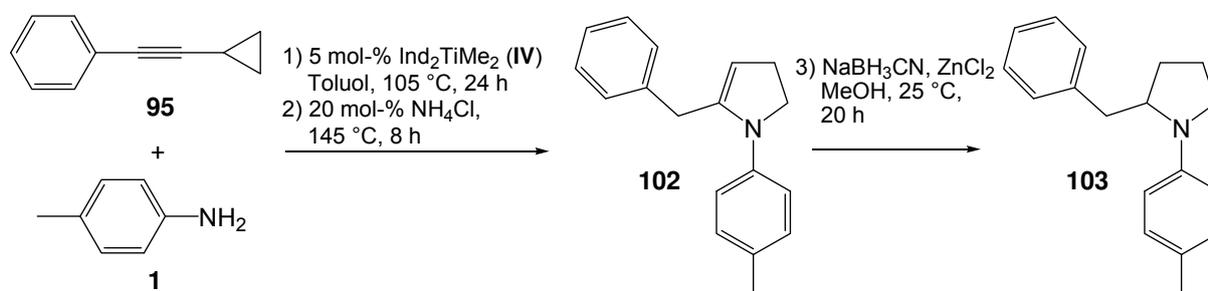
Die Kupplungsreaktionen wurden im Allgemeinen unter den Standard-Bedingungen für Sonogashira-Reaktionen unter Verwendung von 2 mol-% [(PPh₃)₂PdCl₂], 4 mol-% PPh₃, und 4 mol-% CuI durchgeführt. Da die Kupplungsreaktion mit 2-Bromthiazol (**92**) unter diesen Bedingungen keine zufriedenstellenden Ausbeuten lieferte,^[107] wurde für dieses Substrat ein Katalysatorsystem verwendet, welches aus 5 mol-%

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

$[(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2]$, 10 mol-% PPh_3 , und 5 mol-% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bestand (Tab. 6.1, Eintrag 6).^[107,108] Mit den so erhaltenen 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **95-101** wurde nun das Protokoll für die Hydroaminierungs-/Cyclopropyliminumlagerungs-/Reduktions-Sequenz entwickelt.

6.3 Entwicklung des Reaktionsprotokolls für die Eintopfsynthese

Die Vorschriften für die Hydroaminierungsreaktion und die abschließende Reduktion waren allgemein bekannt: die Hydroaminierung wurde mit dem generellen Katalysator $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**VI**) durchgeführt, die Reduktion erfolgte mit NaBH_3CN und ZnCl_2 in Methanol. Der entscheidende Schritt bei dieser Eintopfsynthese war die Cyclopropylimin-Umlagerung. Wie bereits von B. Zwafelink in seiner Diplomarbeit beschrieben, eignete sich Ammoniumchlorid hervorragend für die Katalyse dieser Reaktion.^[53] Er setzte Ammoniumchlorid in einer Konzentration von 21 mol-% bei einer Temperatur von 145 °C und einer Reaktionszeit von 5 - 8 h ein. Dies sollte zunächst überprüft werden. Außerdem sollte nur mit 20 mol-% Ammoniumchlorid gearbeitet werden.



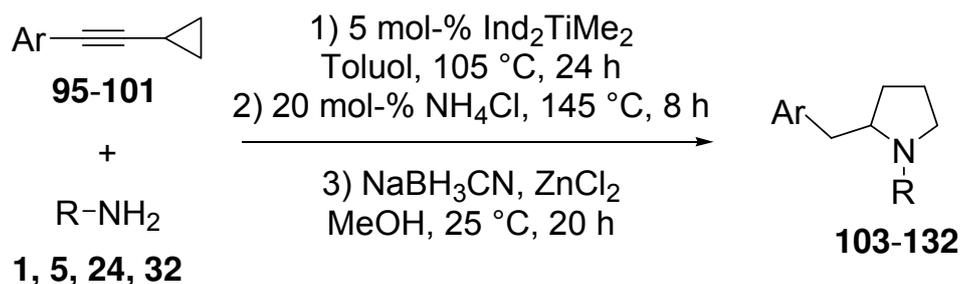
Schema 6.3 Hydroaminierungs-/Cyclopropyliminumlagerungs-Sequenz mit 1-Phenyl-2-cyclopropylacetylen (**95**) und *p*-Toluidin (**1**) unter Katalyse von $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**).

Ausgehend von 1-Phenyl-2-cyclopropylacetylen (**95**) wurde mit *p*-Toluidin (**28**) unter Katalyse von 5 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) eine Hydroaminierungsreaktion in Toluol bei 105 °C durchgeführt (Schema 6.3). Nach 24 h und Abkühlung auf 25 °C wurde eine Probe aus der Reaktionslösung entnommen, mit CDCl_3 verdünnt und mittels ^1H NMR-Spektroskopie vermessen. Es zeigte sich, dass das Alkin **95** vollständig in das entsprechende Phenylcyclopropylimin umgewandelt worden war. Die

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Regioselektivität wurde mit >98:2 bestimmt. Der nachfolgende Umlagerungsschritt wurde unter Verwendung von 20 mol-% NH_4Cl , bei einer Temperatur von 145 °C durchgeführt. Die optimale Reaktionszeit von 8 h wurde durch regelmäßige Entnahme von Proben aus der Reaktionslösung, Verdünnung dieser mit CDCl_3 und Messung des ^1H NMR-Spektrums bestimmt. Unter diesen Bedingungen war die Umlagerung vollständig. Die Bildung des erwarteten 2-substituierten Pyrrolins (**102**) konnte mittels ^1H NMR nachgewiesen werden. Anschließend wurde nach den bekannten Bedingungen mit NaBH_3CN , ZnCl_2 in Methanol unter Rühren für 20 h bei 25 °C reduziert. Nach erfolgter Aufarbeitung und Aufreinigung des Rohproduktes mittels Säulen-chromatographie, konnte das erwartete Pyrrolidin **103** in 90 % Ausbeute erhalten werden (Tab. 6.2, Eintrag 1). Gleiche Versuche dieser Art für *p*-Tolylcyclopropylimin (**96**) und *o*-Tolylcyclopropylimin (**97**) lieferten ebenfalls die vollständige Hydroaminierung und eine nachfolgende vollständige Umlagerung unter diesen Reaktionsbedingungen. Nach erfolgter Reduktion wurde 95 % des Pyrrolidins **107** bzw. 93 % des entsprechenden Pyrrolidins **111** erhalten (Tab. 6.2, Einträge 5 und 9). Im Gegensatz zu den beiden Pyrrolidinen **107** und **111** war das Pyrrolidin **103** überraschenderweise nicht stabil. Es fand bereits innerhalb einer Stunde eine Zersetzung statt.

6.4 Anwendung des Reaktionsprotokolls



Schema 6.4 Eintopfsynthese der 1-(Arylmethyl)-pyrrolidine **103-132** aus den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **95-101** über eine Hydroaminierungs/Cyclopropylimin-Umlagerungs/ Reduktions-Sequenz.

Da mit der Hydroaminierung für 24 h bei 105 °C, anschließender Umlagerung für 8 h bei 145 °C unter Zugabe von 20 mol-% NH_4Cl und der Reduktion für 20 h bei 25 °C unter Zugabe der Reduktionslösung von NaBH_3CN und ZnCl_2 in Methanol ein funktionierendes Reaktionsprotokoll gefunden wurde, war es nun möglich dieses auf

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

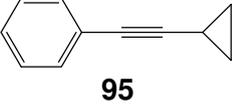
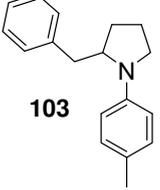
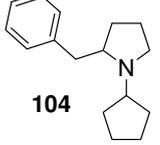
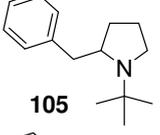
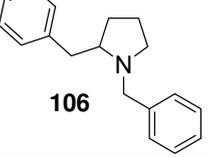
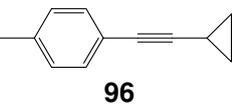
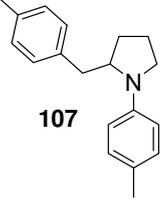
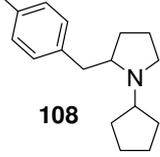
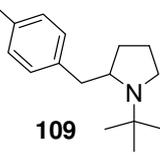
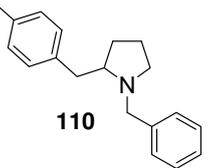
eine breite Auswahl verschiedener Cyclopropylalkine (**95-101**) und primärer Amine (**1, 5, 24, 32**) anzuwenden (Tab. 6.2, Tab. 6.3 und Tab. 6.4).

Wie bereits erwähnt, wurden mit den Alkinen **95-97** und *p*-Toluidin (**1**) als Amin sehr gute Ausbeuten von 90-95 % erzielt (Tab. 6.2, Einträge 1, 5 und Tab. 6.3, Eintrag 1). Auch die Versuche mit den Alkinen **95** und **96** und den Aminen Cyclopentylamin (**32**) und *t*-Butylamin (**24**) ergaben gute Ausbeuten von 70-86 % (Tab. 6.2, Einträge 2, 3, 6 und 7). Desweiteren trat erneut die bereits beschriebene Problematik bei der Verwendung des sterisch wenig anspruchsvollen Benzylamins (**5**) auf (siehe Kap. 3.3). Wurde Benzylamin (**5**) bei der Reaktion mit 1-Phenyl-2-cyclopropylalkin (**95**) – wie im Reaktionsprotokoll beschrieben – auf einmal zugegeben, so wurde 1,2-Dibenzylpyrrolidin (**106**) nur in einer Ausbeute von 23 % erhalten. Eine langsame, über 4 h verteilte Zugabe des Benzylamins (**5**) führte hingegen zu der angegebenen Ausbeute von 63 % (Tab. 6.2, Eintrag 4). Im Weiteren wurde das Reaktionsprotokoll für die Reaktionen mit Benzylamin (**5**) entsprechend abgeändert.

Mit *p*-Tolyl-2-cyclopropylalkin (**96**) und *o*-Tolyl-2-cyclopropylalkin (**97**) konnten so mit Benzylamin (**5**) ebenfalls gute Ausbeuten von 85 und 48 % erhalten werden (Tab. 6.2, Eintrag 8 und Tab. 6.3, Eintrag 4). Während Alkin **97** mit Cyclopentylamin (**32**) das Pyrrolidin **112** in einer guten Ausbeute von 81 % lieferte, konnte das Pyrrolidin **113** bei der Reaktion dieses Alkins **97** mit *t*-Butylamin (**24**) zunächst nur in Spuren erhalten werden. Unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen konnte 70 % des Alkins **97** reisoliert werden. Außerdem wurde nicht umgelagertes *N*-(1-Cyclopropyl-2-*o*-tolylethyl)-*t*-butylamin in einer Ausbeute von 21 % erhalten. Der Einsatz von 100 mol-% NH₄Cl im Umlagerungsschritt führte dann zum Pyrrolidin **25** in 22 % Ausbeute (Tab. 6.3, Eintrag 3). Es zeigte sich also, dass sowohl der Hydroaminierungsschritt, als auch die Bildung des Pyrolins im Umlagerungsschritt durch die sterische Hinderung beeinträchtigt wurden, welche durch die Methylgruppe in *o*-Position am Aromaten des Alkins **97** und der sterisch anspruchsvollen *t*-Butylgruppe des Amins **24** verursacht wurde.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-Substituierten 2-Pyrrolidinen -

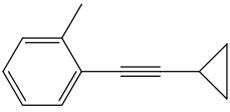
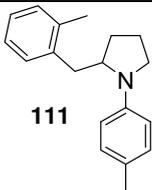
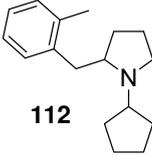
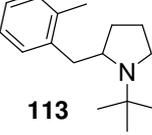
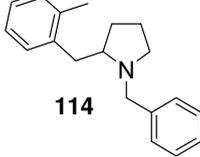
Tab. 6.2 Eintopfsynthese der 1-(Arylmethyl)-pyrrolidine **103-110** aus den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **95** und **96** über eine Hydroaminierungs/Cyclopropyliminumlagerungs/Reduktions-Sequenz.

Eintrag	Alkin	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
1	 95	<i>p</i> -Tol	 103	90
2	95	Cyclopentyl	 104	86
3	95	<i>t</i> -Bu	 105	70
4	95	Bn	 106	63 ^[b]
5	 96	<i>p</i> -Tol	 107	95
6	96	Cyclopentyl	 108	84
7	96	<i>t</i> -Bu	 109	77
8	96	Bn	 110	75

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Ind₂TiMe₂ (0.12 mmol, 5.0 mol-%), 105 °C, 24 h, 2) NH₄Cl (0.48 mmol, 20 mol-%), 145 °C, 8 h, 3) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 20 h. ^[b] Benzylamin (**5**) wurde über 4 h langsam zum Reaktionsgemisch zugetropft.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Tab. 6.3 Eintopfsynthese der 1-(Arylmethyl)-pyrrolidine **111-114** aus 1-(*o*-Tolyl)-2-cyclopropylalkin **97** über eine Hydroaminierungs/Cyclopropyliminumlagerungs/Reduktions-Sequenz.

Eintrag	Alkin	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
1	 97	<i>p</i> -Tol	 111	93
2	97	Cyclopentyl	 112	81
3	97	<i>t</i> -Bu	 113	22 ^[b]
4	97	Bn	 114	48 ^[c]

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin **97** (2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Ind₂TiMe₂ (0.12 mmol, 5.0 mol-%), 105 °C, 24 h, 2) NH₄Cl (0.48 mmol, 20 mol-%), 145 °C, 8 h, 3) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 20 h. ^[b] Es wurden 2.40 mmol NH₄Cl (100 mol-%) verwendet. ^[c] Benzylamin (**5**) wurde über 4 h langsam zum Reaktionsgemisch zugetropft.

Im Gegensatz zu den Phenyl-substituierten Alkinen **95-97** stellte sich das Pyridin-haltige Alkin **98** als schlechtes Substrat heraus (Tab. 6.4, Einträge 1-5). Bei der Umsetzung von 2-(2-Cyclopropylethynyl)pyridin (**98**) mit den Aminen *p*-Toluidin (**1**), Benzylamin (**5**), *t*-Butylamin (**24**) und Cyclopentylamin (**32**), führte nur *p*-Toluidin (**1**) zum erwarteten Pyrrolidin (**115**) (Tab. 6.4, Einträge 1-4) und auch nur in geringer Ausbeute von 15 %. Das Alkin **98** konnte nach keiner der Reaktionen zurückgewonnen werden. Vielmehr war eine Reihe von Zersetzungsprodukten zu beobachten. Die Aufreinigung des Rohproduktes der Reaktion von Alkin **98** mit *p*-Toluidin (**1**) gestaltete sich außerdem als schwierig, da es nicht möglich war Produkt **115** und überschüssiges *p*-Toluidin (**1**) - aufgrund der geringen Ausbeute an Produkt **115** und der ähnlichen Polarität der beiden Substanzen – säulenchromatographisch voneinander zu trennen. Deshalb wurde *p*-Toluidin (**1**) durch Zugabe von *p*-Toluolsulfonylchlorid und Pyridin zum *p*-Toluolsulfonyl-*p*-tolyl-amid umgesetzt, welches dann mittels Hinsberg-Trennung vom Pyrrolidin **115** abgetrennt werden konnte.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

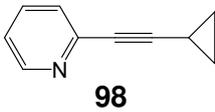
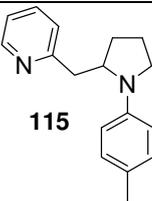
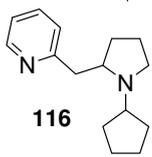
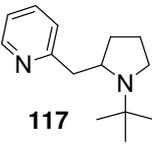
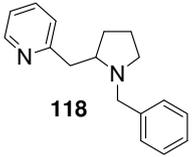
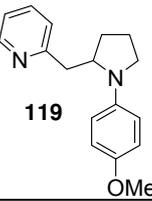
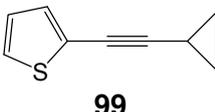
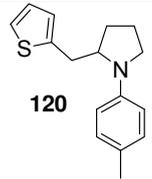
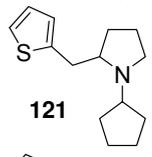
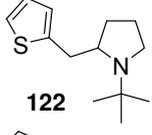
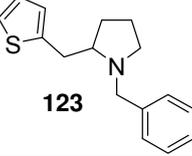
Da nur das aromatische *p*-Toluidin (**1**) zum gewünschten Pyrrolidin (**115**) führte, wurde zusätzlich die Reaktion des Alkins **98** mit *p*-Anisidin (**133**) durchgeführt. Das erwartete Pyrrolidin **119** konnte in einer Ausbeute von 18 % erhalten werden (Tab. 6.4, Eintrag 5). Es konnte ebenfalls kein Alkin **98** reisoliert werden, wohl aber eine Reihe von Zersetzungsprodukten. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte ohne Probleme. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Eintopf-Synthese mit Alkin **98** nur mit Arylaminen erfolgreich durchgeführt werden kann.

Glücklicherweise verursachten nicht alle heteroaromatischen Systeme vergleichbare Probleme. Unter Verwendung der Amine *p*-Toluidin (**1**), *t*-Butylamin (**24**) bzw. Cyclopentylamin (**32**) konnte 2-(2-Cyclopropylethynyl)thiophen (**99**) in die entsprechenden Pyrrolidine **120-122** in guten Ausbeuten von 71-87 % überführt werden (Tab. 6.4, Einträge 6-8). Auch das *N*-Benzyl-substituierte Pyrrolidin **123** konnte in einer guten Ausbeute von 57 % isoliert werden (Tab. 6.4, Eintrag 9). Weiterhin durchgeführte Reaktionen mit 2-(2-Cyclopropylethynyl)thiazol (**100**) ergaben ähnliche Ergebnisse wie jene, die mit 2-(2-Cyclopropylethynyl)pyridin (**98**) gefunden wurden (Tab. 6.5, Einträge 1-5). Wenngleich die Reaktion, welche mit *p*-Toluidin (**1**) durchgeführt wurde, das Pyrrolidin **124** in sehr guter Ausbeute von 86 % lieferte (Tab. 6.5, Eintrag 1), so war es nicht möglich die erwarteten Produkte für die Umsetzung des Alkins **100** mit *t*-Butylamin (**24**), Cyclopentylamin (**32**) bzw. Benzylamin (**5**) zu erhalten (Tab. 6.5, Einträge 2-4). Das Alkin **100** konnte - wie bei den Reaktionen mit Alkin **98** - nicht reisoliert werden. Stattdessen wurde ein nicht zu identifizierendes Nebenprodukt gefunden. Wie mit Alkin **98** wurde ebenfalls eine Reaktion mit *p*-Anisidin (**133**) - als einem weiteren aromatischen Amin - durchgeführt. Das erwartete Pyrrolidin **128** wurde in einer Ausbeute von 35 % erhalten (Tab. 6.5, Eintrag 5). Dieses Ergebnis zeigt, dass das 2-(2-Cyclopropylethynyl)thiazol (**100**) ein weiteres Beispiel für ein Substrat darstellt, welches nur für die Eintopfsynthese mit aromatischen Aminen verwendet werden kann.

Die Reaktionen mit dem Furan-haltigen Alkin **101** führten mit keinem der verwendeten Amine (**1**, **5**, **24**, **32**) zum gewünschten Pyrrolidin (Tab. 6.4, Einträge 6-9). In situ ¹H NMR-Studien zeigte allerdings unzweifelhaft die Bildung des Pyrrolidin-Derivates während der Reaktion des Alkins **101** mit *p*-Toluidin (**1**). Unglücklicherweise scheint diese Reaktion jedoch mit einer Zersetzung des säureempfindlichen Furan-Rings einher zu gehen.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

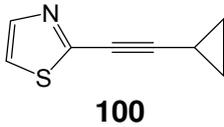
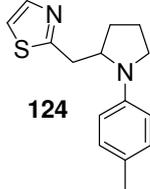
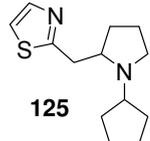
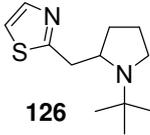
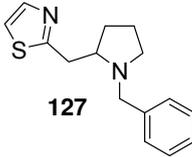
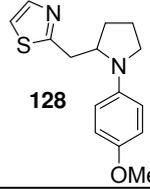
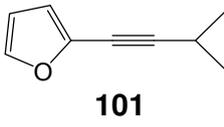
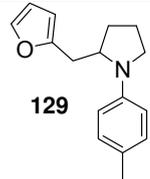
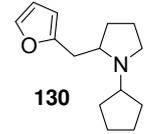
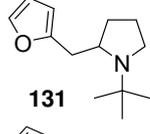
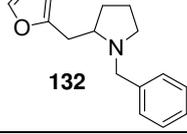
Tab. 6.4 Eintopfsynthese der 1-(Arylmethyl)-pyrrolidine **115-123** aus den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **98** und **99** über eine Hydroaminierungs/Cyclopropylimin-Umlagerungs/ Reduktions-Sequenz.

Eintrag	Alkin	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
1	 98	<i>p</i> -Tol	 115	15
2	98	Cyclopentyl	 116	< 5 ^[b]
3	98	<i>t</i> -Bu	 117	< 5 ^[b]
4	98	Bn	 118	< 5 ^{[b],[c]}
5	98	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	 119	18
6	 99	<i>p</i> -Tol	 120	72
7	99	Cyclopentyl	 121	87
8	99	<i>t</i> -Bu	 122	71
9	99	Bn	 123	57 ^[c]

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Ind₂TiMe₂ (0.12 mmol, 5.0 mol-%), 105 °C, 24 h, 2) NH₄Cl (0.48 mmol, 20 mol-%), 145 °C, 8 h, 3) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 20 h. ^[b] NMR-Ausbeute. ^[c] Benzylamin (**5**) wurde über 4 h langsam zum Reaktionsgemisch zugetropft.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

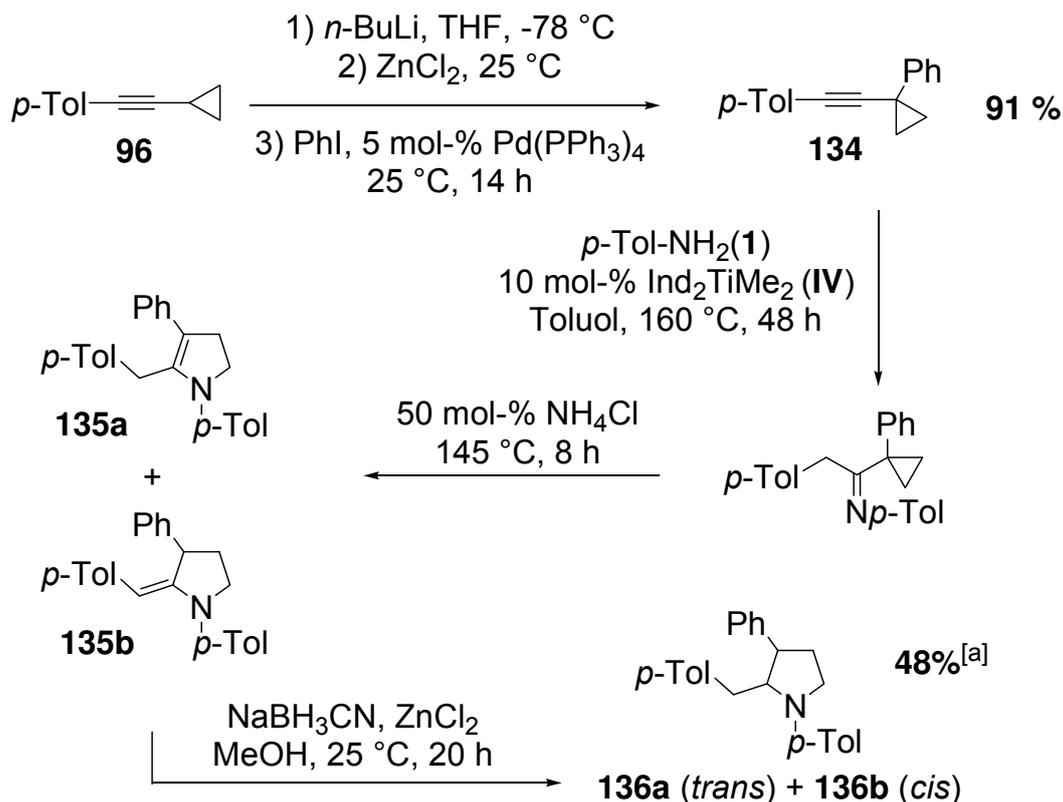
Tab. 6.5 Eintopfsynthese der 1-(Arylmethyl)-pyrrolidine **124-132** aus den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen **100** und **101** über eine Hydroaminierungs/Cyclopropylimin-Umlagerungs/ Reduktions-Sequenz.

Eintrag	Alkin	R	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]
1	 100	<i>p</i> -Tol	 124	86
2	100	Cyclopentyl	 125	< 5 ^[b]
3	100	<i>t</i> -Bu	 126	< 5 ^[b]
4	100	Bn	 127	< 5 ^{[b],[c]}
5	100	4-MeO-C ₆ H ₄	 128	35
6	 101	<i>p</i> -Tol	 129	< 5 ^[b]
7	101	Cyclopentyl	 130	< 5 ^[b]
8	101	<i>t</i> -Bu	 131	< 5 ^[b]
9	101	Bn	 132	< 5 ^{[b],[c]}

^[a] Reaktionsbedingungen: 1) Alkin (2.40 mmol), Amin (2.64 mmol), Ind₂TiMe₂ (0.12 mmol, 5.0 mol-%), 105 °C, 24 h, 2) NH₄Cl (0.48 mmol, 20 mol-%), 145 °C, 8 h, 3) NaBH₃CN (4.80 mmol), ZnCl₂ (2.40 mmol), MeOH (10 mL), 25 °C, 20 h. ^[b] NMR-Ausbeute. ^[c] Benzylamin (**5**) wurde über 4 h langsam zum Reaktionsgemisch zutropft.

6.5 Erweiterung der Methode auf die Synthese höher substituierter Pyrrolidine

Um die Methode auch auf die Synthese höher substituierter Pyrrolidine auszuweiten, wurde zunächst Alkin **134** synthetisiert, welches einen 1,1-disubstituierten Cyclopropylring enthält (Schema 6.5).



Schema 6.5 Synthese des 1,2,3-trisubstituierten Pyrrolidins **136a/136b**.

^[a] 43 % des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials **134** zurück isoliert.

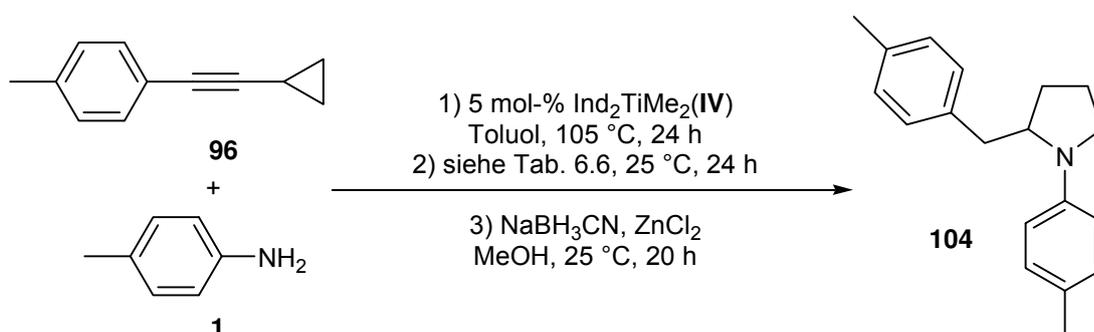
Zunächst wurde *p*-Tolylcyclopropylacetylen (**96**) an der propargylischen Position lithiiert. Darauf folgende Transmetallierung mit ZnCl₂ und Negishi-Kupplung mit Iodbenzol (**87**) führten zum gewünschten Produkt **134** in 91 % Ausbeute.^[109] Die nachfolgende Hydroaminierungs-/Cyclopropylimin-Umlagerungs-/Reduktionssequenz lieferte das erwartete Pyrrolidin **136** als Gemisch der beiden Diastereoemere **136a**(*trans*)/**136b**(*cis*). Allerdings war der anfängliche Hydro-aminierungsschritt nur langsam, was durch die sterische Hinderung durch die zusätzliche Phenylgruppe in der Nähe zum Reaktionszentrum zu erklären war.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Nach einiger Optimierung wurde die Hydroaminierung mit 10 mol-% $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) für 48 h bei 160 °C und die nachfolgende Umlagerung mit 50 mol-% NH_4Cl für 8 h bei 145 °C durchgeführt. Nach anschließender Reduktion der gebildeten Enamine **135a/135b** wurde das erwartete Pyrrolidin **136** als 54:46 Gemisch der beiden Diastereomere **136a/136b** in 48 % Ausbeute erhalten.

6.6 Zusätzliche Versuche zu den Beobachtungen von H. Siebeneicher

Wie in der Doktorarbeit von H. Siebeneicher beschrieben wurde die Umlagerung von Cyclopropyliminen nach der intermolekularen Hydroaminierung von 1-(2-Cyclopropylethynyl)-3-methoxybenzol (**23**) mit *t*-Butylamin (**24**) unter Katalyse von Cp_2TiMe_2 (**II**) beobachtet, konnte allerdings nicht reproduziert werden (Schema 1.15).



Schema 6.6 Hydroaminierung von p -Tolylcyclopropylacetylen (**96**) mit p -Toluidin (**1**) unter Katalyse von $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**) und anschließende Reduktion.

Bereits von H. Siebeneicher wurden für obige Reaktion unter anderem Versuche mit 100 mol-% ZnCl_2 in THF, bei 25 °C für 48 h durchgeführt. Er beobachtete dabei keine Cyclopropylimin-Umlagerung.

Es wurden daher weitere Reaktionsbedingungen an der Reaktion von p -Tolylcyclopropylacetylen (**96**) mit p -Toluidin (**1**) getestet (Schema 6.6). Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte keine Cyclopropylimin-Umlagerung beobachtet werden. Somit konnte in dieser Arbeit auch keine Erklärung für die von H. Siebeneicher gemachte Beobachtung gefunden werden.

- 6. Eintopfverfahren zur Herstellung von 2-substituierten 2-Pyrrolidinen -

Tab. 6.6 Ergebnisse für die Eintopfsynthese mit einem Umlagerungsschritt bei 25 °C unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Reaktionsgleichung: Schema 6.6).

Reaktionsbedingungen für 2)	3-Ring	5-Ring (104)
100 mol % ZnCl ₂ , 5 mL MeOH	95 %	< 1%
100 mol-% ZnCl ₂ (feucht) , 5 mL MeOH	92 %	< 1%
20 mol-% NH ₄ Cl, 20 mol-% ZnCl ₂ , 5 mL MeOH	93 %	< 1%
20 mol-% NH ₄ Cl, 100 mol-% ZnCl ₂ , 5 mL MeOH	96 %	< 1%

6.7 Zusammenfassung

Es konnte ein neues Eintopfverfahren zur Synthese *N*-substituierter 2-(Arylmethyl)-pyrrolidine aus 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen entwickelt und an einer breiten Palette von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen und primären Aminen getestet werden. Das Verfahren beinhaltet zunächst die regioselektive Hydroaminierung von 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen mit primären Aminen in Gegenwart von 5 mol-% Ind₂TiMe₂ (**IV**) bei 105 °C. Das so gebildete Cyclopropylimin wird nicht isoliert, sondern durch Zugabe von 20 mol-% NH₄Cl bei 145 °C in das entsprechende *N*-substituierte 2-(Arylmethyl)pyrrolin umgewandelt, welches ebenfalls nicht isoliert wird. Nachfolgende Reduktion mit ZnCl₂/NaBH₃CN in Methanol bei 25 °C liefert schließlich das gewünschte *N*-substituierte 2-(Arylmethyl)-pyrrolidin. Offensichtlicher Vorteil dieses neuen Verfahrens ist die kommerzielle Verfügbarkeit vieler primärer Amine und der einfache Zugang zu den 1-Aryl-2-cyclopropylalkinen über Sonogashira-Kupplung aus einfachen Arylhalogeniden und Cyclopropyl-acetylen. Dementsprechend können strukturelle Variationen sowohl am aromatischen Substituenten, als auch am Stickstoffatom des Pyrrolidins leicht durchgeführt werden. Es konnte außerdem an einem Beispiel gezeigt werden, dass das Eintopfverfahren - mit einiger Optimierung - auch für höher substituierte Alkine angewendet werden kann.

7. Untersuchungen zur enantioselektiven Hydroaminierung von Alkenen mit dem Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV**

7.1 Einleitung

Die dem Salen-Liganden ähnlichen Bisphenolat-Liganden vom [OSSO]-Typ (Abb. 7.1) wurden erstmals 2003 von Okuda *et al.* in der Katalyse für die Polymerisation mit späten Übergangsmetallen eingesetzt. Sie konnten so isotaktisches Polystyrol mit hohem Molekulargewicht herstellen.^[110] Auch führten sie 2005 erfolgreich Hydro-silylierungsreaktionen mit Komplexen aus Seltenerdenmetallen und [OSSO]-Bisphenolat-Liganden mit hoher Regioselektivität durch.^[111] Während diese ersten Versuche mit diesem Ligandentyp noch mit einfachem Ethyl-Rückgrat und somit achiralen Liganden durchgeführt wurden, wurde im Folgenden ein Cyclohexyl-Rückgrat eingeführt und somit ein helikal-chiraler Ligand eingesetzt (Abb. 7.1). Entsprechende Titan- bzw. Zirkonium-Komplexe wurden 2007 zur Polymerisation von Styrol eingesetzt.^[112-114] Wenig später wurden Polymerisationsversuche auch mit enantiomerenreinen [OSSO]-Bisphenolat-Liganden durchgeführt.^[115]

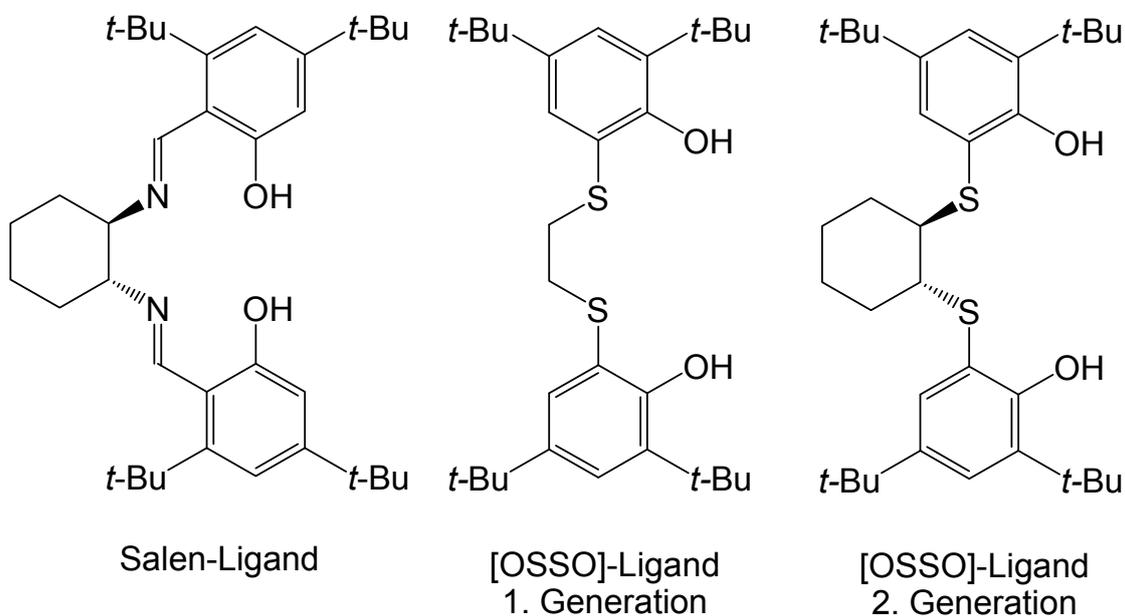
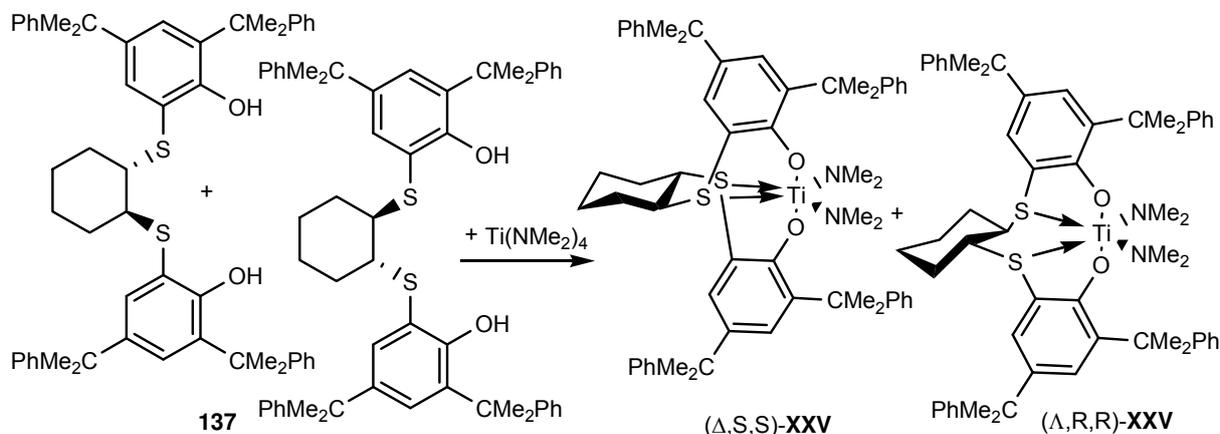


Abb. 7.1 Salen-Ligand, Ethylen-verbrückter [OSSO]-Ligand, Cyclohexyl-verbrückter [OSSO]-Ligand.

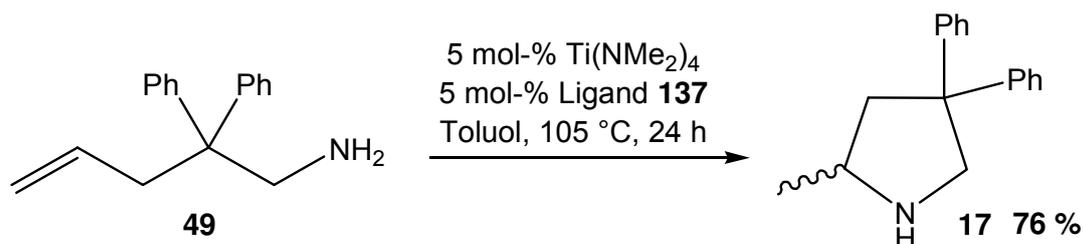
- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

Im Arbeitskreis Doye wurden 2007 ebenfalls Titan-Komplexe mit dem [OSSO]-Bisphenolat-Liganden **137** für Hydroaminierungsreaktionen eingesetzt. Der eingesetzte Komplex wurde dabei in situ gebildet (Schema 7.1).



Schema 7.1 In situ Bildung des Titan-Komplexes **XXV** aus dem racemischen [OSSO]-Bisphenolat-Liganden **137** und $\text{Ti(NMe}_2\text{)}_4$ (**IX**).

Es konnte gezeigt werden, dass der [OSSO]-Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** in der Lage war, neben der intermolekularen Hydroaminierung verschiedener Alkine mit primären Aminen auch die intramolekulare Hydroaminierung des Alkens 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) zu katalysieren (Schema 7.2).^[116]



Schema 7.2 Intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) unter Katalyse von **XXV**.

Der [OSSO]-Bisphenolat-Titankatalysator **XXV** wurde zunächst in situ aus dem Bisphenolat-Liganden **137** und $\text{Ti(NMe}_2\text{)}_4$ (**IX**), welche im Verhältnis 1:1 eingesetzt wurden, hergestellt. In einem Vorversuch wurde die Bildung des Titan-Katalysators **XXV** unter diesen Bedingungen mittels ^1H NMR nachgewiesen. Für 2-Methyl-4,4-diphenyl-pyrrolidin (**17**) ergab sich eine Ausbeute von 76 %. Der [OSSO]-

- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

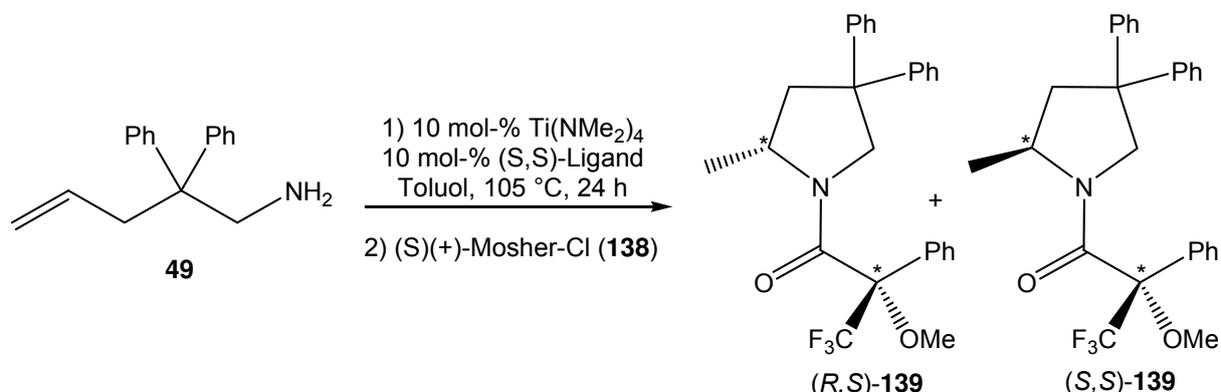
Bisphenolat-Ligand **137** und somit auch der in situ gebildete Bisphenolat-Titankatalysator **XXV** wurden als Racemat eingesetzt. Dementsprechend wurde das Hydroaminierungsprodukt **17** racemisch erhalten. Es sollte nun untersucht werden, wie sich der Einsatz von enantiomerenreinem (*S,S*)-[OSSO]-Bisphenolat-Liganden (*S,S*)-**137** auf die Enantioselektivität der intramolekularen Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) auswirkt. Hierzu wurde der racemische [OSSO]-Bisphenolat-Ligand **137** dankenswerterweise von der Arbeitsgruppe Berkessel an der Universität Köln mittels präparativer, chiraler HPLC in seine Enantiomere aufgespalten.

7.2 Versuche mit enantiomerenreinem Katalysator (Δ ,*S,S*)-**XXV**

Für die folgenden Versuche wurde das (*S,S*)-Enantiomer (*S,S*)-**137** bzw. der entsprechende in situ gebildete [OSSO]-Bisphenolat-Titankomplex (Δ ,*S,S*)-**XXV** verwendet (Schema 7.1). Wie von Doye *et al.* beschrieben, wurden zunächst in der Glovebox Ligand und $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) im Verhältnis 1:1 in Toluol in einem Schlenkrohr vorgelegt und 30 Minuten bei 25 °C gerührt. Im Gegensatz zur Vorschrift von Doye *et al.* wurde mit einer Katalysator- und Ligandkonzentration von 10 mol-% gearbeitet (Schema 7.3). Nach erfolgter Katalysatorherstellung wurde 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) zugegeben und 24 h bei 105 °C gerührt. Anschließend wurde aufgearbeitet und ein ^1H NMR des Rohproduktes aufgenommen. Es zeigte sich ein fast vollständiger Umsatz. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden 92 % des Hydroaminierungsproduktes **17** isoliert. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde **17** mit (*S*)-(+)-Mosher-Cl (**138**) umgesetzt (Schema 7.3). Das Verhältnis der so erhaltenen Diastereomere (*R,S*)-**139** und (*S,S*)-**139** konnte daraufhin mittels ^1H NMR anhand der Signale für die Methylgruppen bestimmt werden.

- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

Als Referenz diente dabei die Umsetzung des racemischen Produktes **17** mit (S)-(+)-Mosher-Cl (**138**), welches mit dem racemischen Bisphenolat-Liganden (**137**) erhalten wurde.



Schema 7.3 Intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) mit $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) und enantiomerenreinem Liganden (S,S)-**137** und anschließender Umsetzung des Hydroaminierungsproduktes **17** mit (S)-(+)-Mosher-Cl (**138**).

Es ergab sich ein Diastereomergemisch von (R,S)-**139** und (S,S)-**139** im erwarteten Verhältnis von 1:1 (Abb. 7.2 a/b). Für die Umsetzung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) in Gegenwart des enantiomerenreinen Bisphenolat-Liganden (S)-**137** ergab sich ein Verhältnis der beiden Diastereomere (R,S)-**139** und (S,S)-**139** von 1 : 1.06, was einem Enantiomerenüberschuss von nahezu 0 % entspricht (Abb. 7.2 c).

Dieses Ergebnis war sehr überraschend, da der mit dem enantiomerenreinen Bisphenolat-Liganden (S)-**137** gebildete enantiomerenreine Titankomplex (Δ ,S,S)-**XXV** zumindest einen leichten Überschuss eines der beiden gebildeten Enantiomere liefern sollte. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wäre, dass sich der Komplex wider Erwarten unter den Reaktionsbedingungen gar nicht erst ausgebildet hat. Deshalb wurde im Folgenden ein NMR-Experiment durchgeführt, um den genauen Reaktionsverlauf zu kontrollieren.

- 7. Enantioselective Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

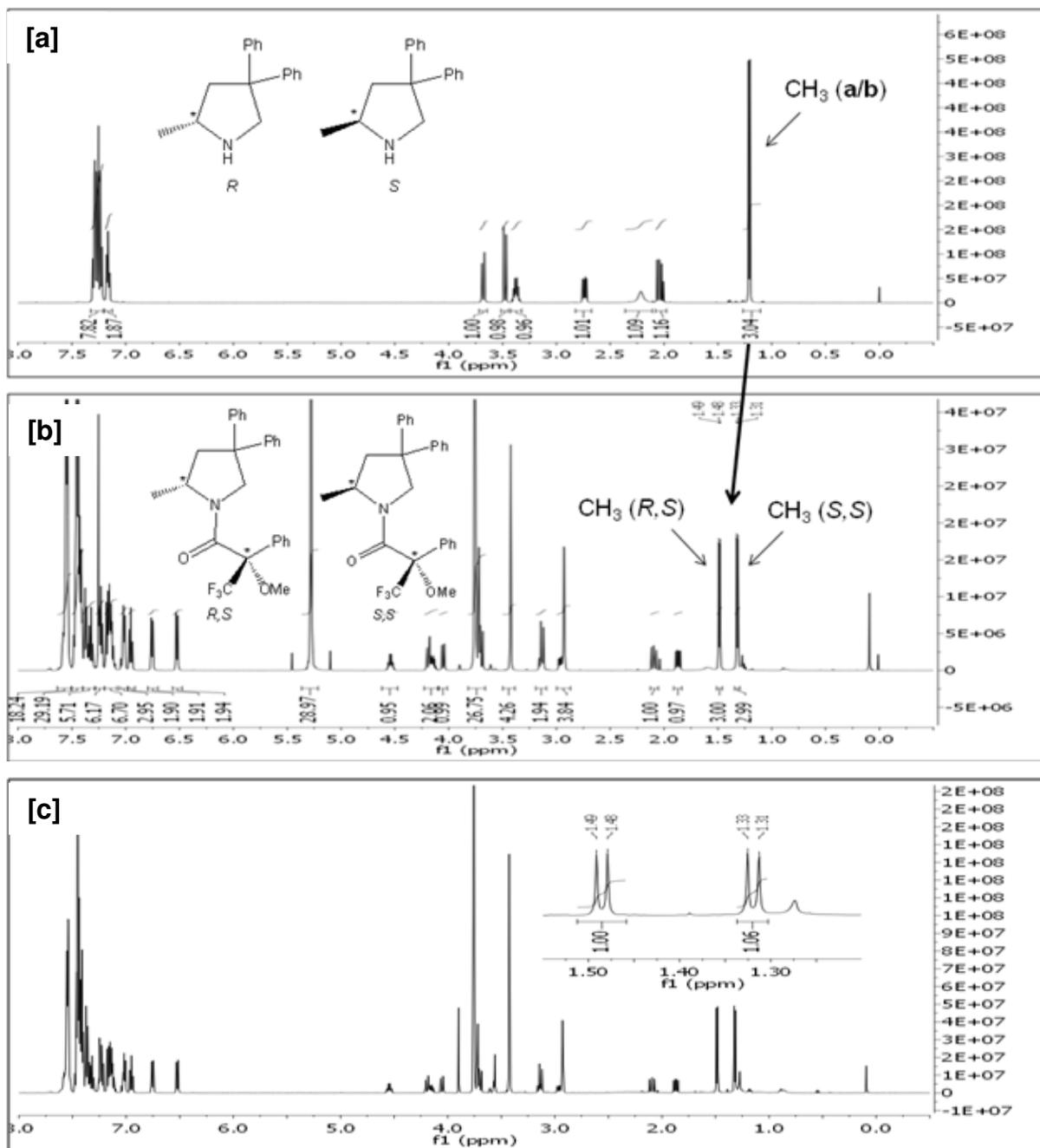


Abb. 7.2 [a] – ^1H NMR des Produktes *rac*-**17** der intramolekularen Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**). **[b]** – ^1H NMR nach der Umsetzung des Produktes **17** der Hydroaminierung (racemischer [OSSO]-Bisphenolat-Ligand **137**) mit (*S*)-Mosherchlorid (**138**). **[c]** – ^1H -NMR nach der Umsetzung des Produktes **17** der Hydroaminierung (enantiomerenreiner [OSSO]-Bisphenolat-Ligand (*S,S*)-**137**) mit (*S*)-Mosherchlorid (**138**).

- 7. Enantioselective Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

NMR-Experiment

Dabei wurden zunächst 10 mol% $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) und 10.5 mol-% des racemischen Bisphenolat-Ligandens **137** in C_6D_6 in einem YOUNG-NMR-Röhrchen unter Schutzgas vorgelegt und 30 Minuten bei 25 °C per Hand geschüttelt. Das von der Reaktionsmischung gemessene ^1H NMR zeigte, dass sich die beiden Edukte vollständig in den zu erwartenden Komplex umgewandelt haben.

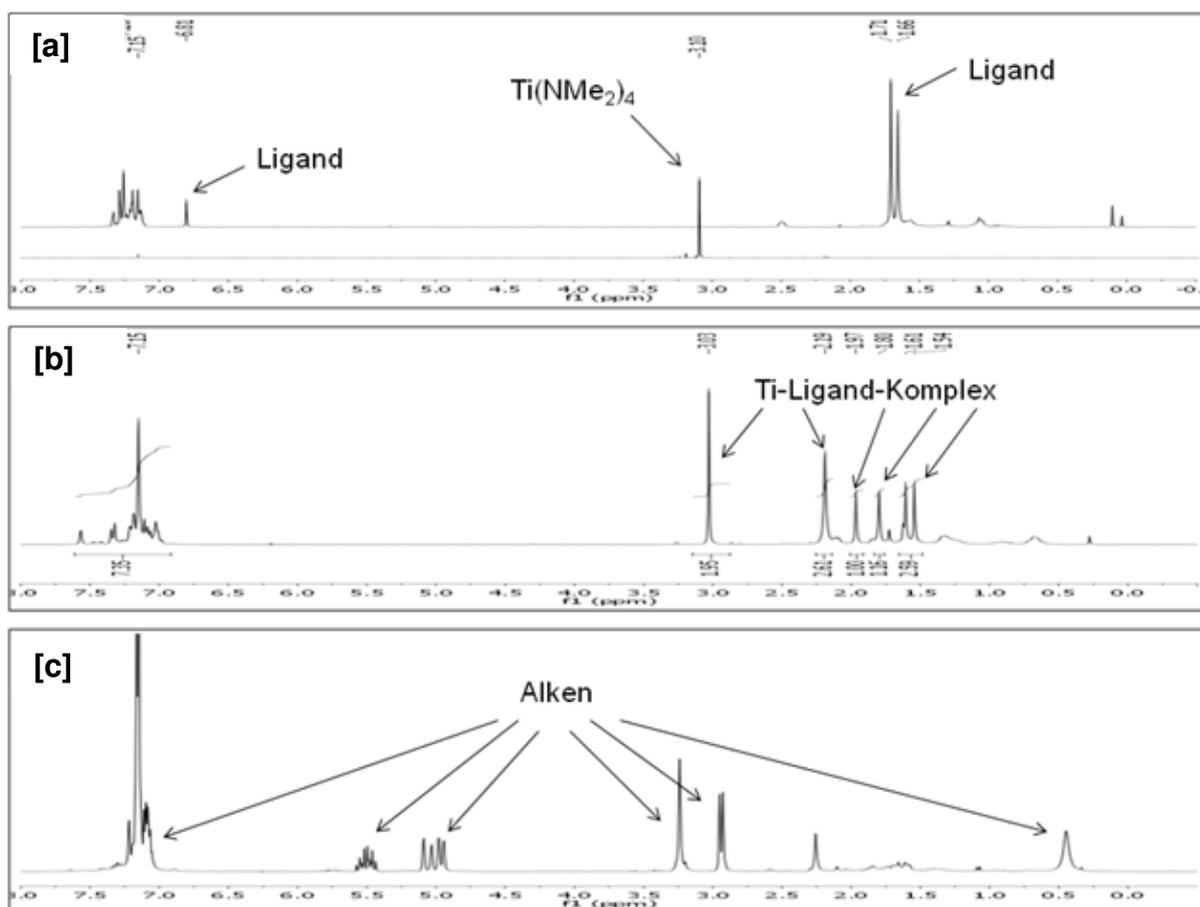


Abb. 7.3 [a] – ^1H NMRs des racemischen Liganden **137** und von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) in C_6D_6 . [b] – ^1H NMR der Reaktion nach 30 min bei 25 °C (Titan-Ligand-Komplex gebildet). [c] – ^1H NMR der Reaktionslösung nach Zugabe des Alkens **48** und Reaktion von 24 h bei 105 °C.

Die Signale von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (**IX**) bei $\delta = 3.11$ (s, NMe_2 , 24 H) ppm und des Liganden **137** bei $\delta = 1.62$ (s, 4 Me, 12 H), 1.67 (s, 4 Me, 12 H) ppm wurden in die Signale des Ligand-Titan-Komplexes **XXV** bei $\delta = 1.55$ (s, 2 Me, 6 H), 1.62 (s, 2 Me, 6 H), 1.81 (s, 2 Me, 6 H), 1.98 (s, 2 Me, 6 H), 3.04 (s, NMe_2 , 12 H) ppm überführt (Abb. 7.3 a/b). Nun wurde 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) im Argon-Gegenstrom zugegeben

- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

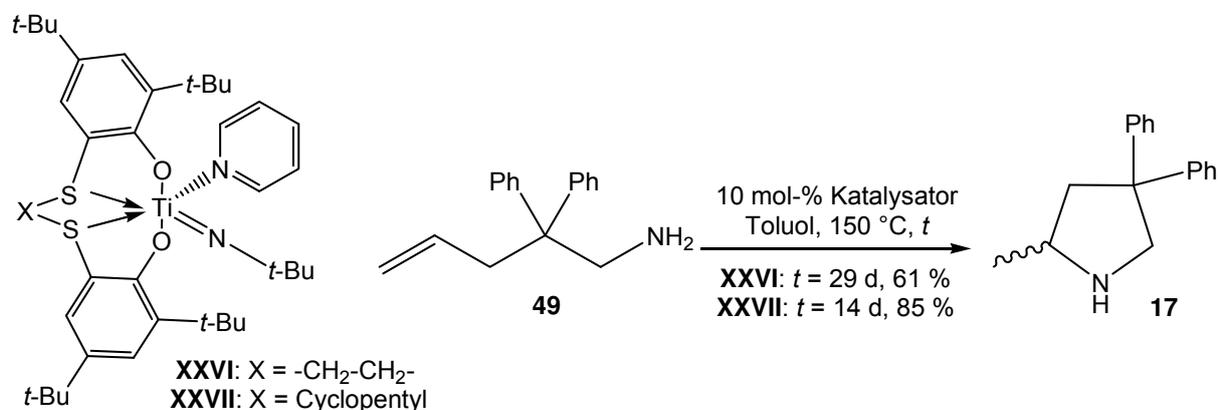
und die Reaktionslösung für 24 h auf 105 °C erhitzt. Das nach Abkühlung auf 25 °C gemessene ¹H NMR zeigt keine Produktsignale (**17**). Es sind die Signale des eingesetzten Alkens (**49**), sowie weitere Signale im Bereich des Titan-Ligand-Komplexes (**XXV**), wobei das Signal von Ti(NMe₂)₄ (**IX**) bei δ = 3.04 (s, NMe₂, 12 H) fehlt und auch die Signale im Bereich von 1.5-2.0 ppm sind nicht mehr so scharf definiert (Abb. 7.3 c). Der Titan-Ligand-Komplex **XXV** scheint sich also zersetzt zu haben. Das Signal bei δ = 2.20 (s) ppm entspricht dem von freierwerdenden HNMe₂. Offensichtlich ist der gebildete Titan-Ligand-Komplex also nicht in der Lage die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) zu katalysieren.

7.3 Diskussion der Ergebnisse

Arbeiten von Doye *et al.* zeigten, dass sich Ti(NMe₂)₄ (**IX**) hervorragend zur Katalyse der intramolekularen Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) eignet.^[84] Nach 24 h mit 5 mol-% Katalysator ergab sich eine Ausbeute von 97 %. Kinetische Studien zum Vergleich der verschiedenen Katalysatoren zeigten außerdem, dass mit Ti(NMe₂)₄ (**IX**) als Katalysator bereits nach etwa 1 h vollständiger Umsatz erhalten wurde. Eine mögliche Erklärung für die anfänglich beobachteten guten Ausbeuten für die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) mit dem Titan-Ligand-Komplex **XXV** wäre also, dass ein kleiner Überschuss an Ti(NMe₂)₄ (**IX**) die Reaktion katalysierte. Um das auszuschließen, wurde die Reaktion erneut mit einem leichten Überschuss des racemischen Bisphenolat-Liganden **137** durchgeführt. Mit 10 mol-% Ti(NMe₂)₄ (**IX**) und 11 mol-% Ligand (**137**) ergab sich nach Komplexbildung bei 25 °C, Zugabe des Alkens und 24 h bei 105 °C eine Ausbeute von 0 % an Hydroaminierungsprodukt (**17**).

- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

Auch Okuda *et al.* führten 2009 Hydroaminierungsversuche mit [OSSO]-Bisphenolat-Titankomplexen durch. Sie stellten Imidokomplexe her, welche sie dann für Hydroaminierungsreaktionen einsetzten (Schema 7.4).^[117]



Schema 7.4 Intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) mit den [OSSO]-Bisphenolat-Titanimidokomplexen **XXVI** und **XXVII**.

Die Imidokomplexe **XXVI** und **XXVII** waren in der Lage die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) zu katalysieren, wenn auch eine sehr lange Reaktionszeit nötig war. Im Unterschied zu den in dieser Arbeit verwendeten [OSSO]-Bisphenolat-Liganden sind aber nur *t*-Butylgruppen in der *ortho*-Position zur OH-Gruppe. Mit den CMe₂Ph-Gruppen in der *ortho*-Position wäre eine größere sterische Hinderung des Zugangs zum Titan-Zentrum zu erwarten.

7.4 Zusammenfassung

Im ¹H NMR-Experiment konnte die Bildung des [OSSO]-Bisphenolat-Titankomplexes (Δ,S,S)-**XXV** nachgewiesen werden. Dennoch konnte die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) bei 105 °C und innerhalb von 5 d nicht katalysiert werden. Dies konnte sowohl im ¹H NMR-Experiment, als auch im Versuch mit leichtem Ligandenüberschuss nachgewiesen werden. Die Experimente, in denen eine intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) beobachtet werden konnte, wurden mit Ti(NMe₂)₄ (**IX**) und [OSSO]-Bisphenolat-Ligand **137** im Verhältnis 1:1 eingesetzt. Ein kleiner Teil des

- 7. Enantioselektive Hydroaminierung mit Bisphenolat-Titan-Komplex **XXV** -

Ti(NMe₂)₄ (**IX**) könnte nicht zum Komplex umgesetzt worden sein und dann die Reaktion katalysiert haben. Diese Vermutung wird durch die schlechte Enantioselektivität unterstützt, die in Gegenwart des enantiomerenreinen Ligandens erhalten wurden. Desweiteren spricht die sehr gute Katalysatorwirkung des Ti(NMe₂)₄ (**IX**) für diese These. Da die [OSSO]-Bisphenolat-Komplexe **XXVI** und **XXVII** von Okuda *et al.* die intramolekulare Hydroaminierung von 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**) katalysieren konnten, wäre hier der Einsatz von enantiomerenreinen Liganden interessant. Allerdings müssen höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten verwendet werden. Diese Reaktionsbedingungen müssen ebenfalls für den von Doye *et al.* verwendeten Liganden getestet werden. Vor- und Nachteil des CMe₂Ph-Rests gegenüber dem *t*-Bu-Rest ist die größere räumliche Ausdehnung in der Umgebung des Titanreaktionszentrums. Auf der einen Seite könnte die Selektivität der Reaktion erhöht – auf der anderen Seite der Angriff der Substrate erschwert werden.

8. Erste Versuche zur Totalsynthese von Reserpin unter Anwendung der Hydroaminierung

8.1 Einleitung

Reserpin wurde 1952 durch Emil Schlitter aus der indischen Schlangenzwurz (*Rauvolfia serpentina*) gewonnen, in welcher es zu 0.04-0.05 % enthalten war (Abb. 7.1).^[50] Nachdem ihm wenig später die Strukturaufklärung gelang, publizierte R. B. Woodward 1958 die erste Totalsynthese.^[119] Es wird als Blutdrucksenker und als Beruhigungsmittel bei Angst- und Spannungszuständen verwendet.^[120]

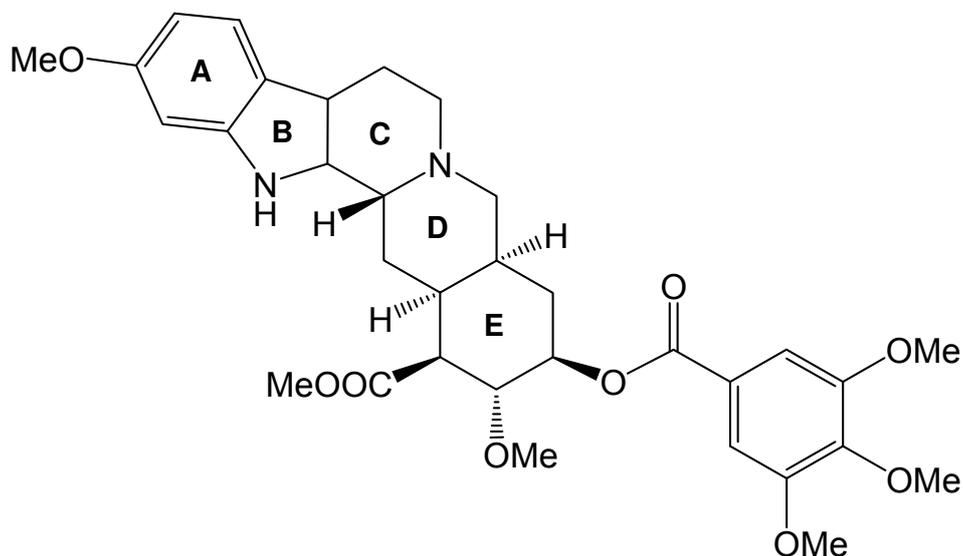
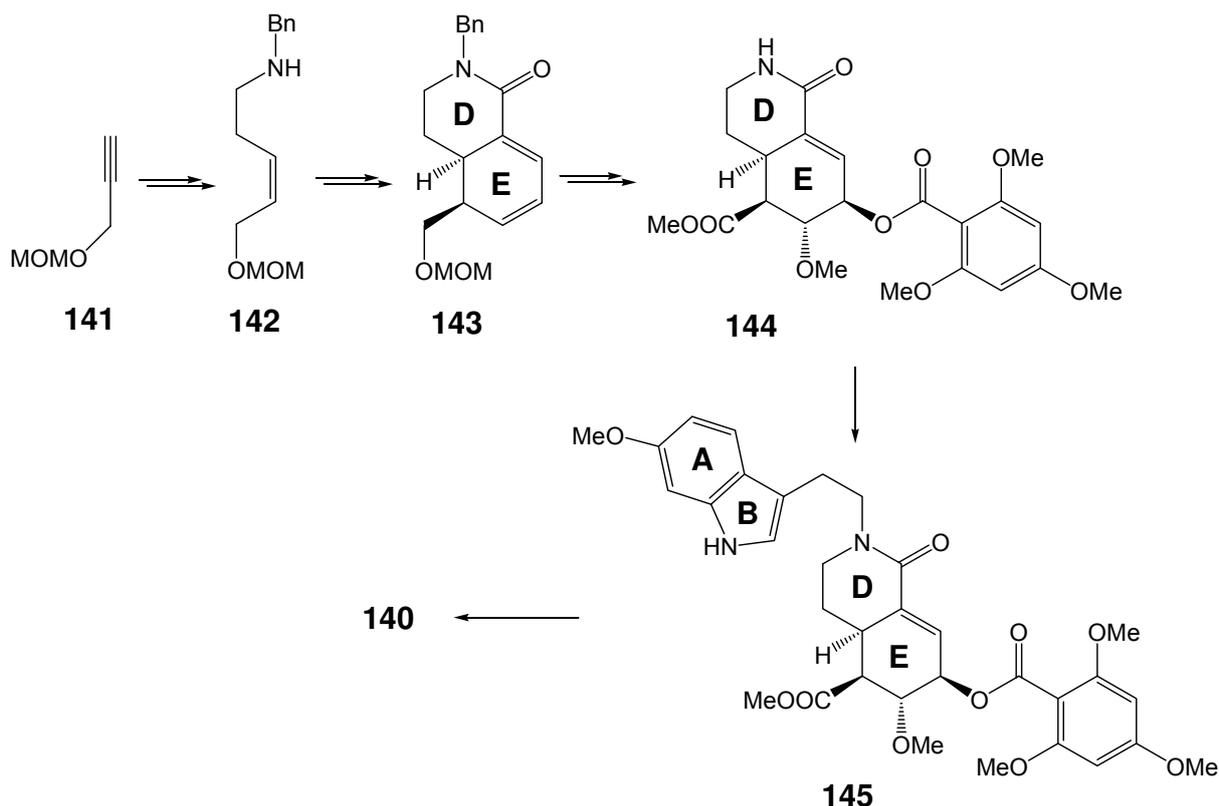


Abb. 8.1 Struktur von Reserpin (140).

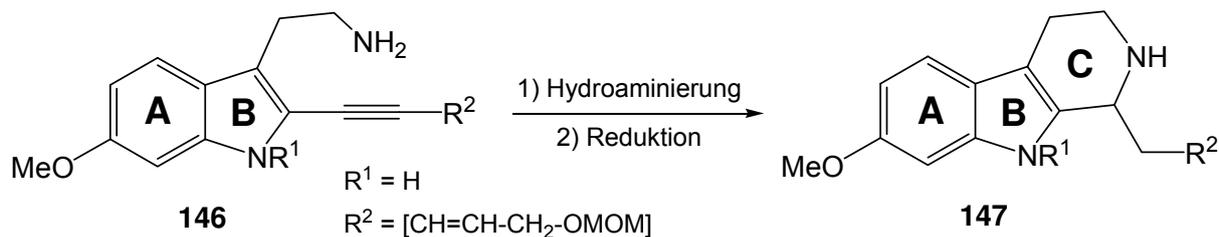
Ausgehend von 3-(Methoxymethyletheryl)prop-1-in (141) stellten Martin *et al.* 1985 eine Totalsynthese für (\pm)-Reserpin vor.^[121] Zunächst wurde in fünf Stufen Z-5-(Methoxymethyletheryl)-N-benzylpent-3-en-1-amin (142) hergestellt. Über eine Kupplung mit Carbonylchlorid und anschließende Thermolyse wurden die beiden Ringe D und E (143) aufgebaut. Weitere Funktionalisierung der Ringe führte zu 144, welches dann an ein 6-Methoxytryptophyl-Fragment (Ringe A und B) gekoppelt wurde (145). Schließlich wurde der Ring C durch oxidative Cyclisierung gebildet und Reserpin (140) erhalten (Schema 8.1).

- 8. Erste Versuche zur Totalsynthese von Reserpin -



Schema 8.1 Zusammenfassung der Totalsynthese von (\pm)-Reserpin (**140**) nach Martin *et al* ausgehend von 3-(Methoxymethoxy)prop-1-in (**141**).

In dieser Totalsynthese sollte der Aufbau des Rings C verändert werden. Ausgehend von Aminoalkin **146** sollte der Ring C in einer Hydroaminierungsreaktion aufgebaut werden (Schema 8.2).



Schema 8.2 Aufbau des Rings C von Reserpin durch Hydroaminierung.

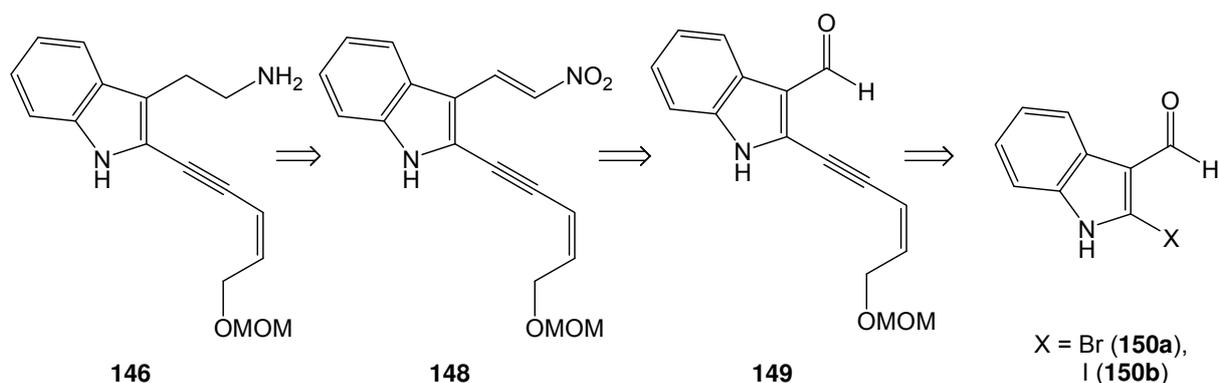
Für $R^2 = [CH=CH-CH_2-OMOM]$ würde sich ein Molekül ähnlich **142** ergeben. Der Aufbau der Ringe D und E könnte also möglicherweise nach einem ähnlichen Schema erfolgen, wie von Martin *et al.* vorgeschlagen. Dafür müsste jedoch die NH-

Gruppe am Indol gegen die teilweise sehr harschen Reaktionsbedingungen z.B. mit $R^1 = Me$ geschützt werden. Durch enantioselektive Reduktion im Anschluss an die Hydroaminierung könnten - ähnlich wie in Schema 1.13 für (S)-(+)-Laudanosin (**15**) und (S)-(-)-Xylopinin (**16**) beschrieben – enantiomerenreine Produkte erhalten werden.

8.2 Retrosynthetische Überlegungen

8.2.1 Herstellung des Aminoalkins **146**

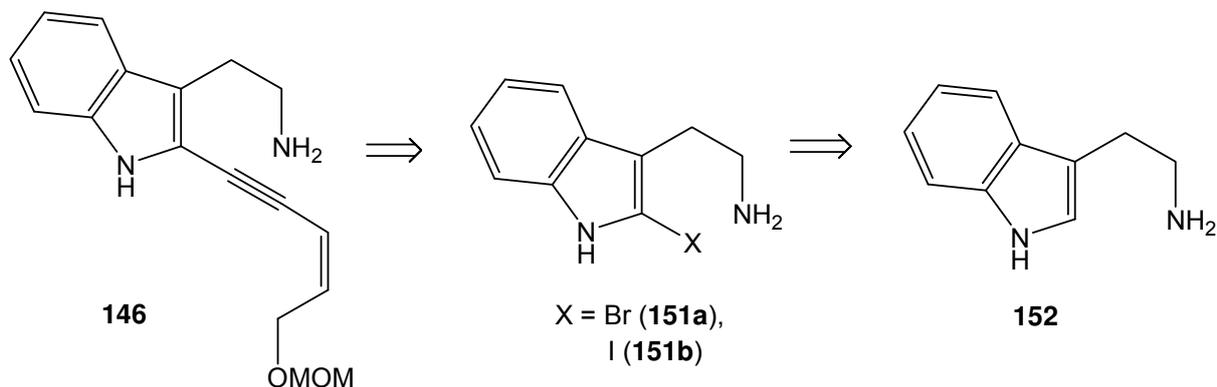
Methode A:



Schema 8.3 Retrosynthese A für Aminoalkin **146**: Halogenierung/Formylierung von Indol (**150a/b**), Sonogashira-Kupplung (**149**) und Aufbau des Amin-Henkels (**148**, **146**).

Eine Möglichkeit zur Herstellung des Aminoalkins **146** stellt der Aufbau des Amin-Henkels aus einer Carbonylgruppe dar. Zunächst sollte eine Halogenierung von Indol in der 2-Position^[122] und anschließende Formylierung in 3-Position^[123] erfolgen (**150a/b**), gefolgt von einer Sonogashira-Kupplung (**149**).^[124,125] Dann sollte der Amin-Henkel durch Kondensation mit Nitromethan (**148**) und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (**146**) aufgebaut werden (Schema 8.3).^[126]

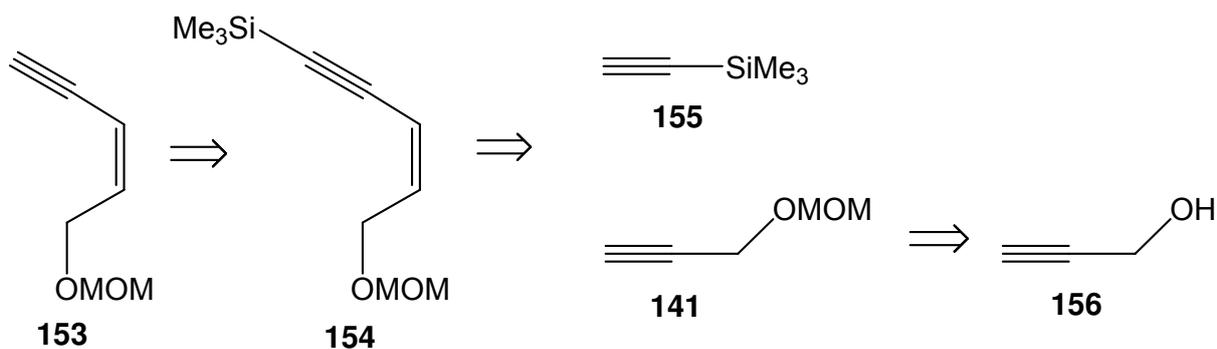
Methode B:



Schema 8.4 Retrosynthese B für Aminoalkin **146**: Halogenierung von Tryptamin (**152**) zu **151a/b** und anschließende Sonogashira-Kupplung (**146**).

Eine zweite Möglichkeit zur Synthese des Aminoalkins **146** wäre ausgehend von Tryptamin (**152**) zunächst eine Halogenierung in 2-Position (**151a/b**)^[127] und anschließend die Einführung des Alkins **153** mittels Sonogashira-Kupplung (**146**)^[128] (Schema 8.4).

8.2.2 Herstellung des Alkins-Bausteins 153



Schema 8.5 Retrosynthese für den Alkin-Baustein **153**.

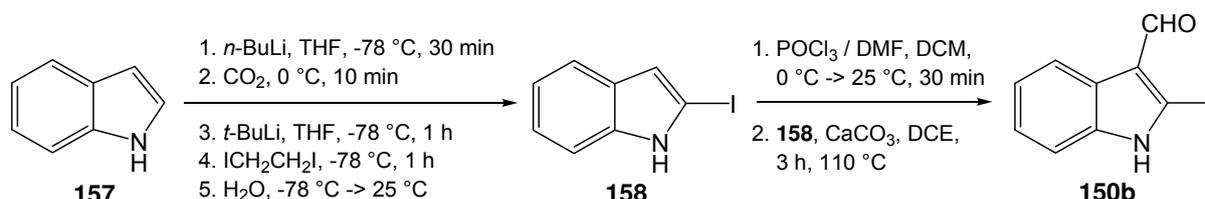
Die Herstellung des für die Sonogashira-Kupplung benötigten Z-5-(Methoxymethylethyl)pent-3-en-1-yns (**153**) sollte ähnlich einer Vorschrift von X. Lu *et al.* erfolgen, wobei 3-(Methoxymethylethyl)prop-1-yn (**141**) zunächst mit LiBr und

Essigsäure über das *Z*-Brom-Alken mit Trimethylsilylacetylen (**155**) in einer Sonogashira-Kupplung zum SiMe₃-geschützten Produkt (**154**) umgesetzt wird.^[129] Die Entschützung der SiMe₃-Gruppe erfolgt dann mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF).^[130] Das eingesetzte MOM-Alkin (**141**) kann durch Veretherung aus dem kommerziell erhältlichen Prop-2-in-1-ol (**156**) hergestellt werden (Schema 8.5).^[131]

8.3 Bisherige Ergebnisse

Zu Methode A:

Zunächst wurde 2-Iodo-1*H*-indol-3-carbaldehyd **150b** in einer Ausbeute von 60 % hergestellt. Hierzu wurde im ersten Schritt Indol (**157**) nach der Methode von Bergman und Katritzky^[122] iodiert (**158**) und dann die Carbaldehydgruppe über eine Vilsmeier-Reaktion^[123] eingeführt (Schema 8.6).



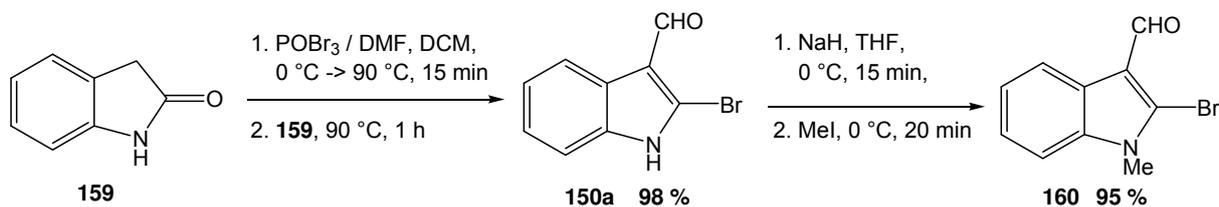
Schema 8.6 Herstellung von 2-Iodo-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**150b**) aus Indol (**157**).

Über den gleichen Reaktionsweg – allerdings mit Br₂CICCCIBr₂ anstelle von ICH₂CH₂I und POBr₃ anstelle von POCl₃ – konnte auch 2-Bromo-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**150a**) in einer Ausbeute von 58 % hergestellt werden. Problematisch bei dieser Herstellungsmethode ist die thermische Instabilität der im Zwischenschritt entstandenen 2-Halogenindole.

Für 2-Bromo-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**150b**) wurde eine zweite Synthesemöglichkeit gefunden, durch die ausgehend von 2-Oxindol (**159**) über eine Vilsmeier-Bromoformylierungsreaktion das gewünschte Produkt **150b** in einer Ausbeute von 98 % erhalten werden konnte (Schema 8.7). Um das Problem der reaktiven NH-Gruppe zu umgehen, wurde zunächst mit dem Methyl-geschützten Indol **160**

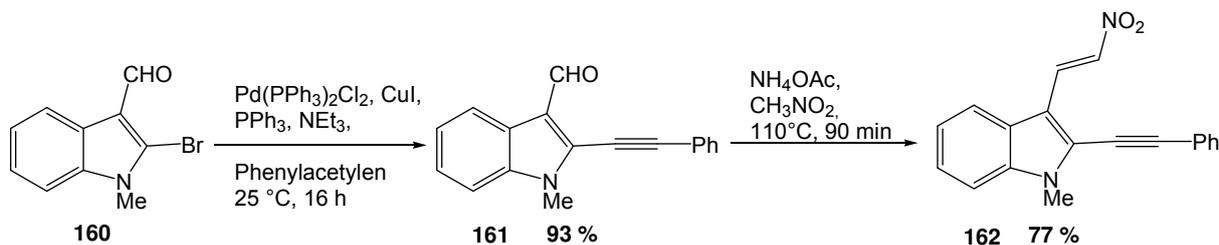
- 8. Erste Versuche zur Totalsynthese von Reserpin -

gearbeitet, welches in einer Ausbeute von 95 % durch Methylierung aus 2-Bromo-1*H*-indol-3-carbaldehyd **150b** erhalten wurde (Schema 8.7).^[124,132,133]



Schema 8.7 Herstellung von 2-Bromo-1-methyl-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**160**) aus 2-Oxindol (**159**).

Die anschließende Sonogashira-Kupplung wurde zunächst zu Testzwecken mit Phenylacetylen (**51**) durchgeführt.^[125] Das Reaktionsprodukt 1-Methyl-2-(2-phenylethynyl)-1*H*-3-carbaldehyd (**161**) konnte in einer Ausbeute von 93 % erhalten werden. Darauf folgende Umsetzung mit Ammoniumacetat und Nitromethan führte zu 1-Methyl-3(*E*-2-nitrovinyl)-2-(2-phenylethynyl)-1*H*-indol (**162**) in einer Ausbeute von 77 % (Schema 8.8).^[126]



Schema 8.8 Sonogashira-Kupplung (**161**) und Kondensation mit Nitromethan (**162**).

Die anschließend versuchte Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bei 0 °C führte allerdings zur Zersetzung des Produktes.

Zu Methode B:

Eine Iodierung von Tryptamin in 2-Position – wie in der Literatur angegeben: mit Chloramin T und KI – konnte nicht erreicht werden.^[127] Es wurde lediglich das Edukt Tryptamin reisoliert. Offensichtlich war die 2-Position gegenüber der Reaktion mit Chloramin T abgeschirmt.

8.4 Zusammenfassung/Ausblick

Es konnte eine mögliche alternative Retrosynthese für Reserpin aufgezeigt werden. Schlüsselschritt war dabei der Aufbau des C-Rings mittels Hydroaminierung. Der Aufbau der Ringe D und E sollte wie bei Martin *et al.* erfolgen.

Weiterhin wurden erste Ergebnisse bei der Synthese des Aminoalkins **146** erzielt, welches zur Hydroaminierung eingesetzt werden sollte. Für den letzten Schritt der Methode A müssen andere Reduktionsmittel getestet werden. Für den Fall, dass die Nähe der Dreifachbindung zum Reaktionszentrum problematisch ist, kann Methode B angewendet werden. Neben den untersuchten Reaktionsbedingungen mit Chloramin-T sind auch die Reaktion mit Thalliumtrifluoacetat und KI,^[127] sowie die Umsetzung von Tryptamin mit Palladium(II)acetat/I₂ und Phenanthrolin in der Literatur beschrieben^[134].

9. Experimental Section

9.1 Chemicals and Equipments:

General: All reactions were performed under an inert atmosphere of nitrogen in oven dried Schlenk tubes (Duran glassware, 100 mL, Ø 30 mm) equipped with Teflon stopcocks and magnetic stirring bars (15 × 4.5 mm). Unless otherwise noted, yields refer to isolated yields of pure compounds as gauged by thin layer chromatography (TLC), ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. All products were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and infrared (IR) spectroscopy and mass spectrometry (MS). Additional characterization data were obtained by CHN elemental analysis and/or high-resolution mass spectrometry (HRMS).

Chemicals: The catalysts Cp₂TiMe₂ (**II**),^[6,7] Cp*₂TiMe₂ (**III**),^[17] Ind₂TiMe₂ (**IV**)^[18] and TiBn₄ (**XXIV**)^[135] were synthesized according to a literature procedure. [D₆]Benzene was distilled from molten sodium. Ti(NMe₂)₄ (**IX**), sodium cyanoborohydride (sodium cyanoborohydride, 95 %), toluene (toluene extra dry with molecular sieves, 99.85 %, water < 50 ppm) and methanol (methanol extra dry, 99.9 %, water < 50 ppm) were purchased from Acros Organics. *p*-Toluidine (**1**), diphenylacetylene (**4**), and *p*-anisidine (**133**) were purified by Kugelrohr distillation. 1-Phenyl propyne (**2**), benzyl amine (**5**), *t*-butyl amine (**24**), *o*-toluidine (**31**), cyclopentyl amine (**32**), 1-octyne (**40**), phenyl acetylene (**51**), 4-octyne (**83**), *n*-butyl amine (**163**), *n*-hexyl amine (**164**), *n*-pentyl amine (**165**), *i*-propyl amine (**166**) and *n*-propyl amine (**167**) were purified and dried by distillation (20 cm vigreux column) from CaH₂ on molecular sieves at ambient pressure under an inert atmosphere. Zinc chloride and ammonium chloride were dried (150 °C, oil pump vacuum) prior to use. All other reagents were purchased from commercial sources and were used without further purification. All alkynes, amines and catalysts were stored in a nitrogen filled glove box (M. Braun, Unilab). The catalysts were cooled to -30 °C.

GC und GC/MS-Chromatograms: GC/MS chromatograms were recorded on a Thermo Finnigan Focus gas chromatograph equipped with DSQ mass detector (EI) and Agilent DB-5ms column (length: 30 m, inner diameter: 0.32 mm, film thickness: 0.25 μm , (95%-Methyl)-(5%-phenyl)-polysiloxane). GC analyses were recorded on a Shimadzu GC-2010 gas chromatograph equipped with flame ionization detector (FD) and DB-5 column (length: 30 m, inner diameter: 0.32 mm, film thickness: 0.25 μm , (94%-Methyl)-(5%-phenyl)-(1%-vinyl)-polysiloxane).

Chromatographic separations were performed as flash chromatography on silica gel (230-400 mesh) and gauge pressure.

Thin layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated Polygram® SIL G/UV254 by MACHEREY-NAGEL. For the detection of the substances UV light and oxidizing coloring solutions as elemental iodine as well as ninhydrine were used.

NMR spectroscopy: NMR spectra were recorded on the following spectrometers: Bruker Avance DPX 300 (^1H NMR: 300 MHz, ^{13}C NMR: 75 MHz), Bruker Avance DRX 500 (^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 126 MHz). NMR spectra of titanium complexes were recorded using a special acquisition program due to the deferred relaxation times of Ti, C and H nuclei. Therefore the D1 parameter defining the time between to acquisition pulses was set from 0.5 s to 120 s to guarantee total relaxation of all nuclei. All ^1H NMR spectra are reported in δ units ppm relative to the signal of TMS at 0.00 ppm, relative to the signal for D_2O at $\delta = 4.80$ ppm or relative to the signal for $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ at $\delta = 2.50$ ppm. All ^{13}C NMR spectra are reported in δ units ppm relative to the central line of the triplet for CDCl_3 at 77.0 ppm, C_6D_6 at 128.0 ppm or DMSO at 39.51 ppm. NMR data recorded for kinetic studies are reported in δ units ppm relative to the signal of ferrocene (internal standard) at 4.00 ppm. Following short cuts were used to describe the multiplicity: s = singlet, d = duplet, dd = double duplet, ddt = double duplet of triplets, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet, br = broad signal.

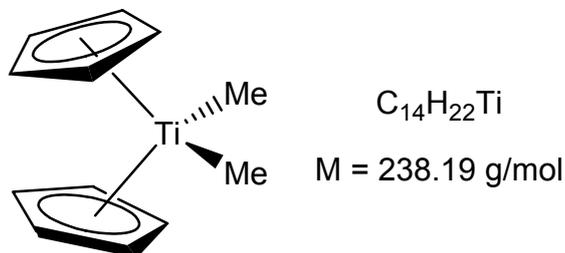
IR spectroscopy: Infrared spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 spectrometer using an attenuated total reflection (ATR) method. The samples were measured as film or KBr-pellets.

Mass spectrometry: Mass spectra were recorded on a Finnigan MAT 95 spectrometer (EI with an ionization potential of 70 eV or CI with isobutane as ionization gas).

Elemental analysis: Elemental analyses were carried out on a Euro EA 3000 machine.

9.2 Preparation of Catalysts

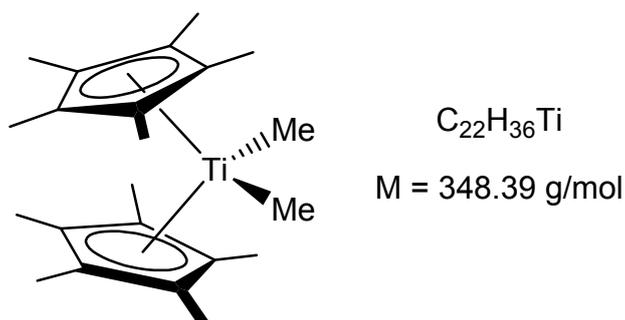
Preparation of Dimethyltitanocene (II) (solution in toluene)



A suspension of dichlorotitanocene (920 mg, 3.69 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (12 mL) was cooled down to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Methyl lithium (5.0 mL, 8.11 mmol, 2.2 eq, 1.6 M solution in diethyl ether) was added slowly. After stirring at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, ice water (20 mL) was added. The organic layer was separated and dried with Na_2SO_4 . Toluene was added and the remaining diethylether was removed in vacuum. The orange solution was stored at $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ in darkness. The concentration (0.38 M) was calculated by $^1\text{H NMR}$. 7.0 mL of this solution were obtained (2.66 mmol, 72 %).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.07$ (s, 6 H), 5.68 (s, 10 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, C_6D_6): $\delta = 46.4$ (CH_3), 113.5 (CH) ppm.

Preparation of Dimethylbis(pentamethylcyclopentadienyl)titanium(IV) (III)



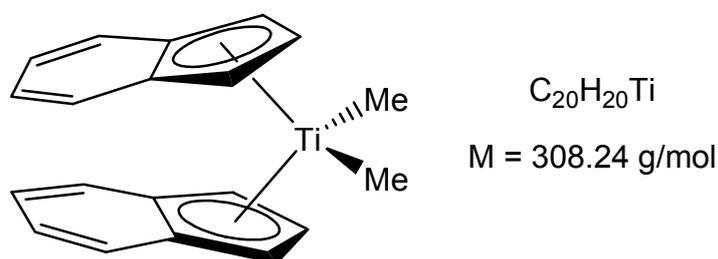
A suspension of bis(pentamethylcyclopentadienyl)titanium(IV) dichloride (628 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (15 mL) was cooled down to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Methyl lithium (2.5 mL, 4.00 mmol, 2.2 eq, 1.6 M solution in diethyl ether) was added slowly. After

- 9. Experimental Section -

stirring at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h ice water (20 mL) was added. The organic layer was separated and dried with Na_2SO_4 . The solvent was removed in vacuum. Complex **III** was obtained as yellow crystals (614 mg, 1.76 mmol, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = -0.56$ (s, 6 H), 1.74 (s, 30 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, C_6D_6): $\delta = 12.0$ (CH_3), 49.2 (CH_3), 119.6 (C) ppm.

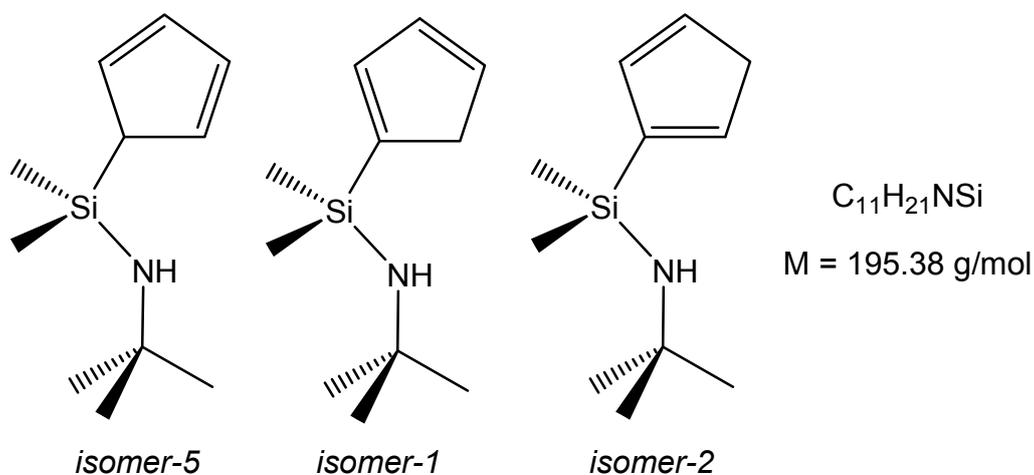
Preparation of Bis(indenyl)dimethyltitanium(IV) (IV)



A suspension of bis(indenyl)titanium(IV) dichloride (628 mg, 1.80 mmol, 1.0 eq) in diethyl ether (15 mL) was cooled down to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Methyl lithium (5.0 mL, 8.11 mmol, 2.2 eq, 1.6 M solution in diethyl ether) was added slowly. After stirring for 2 h at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ice water (20 mL) was added. The organic layer was separated and dried with Na_2SO_4 . The solvent was removed in vacuum. Complex **IV** was obtained as a yellow-orange solid (515 mg, 1.67 mmol, 93%), which was stored at $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ in darkness.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = -0.48$ (s, 6 H), 5.38 (t, $J = 3.3$ Hz, 2 H), 5.79 (d, $J = 3.3$ Hz, 4 H), 6.94 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 4 H), 7.20 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 4 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, C_6D_6): $\delta = 51.4$ (CH_3), 105.3 (CH), 117.6 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (C) ppm.

Preparation of *tert*-Butyl-(cyclopenta-2,4-dienyl-dimethyl-silanyl)-amine (**30**)



Freshly distilled cyclopentadiene (**27**, 7.0 mL, 85.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. At this temperature, *n*-butyl lithium (64.0 mL, 102.4 mmol, 1.2 eq, 1.6 M solution in diethyl ether) was added slowly. The reaction mixture was allowed to warm up to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was stirred for 2 h. A white precipitate (**25**) was observed. Subsequently to cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dichlordimethylsilane (16.0 mL, 87.4 mmol, 1.0 eq) was added. The reaction mixture was stirred at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h. The light yellow suspension was filtered through Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The yellow, oily residue (**26**) was resolved in *n*-pentane (50 mL). After addition of *tert*-butylamine (22.0 mL, 209.4 mmol, 2.5 eq) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ the reaction mixture was stirred at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 18 h. A voluminous white precipitate is observed. The precipitate was filtrated through Na_2SO_4 under water-jet pump vacuum and washed with *n*-pentane (100 mL). Solvents and other volatiles were removed under vacuum. The raw product was immediately fractionally distilled under oil pump vacuum (0.01 mbar) using a vigreux column (starting distillation temperature: $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, raw product was foaming, nitrogen cooled cooling trap necessary). The product (**30**, 9.61 g, 49.2 mmol, 58 %, Sdp.: $53\text{ }^{\circ}\text{C}$) was obtained as a colourless liquid (mixture of three isomers: *isomer-5*: 77 %, *isomer-1*: 17 %, *isomer-2*: 6 %).

Isomer-5: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 6 H), 0.65 (br. s, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 3.64 (br. s, 1 H), 6.48-6.62 (m, 4 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, CDCl_3):

- 9. Experimental Section -

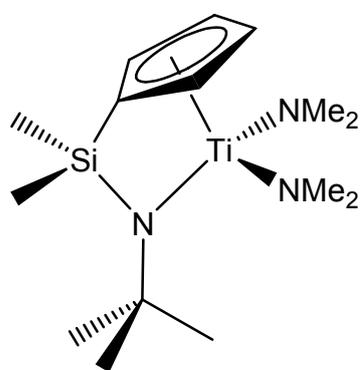
δ = -0.2 (CH₃), 33.8 (CH₃), 49.9 (C), 54.6 (CH), 130.0 (CH), 132.8 (CH), 137.6 (CH), 141.9 (CH) ppm.

Isomer-1: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (s, 6 H), 1.15 (s, 9 H), 3.09-3.10 (m, 2 H), 6.69-6.74 (m, 2 H), 6.89-6.90 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 1.6 (CH₃), 32.5 (CH₃), 49.5 (C), 45.17 (CH₂) ppm.

Isomer-2: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (s, 6 H), 1.18 (s, 9 H), 3.05-3.06 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 1.13 (CH₃), 32.5 (CH₃), 43.6 (CH₂), 132.9 (CH), 133.8 (CH), 135.8 (CH), 137.6 (CH), 141.9 (CH), 142.8 (CH), 147.9 (C), 149.5 (C) ppm.

Mixture of three isomers: IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2903, 1465, 1378, 1361, 1249, 1226, 1018, 970, 948, 843, 679 cm⁻¹. MS (EI): m/z (%) = 195 (20) [M]⁺, 180 (68) [M-CH₃]⁺, 130 (100) [C₆H₁₆NSi]⁺, 123 (67) [M-C₄H₁₀N]⁺, 114 (61) [C₅H₁₂NSi]⁺.

Preparation of *ansa*-Complex Me₂Si(Cp)(N*t*-Bu)Ti(NMe₂)₂ (**XVI**)



C₁₅H₃₁N₃SiTi
M = 329.40 g/mol

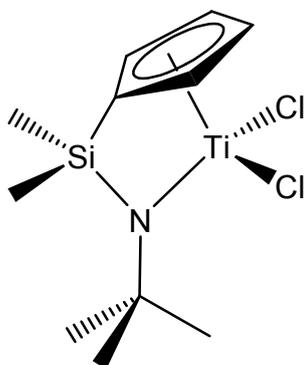
Ligand precursor (**30**, 3.50 g, 17.9 mmol, 1.0 eq) was dissolved in toluene (10 mL) and added drop wise to a solution of Ti(NMe₂)₄ (**IX**, 4.02 g, 17.9 mmol, 1.0 eq) in toluene (40 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 18 h. The color changed from yellow to orange-red. Afterwards the reaction mixture was refluxed at 120 °C for 3 d, while color changed to red-brown. After cooling to 25 °C reaction mixture was filtered through Na₂SO₄ and solvent was evaporated under vacuum. For five times, *n*-pentane (20 mL) was added, the mixture was stirred for

- 9. Experimental Section -

10 min and the solvent was evaporated under vacuum. *ansa*-Complex **XVI** (4.91 g, 14.9 mmol, 83 %) was obtained as dark red crystals.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.52 (s, 6 H), 1.31 (s, 9 H), 2.95 (s, 12 H), 5.99 (t, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 6.26 (t, *J* = 2.2 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, C₆D₆): δ = 2.0 (CH₃), 34.2 (CH₃), 49.9 (CH₃), 59.9 (C), 107.2 (C), 116.6 (CH), 118.2 (CH) ppm. **MS** (EI): *m/z* (%) = 329 (25) [M]⁺, 314 (29) [M-CH₃]⁺, 284 (49) [M-NMe₂]⁺, 269 (100) [M-NMe₂-CH₃]⁺, 224 (71) [M-2NMe₂-CH₃]⁺, 168 (32) [M-2NMe₂-N^tBu]⁺. **C₁₅H₃₁N₃SiTi** (329.40): calc. C 54.70, H 9.49, N 12.76; found C 54.67, H 9.46, N 12.30.

Preparation of *ansa*-Complex Me₂Si(Cp)(N^t-Bu)TiCl₂ (**XVIII**)

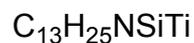
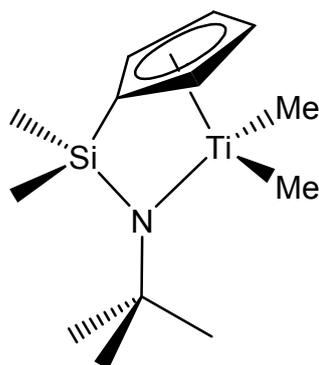


C₁₁H₁₉Cl₂NSiTi
M = 312.15 g/mol

ansa-Complex **XVI** (1.12 g, 3.40 mmol, 1.0 eq) was dissolved in tetrahydrofuran (10 mL). Trimethylsilylchlorid (1.2 mL, 9.48 mmol, 2.8 eq) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at 65 °C for 18 h. Afterwards all volatiles were removed under vacuum to receive a yellow-brown solid. For five times, *n*-pentane (20 mL) was added, the mixture was stirred for 10 min and the solvent was evaporated under vacuum. *ansa*-Complex **XVI** (743 mg, 2.38 mmol, 70 %) was obtained as yellow-green crystals.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 0.46 (s, 6 H), 1.20 (s, 9 H), 3.13 (s, 18 H), 6.11 (t, *J* = 3.1 Hz, 2 H), 6.27 (t, *J* = 3.1 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, C₆D₆): δ = 3.6 (CH₃), 34.0 (CH₃), 49.3 (C), 50.1 (CH₃), 113.0 (CH), 118.6 (CH), 121.2 (C) ppm. **MS** (EI): *m/z* (%) = 300 (19) [M(³⁷Cl)-CH₃]⁺, 296 (43) [M(³⁵Cl)-CH₃]⁺, 240 (13) [M(³⁵Cl)-N^tBu]⁺, 205 (2) [M-N^tBu-Cl]⁺, 58 (100) [C₂H₆Si]⁺.

Preparation of *ansa*-Complex $\text{Me}_2\text{Si}(\text{Cp})(\text{N}t\text{-Bu})\text{TiMe}_2$ (**XVII**)

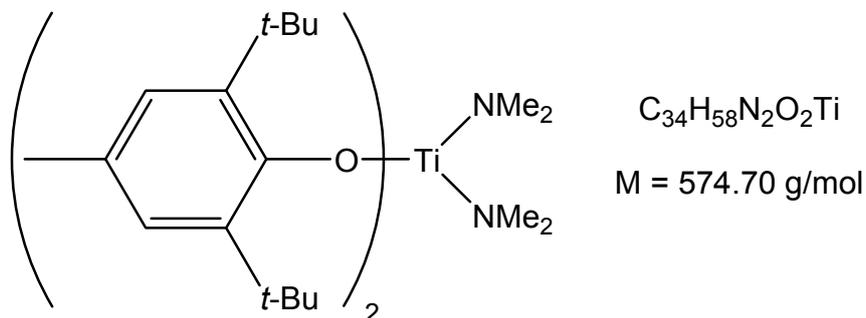


$$M = 271.32 \text{ g/mol}$$

A suspension of *ansa*-complex **XVIII** (500 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq) in diethylether (10 mL) was cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Methyl magnesiumchloride (3.5 mL, 3.50 mmol, 2.1 eq, 1.0 M solution in diethylether) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 h. After warming to $25\text{ }^\circ\text{C}$ reaction mixture was filtered through Na_2SO_4 and solvent was evaporated under vacuum. Fifth times *n*-pentane (20 mL) was added, the mixture was stirred for 10 min and the solvent was evaporated under vacuum. *ansa*-Complex **XVII** (452 mg, 1.67 mmol, 99 %) was obtained as a yellow-brown solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.26$ (s, 6 H), 0.65 (s, 6 H), 1.53 (s, 9 H), 5.83 (t, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 6.75 (t, $J = 2.2$ Hz, 2 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, C_6D_6): $\delta = 1.0$ (CH_3), 34.4 (CH_3), 51.0 (CH_3), 58.8 (C) 104.0 (C), 121.3 (CH), 122.1 (CH) ppm; **MS** (EI): m/z (%) = 272 (21) $[\text{M}]^+$, 256 (15) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 216 (35) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 195 (7), 180 (44), 130 (100), 58 (26).

Preparation of Bis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxy)-bisdimethyl-amide titanium (XXIII)



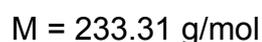
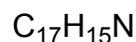
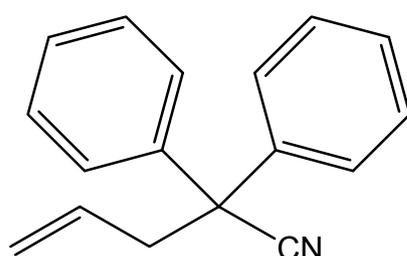
419 mg (1.90 mmol) 4-methyl-2,6-di-*t*-butylphenol (**56**) was added to 224 mg (**IX**, 1.00 mmol) tetrakis(dimethylamido)titanium in 20 mL toluene. After stirring at 25 °C for 12 h and heating at 120 °C for 14 h the reaction mixture was cooled to 25 °C and the solvent was evaporated in vacuum to give a green-brown oil. After addition of 10 mL of diethyl ether orange crystals were obtained. The crystals were collected and washed with *n*-pentane (3 × 5 mL). After drying under vacuum, **XXIII** (391 mg, 0.68 mmol, 68 %) was obtained as orange crystals. As impurity **56** (135 mg, 0.61 mmol) was found. For hydroamination appropriate amount of 93 mg (**XXIII**: 69 mg, 0.12 mmol; **56**: 24 mg, 0.11 mmol) was used.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, mixture of catalyst and ligand): catalyst: $\delta = 1.54$ (s, 36 H), 2.22 (s, 6 H), 3.30 (s, 12 H), 6.97-7.13 (m, 4 H) ppm; ligand: $\delta = 1.37$ (s, 18 H), 2.24 (s, 3 H), 4.80 (s, 1 H), 7.04 (s, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, C₆D₆, mixture of catalyst and ligand): catalyst: $\delta = 21.4$ (CH₃), 31.8 (CH₃), 34.3 (C), 49.5 (CH₃), 126.8 (CH), 129.1 (CH), 139.7 (C), 161.9 (C) ppm; ligand: $\delta = 30.4$ (CH₃), 37.7 (C), 125.8 (CH), 136.0 (C), 152.0 (C) ppm. **IR** (neat, mixture of catalyst and ligand): $\tilde{\nu} = 2954, 2912, 2865, 2774, 1413, 1361, 1216, 1118, 950, 870, 768 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (EI, mixture of catalyst and ligand): m/z (%) = 219 (18) [C₁₅H₂₃O]⁺, 176 (97) [C₁₃H₂₀]⁺, 162 (100) [C₁₁H₁₄O]⁺.

9.3 Preparation of alkenes, alkynes and amine hydrochlorids as starting materials for hydroamination

9.3.1 Preparation of Aminoalkene **49**

Preparation of 2,2-Diphenylpent-4-enitrile (**168**)



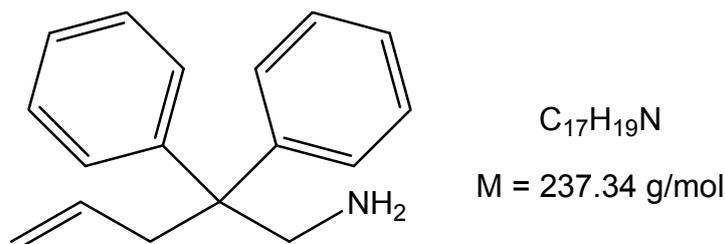
A flame-dried 250 mL Schlenk flask was charged with tetrahydrofuran (75 mL) and *n*-butyl lithium (20.8 mL, 52 mmol, 1.1 eq, 2.5 M solution in hexane) under an inert atmosphere of argon. The resulting light yellow solution was cooled down to -78 °C and diisopropylamine (7.3 mL, 52 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 30 min diphenylacetonitrile (9.08 g, 47 mmol, 1.0 eq) was added all at once. The resulting yellow solution was allowed to warm up to 0 °C and stirred for 1 h. Then allyl bromide (4.5 mL, 52 mmol, 1.1 eq) was added all at once. The reaction mixture was allowed to warm to 25 °C. After stirring for 16 h, water (50 mL) was added and the resulting phases were separated. The aqueous layer was then extracted with diethylether (4 × 75 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), saturated aqueous ammonium chloride solution (2×50 mL) and brine (50 mL). After drying over MgSO₄, concentration under vacuum gave the crude product. After flash chromatography (SiO₂, PE/EtOAc, 40:1, R_f = 0.3) 2,2-Diphenylpent-4-enitrile (**161**) was obtained as a colorless oil (10.70 g, 46 mmol, 98 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.17 (m, 2 H), 5.71 (m, 1 H), 7.34 (m, 10 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 43.9 (CH₂), 51.7 (C), 120.4 (CH₂), 121.9 (C), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 131.8 (CH), 139.7

- 9. Experimental Section -

(C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3031, 2982, 2237, 1642, 1598, 1494, 1417, 1087, 926, 754, 717, 540 cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 233 (19) $[\text{M}]^+$, 193 (16) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4]^+$, 192 (100) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 166 (12) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CN}]^+$, 165 (74) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CN}]^+$.

Preparation of 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (49)

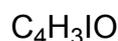
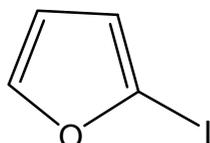


To a stirred suspension of LiAlH_4 (1.63 g, 50 mmol, 1.1 eq) in diethylether (50 mL) at 0 °C under an inert atmosphere of argon was slowly added a solution of 2,2-Diphenylpent-4-enitrile (**168**, 10.50 g, 45 mmol, 1.0 eq) in diethylether (25 mL). The reaction mixture was allowed to warm up to 25 °C. After stirring for 20 h, the reaction mixture was diluted with diethylether (50 mL) and then saturated aqueous K_2SO_4 solution (5 mL), 4 N aqueous NaOH solution (5 mL) and 5 mL water were added dropwise. A white precipitate was formed. After filtration through celite, phases were separated. The aqueous layer was extracted with diethylether (3 × 50 mL). The organic layers were dried with MgSO_4 and concentrated under vacuum. After kugelrohr distillation (130°C, 0.10 mbar) 1-Amino-2,2-diphenylpent-4-en (**49**), 8.56 g, 36 mmol, 80 %) was obtained as a colorless, viscous oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (s, 2 H), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 4.95-5.08 (m, 2 H), 5.33-5.47 (m, 1 H), 7.16-7.31 (m, 10 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl_3): δ = 41.1 (CH_2), 48.6 (CH_2), 51.4 (C), 117.7 (CH_2), 126.1 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 134.6 (CH), 146.2 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3386, 3058, 2975, 1949, 1750, 1598, 1383, 1258, 1222, 879, 756, 700 cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 237 (4) $[\text{M}]^+$, 207 (19) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, 206 (28) $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, 165 (27) $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, 129 (99) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, 128 (23) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7-\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

9.3.2 Preparation of 1-Aryl-2-cyclopropylalkynes

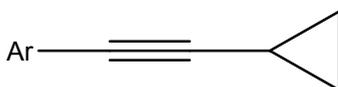
Preparation of 2-Iodofuran (**93**)^[136]



A flame-dried 500 mL Schlenk flask was charged with diethylether (120 mL), tetrahydrofuran (50 mL) and furan (7.49 g, 110 mmol, 1.4 eq) under an inert atmosphere of argon. After cooling to 0 °C, *n*-Butyl lithium (30.8 mL, 77 mmol, 1.0 eq, 2.5 M solution in hexane) was added. The reaction mixture was heated to 50 °C for 1 h. After cooling to -40 °C, a solution of iodine (19.5 g, 77 mmol, 1.0 eq) in tetrahydrofuran (100 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 2 h. Methanol (2 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to 25 °C. After extraction with 1 M aqueous Na₂S₂O₃ solution (3 × 150 mL), drying with MgSO₄ and concentration under vacuum (50 mbar) raw product was obtained as dark red liquid (13.77 g, 71 mmol, 92 %). Raw product (**93**) was immediately used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.53 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1 H) ppm.

Sonogashira coupling

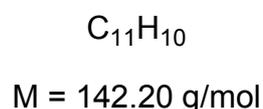
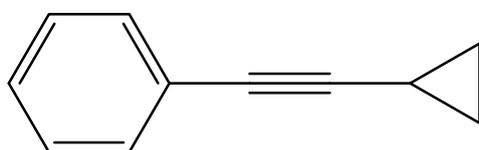


General procedure A: Copper(I) iodide (77 mg, 0.4 mmol, 0.04 eq), (PPh₃)₂PdCl₂ (141 mg, 0.2 mmol, 0.02 eq), triphenylphosphine (105 mg, 0.4 mmol, 0.04 eq), and NEt₃ (30 mL) were placed in a round-bottomed flask equipped with a magnetic

- 9. Experimental Section -

stirring bar. After addition of the aryl halide (10.0 mmol, 1.0 eq), the mixture was stirred for 30 min at 25 °C, and cyclopropylacetylene (**94**, 661 mg, 10.0 mmol, 1.0 eq) was then added. After stirring for 16 h at 25 °C, 50 mL saturated NH₄Cl solution was added. The mixture was extracted with *t*-butyl methyl ether (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by kugelrohr distillation and subsequent flash chromatography.

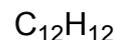
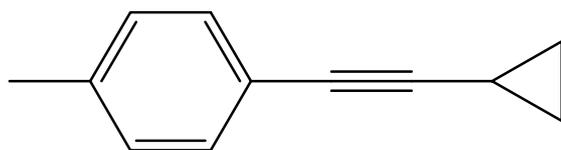
Preparation of 1-(2-Cyclopropylethynyl)-benzene (**95**)



General procedure A was used to synthesize 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**) from iodobenzene (**87**, 2.04 g, 10.0 mmol) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by kugelrohr distillation (130 °C, 0.56 mbar) and subsequent flash chromatography (PE, R_f = 0.2), 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**, 1.29 g, 9.13 mmol, 91 %) was isolated as a light yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.77-0.82 (m, 2 H), 0.84-0.89 (m, 2 H), 1.40-1.48 (m, 1 H), 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.23-7.40 (m, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 0.2 (CH), 8.6 (CH₂), 75.8 (C), 93.4 (C), 123.9 (C), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 131.6 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3083, 3057, 3015, 2235, 1599, 1494, 1030, 955, 834, 813, 755, 692 cm⁻¹. **MS** (EI): *m/z* (%) = 142 (100) [M]⁺, 141 (95) [M-H]⁺, 115 (32) [M-C₂H₂]⁺, 43 (38) [C₃H₇]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₁H₁₀) 142.0783; found 142.0786.

Preparation of 1-(2-Cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (96)

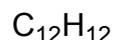
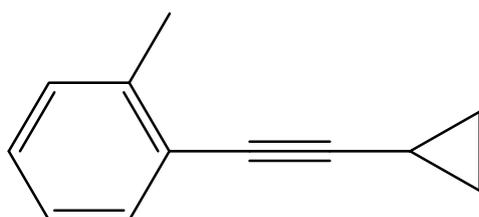


$$M = 156.22 \text{ g/mol}$$

General procedure A was used to synthesize 1-(2-cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**) from 4-iodotoluene (**88**, 2.18 g, 10.0 mmol) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by kugelrohr distillation (80 °C, 0.30 mbar) and subsequent flash chromatography (PE, $R_f = 0.4$), 1-(2-cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**, 1.43 g, 9.20 mmol, 92 %) was isolated as a light yellow liquid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75\text{-}0.83$ (m, 2 H), 0.85-0.91 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 7.04-7.11 (m, 1 H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 0.3$ (CH), 8.8 (CH_2), 20.7 (CH_3), 74.6 (C), 97.5 (C), 123.7 (C), 125.4 (CH), 127.4 (CH), 129.2 (CH), 131.8 (CH), 140.0 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3095, 3015, 2922, 2231, 1602, 1488, 1457, 1030, 956, 755, 718$ cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 156 (100) $[\text{M}]^+$, 141 (57) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 128 (45) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 115 (62) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}$) 156.0939; found 156.0936.

Preparation of 1-(2-Cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (97)

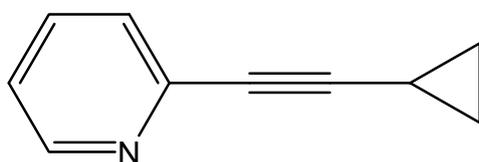


$$M = 156.22 \text{ g/mol}$$

General procedure A was used to synthesize 1-(2-cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**) from 2-iodotoluene (**89**, 2.18 g, 10.0 mmol) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by Kugelrohr distillation (90 °C, 0.56 mbar) and subsequent flash chromatography (PE, $R_f = 0.2$) 1-(2-cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**, 1.10 g, 7.04 mmol, 70 %) was isolated as a light yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.73-0.83 (m, 2 H), 0.83-0.92 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 0.1 (CH), 8.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 75.8 (C), 92.5 (C), 120.8 (C), 128.9 (CH), 131.4 (CH), 137.3 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3081, 3011, 2921, 2864, 2234, 1510, 1052, 1028, 954, 839, 814 cm⁻¹. **MS** (CI): m/z (%) = 157 (100) [M+H]⁺, 156 (97) [M]⁺, 141 (22) [M-CH₃]⁺, 105 (12) [M-C₄H₃]⁺. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₂H₁₂+H) 157.1017; found 157.1019.

Preparation of 2-(2-Cyclopropylethynyl)-pyridine (**98**)

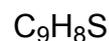
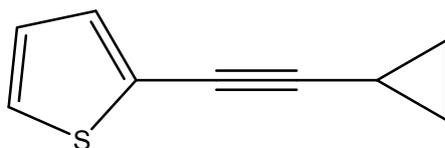


C₁₀H₉N
M = 143.19 g/mol

General procedure A was used to synthesize 2-(2-cyclopropylethynyl)-pyridine (**98**) from 2-iodopyridine (**90**, 2.05 g, 10.0 mmol) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by Kugelrohr distillation (125 °C, 0.56 mbar) and subsequent flash chromatography (PE/EtOAc, 5:1, R_f = 0.2) 2-(2-cyclopropylethynyl)-pyridine (**98**, 1.29 g, 9.13 mmol, 91 %) was isolated as a colourless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81-0.96 (m, 4 H), 1.40-1.53 (m, 1 H), 7.15 (ddd, J = 6.9, 4.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.58 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.51 (br. d, J = 4.4 Hz, 1 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 0.0 (CH), 8.7 (CH₂), 75.5 (C), 94.1 (C), 122.0 (CH), 126.6 (CH), 135.9 (CH), 143.8 (C), 149.7 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3047, 3007, 2237, 2221, 1580, 1466, 1429, 1061, 961, 782, 747 cm⁻¹. **MS** (EI): m/z (%) = 143 (100) [M]⁺, 142 (70) [M-H]⁺, 117 (98) [M-C₂H₂]⁺, 115 (35) [M-C₂H₄]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₀H₉N) 143.0735; found 143.0734.

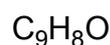
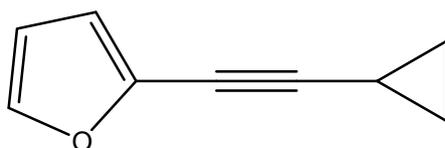
Preparation of 2-(2-Cyclopropylethynyl)-thiophene (99)



General procedure A was used to synthesize 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**), from 2-iodothiophene (**91**, 2.10 g, 10.0 mmol) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by kugelrohr distillation (70 °C, 0.50 mbar) and subsequent flash chromatography (PE, $R_f = 0.3$) 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**, 1.26 g, 8.50 mmol, 85 %) was isolated as light brown liquid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79\text{-}0.84$ (m, 2 H), $0.84\text{-}0.91$ (m, 2 H), $1.43\text{-}1.50$ (m, 1 H), 6.91 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 0.3$ (CH), 8.7 (CH_2), 68.8 (C), 97.5 (C), 124.2 (C), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 131.2 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3093, 3012, 2222, 1519, 1428, 1243, 1028, 931, 850, 828, 810, 693 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (EI): m/z (%) = 148 (100) $[\text{M}]^+$, 147 (95) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 115 (30) $[\text{M}-\text{HS}]^+$, 43 (22) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($\text{C}_9\text{H}_8\text{S}$) 148.0347; found 148.0348.

Preparation of 2-(2-Cyclopropylethynyl)-furan (101)



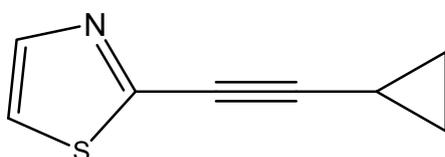
General procedure A was used to synthesize 2-(2-cyclopropylethynyl)-furan (**101**) from 2-iodofuran (**93**, 2.13 g raw product, 11.0 mmol, 1.1 eq) and cyclopropylacetylene (**94**). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.4$) 2-(2-cyclopropyl-ethynyl)-furan (**101**, 772 mg, 5.84 mmol, 58 %) was isolated as light yellow liquid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82\text{-}0.85$ (m, 2 H), $0.86\text{-}0.92$ (m, 2 H), $1.43\text{-}1.51$ (m,

- 9. Experimental Section -

1 H), 6.33 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 1.6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 8.7$ (CH_2), 65.9 (C), 97.8 (C), 110.6 (CH), 114.0 (CH), 137.6 (C), 142.7 (CH) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 3120, 3097, 3015, 2235, 1576, 1491, 1213, 1156, 1016, 965, 908, 812, 738$ cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 132 (100) $[\text{M}]^+$, 131 (22) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 103 (65) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 78 (38) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6]^+$, 77 (34) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{O}]^+$, 76 (22) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}]^+$, 50 (21) $[\text{C}_4\text{H}_2]^+$. HRMS (EI): calcd. ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$) 132.0575; found 132.0577.

Preparation of 2-(2-Cyclopropylethynyl)-thiazole (100)



$\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$

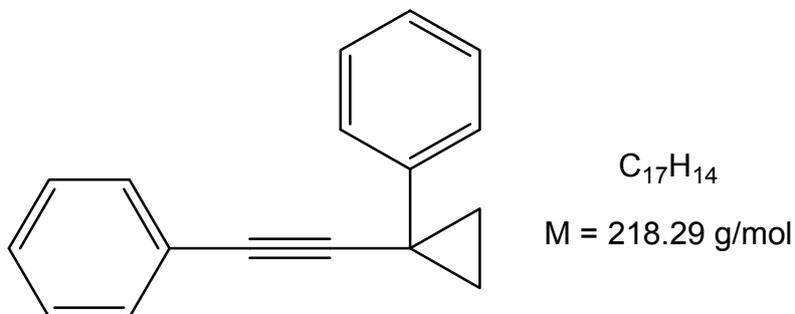
$M = 149.21$ g/mol

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 1.0 mmol, 0.10 eq), $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (193 mg, 0.5 mmol, 0.05 eq), PPh_3 (262 mg, 1.0 mmol, 0.10 eq), and diisopropylamine (30 mL) were placed in a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar. After addition of the 2-bromo-1,3-thiazole (**92**, 1.64 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), the mixture was stirred for 30 min at 25 °C, and cyclopropylacetylene (**94**, 661 mg, 10.0 mmol) was then added. After this had been stirred at 25 °C for 16 h, saturated NH_4Cl solution was added. The mixture was extracted with *t*-butyl methyl ether (3×50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO_4 and concentrated under vacuum. After purification by kugelrohr distillation (140 °C, 1.3 mbar) and subsequent flash chromatography (PE/EtOAc, 5:1, $R_f = 0.3$), 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiazole (**100**, 1.01 g, 6.80 mmol, 68 %) was isolated as a yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85\text{-}1.03$ (m, 4 H), 1.41-1.56 (m, 1 H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 0.2$ (CH), 8.9 (CH_2), 69.2 (C), 99.4 (C), 119.7 (CH), 143.0 (CH), 149.5 (C) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 3114, 3082, 3011, 2221, 1480, 1138, 1084, 1053, 936, 873, 721, 619$ cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 149 (56) $[\text{M}]^+$, 58 (58) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{S}]^+$, 43 (100) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. HRMS (EI): calcd. ($\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$) 149.0299; found 149.0299.

Negishi coupling

1-Phenyl-1-(*p*-tolylethynyl)cyclopropane (134)

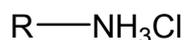


A solution of *n*-butyl lithium (0.90 mL, 1.41 mmol, 1.8 eq, 1.6 M solution in hexane) was added to a solution of 1-*p*-tolyl-2-cyclopropylacetylene (**96**, 182 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq) in THF (3 mL) at -78 °C. After warming to 25 °C and stirring for 1 h, a solution of dry ZnCl₂ (534 mg, 2.37 mmol, 3.0 eq) in THF (12 mL) was added. Then, the mixture was stirred for 25 min and Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0.04 mmol, 0.05 eq) and iodobenzene (**87**, 87 mL, 0.78 mmol, 1.0 eq) were added. After the mixture had been stirred at room temperature for additional 14 h, saturated aqueous NH₄Cl-solution (3 mL) was added. The mixture was then extracted with diethylether (6 × 2 mL) and the combined organic layers were dried with MgSO₄. After concentration under vacuum, the residue was purified by flash chromatography (PE, R_f = 0.3) to give 1-phenyl-1-(*p*-tolylethynyl)cyclopropane (**134**, 165 mg, 0.71 mmol, 91 %) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (dt, *J* = 4.2, 2.9 Hz, 2 H), 1.54 (dt, *J* = 4.2, 2.9 Hz, 2 H), 2.35 (m, 3 H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (C), 20.5 (CH₂), 21.4 (CH₂), 78.4 (C), 92.9 (C), 120.6 (C), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 131.6 (CH), 137.7 (C), 142.0 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3086, 3027, 2920, 2236, 1905, 1602, 1509, 1496, 1028, 955, 815, 752, 695 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 233 (60) [M+H]⁺, 232 (100) [M]⁺, 231 (20) [M-

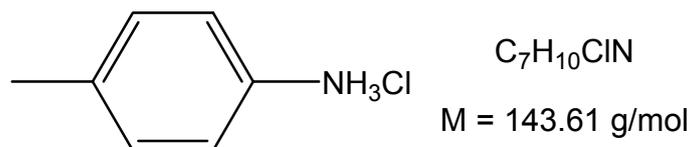
$\text{H}]^+$, 217 (35) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 202 (13) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6]^+$, 105 (17) $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}+\text{H}$) 233.1330; found 233.1327.

9.3.3. Preparation of Amine Hydrochlorids:



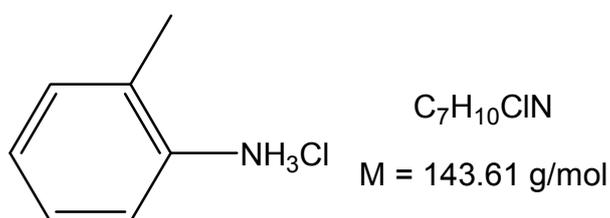
General procedure B: A Schlenk tube equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar was charged with amine (10.0 mmol) and diethyl ether (50 mL). A solution of hydrogen chloride in diethyl ether (10 mL, 1 M solution in diethyl ether, 10.0 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred over 2 h at 25 °C. The resulting white precipitate was filtered off, washed with diethyl ether (5×15 mL) and dried under oil pump vacuum.

p-Toluidine hydrochloride (**43**):



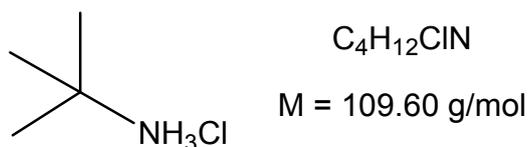
The general procedure B was used to synthesize **43** from *p*-toluidine (**1**, 1.07 mg, 10.0 mmol). After drying, **43** (1.41 g, 9.81 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.10\text{-}7.45$ (m, 4 H), 2.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 3 H) ppm.

o-Toluidine hydrochloride (**60**):



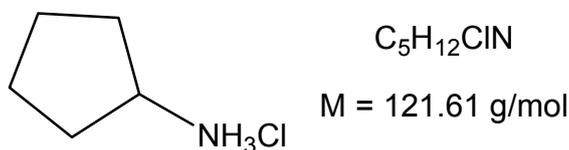
The general procedure B was used to synthesize **60** from *o*-toluidine (**31**, 1.07 mg, 10.0 mmol). After drying, **60** (1.41 g, 9.81 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.26\text{-}7.44$ (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H) ppm.

t-Butyl amine hydrochloride (61):



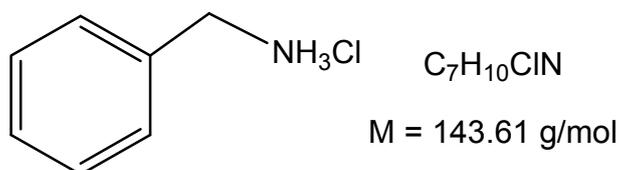
The general procedure A was used to synthesize **61** from *t*-butyl amine (**24**, 731 mg, 10.0 mmol). After drying, **61** (1.07 g, 9.76 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 1.34 (s, 9 H) ppm.

Cyclopentyl amine hydrochloride (62):



The general procedure B was used to synthesize **62** from cyclopentyl amine (**32**, 851 mg, 10.0 mmol). After drying, **62** (1.19 g, 9.79 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 3.45-3.60 (m, 1 H), 1.82-2.06 (m, 2 H), 1.38-1.74 (m, 6 H) ppm.

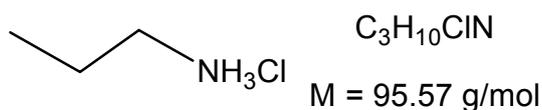
Benzyl amine hydrochloride (63):



The general procedure B was used to synthesize **63** from benzyl amine (**5**, 1.07 g, 10.0 mmol). After drying, **63** (1.41 g, 9.81 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 7.30-7.43 (m, 5 H), 4.16 (s, 2 H) ppm.

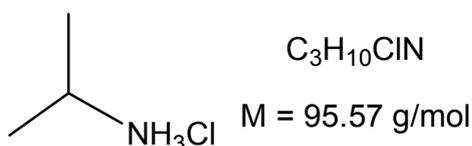
- 9. Experimental Section -

n-Propyl amine hydrochloride (66):



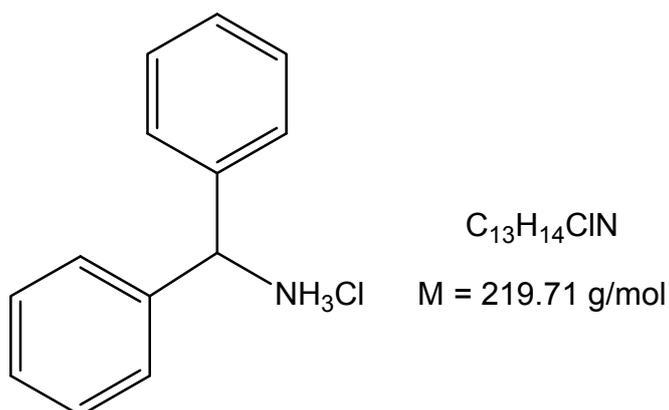
The general procedure B was used to synthesize **66** from *n*-propyl amine (**167**, 591 mg, 10.0 mmol). After drying, **66** (937 mg, 9.80 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.66 (sext, J = 7.5 Hz, 2 H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) ppm.

i-Propyl amine hydrochloride (67):



The general procedure B was used to synthesize **67** from *i*-propyl amine (**166**, 591 mg, 10.0 mmol). After drying, **67** (937 mg, 9.80 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 3.49 (sept, J = 6.5 Hz, 1 H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6 H) ppm.

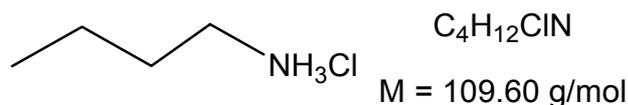
Benzhydryl amine hydrochloride (68):



The general procedure B was used to synthesize **68** from benzhydryl amine (1.83 mg, 10.0 mmol). After drying, **68** (2.15 g, 9.79 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 7.33-7.58 (m, 10 H), 5.67 (s, 1 H) ppm.

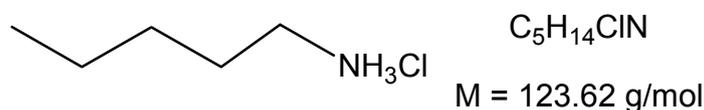
- 9. Experimental Section -

n-Butyl amine hydrochloride (69):



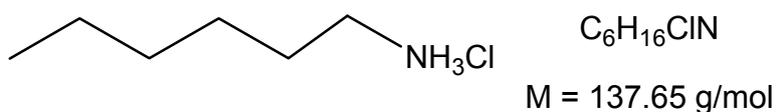
The general procedure B was used to synthesize **69** from *n*-butyl amine (**163**, 731 mg, 10.0 mmol). After drying, **69** (1.07 g, 9.76 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O): δ = 2.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.62 (qui, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.38 (sext, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm.

n-Pentyl amine hydrochloride (70):



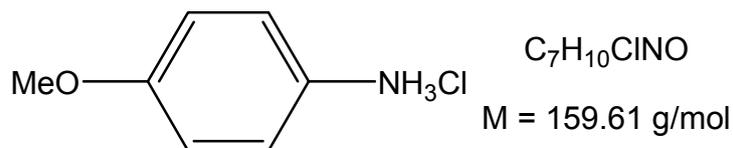
The general procedure B was used to synthesize **70** from *n*-pentyl amine (**165**, 872 mg, 10.0 mmol). After drying, **70** (1.21 g, 9.79 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O): δ = 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.64 (qui, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.20-1.40 (m, 2 H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H) ppm.

n-Hexyl amine hydrochloride (71):



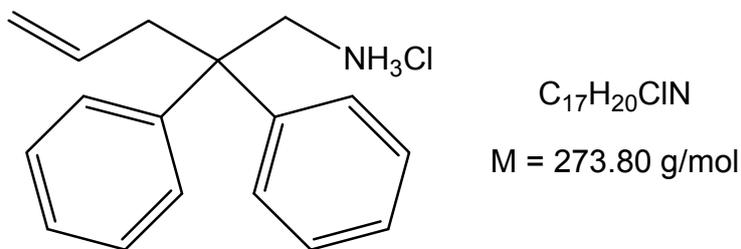
The general procedure B was used to synthesize **71** from *n*-hexyl amine (**164**, 1.01 g, 10.0 mmol). After drying, **71** (1.35 g, 9.81 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. **¹H NMR** (300 MHz, D₂O): δ = 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.63 (qui, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 1.22-1.45 (m, 6 H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

p-Anisidin hydrochloride (**72**):



The general procedure B was used to synthesize **72** from *p*-anisidine (**133**, 1.23 mg, 10.0 mmol). After drying, **72** (1.56 g, 9.77 mmol, 98 %) was obtained as a light violet solid. 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 7.32 (dt, J = 9.0, 2.2 Hz, 2 H), 7.08 (dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H) ppm.

1-Amino-2,2-diphenyl-pentene hydrochloride (**86**):



The general procedure A was used to synthesize **86** from 1-amino-2,2-diphenyl-pent-4-ene (**49**, 2.37 g, 10.0 mmol). After drying, **86** (2.68 g, 9.79 mmol, 98 %) was obtained as a colorless solid. 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ = 7.21-7.10 (m, 10 H), 5.32-5.54 (m, 1 H), 5.12 (d, J = 23.7 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.05 (d, J = 7.1 Hz, 2 H) ppm.

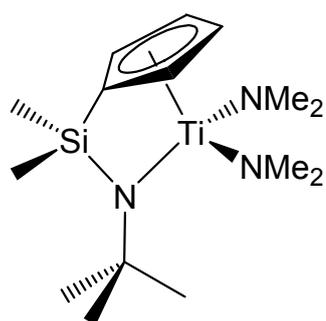
9.4 Hydroamination Products

9.4.1 Comparison between three four-coordinated Ti-complexes

9.4.1.1 Intermolecular hydroamination of alkynes

General procedure C: A Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogen-filled glovebox and charged with the alkyne (2.40 mmol, 1.0 eq), the amine (2.64 mmol, 1.1 eq), the catalyst (0.12 mmol, 0.05 eq), and toluene (1.0 mL). Then, the tube was sealed and the resulting mixture was heated to 105 °C for 24 h. After the mixture had been cooled to room temperature, NaBH₃CN (302 mg, 4.80 mmol, 2.0 eq), ZnCl₂ (328 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and MeOH (10 mL) were added. After this mixture had been stirred at 25 °C for 20 h, CH₂Cl₂ (50 mL) and saturated aqueous Na₂CO₃ solution (20 mL) were added. The resulting mixture was filtered and the solid residue was washed with CH₂Cl₂ (50 mL). After extraction, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (6 × 50 mL) and the combined organic layers were dried with MgSO₄. After concentration under vacuum, the crude product was purified by flash chromatography.

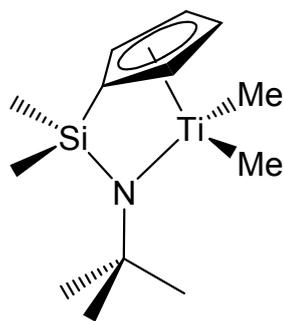
Used catalysts:



M = 329.40 g/mol

m = 40 mg

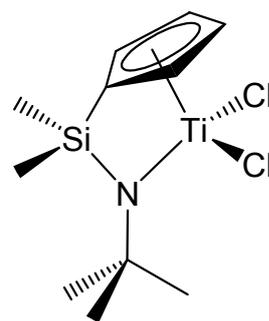
XVI



M = 271.32 g/mol

m = 33 mg

XVII

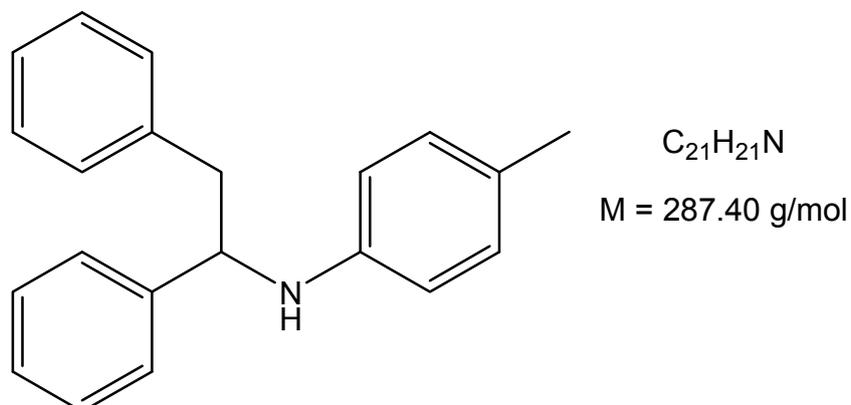


M = 312.15 g/mol

m = 38 mg

XVIII

(1,2-Diphenylethyl)-*p*-tolyl-amine (34)

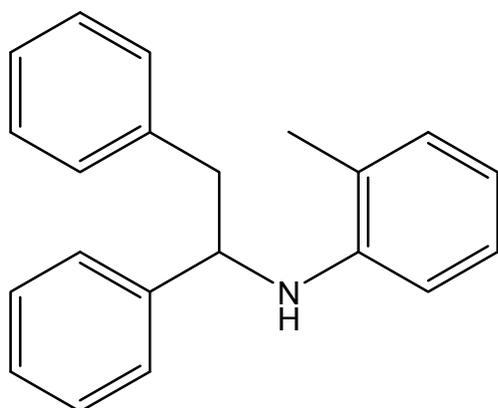


General procedure C was used to synthesize (1,2-diphenylethyl)-*p*-tolyl-amine (**34**) from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 40:1, R_F = 0.3), (1,2-diphenylethyl)-*p*-tolyl-amine (**34**) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**1**) was recovered (R_f = 0.7).

catalyst	(1,2-diphenylethyl)- <i>p</i> -tolyl-amine (34)			recovered 4
XVI	614 mg	2.14 mmol	89 %	9 %
XVII	631 mg	2.20 mmol	92 %	6 %
XVIII	-	-	0 %	97 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 3 H), 3.00 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1 H), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1 H), 4.02 (br. s, 1 H), 4.55 (dd, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.20-7.37 (m, 8 H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.3 (CH₃), 45.2 (CH₂), 59.5 (CH), 113.8 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 137.8 (C), 143.6 (C), 145.0 (C) ppm. IR (neat): ν̄ = 3408, 3026, 2918, 1618, 1517, 1453, 1301, 1258, 806, 755, 697 cm⁻¹. MS (CI): *m/z* (%) = 288 (100) [M+H]⁺, 196 (16) [M-C₇H₇]⁺. HRMS (CI): calcd. (C₂₁H₂₂N) 288.1752; found: 288.1752. EA: C₂₁H₂₁N (287.40): calcd. C 87.76, H 7.36, N 4.87; found C 87.14, H 7.62, N 5.07.

(1,2-Diphenylethyl)-*o*-tolyl-amine (35)



$C_{21}H_{21}N$
 $M = 287.40 \text{ g/mol}$

General procedure C was used to synthesize (1,2-diphenylethyl)-*o*-tolyl-amine (**35**) from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *o*-toluidine (**31**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.4$), (1,2-diphenylethyl)-*o*-tolyl-amine (**35**) was obtained as a colourless solid. Not converted diphenylacetylene (**4**) was recovered ($R_f = 0.8$).

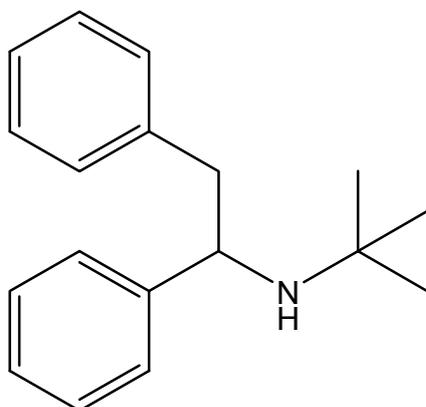
catalyst	(1,2-diphenylethyl)- <i>o</i> -tolyl-amine (35)			recovered 4
XVI	613 mg	2.14 mmol	89 %	9 %
XVII	646 mg	2.25 mmol	94 %	5 %
XVIII	-	-	0 %	97 %

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.03$ (s, 3 H), 3.00 (dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 1 H), 3.99 (br. s, 1 H), 4.58 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.21-7.37 (m, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 17.4$ (CH_3), 45.6 (CH_2), 59.3 (CH), 111.3 (CH), 117.0 (CH), 122.2 (C), 126.3 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 137.8 (C), 143.7 (C), 145.3 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3413, 3022, 2915, 2839, 1607, 1588, 1510, 1453, 1322, 1266, 749, 698 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (CI): m/z (%) = 288 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 196 (22) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}$) 288.1752; found:

- 9. Experimental Section -

288.1752. **EA**: C₂₁H₂₁N (287.40): calcd. C 87.76, H 7.36, N 4.87; found C 87.50, H 7.28, N 4.76.

(1,2-Diphenylethyl)-*t*-butyl-amine (36)



C₁₈H₂₃N
M = 253.38 g/mol

General procedure C was used to synthesize (1,2-diphenylethyl)-*t*-butyl-amine (**36**) from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butylamine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 5:1, R_F = 0.2), (1,2-diphenylethyl)-*t*-butyl-amine (**36**) was obtained as a bright yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**) was recovered (R_F = 0.9).

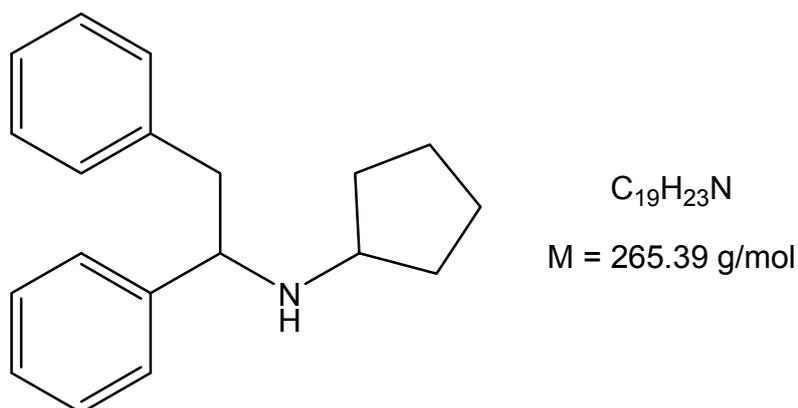
catalyst	(1,2-diphenylethyl)- <i>t</i> -butyl-amine (36)			recovered 4
XVI	547 mg	2.16 mmol	90 %	8 %
XVII	576 mg	2.28 mmol	95 %	2 %
XVIII	-	-	0 %	98 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (s, 9 H), 1.33 (br. s, 1 H), 2.70 (dd, *J* = 13.4, 9.0 Hz, 1 H), 2.91 (dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.23-7.29 (m, 4 H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 29.9 (CH₃), 47.2 (CH₂), 51.1 (C), 59.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 139.3 (C), 147.5 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3026, 2959, 2862, 1602, 1494, 1453,

- 9. Experimental Section -

1364, 1228, 1213, 1097, 757, 697 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 254 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 162 (16) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}$) 254.1910; found: 254.1909. **EA**: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$ (253.4): calcd. C 85.32, H 9.15, N 5.53; found C 85.39, H 9.55, N 5.61.

(1,2-Diphenylethyl)-cyclopentyl-amine (37)



General procedure C was used to synthesize (1,2-diphenylethyl)-cyclopentyl-amine (**37**) from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.2$), (1,2-diphenylethyl)-cyclopentyl-amine (**37**) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**) was recovered ($R_f = 0.8$).

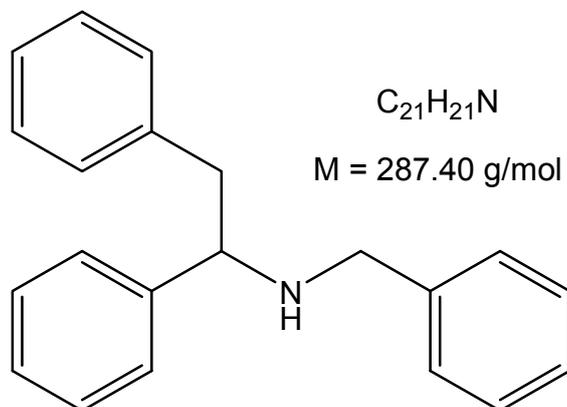
catalyst	(1,2-diphenylethyl)-cyclopentyl-amine (37)		recovered 4	
XVI	586 mg	2.21 mmol	92 %	6 %
XVII	599 mg	2.26 mmol	94 %	2 %
XVIII	-	-	0 %	98 %

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{-}1.71$ (m, 9 H), 2.75-2.95 (m, 3 H), 3.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.13-7.33 (m, 8 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 23.6$ (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.7 (CH_2), 45.4 (CH_2), 57.3 (CH), 63.2 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 139.0 (C), 144.1 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3028, 2951, 2868, 1602, 1496, 1455, 1072, 1032, 759, 699 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (CI): m/z (%) = 266 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 174 (4) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

- 9. Experimental Section -

HRMS (CI): calcd. (C₁₉H₂₄N) 266.1909; found 266.1909. **EA**: C₁₉H₂₃N (265.39): calcd. C 85.99, H 8.73, N 5.28; found C 85.61, H 9.07, N 5.34.

(1,2-Diphenylethyl)-benzyl-amine (6)



General procedure C was used to synthesize (1,2-diphenylethyl)-benzyl-amine (**6**) from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 5:1, R_f = 0.3), (1,2-diphenylethyl)-benzyl-amine (**6**) was obtained as a colourless oil. Not converted diphenylacetylene (**4**) was recovered (R_f = 0.9).

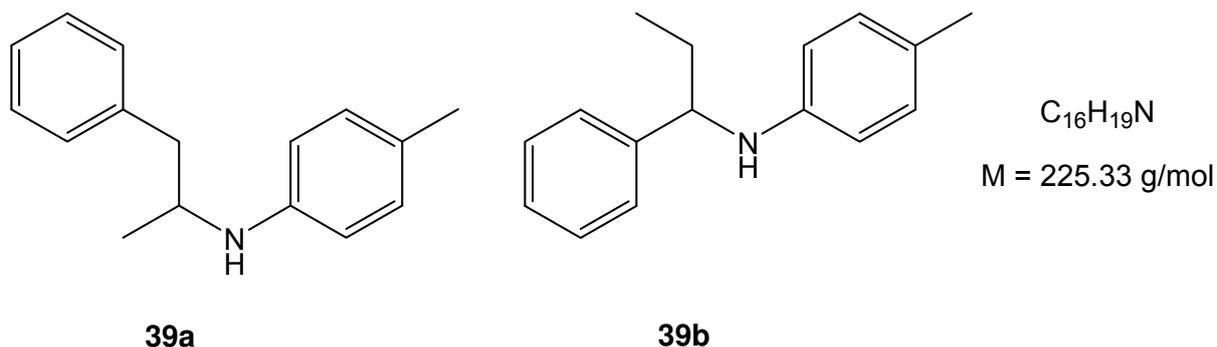
catalyst	(1,2-diphenylethyl)-benzyl-amine (6)			recovered 4
XVI	76 mg	0.26 mmol	11 %	88 %
XVII	654 mg	2.28 mmol	95 %	4 %
XVIII	-	-	0 %	98 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (br. s, 1 H), 2.89 (dd, J = 13.5, 8.6 Hz, 1 H), 2.96 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.46 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1 H), 7.08-7.14 (m, 4 H), 7.15-7.29 (m, 7 H), 7.30-7.38 (m, 4 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 45.3 (CH₂), 51.4 (CH₂), 63.6 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 138.8 (C), 140.5 (C), 143.7 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ =

- 9. Experimental Section -

3061, 3026, 2918, 2846, 1602, 1494, 1453, 1114, 1070, 1028, 757, 740, 695 cm^{-1} .
MS (CI): m/z (%) = 288 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}$) 288.1751; found 288.1752. **EA**: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}$ (287.40): calcd. C 87.76, H 7.36, N 4.87; found C 87.69, H 7.52, N 5.21.

(1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-tolyl-amine (39a)



General procedure C was used to synthesize (1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-tolyl-amine (**39a**) from 1-phenyl-propyne (**2**, 279 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 281 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.4$) (1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-tolyl-amine (**39a**) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**) was recovered ($R_f = 0.7$). The regioselectivity was determined by GC prior to chromatography.

- 9. Experimental Section -

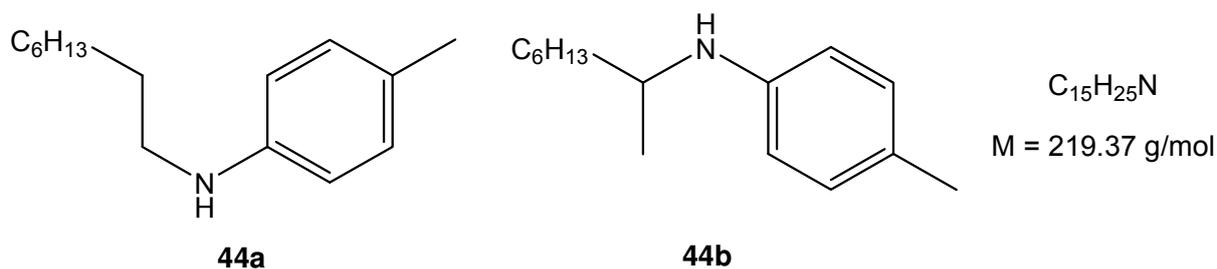
catalyst	(1-Methyl-2-phenyl-ethyl)- <i>p</i> -tolyl-amine (39a)	<i>a</i> : <i>b</i>	recovered 4		
XVI	492 mg	2.18 mmol	91 %	99:1	5 %
XVI ^[a]	471 mg	2.09 mmol	87 %	99:1	9 %
XVI ^[b]	357 mg	1.58 mmol	66 %	99:1	28 %
XVII	519 mg	2.30 mmol	96 %	99:1	2 %
XVII ^[a]	460 mg	2.04 mmol	85 %	99:1	11%
XVII ^[b]	322 mg	1.42 mmol	59 %	98:2	34 %
XVIII	443 mg	1.97 mmol	82 %	93:7	14 %
XVIII ^[c]	319 mg	1.42 mmol	59 %	91:9	37 %

^[a] Reaction performed in presence of 10 mol-% of pyrrolidine (**41**). ^[b] Reaction performed in presence of 25 mol-% of pyrrolidine (**41**). ^[c] Reaction performed in presence of 10 mol-% of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene (**42**). ^[d] Reaction performed without catalyst, in presence of 10 mol-% *p*-Toluidinhydrochlorid (**43**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.69 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1 H), 2.94 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1 H), 3.45 (br. s, 1 H), 3.74 (sext, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.17-7.24 (m, 3 H), 7.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 20.2 (CH₃), 20.4 (CH₃), 42.3 (CH₂), 49.7 (CH), 113.7 (CH), 126.2 (C), 126.5 (C), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 138.7 (C), 144.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3401, 3025, 2964, 2020, 2866, 1617, 1517, 1453, 1316, 1301, 1250, 1091, 1030, 805, 743, 699, 635 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 226 (100) [M+H]⁺. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₆H₂₀N) 226.1596; found 226.1596. **EA**: C₁₆H₁₉N (225.33): calcd. C 82.12, H 11.49, N 6.39; found C 82.53, H 11.89, N 6.83.

- 9. Experimental Section -

Preparation of Octyl-*p*-tolyl-amine (**44a**) and (Oct-2-yl)-*p*-tolyl-amine (**44b**)

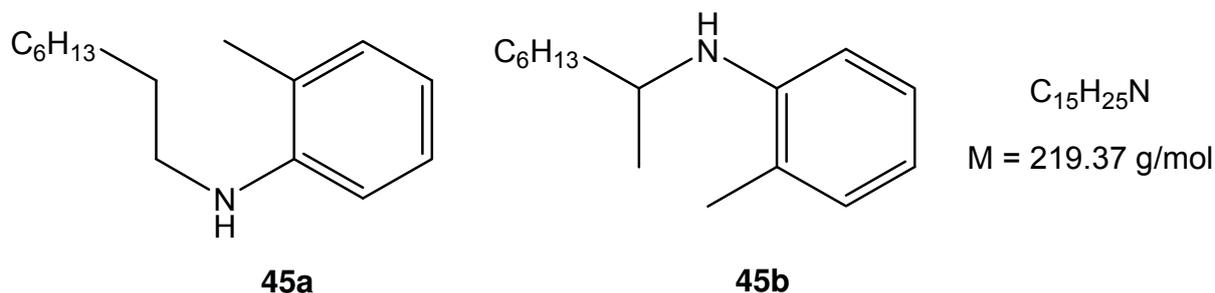


General procedure C was used to synthesize the amines **44a** and **44b** from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.3$), a mixture of **44a** and **44b** was obtained as an orange oil. The regioselectivity was determined by GC.

catalyst	mixture of 44a and 44b			<i>a</i> : <i>b</i>
XVI	484 mg	2.21 mmol	92 %	17:83
XVII	500 mg	2.28 mmol	95 %	17:83
XVIII	237 mg	1.08 mmol	45 %	3:97

Mixture of two isomers: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.20-1.70 (m), 2.22 (s, 3 H), 3.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.27 (br. s, 1 H), 3.43 (sext, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 6.49-6.55 (m, 2 H), 6.94-7.00 (m 2 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 37.2 (CH_2), 44.5 (CH_2), 48.9 (CH), 113.0 (CH), 113.5 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3406, 2956, 2924, 2855, 1619, 1518, 1457, 1376, 1317, 1301, 1250, 1182, 805$ cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 220 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}$) 220.2066; found 220.2065. **EA**: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$ (219.37): calcd. C 82.13, H 11.49, N 6.38; found C 82.53, H 11.89, N 6.83.

Preparation of Octyl-*o*-tolyl-amine (45a)

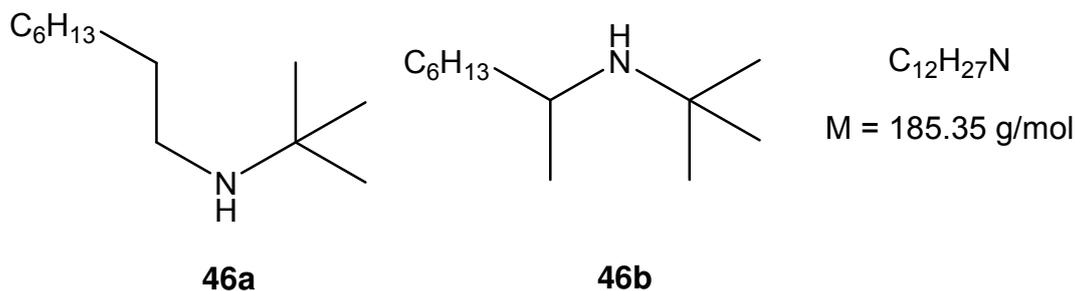


General procedure C was used to synthesize octyl-*o*-tolyl-amine (**45a**) from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *o*-toluidine (**31**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.2$), octyl-*o*-tolyl-amine (**45a**) was obtained as a colorless oil. The regioselectivity was determined by GC.

catalyst	octyl- <i>o</i> -tolyl-amine (45a)			<i>a</i> : <i>b</i>
XVI	421 mg	1.92 mmol	80 %	1:99
XVII	494 mg	2.25 mmol	94 %	1:99
XVIII	474 mg	2.16 mmol	90 %	1:99

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.24-1.71 (m, 10 H), 2.11 (s, 3 H), 3.29 (br. s, 1 H), 3.50 (sext, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, DEPT, $CDCl_3$): $\delta = 14.1$ (CH_3), 17.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 37.3 (CH_2), 48.3 (CH), 110.0 (CH), 116.2 (CH), 121.6 (C), 127.1 (CH), 130.2 (CH), 145.6 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3431, 2957, 2925, 2855, 1605, 1586, 1510, 1477, 1445, 1377, 1315, 1259, 1162, 1051, 742, 715$ cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 220 (100) $[M+H]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($C_{15}H_{26}N$) 220.2066; found 220.2065. **EA**: $C_{15}H_{25}N$ (219.37): calcd. C 82.13, H 11.49, N 6.38; found C 82.08, H 12.10, N 6.19.

Preparation of (Oct-2-yl)-*t*-butyl-amine (**46b**)

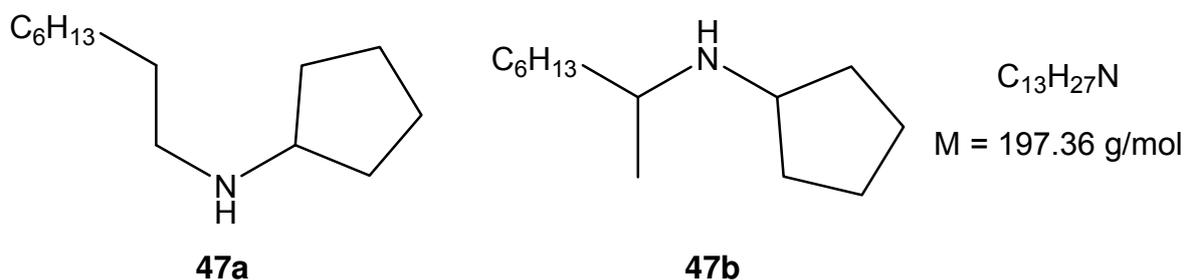


General procedure B was used to synthesize (oct-2-yl)-*t*-butyl-amine (**46b**) from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butyl-amine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (EtOAc + 5 % 7 M NH₃ in MeOH, R_f = 0.4), (oct-2-yl)-*t*-butyl-amine (**46b**) was obtained as a bright yellow. The regioselectivity was determined by GC.

catalyst	(oct-2-yl)- <i>t</i> -butyl-amine (45b)			<i>a</i> : <i>b</i>
XVI	289 mg	1.56 mmol	65 %	99:1
XVII	361 mg	1.95 mmol	81 %	99:1
XVIII	405 mg	2.18 mmol	91 %	99:1

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.09 (s, 9 H), 1.19-1.37 (m, 10 H), 1.38-1.50 (m, 2 H), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.1 (CH₃), 29.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 31.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 42.6 (CH₂), 50.2 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2924, 2854, 1465, 1387, 1360, 1231, 1132, 1097, 1020, 692 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 186 (100) [M+H]⁺. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₂H₂₈N) 186.2222; found 186.2222.

Preparation of Octyl-cyclopentyl-amine (**47a**) and (Oct-2-yl)-cyclopentyl-amine (**47b**)

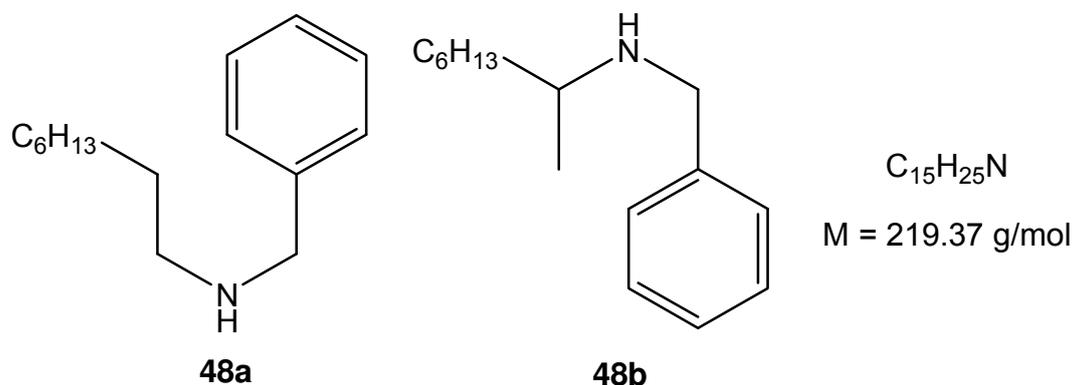


General procedure C was used to synthesize the amines **47a** and **47b** from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (EtOAc + 5 % 7 M NH_3 in MeOH, $R_f = 0.3$), a mixture of **47a** and **47b** was obtained as a yellow oil. The regioselectivity was determined by GC.

catalyst	mixture of 47a and 47b			<i>a</i> : <i>b</i>
XVI	374 mg	1.90 mmol	79 %	65:35
XVII	468 mg	2.38 mmol	99 %	66:34
XVIII	242 mg	1.22 mmol	51 %	82:12

Mixture of two isomers: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.18-1.95 (m), 2.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.65 (sext, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.04 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.15 (quint, $J = 7.0$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DEPT, $CDCl_3$): $\delta = 14.1$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 22.7 (CH_2), 23.9 (CH_2), 24.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 48.9 (CH_2), 51.4 (CH), 57.0 (CH), 60.0 (CH) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 2954, 2923, 2854, 1681, 1456, 1375, 1134, 722, cm^{-1}$. MS (CI): m/z (%) = 198 (100) $[M+H]^+$. HRMS (CI): calcd. ($C_{13}H_{28}N$) 198.2222; found 198.2222.

Preparation of Octyl-benzyl-amine (**48a**) and (Oct-2-yl)-benzyl-amine (**48b**)



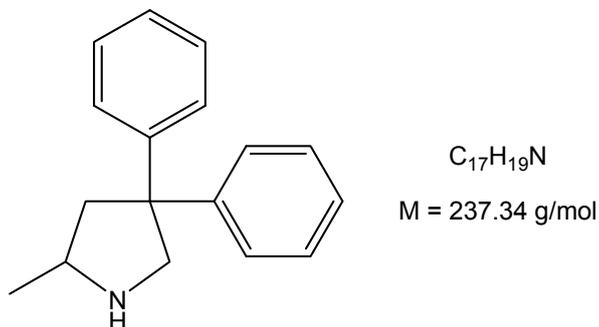
General procedure C was used to synthesize the amines **48a** and **48b** from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After chromatography (PE/EtOAc, 2:1, $R_f = 0.4$), a mixture of amines **48a** and **48b** was obtained as a colourless oil. The regioselectivity was determined by GC.

catalyst	mixture of 48a and 48b			<i>a</i> : <i>b</i>
XVI	163 mg	0.74 mmol	31 %	57:43
XVII	222 mg	1.01 mmol	42 %	43:57
XVIII	256 mg	1.18 mmol	49 %	48:52

Mixture of two isomers: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.88$ (t, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 0.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 1.18-1.55 (m), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.67 (sext, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.83 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 7.20-7.35 (m) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DEPT, $CDCl_3$): $\delta = 14.1$ (CH_3), 20.4 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 49.6 (CH_2), 51.4 (CH_2), 52.5 (CH), 54.1 (CH_2), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 140.6 (C), 141.0 (C) ppm. IR (neat): $\tilde{\nu} = 3027, 2956, 2924, 2854, 1494, 1454, 1375, 1121, 1028, 729, 696$ cm^{-1} . MS (CI): m/z (%) = 220 (100) $[M+H]^+$. HRMS (CI): calcd. ($C_{15}H_{26}N$) 220.2066; found: 220.2065. EA: $C_{15}H_{25}N$ (219.37): calcd. C 82.13, H 11.49, N 6.38; found C 82.49, H 11.66, N 6.59.

9.4.1.2 Intramolecular hydroamination of alkenes

Preparation of 2-Methyl-4,4-diphenylpyrrolidine (17)



A Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was transferred into a nitrogenfilled glovebox and charged with 1-amino-2,2-diphenyl-4-pentene (**49**, 570 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq), the catalyst (0.12 mmol, 0.05 eq), and toluene (1.0 mL). Then, the tube was sealed and the resulting mixture was heated to 105 °C for 24 h. After the mixture had been cooled to room temperature, the product was directly isolated by flash chromatography (PE/EtOAc, 1:2, R_f = 0.3) to give 2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine (**17**) as a colourless oil. Not converted 1-amino-2,2-diphenyl-4-pentene (**49**) was recovered (R_f = 0.8).

catalyst	2-methyl-4,4-diphenylpyrrolidine (17)		recovered 49	
XVI	148 mg	0.62 mmol	26 %	72 %
XVII	422 mg	1.78 mmol	74 %	16 %
XVIII	-	-	0 %	100 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.04 (dd, *J* = 9.1, 12.7 Hz, 2 H), 2.21 (br. s, 1 H), 2.74 (ddd, *J* = 12.7, 6.7, 0.8 Hz, 1 H), 3.32-3.43 (m, 1 H), 3.47 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 7.20-7.33 (m, 8 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 22.3 (CH₃), 47.1 (CH₂), 53.1 (CH), 57.3 (C), 57.9 (CH₂), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 147.1 (C), 147.8 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3024, 2958, 2868, 1676, 1597, 1493, 1445, 1373, 1098, 1032, 906, 870, 772, 754, 696 cm⁻¹. **MS** (EI): *m/z* (%) = 237 (100) [M]⁺, 165 (80) [M-C₄H₁₀N]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₇H₁₉N) 237.1517; found 237.1517.

9.4.1.3 ^{29}Si NMR studies:

In a nitrogen-filled glovebox, a Young NMR tube was filled with a solution of catalyst (**XVI-XVIII**, 0.25 mmol, 0.40 eq) in 0.5 mL C_6D_6 . ^1H and ^{29}Si NMR of this probe were measured. Then ferrocene (30 mg, internal standard, 0.2 eq), *p*-toluidine (**1**, 118 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) and 1-phenylpropyne (**2**, 116 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) were added. After shaking the reaction mixture another ^1H NMR was measured. The concentration of the catalyst was determined. The reaction mixture was heated to 90 °C for 45 min - 3 h. After cooling to 25 °C again ^1H and ^{29}Si NMR were measured. The conversion of the reaction was determined by ^1H NMR. The following NMR signals were monitored: ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 6.11 (**XVIII**, t, J = 3.1 Hz, 2 H), 5.99 (**XVI**, t, J = 2.2 Hz, 2 H), 5.83 (**XVII**, t, J = 2.2 Hz, 2 H), 3.96-4.04 (ferrocene, 10 H), 1.64-1.68 (**2**, s, 3 H) ppm. Due to there was no internal standard used for the ^{29}Si NMR also ^{29}Si NMRs of a) the mixture of reaction mixture after hydroamination with catalyst **XVI** at 90 °C and a solution of precatalyst **XVI** in C_6D_6 and b) the mixture of reaction mixture after hydroamination with catalyst **XVI** at 90 °C and reaction mixture after hydroamination with catalyst **XVII** at 90 °C were measured. Peaks at δ = 5.99 (**XVI**, precatalyst) and 5.93 (**XVI**, after hydroamination) ppm and peaks at δ = 17.39 (**XVI**, after hydroamination) and 17.39 ppm (**XVII**, after hydroamination) were identical.

catalyst	reaction time at 90 °C	catalyst concentration	conversion
XVI	2 h	23 mol-%	70 %
XVII	45 min	22 mol-%	65 %
XVIII	3 h	23 mol-%	27 %

catalyst	^{29}Si NMR precatalyst [δ /ppm]	^{29}Si NMR after hydroamination [δ /ppm]
XVI	5.99	17.39, 5.93
XVII	8.06	17.39
XVIII	10.58	20.82

9.4.1.4 Kinetic Studies:

In a nitrogen-filled glovebox, a stock solution was prepared by dissolution of *p*-toluidine (**1**, 3.98 g, 37.3 mmol, 18.6 eq), 1-phenylpropyne (**2**, 465 mg, 4.0 mmol, 2.0 eq) and ferrocene (100 mg, internal standard, 0.2 eq) in toluene in a volumetric flask (20 mL). The solution was stored at 0 °C between uses. An oven dried Schlenk tube (Duran glassware, 80 mL, Ø 26 mm) equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was charged with the catalyst (0.12 mmol, 0.05 eq) and the stock-solution (10 mL). Then, the Schlenk tube was sealed and transferred into a pre-equilibrated heating unit at 105 °C (± 0.2 °C). Every 60 min, the relative concentration of the 1-phenylpropyne was determined by ¹H NMR spectroscopy. For this purpose, a sample (0.05 mL) of the reaction solution was transferred into an NMR tube and diluted with C₆D₆ using standard Schlenk line techniques. The following NMR signals were monitored: ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 3.96-4.04 (ferrocene, 10 H), 1.64-1.68 (**2**, s, 3 H) ppm.

[Ti]-Me

	<i>p</i> -toluidine		1-phenyl-propyne			
t/min	Integral	Integral/2	Integral	Integral/3	c/c ₀	-ln(c/c ₀)
0	153.15	76.58	26.72	8.91	1.00	0.00
60	140.53	70.27	16.82	5.61	0.63	0.46
120	143.48	71.74	14.57	4.86	0.55	0.61
180	138.13	69.07	12.08	4.03	0.45	0.79
250	137.23	68.62	9.92	3.31	0.37	0.99
300	134.45	67.23	8.24	2.75	0.31	1.18
375	135.07	67.54	7.55	2.52	0.28	1.26
420	133.00	66.50	6.75	2.25	0.25	1.38
495	138.17	69.09	5.38	1.79	0.20	1.60
565	138.33	69.17	4.50	1.50	0.17	1.78
630	131.31	65.66	3.39	1.13	0.13	2.06
1420	129.93	64.97	0.36	0.12	0.01	4.31

- 9. Experimental Section -

[Ti]-NMe₂

	p-toluidine		1-phenyl-propyne			
t/min	Integral	Integral/2	Integral	Integral/3	c/c ₀	-ln(c/c ₀)
7	146.37	73.19	28.91	9.64	1.00	0.000
66	143.33	71.67	23.26	7.75	0.80	0.217
158	145.33	72.67	19.86	6.62	0.69	0.375
226	140.35	70.18	16.33	5.44	0.56	0.571
298	146.47	73.24	14.35	4.78	0.50	0.700
409	138.53	69.27	11.77	3.92	0.41	0.899
503	137.07	68.54	9.61	3.20	0.33	1.101
575	131.44	65.72	8.53	2.84	0.30	1.221
660	140.29	70.15	7.73	2.58	0.27	1.319
750	133.71	66.86	6.77	2.26	0.23	1.452
1479	135.30	67.65	4.94	1.65	0.17	1.767

[Ti]-Cl

	p-toluidine		1-phenyl-propyne			
t/min	Integral	Integral/2	Integral	Integral/3	c/c ₀	-ln(c/c ₀)
7	149.18	74.59	28.58	9.53	1.00	0.000
66	147.35	73.68	27.85	9.28	0.97	0.026
158	147.54	73.77	26.89	8.96	0.94	0.061
226	147.16	73.58	25.75	8.58	0.90	0.104
298	148.22	74.11	24.67	8.22	0.86	0.147
409	151.27	75.64	23.99	8.00	0.84	0.175
503	153.64	76.82	23.53	7.84	0.82	0.194
575	151.80	75.90	22.27	7.42	0.78	0.249
660	154.62	77.31	22.51	7.50	0.79	0.239
750	155.76	77.88	21.51	7.17	0.75	0.284
1479	237.17	118.59	20.57	6.86	0.72	0.329

9.4.2 Hydroamination with Ammonia

General procedure D (hydroamination with ammonia under pressure): A Schlenk tube (glas thickness: min. 2.4 mm) was equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar. After changing the atmosphere from argon to ammonia, the Schlenk tube was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 0.5 mL ammonia were condensed. Reaction mixture of alkyne (2.40 mmol), Ferrocen (30 mg, internal standard) and catalyst (0.12 mmol, 5 mol-%) in toluene (1.0 mL) was added quickly, Schlenk tube was closed and slowly heated to $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ within 4 hours. After 6 h at $105\text{ }^{\circ}\text{C}$, reaction mixture was cooled to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Schlenk tube was opened carefully (pressure!). NMR samples were taken after addition of reaction mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and after hydroamination reaction at $105\text{ }^{\circ}\text{C}$.

General procedure E (exploring reaction of precatalysts with ammonia): A Schlenk tube (glas thickness: min. 2.4 mm) was equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar. After changing the atmosphere from argon to ammonia, the Schlenk tube was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 0.5 mL ammonia were condensed. Reaction mixture of Ferrocen (30 mg, internal standard) and catalyst (0.12 mmol, 5 mol-%) in toluene (1.0 mL) was added quickly, Schlenk tube was closed and slowly warmed to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. NMR samples were taken after addition of reaction mixture at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

General procedure F (hydroamination with ammonia at 1.1 bar): A Schlenk tube (glas thickness: min. 2.4 mm) was equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar. After changing the atmosphere from argon to ammonia (1.1 bar), reaction mixture of alkyne (2.40 mmol), Ferrocen (30 mg, internal standard) and catalyst (0.12 mmol, 5 mol-%) in toluene (1.0 mL) was added quickly. After 24 h at $105\text{ }^{\circ}\text{C}$, reaction mixture was cooled to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol) was added. After another 24 h at $105\text{ }^{\circ}\text{C}$, reaction mixture was cooled to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. NMR samples were taken after addition of the reaction mixture at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, after hydroamination with ammonia and after hydroamination with *p*-toluidine.

General procedure G (hydroamination with ammonium salts/*p*-toluidine hydrochloride): A Schlenk tube equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar was charged with alkyne (2.40 mmol), catalyst (0.12 mmol, 5 mol-%), toluene (1.0 mL) and ammonium salt or *p*-toluidine hydrochloride (2.64 mmol). The resulting mixture was heated to 105 °C for 24 h. After cooling to 25 °C, NMR sample was taken.

9.4.3 Hydroamination with Amine Hydrochlorides

General procedure H: A Schlenk tube equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar was charged with alkyne (2.40 mmol), Ti(NMe₂)₄ (**IX**, 135 mg, 0.60 mmol, 25 mol-%), toluene (1.0 mL) and amine hydrochloride (2.64 mmol). The resulting mixture was heated to 105 °C for 24 h. Then, the mixture was cooled to room temperature, and a mixture of NaBH₃CN (302 mg, 4.80 mmol) and ZnCl₂ (326 mg, 2.40 mmol) in methanol (10 mL) was added. After this mixture had been stirred at 25 °C for 20 h, CH₂Cl₂ (50 mL) and saturated aqueous Na₂CO₃ solution (20 mL) were added. The resulting mixture was filtered and the solid residue was washed with CH₂Cl₂ (50 mL). After extraction, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (6 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Mg₂SO₄. After concentration under vacuum, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂).

(1,2-Diphenylethyl)-*p*-tolyl-amine (34): General procedure H was used to synthesize **34** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *p*-toluidine hydrochloride (**43**, 379 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 40:1, R_f = 0.3), **34** (528 mg, 1.85 mmol, 77 %) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 73 mg, 0.41 mmol, 17 %) could be reisolated (R_f = 0.7).

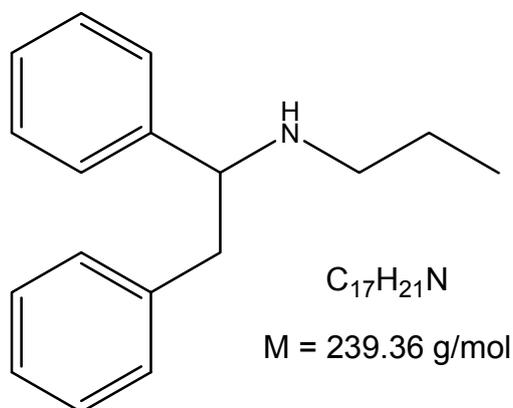
(1,2-Diphenylethyl)-*o*-tolyl-amine (35): General procedure H was used to synthesize **35** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *o*-toluidine hydrochloride (**60**, 379 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.4$), **35** (275 mg, 0.96 mmol, 40 %) was obtained as a colorless solid. Not converted diphenylacetylene (**4**, 232 mg, 1.30 mmol, 54 %) could be reisolated ($R_f = 0.8$).

(1,2-Diphenylethyl)-cyclopentyl-amine (37): General procedure H was used to synthesize **37** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and cyclopentyl amine hydrochloride (**62**, 321 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.2$), **37** (317 mg, 1.20 mmol, 50 %) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**1**, 177 mg, 1.01 mmol, 42 %) could be reisolated ($R_f = 0.8$).

(1-Methyl-2-phenyl-ethyl)-*p*-tolyl-amine (39a): General procedure H was used to synthesize **39a** from 1-phenyl-propyne (**2**, 279 mg, 2.40 mmol) and *p*-toluidine hydrochloride (**43**, 379 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.4$), **39a** (431 mg, 1.92 mmol, 80 %) was obtained as a yellow oil.

Octyl-*p*-tolyl-amine (44a) and (Oct-2-yl)-*p*-tolyl-amine (44b): General procedure H was used to synthesize the amines **44a** and **44b** from 1-octyne (**40**, 264 mg, 2.40 mmol) and *p*-toluidine hydrochloride (**43**, 379 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.3$), a mixture of **44a** and **44b** (111 mg, 0.51 mmol, 21 %) was obtained as an orange oil. The ratio **44a/44b** was determined by GC to be 6:94.

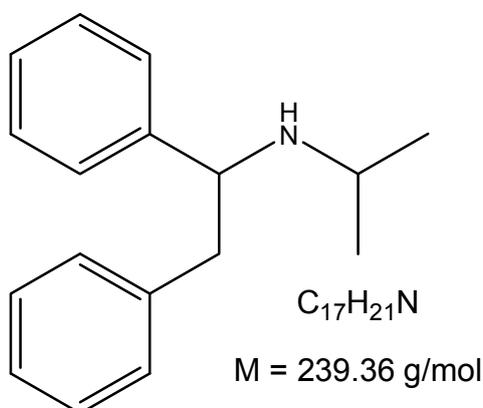
(1,2-Diphenylethyl)-*n*-propyl-amine (76):



General procedure H was used to synthesize amine **76** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-propyl amine hydrochloride (**66**, 252 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **76** (53 mg, 0.22 mmol, 9 %) was isolated as a light yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 385 mg, 2.16 mmol, 90 %) could be reisolated (R_f = 0.9).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.38 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.29-2.41 (m, 2 H), 2.86-2.97 (m, 2 H), 3.84 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.16-7.32 (m, 8 H) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 11.6 (CH₃), 23.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 49.6 (CH₂), 64.8 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 138.9 (C), 143.8 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3026, 2958, 2930, 2873, 2406, 1667, 1494, 1454, 1382, 1140, 756, 698 cm⁻¹. **MS** (GCMS, EI): *m/z* (%): 239 (1) [M]⁺, 149 (11) [M(¹³C)-C₇H₇]⁺, 148 (100) [M-C₇H₇]⁺, 106 (17) [C₈H₁₀]⁺.

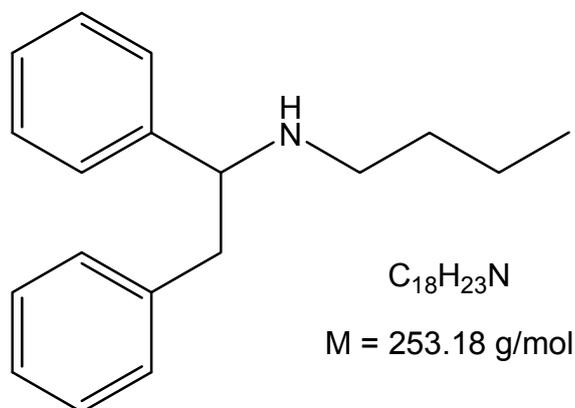
(1,2-Diphenylethyl)-*i*-propyl-amine (77):



General procedure H was used to synthesize **77** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *i*-propyl amine hydrochloride (**67**, 252 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **77** (29 mg, 0.12 mmol, 5 %) was obtained as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 394 mg, 2.21 mmol, 92 %) could be reisolated (R_f = 0.9).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.93 (br. s, 1 H), 2.56-2.70 (m, 1 H), 2.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.14-7.32 (m, 8 H) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 21.6 (CH₃), 24.0 (CH₃), 45.2 (CH₂), 45.9 (CH), 61.9 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 131.6 (C), 138.7 (C) ppm. **MS** (GCMS, EI): *m/z* (%): 239 (1) [M]⁺, 149 (11) [M(¹³C)-C₇H₇]⁺, 148 (100) [M-C₇H₇]⁺, 106 (39) [C₈H₁₀]⁺.

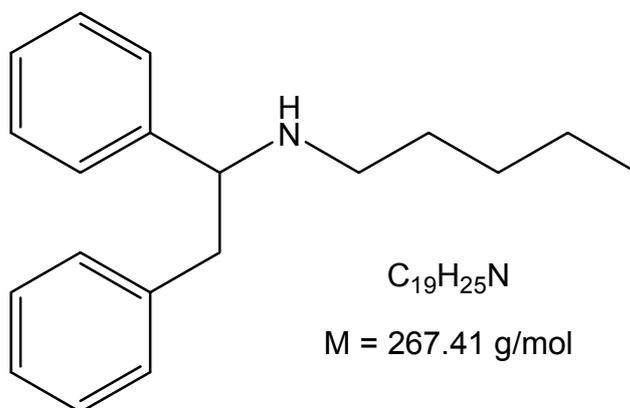
(1,2-Diphenylethyl)-*n*-butyl-amine (79): ^[8]



General procedure H was used to synthesize amine **79** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-butyl amine hydrochloride (**69**, 289 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **79** (61 mg, 0.24 mmol, 10 %) was isolated as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 381 mg, 2.14 mmol, 89 %) could be reisolated (R_f = 0.8).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.19 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.09 (br. s, 1 H), 1.36 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 2.91-2.95 (m, 2 H), 3.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.15-7.33 (m, 8 H) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 13.9 (CH₃), 20.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 45.1 (CH₂), 47.4 (CH₂), 64.9 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 138.9 (C), 143.7 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2959, 2930, 2873, 2413, 1669, 1469, 1456, 1122, 911, 759, 734, 700 cm⁻¹. **MS** (GCMS, EI): *m/z* (%): 253 (1) [M]⁺, 163 (13) [M(¹³C)-C₇H₇]⁺, 162 (100) [M-C₇H₇]⁺.

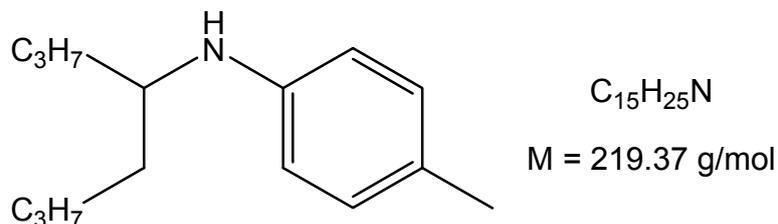
(1,2-Diphenylethyl)-*n*-pentyl-amine (80): [8]



General procedure H was used to synthesize amine **80** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-pentyl amine hydrochloride (**70**, 326 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **80** (109 mg, 0.41 mmol, 17 %) was isolated as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 346 mg, 1.94 mmol, 81 %) could be reisolated (R_f = 0.8).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.07-1.25 (m, 4 H), 1.27-1.44 (m, 2 H), 1.68 (br. s, 1 H), 2.27-2.44 (m, 2 H), 2.81-2.99 (m, 2 H), 3.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.15-7.32 (m, 8 H) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 45.3 (CH₂), 47.7 (CH₂), 64.9 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 139.0 (C), 144.0 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2955, 2926, 2856, 1602, 1494, 1454, 1113, 910, 756, 733, 697, 626 cm⁻¹. **MS** (GCMS, EI): *m/z* (%): 267 (1) [M]⁺, 177 (15) [M(¹³C)-C₇H₇]⁺, 176 (100) [M-C₇H₇]⁺, 106 (15) [C₈H₁₀]⁺.

(1-Propyl-pentyl)-*p*-tolyl-amine (85):



General procedure H was used to synthesize amine **85** from 4-octyne (**83**, 264 mg, 2.40 mmol) and *p*-toluidine hydrochloride (**43**, 379 mg, 2.64 mmol). After chromatography (PE/EtOAc, 20:1, $R_f = 0.3$), **85** (463 mg, 2.11 mmol, 88 %) was obtained as a yellow oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.86-0.94$ (m, 6 H), 1.24-1.58 (m, 11 H), 2.23 (s, 3 H), 3.30 (quin, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, DEPT, $CDCl_3$): $\delta = 14.1$ (CH_3), 14.2 (CH_3), 19.1 (CH_2), 20.3 (CH_3), 22.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 37.3 (CH_2), 53.0 (CH), 113.1 (CH), 125.7 (C), 129.7 (CH), 145.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3402, 2956, 2928, 2860, 1619, 1518, 1463, 1318, 1300, 1255, 1151, 804, 739 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (GCMS, EI): m/z (%) = 219 (22) $[M]^+$, 177 (10) $[M(^{13}C)-C_3H_7]^+$, 176 (86) $[M-C_3H_7]^+$, 163 (13) $[M(^{13}C)-C_4H_8]^+$, 162 (100) $[M-C_4H_8]^+$, 120 (22) $[M-C_7H_{15}]^+$.

General procedure I: A Schlenk tube equipped with a rubber septum and a magnetic stirring bar was charged with diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol), $Ti(NMe_2)_4$ (**IX**, 135 mg, 0.60 mmol, 25 mol%), and toluene (1.0 mL). The resulting mixture was heated to 105 °C, and the amine hydrochloride (2.64 mmol) was added portion wise over 4 h. After addition the resulting reaction mixture was stirred for 20 h at 105°C. Then, the mixture was cooled to room temperature, and a mixture of $NaBH_3CN$ (302 mg, 4.80 mmol) and $ZnCl_2$ (326 mg, 2.40 mmol) in methanol (10 mL) was added. After this mixture had been stirred at 25°C for 20 h, CH_2Cl_2 (50 mL) and saturated aqueous Na_2CO_3 solution (20 mL) were added. The resulting mixture was

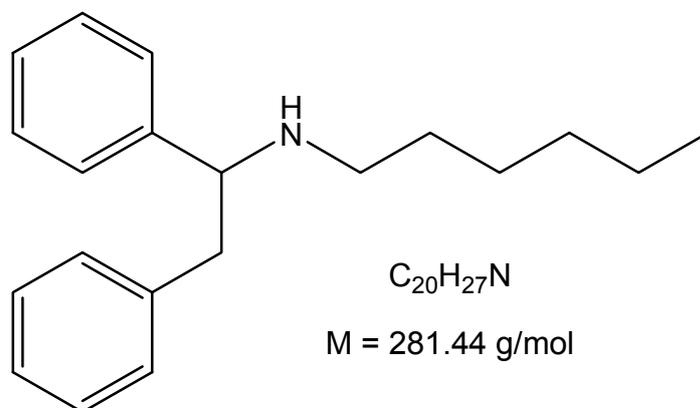
filtered and the solid residue was washed with CH₂Cl₂ (50 mL). After extraction, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (6 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Mg₂SO₄. After concentration under vacuum, the residue was purified by flash chromatography (SiO₂).

(1,2-Diphenylethyl)-*n*-propyl-amine (76): General procedure I was used to synthesize amine **76** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-propylamine hydrochloride (**66**, 252 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **76** (29 mg, 0.12 mmol, 5 %) was isolated as a light yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 402 mg, 2.26 mmol, 94 %) could be reisolated (R_f = 0.9).

(1,2-Diphenylethyl)-*n*-butyl-amine (79): General procedure I was used to synthesize amine **79** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-butylamine hydrochloride (**69**, 289 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **79** (56 mg, 0.22 mmol, 9 %) was isolated as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 385 mg, 2.16 mmol, 90 %) could be reisolated (R_f = 0.8).

(1,2-Diphenylethyl)-*n*-pentyl-amine (80): General procedure I was used to synthesize amine **80** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-pentylamine hydrochloride (**70**, 326 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **80** (103 mg, 0.38 mmol, 16 %) was isolated as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 351 mg, 1.97 mmol, 82 %) could be reisolated (R_f = 0.8).

(1,2-Diphenylethyl)-*n*-hexyl-amine (**81**): ^[8]



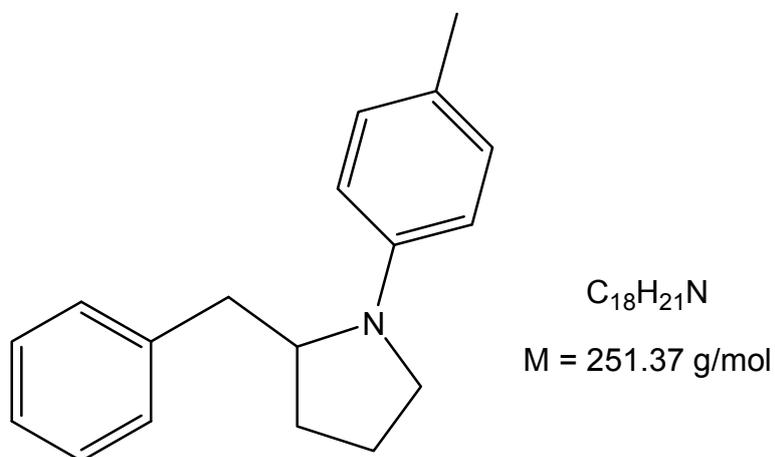
General procedure I was used to synthesize amine **81** from diphenylacetylene (**4**, 428 mg, 2.40 mmol) and *n*-hexyl amine hydrochloride (**71**, 363 mg, 2.64 mmol). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5/1 → EtOAc + 5% 7N NH₃/MeOH, R_f = 0.2), **81** (81 mg, 0.29 mmol, 12 %) was isolated as a yellow oil. Not converted diphenylacetylene (**4**, 364 mg, 2.04 mmol, 85 %) could be reisolated (R_f = 0.8).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.24-1.41 (m, 8 H), 2.31-2.45 (m, 2 H), 2.89-2.97 (m, 2 H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.20-7.27 (m, 4 H), 7.28-7.34 (m, 4 H) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, DEPT, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 45.2 (CH₂), 47.7 (CH₂), 64.9 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 131.6 (C), 138.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2956, 2927, 2856, 2415, 1494, 1454, 907, 757, 729, 699, 648 cm⁻¹. **MS** (GCMS, EI): m/z (%): 281 (1) [M]⁺, 191 (13) [M(¹³C)-C₇H₇]⁺, 190 (100) [M-C₇H₇]⁺, 106 (12) [C₈H₁₀]⁺.

9.4.4 Hydroamination/Cyclopropylimine-Rearrangement/Reduction-Sequence

General procedure J: A Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was charged with the alkyne (2.40 mmol, 1.0 eq), the amine (2.64 mmol, 1.1 eq), $\text{Ind}_2\text{TiMe}_2$ (**IV**, 37 mg, 0.12 mmol, 0.05 eq), and toluene (1.0 mL). The resulting mixture was heated to 105 °C for 24 h. After cooling to 25 °C, NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol, 0.2 eq) was added and the mixture was heated to 145 °C for 8 h. Then, the mixture was cooled to 25 °C and a mixture of NaBH_3CN (302 mg, 4.80 mmol, 2.0 eq) and ZnCl_2 (326 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) in MeOH (10 mL) was added. After this mixture had been stirred at 25 °C for 20 h, CH_2Cl_2 (50 mL) and saturated aqueous Na_2CO_3 solution (20 mL) were added. The resulting mixture was filtered and the solid residue was washed with CH_2Cl_2 (50 mL). After extraction, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (6 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Mg_2SO_4 . After concentration under vacuum, the residue was purified by flash chromatography.

Preparation of 2-Benzyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**103**)

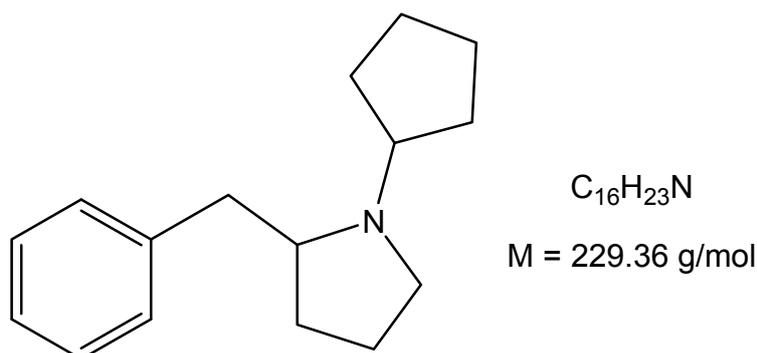


General procedure J was used to synthesize 2-benzyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**103**) from 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**, 341 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.2$), 2-benzyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**103**, 525 mg, 2.09 mmol, 87 %) was

isolated as a yellow liquid. The obtained pure product turned out to be relatively unstable and complete decomposition took place within 1 h.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.72-1.88 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.54 (dd, J = 13.0, 9.6 Hz, 1 H), 3.04 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.10 (q, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.31-3.38 (m, 1 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 6.63 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.15-7.22 (m, 3 H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (CH₃), 22.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 38.5 (CH₂), 48.4 (CH₂), 59.7 (CH), 111.8 (CH), 124.2 (CH), 125.9 (C), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 139.4 (C), 144.8 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3025, 2965, 2922, 2859, 1619, 1518, 1452, 1361, 1165, 978, 798, 738, 698 cm⁻¹.

Preparation of 2-Benzyl-1-cyclopentyl-pyrrolidine (104)



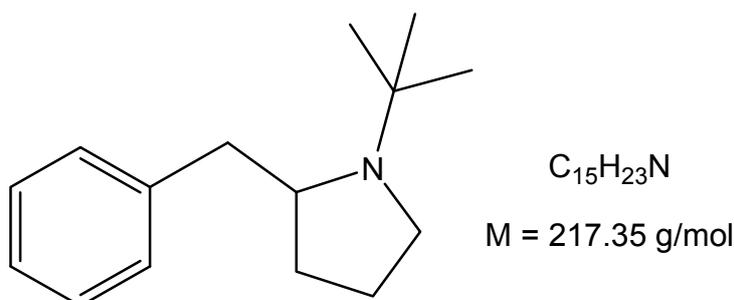
General procedure J was used to synthesize 2-benzyl-1-cyclopentyl-pyrrolidine (**104**) from 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**, 341 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc, R_f (EtOAc) = 0.6), 2-benzyl-1-cyclopentylpyrrolidine (**104**, 473 mg, 2.06 mmol, 86 %) was isolated as a brown liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48-1.64 (m, 6 H), 1.64-1.76 (m, 4 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.44 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 1 H), 2.53-2.61 (m, 1 H), 2.93-3.01 (m, 1 H), 3.02-3.12 (m, 3 H), 7.15-7.21 (m, 3 H), 7.24-7.30 (m, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.7 (CH₂), 23.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 40.7 (CH₂), 51.3 (CH₂), 64.1 (CH), 64.6 (CH), 125.9 (CH), 128.3

- 9. Experimental Section -

(CH), 129.2 (CH), 140.4 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3027, 2954, 2869, 2789, 1605, 1496, 1454, 1344, 1215, 1134, 742, 700 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 230 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 138 (45) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N} + \text{H}$) 230.1909; found 230.1911.

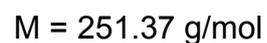
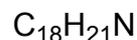
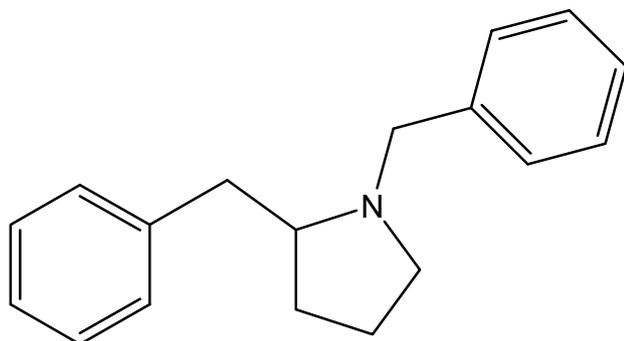
Preparation of 2-Benzyl-1-*t*-butyl-pyrrolidine (105)



General procedure J was used to synthesize 2-benzyl-1-*t*-butyl-pyrrolidine (**105**) from 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**, 341 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butylamine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc + 3 % 7 M NH_3 in MeOH, R_f (EtOAc/ NH_3) = 0.6), 2-benzyl-1-*t*-butyl-pyrrolidine (**105**, 366 mg, 1.68 mmol, 70 %) was isolated as an orange liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (s, 9 H), 1.37-1.46 (m, 1 H), 1.63 (dd, J = 12.3, 6.0 Hz, 1 H), 1.68-1.77 (m, 1 H), 1.78-1.91 (m, 1 H), 2.52 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 2.86 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.20 (dt, J = 10.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 3 H), 7.24-7.30 (m, 2 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ = 24.3 (CH_2), 26.8 (CH_3), 29.8 (CH_2), 45.7 (CH_2), 48.6 (CH_2), 54.4 (C), 59.6 (CH), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 140.8 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3025, 2995, 2906, 2868, 2820, 1603, 1452, 1364, 1228, 1124, 1016, 739, 698 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 218 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 126 (35) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N} + \text{H}$) 218.1909; found 218.1908.

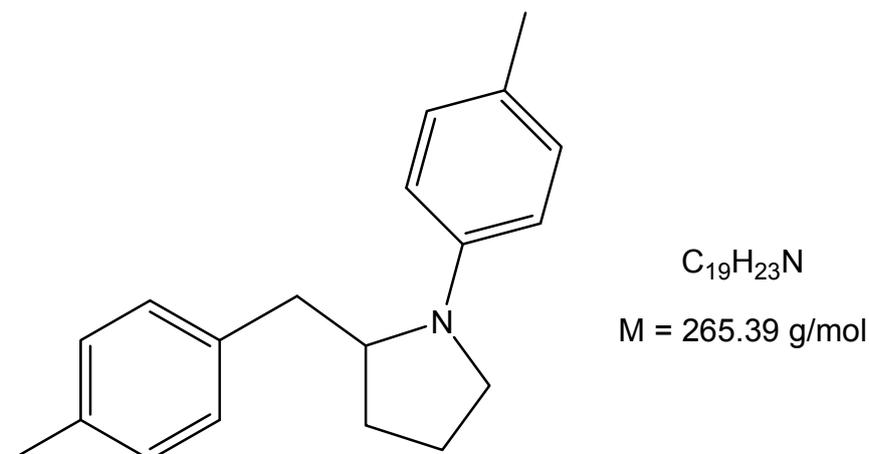
Preparation of 1,2-Dibenzyl-pyrrolidine (106)



General procedure J was used to synthesize 1,2-dibenzyl-pyrrolidine (**106**) from 1-(2-cyclopropylethynyl)-benzene (**95**, 341 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). In contrast to general procedure J the amine **5** was added slowly to the reaction mixture over a period of 4 h. Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc, R_f (EtOAc) = 0.6), 1,2-dibenzyl-pyrrolidine (**106**, 379 mg, 1.51 mmol, 63 %) was isolated as an orange liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.65 (m, 2 H), 1.65-1.79 (m, 2 H), 2.20 (q, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.56 (dd, J = 12.7, 9.4 Hz), 2.64-2.75 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.07 (dd, J = 13.2, 4.0 Hz), 3.32 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 7.15-7.39 (m, 10 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ = 21.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 54.2 (CH_2), 58.9 (CH_2), 65.8 (CH), 125.9 (C), 126.9 (C), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2923, 2790, 1604, 1496, 1455, 1359, 1123, 1075, 1030, 917, 736, 698 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 252 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 160 (10) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}+\text{H}$) 22.1752; found 252.1755.

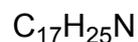
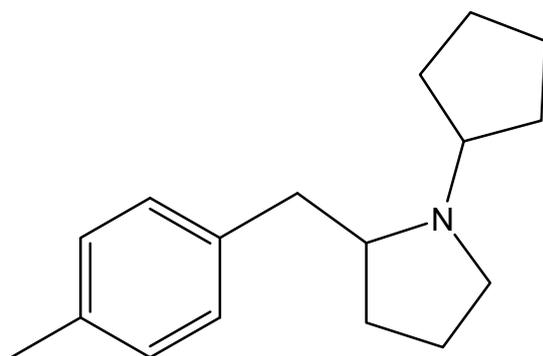
Preparation of 2-(4-Methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (107)



General procedure J was used to synthesize 2-(4-methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**107**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 100:1, $R_f = 0.4$), 2-(4-methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**107**, 605 mg, 2.28 mmol, 95 %) was isolated as an orange oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.79$ - 1.96 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.52 (dd, $J = 13.7, 9.6$ Hz, 1 H), 3.03 (dd, $J = 13.7, 3.0$ Hz, 1 H), 3.12-3.20 (m, 1 H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.12-7.35 (m, 4 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.2$ (CH_3), 21.0 (CH_3), 23.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 38.3 (CH_2), 48.6 (CH_2), 60.0 (CH), 111.9 (CH_2), 124.5 (C), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 135.6 (C), 136.6 (C), 145.0 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3013, 2966, 2920, 2860, 1619, 1518, 1362, 1344, 1329, 1165, 797, 731$ cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 266 (68) $[M+H]^+$, 265 (55) $[M]^+$, 161 (11) $[M-C_8H_8]^+$, 160 (100) $[M-C_8H_9]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($C_{19}H_{23}N+H$) 266.1909; found 266.1912.

Preparation of 1-Cyclopentyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**108**)

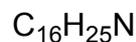
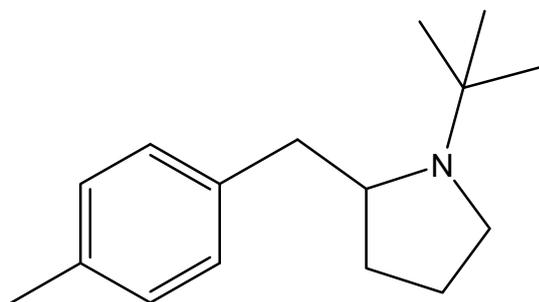


$$M = 243.39 \text{ g/mol}$$

General procedure J was used to synthesize 1-cyclopentyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**108**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc + 3 % 7 M NH₃ in MeOH, R_f (EtOAc/NH₃) = 0.6), 1-cyclopentyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**108**, 492 mg, 2.02 mmol, 84 %) was isolated as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.48-1.86 (m, 11 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.37 (dd, *J* = 13.1, 10.6 Hz, 1 H), 2.50-2.58 (m, 1 H), 2.87-2.95 (m, 1 H), 2.97-3.10 (m, 3 H), 7.05-7.10 (m, 4 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (CH₃), 22.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 24.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 40.6 (CH₂), 51.4 (CH²), 64.1 (CH), 64.5 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 135.3 (CH), 137.5 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2866, 2787, 2731, 1892, 1514, 1447, 1342, 1212, 1131, 910, 793 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 244 (38) [M+H]⁺, 138 (100) [M-C₈H₁₀]⁺. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₇H₂₅N + H) 244.2065; found 244.2068.

Preparation of 1-*t*-Butyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (109)

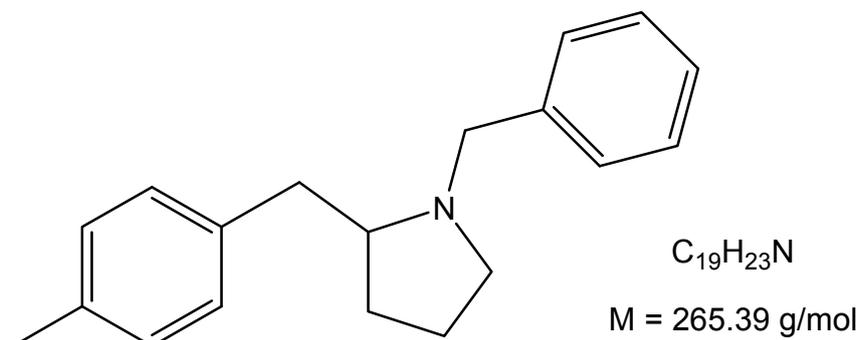


$$M = 231.38 \text{ g/mol}$$

General procedure J was used to synthesize 1-*t*-butyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**109**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butylamine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc + 3 % 7 M NH₃ in MeOH, R_f (EtOAc/NH₃) = 0.6), 1-*t*-butyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**109**, 428 mg, 1.85 mmol, 77 %) was isolated as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 9 H), 1.34-1.46 (m, 1 H), 1.58-1.66 (m, 1 H), 1.66-1.76 (m, 1 H), 1.76-1.90 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.46 (dd, *J* = 13.4, 10.9 Hz, 1 H), 2.65 (dq, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1 H), 2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dt, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.05-7.11 (m, 4 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz): δ = 21.0 (CH₃), 24.3 (CH₂), 29.8 (CH₂), 45.5 (CH₂), 48.6 (CH₂), 54.1 (C), 59.5 (CH), 128.1 (CH), 129.1 (CH), 135.3 (C), 137.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2906, 2868, 2820, 1515, 1364, 1255, 1229, 1123, 1017, 794 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 232 (45) [M+H]⁺, 231 (10) [M]⁺, 126 (100) [M-C₈H₉]⁺, 89 (18) [C₇H₅]⁺, 70 (19) [C₅H₁₀]⁺. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₆H₂₅N+H) 232.2065; found 232.2061.

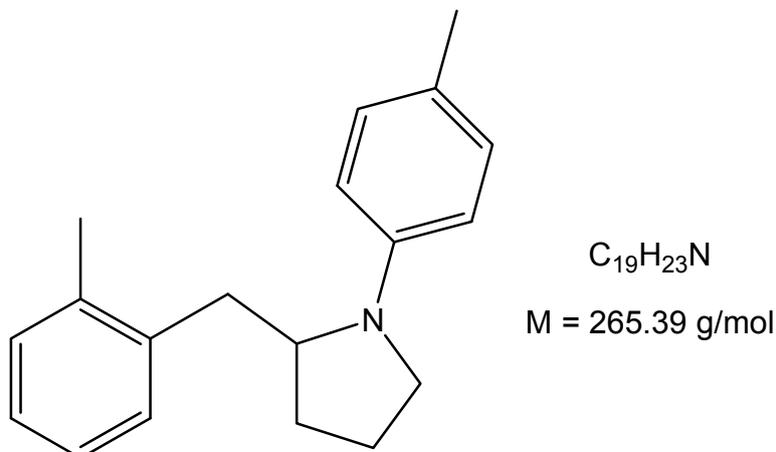
Preparation of 1-Benzyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (110)



General procedure J was used to synthesize 1-benzyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**110**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-4-methylbenzene (**96**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). In contrast to general procedure J the amine **5** was added slowly to the reaction mixture over a period of 4 h. After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc, $R_f = 0.2$), 1-benzyl-2-(4-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**110**, 478 mg, 1.80 mmol, 75 %) was isolated as a dark orange oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.51$ - 1.79 (m, 4 H), 2.18 (q, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.52 (dd, $J = 13.1, 9.3$ Hz, 1 H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1 H), 3.29 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 4.12 (t, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 7.06-7.12 (m, 4 H), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.29-7.38 (m, 4 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.0$ (CH_3), 21.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 40.4 (CH_2), 54.3 (CH_2), 58.9 (CH_2), 65.8 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 135.3 (C), 136.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3025, 2920, 2871, 2787, 1514, 1494, 1453, 1357, 1121, 799, 734, 697$ cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 265 (2) $[M]^+$, 175 (12) $[M-C_7H_6]^+$, 133 (61) $[M-C_{10}H_{12}]^+$, 132 (100) $[C_{10}H_{12}]^+$, 105 (19) $[C_8H_9]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($C_{19}H_{23}N$) 265.1831; found 265.1835.

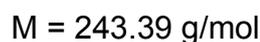
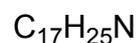
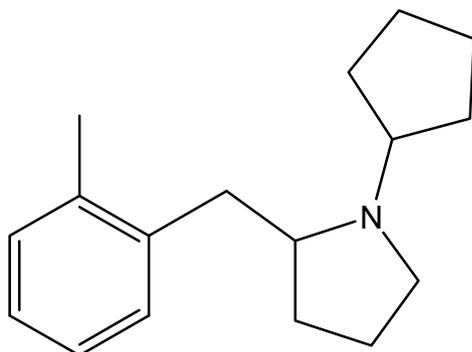
Preparation of 2-(2-Methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (111)



General procedure J was used to synthesize 2-(2-methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**111**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 100:1, $R_f = 0.4$), 2-(2-methyl-benzyl)-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**111**, 591 mg, 2.23 mmol, 93 %) was isolated as an orange oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.76$ - 1.87 (m, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.56 (dd, $J = 14.2, 9.9$ Hz, 1 H), 3.08 (dd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 1 H), 3.17 (q, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 3.45 (dt, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1 H), 4.02 - 4.09 (m, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.10 - 7.23 (m, 4 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.1$ (CH_3), 20.2 (CH_3), 23.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 35.3 (CH_2), 48.5 (CH_2), 58.8 (CH), 111.8 (CH_2), 124.5 (C), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 129.8 (CH), 136.5 (C), 138.0 (C), 145.1 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3013, 2965, 1619, 1518, 1459, 1360, 1344, 1152, 975, 909, 798, 739$ cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 265 (5) $[M]^+$, 161 (18) $[M-C_8H_8]^+$, 160 (100) $[M-C_8H_9]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($C_{19}H_{23}N$) 265.1830; found 265.1829.

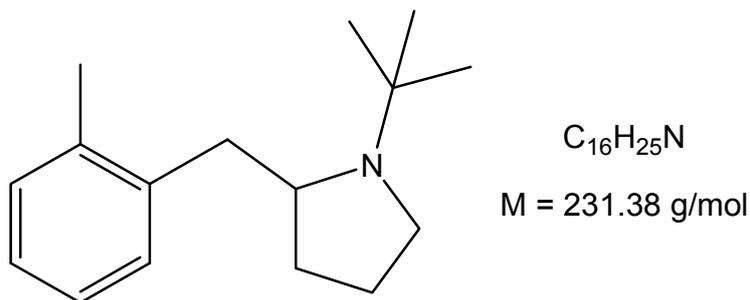
Preparation of 1-Cyclopentyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**112**)



General procedure J was used to synthesize 1-cyclopentyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**112**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc + 3 % 7 M NH₃ in MeOH, R_f(EtOAc/NH₃) = 0.6), 1-cyclopentyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**112**, 472 mg, 1.94 mmol, 81 %) was isolated as a dark orange oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50-1.62 (m, 5 H), 1.63-1.75 (m, 4 H), 1.76-1.86 (m, 2 H), 1.91-1.99 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.48 (dd, *J* = 13.3, 10.8 Hz, 1 H), 2.58 (q, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 2.95-3.08 (m, 3 H), 3.13 (qui, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.02-7.21 (m, 4 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (CH₃), 22.8 (CH₂), 24.0 (CH₂), 24.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 50.8 (CH₂), 52.6 (CH), 63.6 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 129.8 (CH), 130.1 (CH), 136.2 (C), 138.6 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3018, 2953, 2869, 2795, 1689, 1605, 1493, 1453, 1344, 1214, 1119, 911, 742 cm⁻¹. **MS** (CI, 25 °C): *m/z* (%) = 244 (37) [M+H]⁺, 242 (9) [M-H]⁺, 139 (8) [M-C₈H₈]⁺, 138 (100) [M-C₈H₉]⁺, 70 (7) [C₅H₁₀]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₇H₂₅N) 243.1987; found 243.1985.

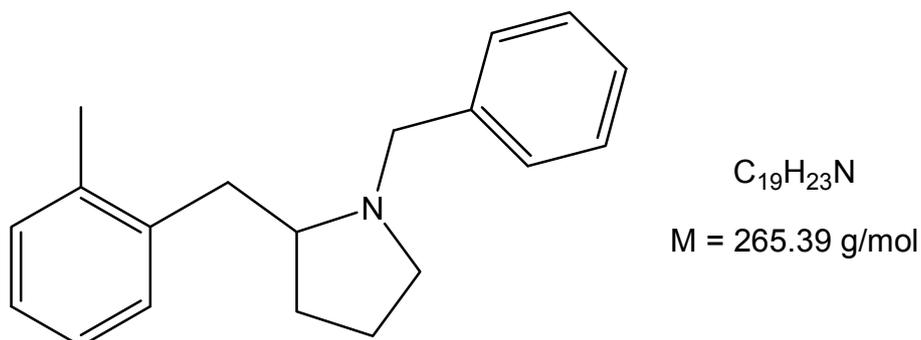
Preparation of 1-*t*-Butyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**113**)



General procedure J was used to synthesize 1-*t*-butyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**113**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butylamine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). In contrast to general procedure J, 100 mol% of NH_4Cl (128 mg, 2.40 mmol) was used. After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 \rightarrow EtOAc + 3 % 7 M NH_3 in MeOH, R_f (EtOAc/ NH_3) = 0.6), 1-*t*-butyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**113**, 122 mg, 0.53 mmol, 22 %) was isolated as a yellow oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (s, 9 H), 1.36-1.46 (m, 1 H), 1.57 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz), 1.70-1.80 (m, 1 H), 1.82-1.94 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.59-2.72 (m, 2 H), 2.76 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1 H), 3.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 9.5, 3.9 Hz, 1 H), 7.06-7.27 (m, 4 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.2 (CH_3), 24.5 (CH_2), 26.9 (CH_3), 29.7 (CH_2), 42.0 (CH_2), 48.6 (CH_2), 54.1 (C), 58.0 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 129.7 (CH), 130.2 (CH), 136.4 (C), 136.2 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3014, 2965, 2907, 2868, 2822, 1491, 1458, 1363, 1228, 1120, 1015, 739 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 232 (40) $[M+H]^+$, 126 (100) $[M-C_8H_9]^+$, 70 (14) $[C_5H_{10}]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($C_{16}H_{25}N+H$) 232.2065; found 232.2067.

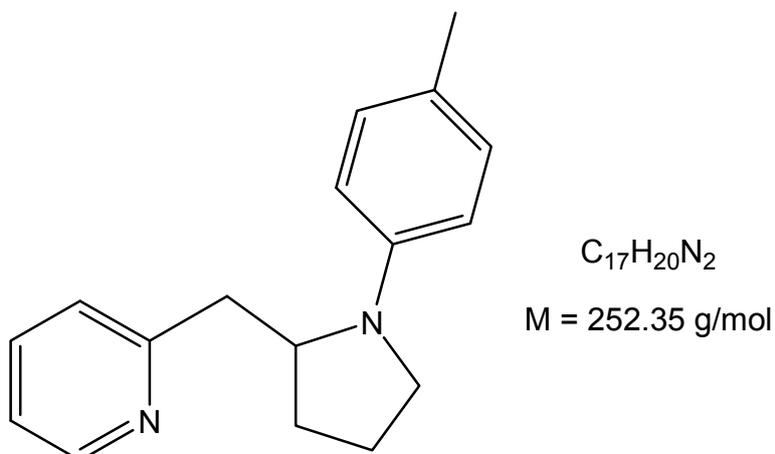
Preparation of 1-Benzyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (114)



General procedure J was used to synthesize 1-benzyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**114**) from 1-(2-Cyclopropylethynyl)-2-methylbenzene (**97**, 375 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). In contrast to general procedure J the amine **5** was added slowly to the reaction mixture over a period of 4 h. After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc, R_f (EtOAc) = 0.5), 1-benzyl-2-(2-methyl-benzyl)-pyrrolidine (**114**, 306 mg, 1.15 mmol, 48 %) was isolated as a dark yellow oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58-1.70 (m, 2 H), 1.72-1.84 (m, 2 H), 2.20-2.29 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.55-2.67 (m, 1 H), 2.69-2.81 (m, 1 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 3.14 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1 H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 7.09-7.15 (m, 3 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.7 (CH_3), 21.9 (CH_2), 30.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 54.2 (CH_2), 58.9 (CH_2), 64.6 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (C), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 136.1 (C), 138.1 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3025, 2925, 2870, 2788, 1660, 1493, 1453, 1357, 1124, 1029, 740, 698 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 266 (28) $[M+H]^+$, 161 (11) $[M-C_8H_8]^+$, 160 (100) $[M-C_8H_9]^+$, 91 (32) $[C_7H_7]^+$, 89 (23) $[C_7H_5]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($C_{19}H_{23}N+H$) 266.1909; found 266.1907.

Preparation of 2-(1-*p*-Tolyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (115)



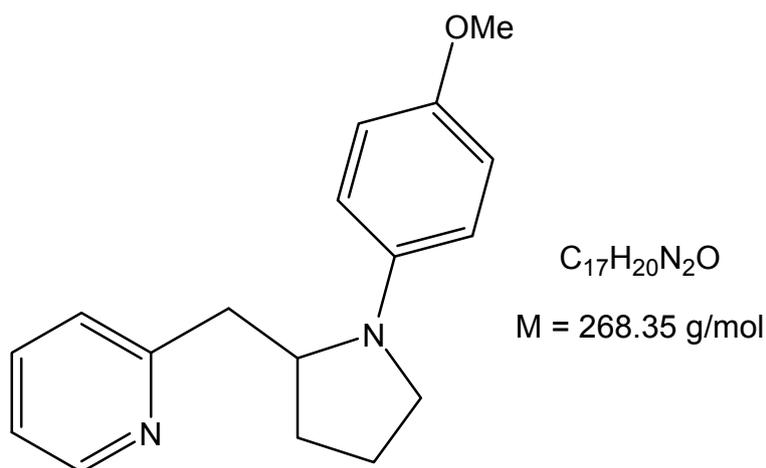
General procedure J was used to synthesize 2-(1-*p*-tolyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**115**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-pyridine (**98**, 343 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). To separate unconsumed *p*-toluidine (**1**) from 2-(1-*p*-tolyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**115**), the crude product was cooled to 0 °C and pyridine (15 mL) and *p*-toluenesulfonyl chloride (915 mg, 4.80 mmol, 2.0 eq) were added. The resulting mixture was stirred for 12 h while warming to room temperature. Then the solution was acidified with 2 N aqueous HCl and washed with EtOAc (3 × 50 mL) to remove *p*-toluenesulfonyl-*p*-tolyl-amide. The aqueous layer was neutralized with 2 N aqueous NaOH and then extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were subsequently dried with MgSO₄. After concentration under vacuum, the product was isolated by flash chromatography (PE/EtOAc, 5:1, R_f = 0.4). 2-(1-*p*-Tolyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**115**) (91 mg, 0.36 mmol, 15 %) was isolated as a red oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.82-2.00 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.74 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1 H), 3.25 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.40-3.47 (m, 1 H), 4.15 (dt, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 7.60 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 40.9 (CH₂), 48.6 (CH₂), 59.0 (CH), 112.0 (CH), 121.3 (CH), 124.0 (CH), 124.7 (C), 129.8 (CH), 136.3 (CH), 144.8 (C), 149.1 (CH), 159.7 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3010$,

- 9. Experimental Section -

2964, 2924, 2862, 1620, 1589, 1521, 1474, 1435, 1364, 1166, 801, 754 cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 252 (1) $[\text{M}]^+$, 161 (11) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 160 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, 118 (6) $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 91 (10) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 43 (8) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$) 252.1626; found 252.1625.

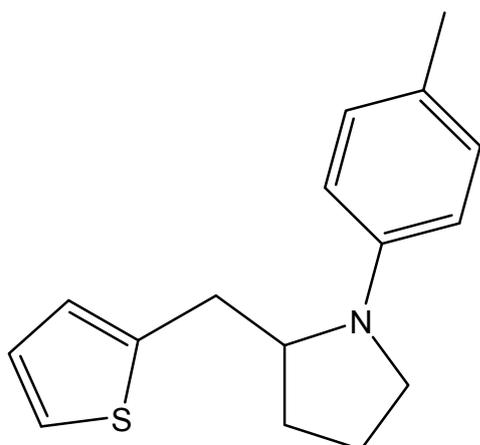
Preparation of 2-(1-*p*-Methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**119**)



General procedure J was used to synthesize 2-(1-*p*-methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**119**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-pyridine (**98**, 343 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-anisidine (**133**, 325 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5:1, $R_f = 0.3$), 2-(1-*p*-methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-pyridine (**119**, 119 mg, 0.43 mmol, 18 %) was isolated as a dark yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.88\text{-}2.02$ (m, 4 H), 2.81 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1 H), 3.16 (dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1 H), 3.25 (dd, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1 H), 3.46-3.53 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.10-4.18 (m, 1 H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.60 (dt, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.1$ (CH_2), 29.8 (CH_2), 40.6 (CH_2), 50.0 (CH_2), 55.9 (CH_3), 60.4 (CH), 113.9 (CH), 115.2 (CH), 121.4 (CH), 124.2 (CH), 126.8 (C), 136.6 (CH), 140.8 (C), 148.9 (CH), 159.3 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3043, 2958, 2830, 1588, 1510, 1471, 1434, 1364, 1238, 1179, 1038, 812, 755 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (EI): m/z (%) = 268 (8) $[\text{M}]^+$, 177 (16) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$, 176 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$, 43 (18), $[\text{C}_2\text{H}_5\text{N}]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$) 268.1576; found 268.1572.

2-Thiophen-2-ylmethyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (120)



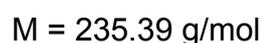
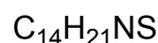
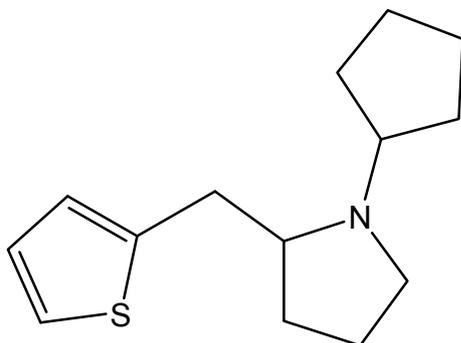
C₁₆H₁₉NS

M = 257.39 g/mol

General Procedure J was used to synthesize 2-thiophen-2-ylmethyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**120**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**, 356 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 20:1, R_f = 0.4), 2-thiophen-2-ylmethyl-1-*p*-tolyl-pyrrolidine (**120**, 445 mg, 1.73 mmol, 72 %) was isolated as a brown oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.88-1.99 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.82 (dd, *J* = 14.8, 9.3 Hz, 1 H), 3.11-3.16 (m, 1 H), 3.19 (dd, *J* = 14.8, 2.6 Hz), 3.41-3.48 (m, 1 H), 3.84-4.00 (m, 1 H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.81-6.87 (m, 1 H), 6.92-6.98 (m, 1 H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (CH₃), 23.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 48.8 (CH₂), 60.0 (CH), 112.0 (CH), 123.8 (CH), 124.8 (C), 125.4 (CH), 126.8 (CH), 129.9 (CH), 141.6 (C), 144.9 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3009, 2965, 2917, 2871, 1619, 1518, 1361, 1342, 1326, 1173, 798, 691 cm⁻¹. **MS** (EI): *m/z* (%) = 257 (5) [M]⁺, 160 (100) [C₁₂H₁₆]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₆H₁₉NS) 257.1238; found 257.1237.

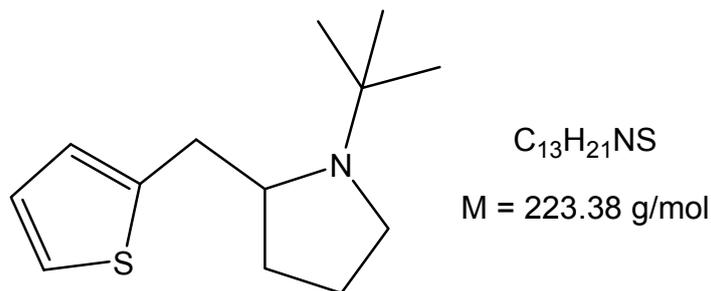
2-Thiophen-2-ylmethyl-1-cyclopentyl-pyrrolidine (121)



General Procedure J was used to synthesize 2-thiophen-2-ylmethyl-1-cyclopentyl-pyrrolidine (**121**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**, 356 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and cyclopentylamine (**32**, 225 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (EtOAc, $R_f = 0.2$), 2-thiophen-2-ylmethyl-1-cyclopentyl-pyrrolidine (**121**, 493 mg, 2.09 mmol, 87 %) was isolated as a brown liquid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42\text{-}1.85$ (m, 11 H), 1.86-1.98 (m, 1 H), 2.51 (dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1 H), 2.72 (dd, $J = 14.4, 10.0$ Hz, 1 H), 2.92-3.07 (m, 3 H), 3.13 (dd, $J = 14.4, 2.9$ Hz, 1 H), 6.77-6.81 (m, 1 H), 6.91 (dd, $J = 5.1, 3.4$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.1$ (CH_2), 23.6 (CH_2), 24.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 30.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 35.8 (CH_2), 51.9 (CH_2), 64.4 (CH), 64.7 (CH), 123.4 (CH), 125.0 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 142.8 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 2951, 2867, 2789, 1438, 1342, 1212, 1132, 1132, 850, 817, 688 \text{ cm}^{-1}$. **MS** (CI): m/z (%) = 236 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 138 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{S}]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NS} + \text{H}$) 236.1473; found 236.1475.

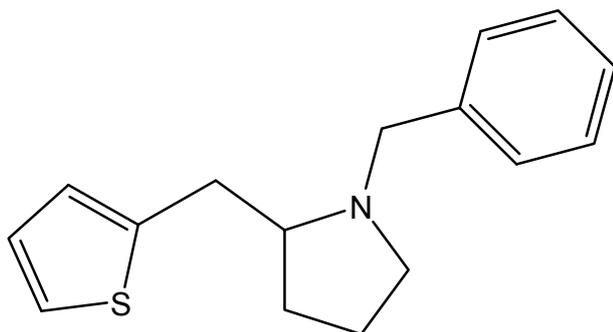
1-*t*-Butyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (122)



General Procedure J was used to synthesize 1-*t*-butyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (**122**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**, 356 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and *t*-butylamine (**24**, 193 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 10:1 → 1:1, R_f (1:1) = 0.6), 1-*t*-butyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (**122**, 381 mg, 1.70 mmol, 71 %) was isolated as an orange liquid.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (s, 9 H), 1.49-1.61 (m, 1 H), 1.66-1.83 (m, 3 H), 2.65 (dt, J = 9.8, 6.1 Hz), 2.81 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 3.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 4.8, 0.9 Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.3 (CH₃), 26.7 (CH), 30.6 (CH₂), 39.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 59.5 (C), 123.4 (C), 124.9 (CH), 126.6 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2869, 1438, 1388, 1364, 1254, 1228, 1180, 1125, 1017, 851, 812, 690 cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 224 (100) [M+H]⁺, 222 (75) [M-H]⁺, 210 (10) [M-CH]⁺, 127 (8) [M-C₅H₄S]⁺, 126 (90) [M-C₅H₅S]⁺, 89 (30) [C₄H₉S]. **HRMS** (CI): calcd. (C₁₃H₂₁NS + H) 224.1473; found 224.1470.

1-Benzyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (123)



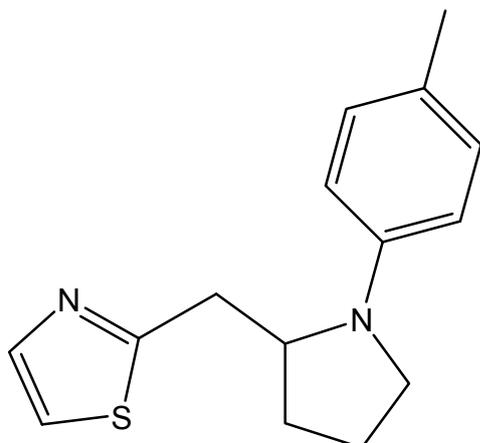
C₁₆H₁₉NS

M = 257.39 g/mol

General Procedure J was used to synthesize 1-benzyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (**123**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiophene (**99**, 356 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) and benzylamine (**5**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). In contrast to general procedure J the amine **5** was added slowly to the reaction mixture over a period of 4 h. After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 10:1 → 1:1, R_f (1:1) = 0.6), 1-benzyl-2-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidine (**123**, 307 mg, 1.37 mmol, 57 %) was isolated as an yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50-1.80 (m, 4 H), 1.82-1.93 (m, 1 H), 2.20 (dt, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 1 H), 2.87 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.95 (dt, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.16 (dd, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1 H), 3.33 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 4.7, 3.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 34.8 (CH₂), 54.4 (CH₂), 59.0 (CH₂), 65.2 (CH), 123.7 (CH), 125.4 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2965, 2914, 2790, 1496, 1455, 1442, 1120, 851, 822, 737, 695 cm⁻¹. **MS** (CI): *m/z* (%) = 258 (43) [M+H]⁺, 256 [M-H]⁺, 161 [M-C₅H₅S]⁺, 160 [M-C₅H₆S]⁺, 91 (12) [C₇H₇]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₆H₁₉NS) 257.1238; found 257.1241.

2-(1-*p*-Tolyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-thiazole (124)

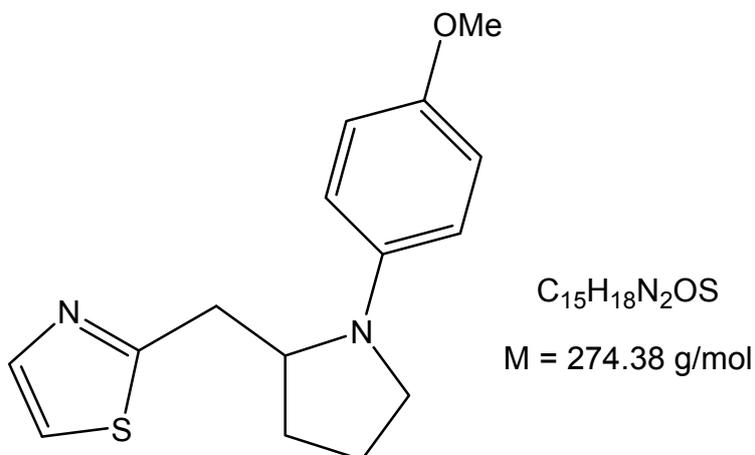


$C_{15}H_{18}N_2S$
M = 258.38 g/mol

General procedure J was used to synthesize 2-(1-*p*-tolyl-pyrrolidine-2-ylmethyl)-thiazole (**124**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiazole (**100**, 358 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq) and *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1 → EtOAc, R_f (EtOAc) = 0.4), 2-(1-*p*-tolyl-pyrrolidine-2-ylmethyl)-thiazole (**124**, 446 mg, 1.73 mmol, 72 %) was isolated as a brown oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.87-2.04 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 3.06 (dd, J = 14.7, 9.1 Hz, 1 H), 3.14-3.22 (m, 1 H), 3.41 (dd, J = 14.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.44-3.52 (m, 1 H), 4.06-4.19 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 3.3 Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.3 (CH_3), 23.1 (CH_2), 30.1 (CH_2), 36.3 (CH_2), 48.8 (CH_2), 58.7 (CH), 112.0 (CH), 118.7 (CH), 125.0 (C), 129.9 (CH), 142.4 (CH), 144.6 (C), 167.7 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3010, 2963, 2920, 2860, 2223, 1618, 1518, 1361, 1343, 1179, 800, 721 cm^{-1} . **MS** (25 °C): m/z (%) = 258 (8) $[M]^+$, 161 (12) $[C_{12}H_{15}]^+$, 160 (100) $[C_{12}H_{16}]^+$, 91 (10) $[C_7H_7]^+$. **HRMS** (EI): calcd. ($C_{15}H_{18}N_2S$) 258.1191; found 258.1188.

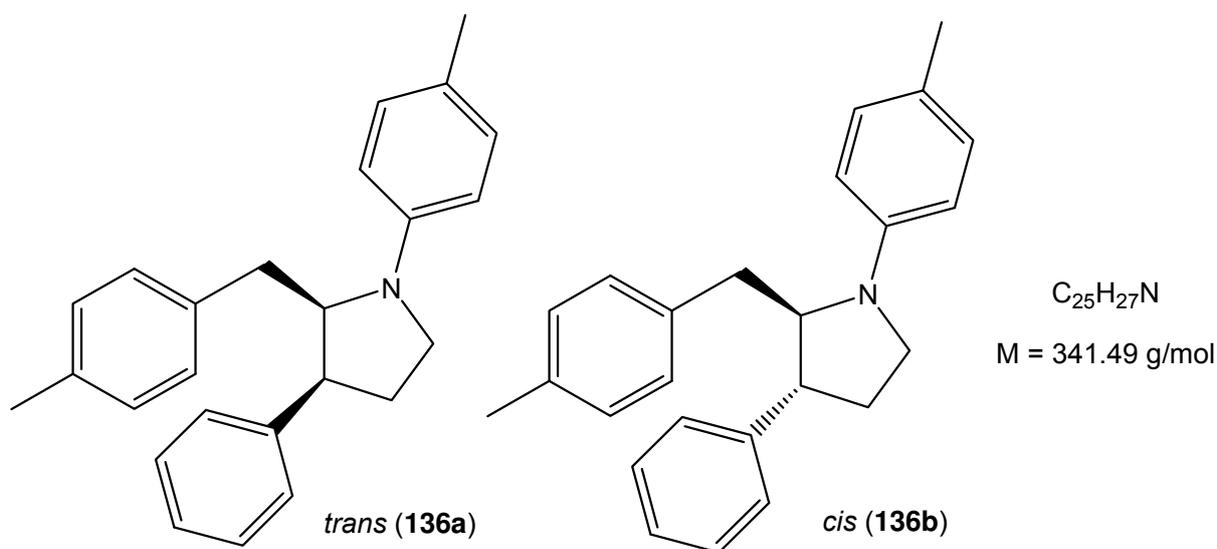
2-(1-*p*-Methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-thiazole (128)



General procedure J was used to synthesize 2-(1-*p*-methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethylmethyl)-thiazole (**128**) from 2-(2-cyclopropylethynyl)-thiazole (**100**, 358 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq) and *p*-anisidine (**133**, 325 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq). After purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 5:1, $R_f = 0.3$), 2-(1-*p*-methoxyphenyl-pyrrolidin-2-ylmethylmethyl)-thiazole (**128**, 230 mg, 0.84 mmol, 35 %) was isolated as a brown oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.84$ -2.03 (m, 4 H), 3.04 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 1 H), 3.11-3.29 (dd, $J = 14.6, 3.0$ Hz, 1 H), 3.46 (dt, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.07-4.25 (m, 1 H), 6.62-6.67 (m, 2 H), 6.86-6.90 (m, 2 H), 7.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.2$ (CH_2), 30.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 49.3 (CH_2), 56.0 (CH_3), 59.1 (CH), 112.9 (CH), 115.3 (CH), 118.7 (CH), 141.7 (C), 142.4 (CH), 151.2 (C), 167.7 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3076, 2949, 2830, 1735, 1618, 1509, 1461, 1363, 1178, 1037, 810, 723$ cm^{-1} . **MS** (CI): m/z (%) = 275 (40) $[M+H]^+$, 274 (60) $[M]^+$, 176 (100) $[M-C_7H_{10}]^+$. **HRMS** (CI): calcd. ($C_{15}H_{18}N_2S+H$) 275.1218; found 275.1220.

2-(4-Methyl-benzyl)-3-phenyl-*p*-tolyl-pyrrolidine (136a/136b)



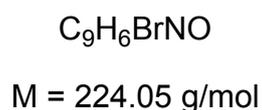
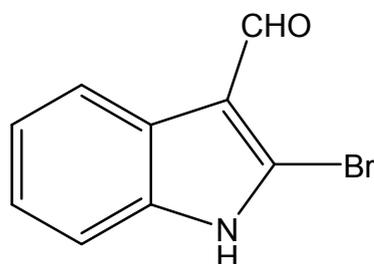
A Schlenk tube equipped with a Teflon stopcock and a magnetic stirring bar was charged with 1-Phenyl-1-(*p*-tolylethynyl)cyclopropane (**134**, 524 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq), *p*-toluidine (**1**, 282 mg, 2.64 mmol, 1.1 eq), Ind_2TiMe_2 (**IV**, 74 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq), and toluene (1.0 mL). The resulting mixture was heated to 160 °C for 48 h. After cooling to 25 °C, NH_4Cl (65 mg, 1.20 mmol, 0.5 eq) was added and the mixture was heated to 145 °C for 8 h. Then, the mixture was cooled to 25 °C and a mixture of $NaBH_3CN$ (302 mg, 4.80 mmol, 2.0 eq) and $ZnCl_2$ (326 mg, 2.40 mmol, 1.0 eq) in MeOH (10 mL) was added. After this mixture had been stirred at 25 °C for 20 h, CH_2Cl_2 (50 mL) and saturated aqueous Na_2CO_3 solution (20 mL) were added. The resulting mixture was filtered and the solid residue was washed with CH_2Cl_2 (50 mL). After extraction, the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (6 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 . After concentration under vacuum, the residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 40:1, $R_f = 0.3$) to give a mixture of the two diastereomers **136a** and **136b** (387 mg, 1.15 mmol, 48 %) as an orange oil. The diastereoselectivity **136a**:**136b** was determined by GC to be 54:46. The relative configuration of the diastereomers was assigned by NOESY. In addition, it was possible to recover unconsumed 1-Phenyl-1-(*p*-tolylethynyl)cyclopropane (**134**, 240 mg, 1.03 mmol, 43 %).

- 9. Experimental Section -

Mixture of two diastereomers: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): **136a** (*trans*): δ = 2.09-2.19 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.55 (dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 13.5, 5.6 Hz, 1 H), 3.29 (q, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.56 (dt, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 11.3, 6.3 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.09-7.14 (m, 3 H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H) ppm. **136b** (*cis*): δ = 1.85-1.94 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.26-2.34 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.76 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1 H), 3.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 4.11 (br. d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.05-7.09 (m, 3 H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.23 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): **136a** (*trans*): δ = 26.7 (CH₂), 35.0 (CH₂), 47.1 (CH₂), 47.4 (CH), 63.1 (CH) ppm. **136b** (*cis*): δ = 31.2 (CH₂), 37.8 (CH₂), 47.7 (CH₂+CH), 65.8 (CH), 111.6 (CH), 112.1 (CH) ppm. **136a/b**: δ = 126.5 (CH), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 134.9 (C), 135.7 (C), 136.3 (C), 139.2 (C) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3025, 2919, 2858, 1619, 1518, 1362, 1188, 1165, 907, 799, 729, 698 cm⁻¹. **MS** (GCMS-Cl): **136a**: *m/z* (%) = 342 (44) [M+H]⁺, 341 (37) [M]⁺, 236 (100) [M-C₈H₉]⁺, 89 (57) [C₇H₅]⁺. **136b**: *m/z* (%) = 342 (46) [M+H]⁺, 341 (41) [M]⁺, 236 (100) [M-C₈H₉]⁺, 89 (82) [C₇H₅]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₂₅H₂₇N) 341.2143; found 341.2146.

9.5 Indole chemistry

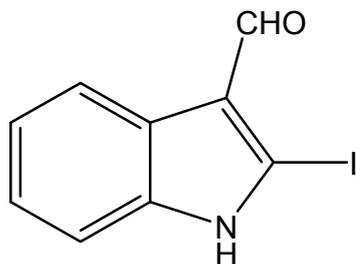
2-Bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde (150a)



To a solution of dimethylformamide (3.6 mL, 46.0 mmol, 3.0 eq) in dichloromethane (12 mL) was added drop wise a solution of phosphorus oxybromide (11.10 g, 36.6 mmol, 2.4 eq) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C. The white thick mixture was refluxed during 15 min, and then oxindole (**159**, 2.05 g, 15.4 mmol, 1.0 eq) was added portion wise. The mixture was stirred at reflux during 1 h. The reaction was quenched by addition of crushed ice to the media. The mixture was stirred for 20 min, and then the two layers were separated. The aqueous layer was neutralized with solid potassium carbonate. The pale yellow precipitate which appeared was washed with cold water and cold dichloromethane then was triturated with acetone. After evaporation of solvent, pure 2-bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**150a**, 3.44 g, 15.4 mmol, 98%) was obtained as a pale yellow solid.

mp. 181 °C (lit. 186 - 230 °C). **¹H NMR** (500 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 13.00 (br. s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 184.3 (CH), 136.4 (C), 124.7 (C), 123.6 (CH), 123.0 (C), 122.5 (CH), 119.7 (CH), 114.2 (C), 111.5 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3086, 2912, 2834, 1639, 1582, 1492, 1417, 1367, 1341, 1219, 1089, 831, 733, 648 cm^{-1} . **MS** (EI): m/z (%) = 225 (77) [M(⁸¹Br)]⁺, 224 (100) [M(⁸¹Br)-H]⁺, 223 (96) [M]⁺, 222 (78) [M-H]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₉H₆NOBr) 222.9633; found 222.9637.

2-Iodo-1H-indole-3-carbaldehyde (150b)



C_9H_6INO
M = 271.05 g/mol

1) *n*-Butyllithium (4.2 mL, 2.5 M solution in hexane) was added dropwise to a solution of indole (**157**, 1.17 g, 10.0 mmol) in dry THF (20 mL) at -78 °C. The resulting suspension was kept at -78 °C for 30 min, CO₂ was then bubbled through the mixture for 10 min, and the clear solution was allowed to stand for 10 min. The solvent was evaporated (0 °C, oil pump vacuum), the crystalline residue was dissolved in 20 mL dry THF and cooled to -78 °C, and *t*-butyllithium (6.2 mL, 1.7 M solution in pentane) was added dropwise. After having held the resulting yellow solution at -78 °C for 1 h, 1,2-diiodoethane (2.82 g, 10.0 mmol) was added. The reaction mixture was kept at -78 °C for 1 h, water (1 mL) was added, and the solution was allowed to reach 25 °C. It was then poured into NH₄Cl (saturated aqueous solution, 50 mL) under stirring, diethylether (50 mL) was added, and the organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated. The solid residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 10:1, R_f = 0.2), yielding 2-iodoindole (**158**). It was found that pure 2-iodoindole (**158**) was unstable and decomposes. Therefore 2-iodoindole (**158**) was used as solution in ethylacetate and was immediately used in further reaction.

2-Iodoindole (**158**): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.50 - 6.60 (m, 1 H), 7.00-7.45 (m, 3 H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.59 (br. s, 1 H) ppm.

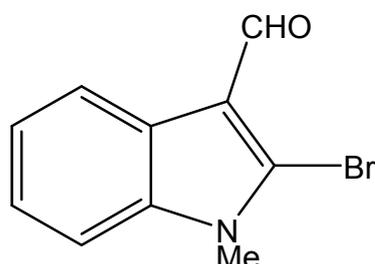
2) To a solution of dimethylformamide (2.4 mL, 30.0 mmol, 3.0 eq) in dichloromethane (10 mL) was added drop wise a solution of phosphorus oxychloride (3.68 g, 24.0 mmol, 2.4 eq) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C. After stirring at 25 °C for 30 min, 1,2-Dichlorethan (15 mL), CaCO₃ (4.2 g, 42.0 mmol, 1.4 eq) and the

- 9. Experimental Section -

solution of 2-iodoindole (**158**) in ethylacetate were added. The mixture was refluxed at 110 °C during 3 h. Then the reaction was quenched by addition of NaOAc (aqueous solution) to the media. The mixture was stirred for 2 h at 25 °C, and then the two layers were separated. The aqueous layer extracted with dichlormethane (3 × 25 mL) and the solvent was evaporated. After purification by flash chromatography pure 2-iodo-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**150b**, 1.63 g, 6.0 mmol, 60 %) was obtained as a pale yellow solid.

mp. 182 °C (lit. 181 - 219 °C). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 8.31-8.35 (m, 1 H), 8.79 (br. s, 1 H), 10.08 (s, 1 H) ppm. **¹³C NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 110.2 (C), 111.5 (CH), 120.3 (C), 122.0 (CH), 123.1 (CH), 124.5 (CH), 135.2 (C), 185.2 (CH) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3167, 2931, 1632, 1496, 1445, 1244, 1124, 788, 766 641 cm⁻¹.

2-Bromo-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**160**)



C₁₀H₈BrNO
M = 238.08 g/mol

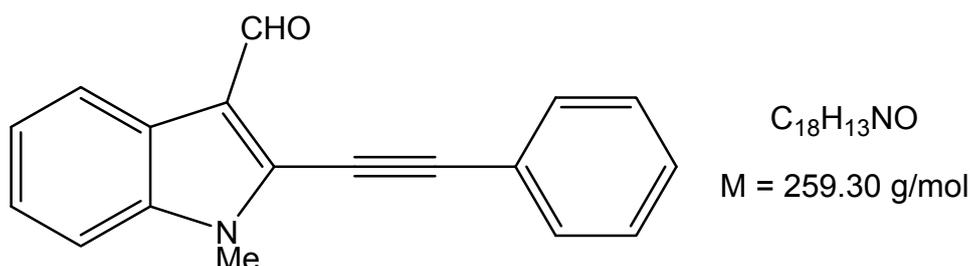
To a solution of 2-bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**150a**, 3.00 g, 13.3 mmol, 1.0 eq) in dry THF (20 mL) was added at 0 °C sodium hydride (660 mg, 15.9 mmol, 1.2 eq, 60% weight in mineral oil). The mixture was stirred for 15 min, and then MeI (1.0 mL, 16.0 mmol, 1.2 eq) was added drop wise. The mixture was stirred 20 min at 0 °C, and then water was added. Extraction with dichloromethane and evaporation of solvents afforded the pure desired product as a white solid (**160**, 3.01 g, 12.6 mmol, 95%).

mp. 108 °C (lit. 110-115 °C). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.03 (br. s, 1 H), 8.27-8.35 (m, 1 H), 7.28-7.37 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 185.3 (CH), 137.4 (C), 126.4 (C), 125.2 (C), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 121.2 (CH),

- 9. Experimental Section -

115.3 (C), 109.6 (CH), 31.8 (CH₃) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3055, 2923, 2853, 2802, 1645, 1497, 1469, 1373, 1324, 1253, 1095, 1034, 796, 743 cm⁻¹. **MS** (EI): m/z (%) = 239 (68) [M(⁸¹Br)]⁺, 238 (100) [M(⁸¹Br)-H]⁺, 237 (69) [M]⁺, 236 (95) [M-H]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₀H₈NOBr) 236.9789; found 236.9786.

1-Methyl-2-(2-phenylethynyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (**161**)



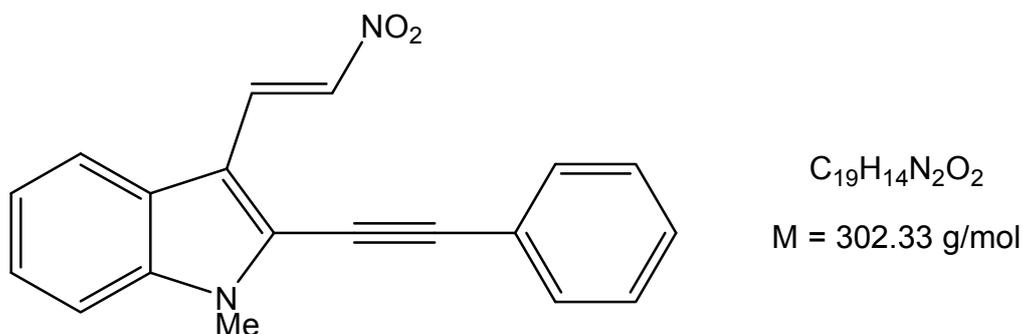
Copper(I) iodide (19 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq), (PPh₃)₂PdCl₂ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq), triphenylphosphine (26 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq), and NEt₃ (5 mL) were placed in a round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar and stirred for 5 min at 25 °C. After addition of a stirred solution of 2-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (**160**, 238 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) in anhydrous DMF (5 mL) the mixture was stirred for 30 min at 25 °C, and phenylacetylene (**51**, 102 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) was then added. After stirring for 16 h at 25 °C, 50 mL saturated NH₄Cl solution was added. The mixture was extracted with *t*-butyl methyl ether (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 2:1, R_f = 0.3) to afford the indicated compound as a yellow solid (**161**, 241 mg, 0.93 mmol, 93%).

mp. 117 °C (lit. 113-121 °C). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.18 (br. s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.52 (t, J = 3.8 Hz, 2 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 190.0 (C), 187.7 (C), 184.6 (CH), 139.3 (C), 136.0 (C), 134.7 (CH), 132.5 (C), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 127.2 (CH), 125.2 (C), 124.5 (CH), 122.1

- 9. Experimental Section -

(CH), 120.4 (C), 111.0 (CH), 32.5 (CH₃) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2965, 2796, 2396, 1646, 1499, 1470, 1390, 1213, 1025, 873, 748, 706 cm⁻¹.

1-Methyl-3-(*E*-2-nitrovinyl)-2-(2-phenylethynyl)-1*H*-indole (**162**)



A solution of 1-methyl-2-(2-phenylethynyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (**161**, 200 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq) and ammonium acetate (27 mg, 0.35 mmol, 0.45 eq) in nitromethane (1.1 mL, 19.8 mmol, 25.8 eq) was heated at 110 °C for 1.5 h under nitrogen. After cooling to 25 °C, ethyl acetate was added, and the organic phase was washed twice with water and dried over Mg₂SO₄. The solvent was evaporated in vacuum, and the residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane, R_f = 0.4) to give the desired product as an orange solid (**162**, 128 mg, 0.42 mmol, 55 %).

mp. 113 °C (lit. 113-114 °C). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.52 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.65-7.70 (m, 2 H), 7.32-7.49 (m, 6 H), 3.95 (s, 3 H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ = 138.2 (C), 133.2 (CH), 132.0 (CH), 131.8 (CH, C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 125.1 (C), 125.0 (CH), 123.0 (CH), 121.3 (C), 120.3 (CH), 111.9 (C), 110.5 (CH), 103.6 (C), 78.4 (C), 31.6 (CH₃) ppm. **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3137, 3059, 2913, 1613, 1596, 1488, 1466, 1301, 1267, 1222, 1053, 733, 691 cm⁻¹. **MS** (EI): *m/z* (%) = 302 (57) [M]⁺, 256 (100) [M-NO₂]⁺, 255 (70) [M-H-NO₂]⁺, 254 (80) [M-2H-NO₂]⁺, 241 (78) [M-NO₂-CH₃]⁺. **HRMS** (EI): calcd. (C₁₉H₁₄N₂O₂) 302.1055; found 302.1052.

10. Literaturverzeichnis

- [1] *Catalytic Heterofunctionalization from Hydroamination to Hydrozirconation* (Eds. A. Togni, H. Grützmacher), Wiley-VCH, Weinheim **2001**.
- [2] D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem*, **1986**, *26*, 349-352.
- [3] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892 (und darin zitierte Quellen).
- [4] P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708-1719.
- [5] A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753-2763.
- [6] P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459-5460.
- [7] E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3584-3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389-3391.
- [8] H. Siebeneicher, *Dissertation 2004*, Hannover.
- [9] F. Pohlki, S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2361-2364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305-2308.
- [10] B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6149-6167.
- [11] T. Ong, G. P. Yap, D. S. Richeson, *Organometallics* **2002**, *21*, 2839-2841.
- [12] F. Pohlki, *Dissertation 2004*, Heidelberg.
- [13] C. Lorber, P. Chorkroun, L. Vendier, *Organometallics* **2004**, *23*, 1845-1850.
- [14] N. Hazari, P. Mountford, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 839-849.
- [15] N. Vujkovic, B. D. Ward, A. Maise-Fraçois, H. Wadepohl, P. Mountford, L. H. Gade, *Organometallics* **2007**, *26*, 5522-5534.
- [16] B. Lian, T. P. Spaniol, P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultsch, J. Okuda, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *3*, 429-434.
- [17] A. Heutling, S. Doye, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1961-1964.
- [18] A. Heutling, F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3059-3071.
- [19] M. A. Esteruelas, A. M. Lopez, A. C. Mateo, E. Onate, *Organometallics* **2006**, *25*, 1448-1460.
- [20] C. Cao, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 5011-5013.

- 10. Literaturverzeichnis -

- [21] Y. Shi, C. Hall, J. T. Ciszewski, C. Cao, A. L. Odom, *Chem. Commun.* **2003**, 586-587.
- [22] Y. Li, Y. Shi, A. L. Odom, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1794-1803.
- [23] D. L. Swartz II, A. L. Odom, *Organometallics* **2006**, *25*, 6125-6133.
- [24] Y. Shi, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 3967-3969.
- [25] J. A. Bexrud, J. D. Beard, D. C. Leitch, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1959-1962.
- [26] L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2515-2518.
- [27] L. Ackermann, L. T. Kaspar, A. Althammer, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1975-1978.
- [28] L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1475-1478.
- [29] L. Ackermann, R. G. Bergmann, R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956-11963.
- [30] C. Li, R. K. Thomson, B. Gillon, B. O. Patrick, L. L. Schafer, *Chem. Commun.* **2003**, 2462-2463.
- [31] Z. Zhang, L. L. Schafer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4733-4736.
- [32] J. A. Bexrud, C. Li, L. L. Schafer, *Organometallics* **2007**, *26*, 6366-6372.
- [33] Z. Zhang, D. C. Leitch, M. Lu, B. O. Partick, L. L. Schafer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2012-2022.
- [34] V. Khedar, A. Tillack, M. Beller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4767-4770.
- [35] A. Tillack, V. Khedkar, H. Jiao, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5001-5012.
- [36] A. V. Lee, L. L. Schafer, *Organometallics* **2006**, *25*, 5249-5254.
- [37] A. Tillack, I. Garcia Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2646-2648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541-2543.
- [38] A. Tillack, H. Jiao, I. G. Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2409-2420.
- [39] K. Marcšková, B. Wegener, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4843-4851.
- [40] E. Haak, H. Siebeneicher, S. Doye, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1935-1937.
- [41] G. P. Pez, J. E. Galle, *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57* (12), 1917-1926 (und hier zitierte Quellen).

- [42] V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5302-5306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224-5228 (und hier zitierte Quellen).
- [43] U. H. Dzhemilev, G. A. Tolstikov, R. I. Khusnutdinov, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 957-987 (und hier zitierte Quellen).
- [44] G. Balme, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6396-6399; *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238-6241 (und hier zitierte Quellen).
- [45] W. Reppe und Mitarbeiter, *Lieb. Ann. Chem.* **1955**, *596*, 80-158.
- [46] S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584-3591.
- [47] A. Katritzky, X.-L. Cui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979-1985 (und hier zitierte Quellen).
- [48] I. Bytschkov, H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2888-2902.
- [49] H. Siebeneicher, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3151-3153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3042-3044.
- [50] L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Chem. Commun.* **2004**, 2824-2825.
- [51] D. Mujahidin, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2689-2693.
- [52] C. Müller, C. Loos, N. Schulenberg, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *11*, 2499-2503.
- [53] B. Zwafelink, *Diplomarbeit* **2008**, Oldenburg.
- [54] C. T. Owen, P. D. Bolton, A. R. Cowley, P. Mountford, *Organometallics* **2007**, *26*, 83-92.
- [55] J. M. Benito, S. Arévalo, E. de Jesus, F. J. de la Mata, J. C. Flores, R. Gómez, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 42-48.
- [56] C. C. Cummins, C. D. Schaller, G. D. van Duyne, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2985-2994.
- [57] J. L. Bennett, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2179-2180.
- [58] J. L. Bennett, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10696-10719.
- [59] J. A. M. Simões, J. L. Beauchamp, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629-688.
- [60] G. Lanza, I. L. Fragalà, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12764-12777.

- [61] M. Erben, J. Vinklarek, I. Cisarova, M. Dusek, *Acta Cryst.* **2005**, *E61*, m50-m51.
- [62] D. W. Carpenetti, L. Kloppenburg, J. T. Kupec, J. L. Petersen, *Organometallics* **1996**, *15*, 1572-1581.
- [63] K. Gräbe, *Diplomarbeit* **2006**, Heidelberg.
- [64] J. Okuda, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1649-1651.
- [65] P. J. Shapiro, E. Bunel, W. P. Schaefer, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1990**, *9*, 867-869.
- [66] J. C. Stevens, D. Olgado, A. S. Ko, E. Yeuk-fai, *Eur. Pat. Appl.* **1991**, EP 0416815 (Dow Chemical Co.).
- [67] W. A. Herrmann, M. J. A. Horawietz, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 169-181.
- [68] U. Böhme, K.-H. Thiele, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *472*, 39-41.
- [69] S. Ciruelos, T. Cuenca, P. Gomez-Sal, A. Manzanero, P. Royo, *Organometallics* **1995**, *14*, 177-185.
- [70] D. W. Carpenetti, L. Kloppenburg, J. T. Kupec, J. L. Pettersen, *Organometallics* **1996**, *15*, 1572-1581.
- [71] S. Ciruelos, T. Cuenca R. Gomez, P. Gomez-Sal, A. Manzanero, P. Royo, *Organometallics* **1996**, *15*, 5577-5585.
- [72] H. G. Alt, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 21-30.
- [73] J.-F. Carpentier, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 898-909.
- [74] H. G. Alt, A. Reb, K. Kundu, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *628*, 211-22.
- [75] C. Cao, Y. Shi, A. L. Odom, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2853-2856.
- [76] M. A. Esteruelas, A. M. Lopez, A. C. Mateo, E. Onate, *Organometallics* **2005**, 5084-5094.
- [77] R. K. Thomson, J. D. Bexrud, L. L. Schafer, *Organometallics* **2006**, *25*, 4069-4071.
- [78] I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411-4418.
- [79] A. Tillack, I. G. Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2646-2648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2541-2543.
- [80] H. Kim, P. H. Lee, T. Livinghouse, *Chem. Commun.* **2005**, 5205-5207.

- [81] H. Kim, Y. K. Kim, J. H. Shim, M. Kim, M. Han, T. Livinghouse, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2609-2618.
- [82] D. A. Watson, M. Chiu, R. G. Bergman, *Organometallics* **2006**, *25*, 4731-4733.
- [83] A. Tillack, I. G. Castro, C. G. Hartung, L. L. Schafer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 358-362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 354-358.
- [84] C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2731-2739.
- [85] S. Majumder, A. L. Odom, *Organometallics* **2008**, *27*, 1174-1177.
- [86] A. Abarca, P. Gomez-Sal, A. Martin, M. Mena, J. M. Poblet, C. Yelamos, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 642-651.
- [87] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 104-114.
- [88] S. Doye, *Synlett* **2004**, 1653-1672.
- [89] F. Alonso, I. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160.
- [90] A. Odom, *Dalton Trans.* **2005**, 225-233.
- [91] R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407-1420.
- [92] J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923-2924.
- [93] Y. Shi, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics* **2001**, *20*, 3967-3969.
- [94] L. Ackermann, R. G. Bergman, R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956-11963.
- [95] V. Khedkar, A. Tillack, M. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3123-3126.
- [96] M. L. Buil, M. A. Esteruelas, A. M. Lopez, A. C. Mateo, *Organometallics* **2006**, *25*, 4079-4089.
- [97] J. B. Cloke, L. H. Baer, J. M. Robbins, G. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2155-2158.
- [98] R. V. Stevens, M. C. Ellis, M. P. Wentland, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5576-5579.
- [99] R. V. Stevens, L. E. DuPree, Jr., P. L. Loewenstein, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 977-982.
- [100] R. V. Stevens, J. T. Lai, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2138-2140.
- [101] R. V. Stevens, Y. Luh, J.-T. Sheu, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3799-3802.
- [102] R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193-198.
- [103] H. W. Pinnick, Y.-H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 837-840.

- [104] H. H. Wasserman, R. P. Dion, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3409-3412.
- [105] W. H. Pearson, S. C. Bergmeier, J. P. Williams, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3977-3987.
- [106] V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3030-3031.
- [107] H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1213-1220.
- [108] T. X. Neenan, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2489-2496.
- [109] S. M. Ma, Q. W. He, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2769-2778.
- [110] K. Beckerle, R. Manivannan, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Organometallics* **2006**, 25, 3019-3026 (und darin zitierte Quellen).
- [111] C. Capacchione, R. Manivannan, M. Barone, K. Beckerle, R. Centare, A. Proto, A. Tuzi, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Organometallics* **2005**, 24, 2971-2982.
- [112] A. Cohen, A. Yeori, I. Goldberg, M. Kol, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 8114-8116.
- [113] H. Ma, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3328-3339.
- [114] A. Ishii, T. Toda, N. Nakata, T. Matsuo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13566-13567.
- [115] K. Beckerle, R. Manivannan, B. Lian, M. J.-G. Meppelder, G. Raabe, T. P. Spaniol, H. Ebeling, F. Pelascini, R. Muelhaupt, J. Okuda, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4874-4877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4790-4795.
- [116] K. Marcšeková, C. Loos, F. Rominger, S. Doye, *Synlett* **2007**, 16, 2564-2568.
- [117] L. Bing, T. P. Spaniol, P. Horrillo-Martinez, K. C. Hultsch, J. Okuda, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 429-434.
- [118] R. Giebelmann, L. v. Meyer, „Kulturgeschichtliches zu Hundsgiftgewächsen“ **2003**.
- [119] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1-57.
- [120] L. Roth, M. Daunderer, K. Kormann: „Giftpflanzen-Pflanzengift“ **1994**.
- [121] S. F. Martin, H. Rueger, S. A. Williamson, S. Grzeszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6124-6134.
- [122] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2495-2497.
- [123] A. R. Katritzky, K. Akutagava, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 5935-5938.

- [124] H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048-7056.
- [125] H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9318-9330.
- [126] M. Mor, S. Rivara, C. Silva, F. Bordi, P. V. Plazzi, G. Spadoni, G. Diamantini, C. Balsamini, G. Taria, F. Fraschini, V. Lucini, R. Nanno, B. M. Stankov, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3831-3844.
- [127] J. A. Sintas, A. A. Vitale, *J. Lab. Compds. Radiopharm.* **1997**, *8*, 677- 684.
- [128] A. Berthault, S. Berteina-Raboin, A. Finaru, G. Guillaumet, *QSAR & Comb. Sc.* **2004**, *23*, 850-853.
- [129] X. Lu, X. Huang, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2535-2538.
- [130] C. Lin, M. Wan, Y. Huang, *Catalysis Lett.* **2003**, *87*, 253-256.
- [131] A. Voituriez, A. Perez-Luna, F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931-934.
- [132] H. D. H. Showalter, A. D. Sercel, B. M. Leja, C. D. Wolfangel, L. A. Ambroso, W. L. Elliot, D. W. Fry, A. J. Kraker, C. T. Howard, G. H. Lu, C. W. Moore, J. M. Nelson, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, A. M. Thompson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 413-426.
- [133] M. Tiano, P. Belmont, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4101-4109.
- [134] J. Vincente, I. Saura Llamas, D. Bautista, *Organometallics* **2005**, *24*, 6001-6004.
- [135] I. Prochnow, R. Kubiak, O. N. Frey, R. Beckhaus, S. Doye, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 162-172.
- [136] C.S. Carman, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534-2539.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel durchgeführt habe. Zudem erkläre ich, dass ich an keiner anderen Stelle die Promotionsprüfung beantragt habe.

Oldenburg, den 02.03.2010

Kerstin Gräbe

Dipl.-Chem. Kerstin Christiane Gräbe

geb. 14.03.1982 in Halle/Saale, Deutschland

eine Schwester, ledig

Akademische Laufbahn:

- 09/89-08/91 Paul Singer-Grundschule, Erfurt
- 09/92-08/94 Pablo Neruda-Grundschule, Leipzig
- 09/94-07/00 Wilhelm-Ostwald-Gymnasium, Leipzig
- 07/00 Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote 1.6)**
- 08/00 Praktikum am Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle
- 10/00-09/06 Studium der Chemie (Diplom-Studiengang), Universität Heidelberg
- 12/02 Diplom-Vorprüfung (Gesamtnote 2.0, Physik: 1.0)
- 09/03-03/04 Auslandsstudium an der *ENSCM*, Montpellier (Frankreich)
- 12/05-09/06 Diplomarbeit bei Prof. Dr. S. Doye an der Universität Heidelberg
Titel: „*Untersuchungen zum Einfluss der flexiblen Liganden bei der Hydroaminierung von Alkinen mit Titan-Katalysatoren*“
- 09/06 Diplom-Prüfung (Gesamtnote 1.9, Radiochemie: 1.7)**
- 10/06-02/10 Promotion bei Prof. Dr. S. Doye an der Universität Oldenburg**
- 08/09 Karl-Ziegler-Reisestipendium, *Wissenschaftsforum Chemie*,
30.08.-02.09.2009, Frankfurt am Main

Ehrenamtliche Tätigkeiten:

- 10/98-08/00 Leiterin einer Chemie-AG für die Klassen 5/6 bzw. 6/7
- 01/01-09/06 Fachschaft Chemie (gewähltes Mitglied: Fakultätsrat, Studienkommission)
- 03/04-12/05 wissenschaftliche Leiterin der Arbeitsgruppe Chemie des *Heidelberger Life Science-Labs* (Chemie-AG Kl. 9-13)
- 03/08-03/09 Sprecherin des Jungchemikerforums Oldenburg