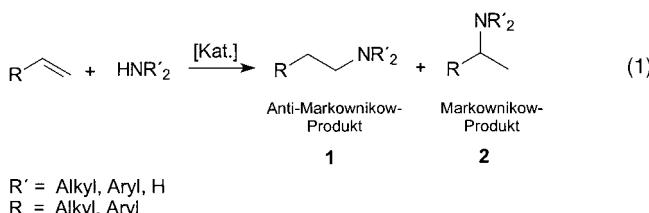


Neuere Entwicklungen bei übergangsmetallkatalysierten intermolekularen Hydroaminierungen – ein Durchbruch?

Markus Nobis und Birgit Driess-Hölscher*

Bei der Addition von primären/sekundären Aminen oder Ammoniak an Olefine handelt es sich um einen der im Sinne einer optimalen Stoffbilanz viel diskutierten atomökonomischen Prozesse.^[1] In einem einzigen Schritt wird durch diese als Hydroaminierung bezeichnete Reaktion die Synthese von höher substituierten Aminen des Typs **1** und **2** möglich [Gl. (1)], die sowohl für Synthetiker in der Grundlagenforschung als auch für die chemische Industrie von großer Bedeutung sind.



Nicht umsonst wurde die katalytische Anti-Markownikow-Addition von HNR_2 an Olefine unter den so genannten „Ten Challenges for Catalysis“ aufgeführt.^[2] In den letzten Jahren wurden weltweit große Anstrengungen unternommen, effektive Hydroaminierungsverfahren zu entwickeln, mit bis vor kurzem sehr bescheidenem Erfolg.^[3]

In den letzten Monaten wurden von mehreren Arbeitsgruppen homogenkatalytische Verfahren für die intermolekulare Hydroaminierung beschrieben, die – so scheint es derzeit – einen Durchbruch für dieses Forschungsgebiet einläuten. Die gegenwärtigen Entwicklungen lassen sich in drei Kategorien einteilen, die in den folgenden Abschnitten dargestellt werden:

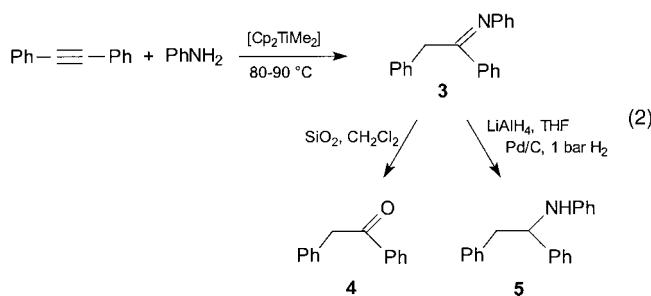
- 1) Hydroaminierungen von Alkinen und Allenen
- 2) Hydroaminierungen von Alkenen mit Katalysatoren auf der Basis von Übergangsmetallen der achten bis zehnten Nebengruppe
- 3) Ab-initio-DFT-Untersuchungen zur katalytischen Hydroaminierung

[*] Priv.-Doz. Dr. B. Driess-Hölscher, Dipl.-Chem. M. Nobis
 Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie
 RWTH Aachen
 Templergraben 55, 52056 Aachen (Deutschland)
 Fax: (+49) 241-8888-177
 E-mail: drihoel@itmc.rwth-aachen.de

Hydroaminierungen von Alkinen und Allenen

Wakatsuki et al. berichteten 1999 in der *Angewandten Chemie* über die rutheniumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung von terminalen Alkinen mit Anilinen, wobei ein effizienter Katalysator aus 0.1 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und 0.3 Mol-% NH_4PF_6 zur Hydroaminierung von Phenylacetylen mit Anilin verwendet wurde.^[4] Bei 100 °C und Reaktionszeiten von 3 bis 12 Stunden werden Ausbeuten an Ketimin bis zu 95% erhalten. Der reaktionsbeschleunigende Einfluss der Protonen und der korrespondierenden Base ist bisher nicht verstanden.

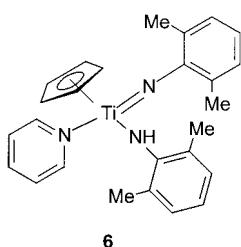
Der Arbeitsgruppe von Doye gelang es, aufbauend auf Arbeiten von Bergman et al.^[5] und Livinghouse et al.,^[6] eine katalytische intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen zu entwickeln, bei der als Katalysator Dimethyltitanocen $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ verwendet wird.^[7] So reagiert Diphenylacetylen mit Anilin in Gegenwart von 1 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ in C_6D_6 bei 80 bis 90 °C zu *N*-(1,2-Diphenylethyliden)anilin **3** [Gl. (2)], das ^1H -NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde.



Um die hydrolyseempfindlichen Imine des Typs **3** nicht isolieren zu müssen, wurden diese zu Ketonen wie **4** hydrolysiert ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) oder zu Aminen wie **5** reduziert ($\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ oder 1 bar H_2 Pd/C). Besonders interessant ist, dass die Aminaddition an unsymmetrisch substituierte Alkine äußerst regioselektiv verläuft: 1-Phenylpropin reagiert mit Anilin hochregioselektiv mit 99% Ausbeute zum Anti-Markownikow-Produkt 1-Phenylpropan-2-on. Nachteilig, besonders für potentielle Anwendungen, sind jedoch die langen Reaktionszeiten von 72 Stunden.

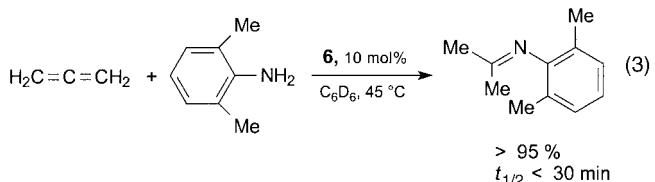
Kürzlich beschrieben Bergman et al. einen Imidotitan-Komplex als Hydroaminierungskatalysator für Allene und

Alkine.^[8] Auf der Suche nach Titanintermediaten des Katalysezyklus wurde die stöchiometrische Reaktion von $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ mit 2,6-Dimethylanilin bei 75°C in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ untersucht. Dabei zersetzte sich der Eduktkomplex unter Bildung



von vier Cp-haltigen Verbindungen und freiem CpH. Wird zu dieser Thermolysemischung Pyridin (1.5 Äquiv.) gegeben, so lässt sich der nicht erwartete Monocyclopentadienyl(amido)-titanimidokomplex **6** in 62% Ausbeute isolieren.

Pyridin scheint die Bildung des monomeren Imidokomplexes gegenüber der des Dimers zu begünstigen. Die anschließende Substitution des Pyridins durch Trimethylphosphanoxid führt zu einer kristallinen Verbindung, deren Struktur (Ti=N-Einheit und ein Amidoligand) röntgenographisch bestätigt werden konnte. Der Komplex **6** erwies sich als sehr effizienter Katalysator für die Hydroaminierung von Allenen [Gl. (3)] bei einer ungewöhnlich niedrigen Temperatur von 45°C . Um



Informationen über den Mechanismus der Reaktion zu erhalten, wurden kinetische Untersuchungen durchgeführt, die das durch Gleichung (4) ausgedrückte Geschwindigkeitsgesetz ergaben [Gl. (4)].

$$r = \frac{k [6] [\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2]}{[\text{py}]} \quad (4)$$

Die bei den durchgeföhrten kinetischen Experimenten erhaltenen Daten sprechen für den in Schema 1 gezeigten Mechanismus der intermolekularen Hydroaminierung von Allenen mit **6** als Katalysator. Der Komplex **6** steht im Gleichgewicht mit der koordinativ ungesättigten Titanver-

bindung **7**, die durch [2+2]-Cycloaddition mit dem Allen zum Azatitanacyclobutan **8** reagiert. Die Protonierung von **8** durch das Amin führt zum Tris(amido)titankomplex **9**. Durch Eliminierung des Enamins **10** wird schließlich der aktive Katalysator **7** zurückgebildet.

Beachtlich aktiver als $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ ist **6** auch bei der Hydroaminierung von Alkinen. Insgesamt gibt die Arbeit von Bergmans Arbeitsgruppe zum ersten Mal konkrete Hinweise auf den Mechanismus der intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen und Allenen mit $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ als Katalysatorvorstufe. Ein unerwarteter Austausch eines Cp-Liganden von $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ führt in Gegenwart von 2,6-Dimethylanilin zum Monocyclopentadienyltitankomplex **6**, der als sehr reaktive Zwischenstufe auf dem Weg in den Katalysezyklus angesehen werden kann.

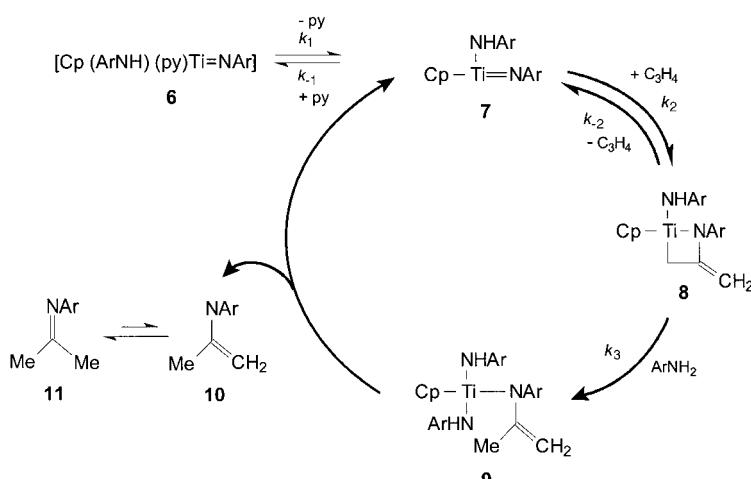
Etwas später beschrieben auch Doye et al. den Mechanismus der dimethyltitanocenkatalysierten intermolekularen Hydroaminierung von Alkinen aufbauend auf Kinetikexperimenten.^[9] Bei diesen untersuchten sie die Umsetzung von 1-Phenylpropin mit 4-Methylanilin unter Variation der Alkin-, Amin- und Katalysatorkonzentration. Dabei zeigte sich, dass ein komplexer Zusammenhang zwischen der Katalysatorkonzentration und der Reaktionsgeschwindigkeit vorliegt, der durch eine reversible Dimerisierung der katalytisch aktiven Spezies, eines Titanimidokomplexes (siehe Schema 1), verursacht wird. Insgesamt sind die von Bergman et al. und Doye et al. postulierten Mechanismen zur Hydroaminierung hinsichtlich der zentralen Zwischenstufen identisch.

Hydroaminierungen von Alkenen mit Katalysatoren auf der Basis von Übergangsmetallen der achten bis zehnten Nebengruppe

Eine bemerkenswerte Arbeit zur palladiumkatalysierten Hydroaminierung von verschiedenen Vinylarenen mit Anilinen wurde Ende 2000 von Hartwig et al. veröffentlicht.^[10] Die beste Ausbeute an Markownikow-Produkt **2** von >99% wurde durch High-Throughput-Screening gefunden. Verwendet wurde ein In-situ-Katalysatorsystem aus 2% Palladium(II)-trifluoracetat, 3% 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen und 20% Trifluormethansulfonsäure (100°C , 6 h). Tri-

fluorelligsäure ist als reaktionsbeschleunigender Zusatz weniger geeignet als Trifluormethansulfonsäure, was die Autoren auf das Gegenion und nicht auf die Säurestärke zurückführen. Verschieden substituierte Styrole, Vinylnaphthalin und Aniline können umgesetzt werden. Eine asymmetrische Hydroaminierung von *para*-Trifluormethylstyrol mit Anilin gelingt mit 10 Mol-% $[\text{Pd}((R)\text{-binap})(\text{OTf})_2]$ nach 72 Stunden bei 25°C mit einer Ausbeute von 80% und 81% ee. Dies ist eine gute Ausbeute bei moderater Stereoselektivität, im Vergleich dazu wurden bei der ersten asymmetrischen intermolekularen Hydroaminierung von Norbornen mit Anilin mit nur 2 Mol-% $[\{\text{IrCl}((S)\text{-binap})\}_2]/\text{F}^-$ eine Ausbeute von 22% und ein Enantiomerenüberschuss von 95% ee erreicht.^[11] Wären ähnlich gute Ausbeuten mit 10 Mol-% des Iridiumkatalysators erreichbar?

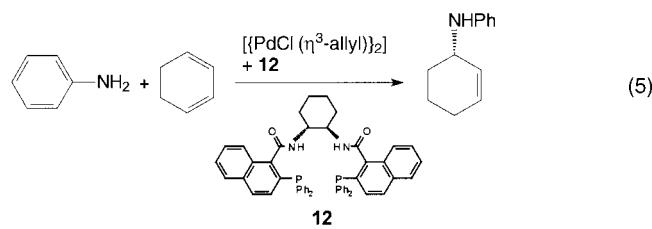
Kürzlich wurde nun auch die Hydroaminierung von Acrylsäurederivaten von Hartwigs Arbeitsgruppe be-



Schema 1. Mechanismus der intermolekularen Hydroaminierung von Allenen mit **6** als Katalysator (nach Lit. [8]).

schrieben.^[12] Da diese Reaktionen durch parallelisierte Synthesen in 96er-Glasplatten untersucht werden, wurde nach einem colorimetrischen Assay für den Verbrauch sowie die Bildung von sekundären Alkylaminen gesucht. Basische Lösungen von $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und Acetaldehyd färben sich blau in Gegenwart von sekundären Alkylaminen: Damit konnten erste visuelle Abschätzungen der Aktivitäten verschiedener später Übergangsmetallkatalysatoren durchgeführt werden. Die Addition von Piperidin an Methacrylnitril gelingt mit Palladiumkatalysatoren mit schlechteren Ausbeuten als mit Rhodium(I)- und Iridium(I)-Katalysatoren. Dagegen wurde für die Addition von primären Alkyl- oder Arylaminen an Crotonsäurederivate eine geringere Zahl an katalytisch aktiven Übergangsmetallverbindungen gefunden. Effektive Katalysatoren sind hier Palladium(II)-Salze mit PCP- oder PNP-Liganden; sterisch weniger anspruchsvolle einähnliche Phosphane mit Alkyl- oder Arylsubstituenten sind nicht geeignet. Es ist sicherlich richtig, dass aufgrund der relativ großen Zahl an aktiven Katalysatoren nicht nur ein einziger Mechanismus für die Hydroaminierung in Betracht gezogen werden kann.

Nun wurde von der gleichen Arbeitsgruppe die Hydroaminierung von 1,3-Dienen beschrieben,^[13] beispielsweise von Cyclohexa-1,3-dien mit Anilin. Zur colorimetrischen Detektion des Verbrauchs an Anilin wird nach der Reaktion Furfural und Säure zugegeben. Furfural reagiert mit Anilin (2 Äquiv.), nicht aber mit dem Allylamin, über Kondensation und Ringöffnung zu einem roten Produkt. Eine fehlende Rotfärbung weist also auf einen kompletten Umsatz des Anilins hin. Die aktivsten so gefundenen Katalysatoren waren In-situ-Systeme aus $[\{\text{PdCl}(\eta^3\text{-Allyl})\}_2]$ und PPh_3 , die bekanntermaßen zum Palladium(0)-Komplex $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ reagieren. Deswegen wurde diese Palladiumverbindung (2 Mol-%) mit Trifluormethansulfonsäure (10 Mol-%) als Katalysatorsystem für verschiedene Aniline und Diene untersucht. Die Hydroaminierung gelingt mit vielen Substraten; Ausnahmen bilden Cyclooctadien, das unter Standardbedingungen nicht reagiert, und 1,3-Butadien, das zu einem komplexen Produktgemisch reagiert. Eine enantioselektive Variante dieser Reaktion gelingt mit einem säurefreien Katalysator bestehend aus $[\{\text{PdCl}(\eta^3\text{-Allyl})\}_2]$ und dem Trost-Liganden **12** gemäß Gleichung (5) mit 87% Ausbeute für das Produkt und einem *ee*-Wert von 89%. Verschiedene andere chirale Diphosphane führen nur zu moderaten Enantioselektivitäten von 7–34% *ee*.



Wie schwierig die Realisierung einer katalytischen Hydroaminierung ist, zeigt sich auch in einer Publikation der Arbeitsgruppe von Keim zur Hydroaminierung von Ethen mit Piperidin.^[14] Für diese Reaktion wurden verschiedene

Ruthenium(II)-Komplexe als Katalysatoren untersucht. Eine stöchiometrische Hydroaminierung ist mit den Mediatoren $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ und $[\text{RuCp}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{PPh}_3)_2]^+\text{BF}_4^-$ möglich. Freie Koordinationsstellen am Rutheniumzentrum werden aber nach einem Zyklus schnell durch Amine blockiert, und dies führt zu katalytisch inaktiven Rutheniumkomplexen.

Ab-initio-DFT-Untersuchungen zur katalytischen Hydroaminierung

Eine sehr interessante Publikation von Senn et al.^[15] über DFT-Rechnungen zum Verlauf der katalytischen Hydroaminierung von Alkenen an Modellkomplexen von Übergangsmetallen der neunten und zehnten Nebengruppe bestätigt weitgehend die ungefähr zeitgleich publizierten, experimentellen Ergebnisse von Hartwigs Arbeitsgruppe. Es wurden die Intermediat-Komplexe eines Katalysezyklus über Aktivierung des Alkens (nucleophiler Angriff am koordinierten Alken, Spaltung der Metall-C-Bindung und Ligandenaustausch) für d^8 -Übergangsmetallkomplexe des Typs $[\text{MCl}(\text{PPh}_3)_2]^{z+}$ ($\text{M} = \text{Co, Rh, Ir}$ [$z = 0$] und Ni, Pd, Pt [$z = 1$]) berechnet, wobei die beiden Phosphanliganden *cis*-ständig koordinieren. Der nucleophile Angriff eines Amins an einem Übergangsmetall-koordinierten Ethen ist thermodynamisch und kinetisch bevorzugt für ein Übergangsmetall der Gruppe 10, aber sehr ungünstig für Elemente der Gruppe 9. Insgesamt sollten sich Komplexe der Gruppe 10 als die besseren Katalysatoren für Hydroaminierungen erweisen. Besonders Nickelkomplexe sind den Rechnungen zufolge viel versprechend. Hier liegt die Aktivierungsbarriere für den Spaltungsenschritt bei 108 kJ mol^{-1} . Die β -Hydrid-Eliminierung als mögliche Nebenreaktion kann über sterische und elektronische Eigenschaften des Liganden und über die Wahl eines geeigneten Edukts unterdrückt werden. Insgesamt gibt diese theoretische Arbeit viele Anregungen, um direkt zu einem geeigneten Katalysator zu gelangen.

Alle hier besprochenen Veröffentlichungen weisen somit den Weg zu weiteren katalytischen intermolekularen Hydroaminierungen. Der Einsatz anderer Substrate, z.B. Ammoniak, Alkylamine und nicht funktionalisierte Olefine, ist ein interessantes Feld für die Zukunft. Für industrielle Anwendungen sind die Katalysatorkonzentrationen noch zu hoch, und der Einsatz von Palladiumverbindungen ist sicherlich derzeit nicht wirtschaftlich (Palladium-Tagespreis vom 14.05.2001: $22.99 \text{ } \text{S} \text{ g}^{-1}$). Die Zukunft wird zeigen, welche Möglichkeiten metallorganische Chemie und Katalyse hier bieten.

- [1] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [2] J. Haggis, *Chem. Eng. News* **1993**, *71*(3), 6.
- [3] a) R. Taube in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. I* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 507–520; b) D. M. Roundhill, *Catal. Today* **1997**, *37*, 155; c) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; d) A. Ricci, *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [4] Eine selten zitierte Arbeit zur Hydroaminierung von Alkinen: Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222.

- [5] a) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708; b) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753.
- [6] a) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459; b) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1323; c) P. L. McGrane, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485; d) D. Fairfax, M. Stein, T. Livinghouse, M. Jensen, *Organometallics* **1997**, *16*, 1523.
- [7] E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389.
- [8] J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923.
- [9] F. Pohlki, S. Doye, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305.
- [10] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9546.
- [11] R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857.
- [12] M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2001**, *20*, 1960.
- [13] O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4366.
- [14] H. Schaffrath, W. Keim, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *168*, 9.
- [15] H. M. Senn, P. E. Blöchl, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4098.