

Aminierungen

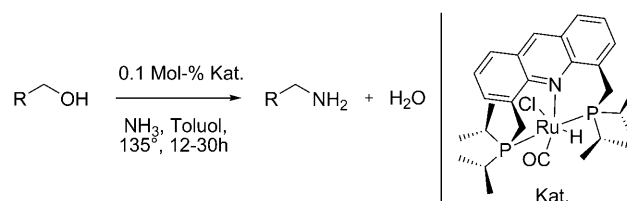
Direkte Aminierung von sekundären Alkoholen mit Ammoniak**

Dennis Pinggen, Christian Müller und Dieter Vogt*

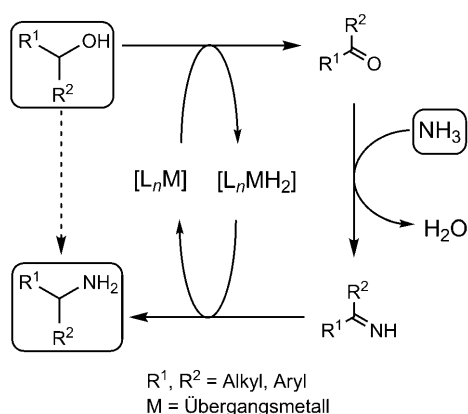
Die Verwendung nachwachsender Rohstoffe als erneuerbare Ressourcen ermöglicht „grünere“ und (atom)effizientere Prozesse. Allerdings sind biogene Grundstoffe typischerweise hoch funktionalisierte Verbindungen, die insbesondere Hydroxygruppen enthalten, während für viele Anwendungen Aminofunktionen benötigt werden. Bei gängigen Umsetzungen von Alkoholen zu Aminen fällt durch Verwendung von Schutz- und Abgangsgruppen viel Abfall an.^[1–3] Um diese Umsetzung industriell anwendbar zu machen, muss ihre Atomeffizienz verbessert werden, es darf weniger Abfall entstehen, und günstige, leicht verfügbare Aminquellen wie Ammoniak müssen nutzbar sein. Die direkte katalytische Aminierung von Alkoholen mit NH_3 (Schema 1) und Wasser als einzigem Nebenprodukt erfüllt diese Anforderungen. Wegen des Transfers von Wasserstoff aus dem Alkohol auf das Amin bezeichnen wir diesen Prozess als Wasserstoff-„Shuttling“.

Gunanathan und Milstein^[4] haben kürzlich den bisher einzigen Katalysator für die direkte homogenkatalysierte

Aminierung von primären Alkoholen beschrieben. In Gegenwart eines Ruthenium-PNP-Pinzettenkomplexes (Schema 2) wurden primäre Alkohole mit bis zu 100 % Umsatz und Selektivitäten bis 87 % (für Benzylalkohol) aminiert. Das überwiegende Nebenprodukt war das sekundäre Imin. Allerdings konnten mit diesem Katalysatorsystem nur wasserunlösliche primäre Alkohole effizient aminiert werden.



Schema 2. Ru-PNP-Pinzettenkomplex für die Aminierung primärer Alkohole nach Gunanathan und Milstein.^[4]



Schema 1. Direkte Aminierung von sekundären Alkoholen mit NH_3 .

Unter identischen Reaktionsbedingungen führte dieser Ru-PNP-Pinzettenkomplex mit sekundären Alkoholen weder zum Amin noch zum entsprechenden Keton. Darüber hinaus wurden mit primären Alkoholen bei hohen Umsätzen beträchtliche Mengen an Nebenprodukten wie sekundären Aminen und Iminen gebildet.

Eng verwandt mit der direkten Aminierung von Alkoholen mit NH_3 ist die Alkylierung von Aminen mit Alkoholen. Aus den frühen 1980ern sind Beispiele bekannt, in denen Amine mit Alkoholen unter relativ harschen Bedingungen alkyliert wurden.^[5] Kürzlich berichteten Beller et al., dass Reaktionen mit $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ in Kombination mit sperrigen σ -Donor-Phosphanliganden unter milden Bedingungen bei vollständigen Umsätzen und Selektivitäten von 99 % zu sekundären und tertiären Aminen führen.^[6] Mit diesen Systemen konnten Amine mit primären Alkoholen alkyliert werden, selbst in Anwesenheit einer zweiten, sekundären Hydroxygruppe.^[7]

Eine weitere elegante Methode für die Alkylierung von Aminen mit Alkoholen in Gegenwart von Ruthenium-Aren-Komplexen wurde von Williams et al. beschrieben. Amine wurden mit verschiedenen Alkoholen in hohen Umsätzen und Ausbeuten zu sekundären und tertiären Aminen alkyliert.^[8] Auch Beispiele mit Iridium-Katalysatoren, in denen eine Base erforderlich ist, wurden von den Gruppen um Williams,^[9] Kempe,^[10] Fujita^[11] und Yamaguchi^[12] beschrieben. Ein Beispiel für die Ir-katalysierte Aminalkylierung in wässriger Lösung wurde beschrieben, wobei keine Additive benötigt werden.^[13] Williams bezeichnet diese Art von Umsetzungen als „Borrowing-hydrogen“-Methode.^[14] Bisher wurden keine katalytischen Systeme beschrieben, die sekun-

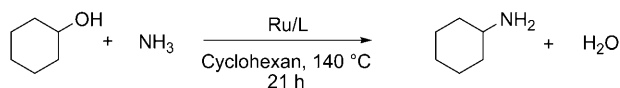
[*] D. Pinggen, Dr. C. Müller, Prof. Dr. D. Vogt
Schuit Institute of Catalysis, Laboratory of Homogeneous Catalysis
Eindhoven University of Technology
P.O. Box 513, 5600 MB, Eindhoven (Niederlande)
Fax: (+31) 40-245-5054
E-Mail: D.Vogt@tue.nl
Homepage: www.catalysis.nl/homogeneous_catalysis

[**] Wir danken T. Staring für technische Unterstützung und A. Skowron für die deutsche Übersetzung. Diese Arbeit wurde im Rahmen des CatchBio-Programms finanziert vom Netherlands Ministry of Economic Affairs und dem Netherlands Ministry of Education, Culture, and Sciences. C.M. dankt der Netherlands Organization for Scientific Research (NWO-CW) für Finanzierung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002583> zu finden.

däre Alkohole mit NH_3 aminieren und ausschließlich primäre Amine ergeben.^[15]

Wir berichten hier über die erste direkte homogenkatalysierte Aminierung von sekundären Alkoholen mit NH_3 in Gegenwart eines Ru-Katalysators, die hochselektiv primäre Amine ergibt und Wasser als einziges weiteres Produkt liefert (Schema 3).



Schema 3. Ru-katalysierte direkte Aminierung von Cyclohexanol mit Ammoniak.

Auf der Suche nach einem effizienten Katalysator für die Umsetzung von sekundären Alkoholen mit NH_3 wurde Cyclohexanol als Modellsubstrat gewählt. Ausgehend von den durch Milstein^[4] und Beller^[6] beschriebenen Systemen, wurde eine Reihe von Ru-Komplexen als Katalysatorvorstufen in Kombination mit Phosphanliganden getestet. Die besten Resultate wurden mit $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und einfachen Phosphanliganden (Abbildung 1 und Tabelle 1) erzielt, wobei Cyclohexylamin selbst bei hohem Umsatz (bis 90 %) mit hoher Selektivität (über 75 %) erhalten wurde. Die besten Resultate wurden in Cyclohexan als Lösungsmittel bei 140 °C in einem Edelstahlautoklav erhalten. Die Liganden wurden systematisch variiert, um die Reaktion zu studieren und zu optimieren. Katalysatoren mit den sperrigen Triarylphosphanen **1** und **2** zeigten nur geringe Aktivitäten; allerdings wurden mit Ru/**1** bereits vielversprechende Selektivitäten für Cyclohexylamin beobachtet. Es ist erwähnenswert, dass **1** gute

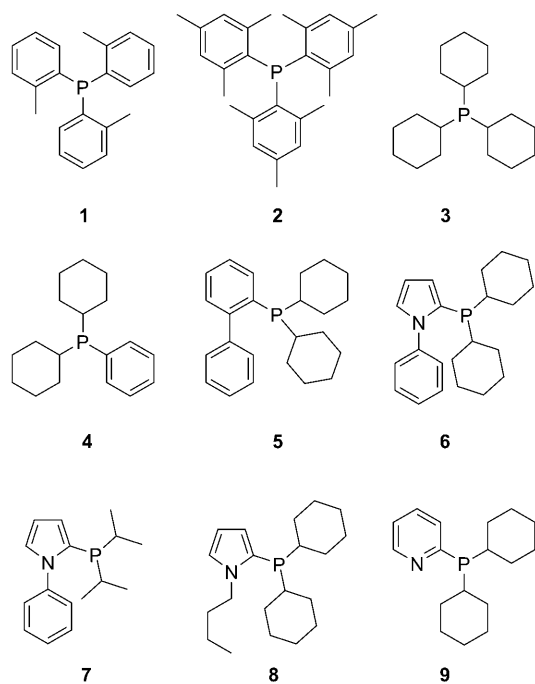


Abbildung 1. Verwendete Liganden für die direkte Aminierung von sekundären Alkoholen mit NH_3 .

Tabelle 1: Umsätze und Selektivitäten in der direkten Aminierung von Cyclohexanol mit verschiedenen Liganden.

Ligand	Ums. [%] ^[a]	Selektivität [%] ^[b] (Amin gesamt)	Selektivität [%] ^[c] (primäres Amin)
1	8.4	32.1	51.9
2	1.9	0	0
3	10.6	43.9	100
4	39.1	96.7	52.4
5	36.2	95.6	77.5
6	90.3	97.9	74.0
7	75.6	98.6	84.3
8	45.6	92.2	73.3
9	29.1	87.5	68.2

Reaktionsbedingungen: Cyclohexanol (10 mmol), $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.1 mmol), Ligand (0.6 mmol), Cyclohexan (6 mL), $\text{NH}_3(\text{l})$ (6 mL), 140 °C, 21 h ($[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{L}/\text{Substrat}$ 1:6:100). [a] Umsätze mit GC bestimmt, basierend auf Cyclohexanol und Aminbildung. [b] Σ (primäres und sekundäres Amin und sekundäres Imin), Rest ist intermediäres Keton. [c] Prozent primäres Amin unter allen Aminprodukten.

lohexylamin beobachtet. Es ist erwähnenswert, dass **1** gute Resultate bei der Ru-katalysierten Aminalkylierung mit primären Alkoholen ergab, wie von Beller berichtet.^[6] Als nächstes wurde der sperrige σ -Donor PCy_3 (**3**) verwendet, der in Kombination mit der Ru-Quelle eine vollständige Selektivität zum primären Amin ergab; jedoch mit niedriger Aktivität. Folglich wurde eine der Cyclohexylgruppen in **3** durch eine Phenylgruppe ersetzt, was zu Ligand **4** und zum Buchwald-Ligand **5** führte. Die entsprechenden Katalysatoren zeigten eine höhere Aktivität und gute Selektivität für das primäre Amin. Der Katalysator mit Pyrrol-Phosphan **6**, der von Beller erfolgreich für die Alkylierung von Aminen mit primären Alkoholen verwendet wurde,^[6] erzielte die besten Resultate in Bezug auf Aktivität und Selektivität. Die Katalysatoren auf Basis des N-Alkylderivats **8** und des Pyridin-Phosphans **9** zeigten bei guter Selektivität eine mittlere Aktivität.

Basierend auf den hervorragenden Resultaten mit dem Katalysatorsystem Ru/**6**, wurde der Anwendungsbereich der Reaktion anhand einer Reihe sekundärer Alkohole untersucht. Tabelle 2 zeigt zufriedenstellende Umsätze für alle Substrate. Die Umsätze sind etwas niedriger für acyclische Substrate (Nr. 4–8). Auch arylsubstituierte und ungesättigte Alkohole werden gut umgesetzt (Nr. 10, 11). Die Selektivität zum primären Amin ist für alle Substrate gut bis hervorragend, und für Menthol wurde sogar eine vollständige Selektivität beobachtet (Nr. 12). Diese Beispiele demonstrieren das Potenzial dieser neuen katalytischen Transformation.

In allen Fällen wurde das entsprechende sekundäre Imin als überwiegendes Nebenprodukt gebildet. Für acyclische Alkohole wurde mehr intermediäres Keton beobachtet. In der Regel wird aufgrund der höheren Nucleophilie des erzeugten primären Amins im Vergleich zum NH_3 das sekundäre Imin gebildet. Zumeist wurden aber weniger als 2 % an sekundärem Amin erhalten.

Bemerkenswerterweise nimmt bei längerer Reaktionszeit die Menge an sekundärem Imin zugunsten des primären Amins ab. Offenbar ist die Bildung des sekundären Amins unter den gegebenen Reaktionsbedingungen reversibel.

Tabelle 2: Direkte Aminierung verschiedener sekundärer Alkohole.

Nr.	Substrat	Ums. [%] ^[a]	Selektivität [%] ^[b] (Amin gesamt)	Selektivität [%] ^[c] (primäres Amin)
1	Cyclohexanol	90.3	97.9	74.0
2	Cyclopentanol	94.0	100	63.9
3	Cyclooctanol	81.2	94.6	73.2
4	2-Hexanol	83.7	56.2	54.5
5	2-Heptanol	68.7	85.6	54.1
6	2-Octanol	61.8	77.7	67.1
7	2-Nonanol	94.9	53.2	51.2
8	3-Hexanol	78.3	100	83.8
9	1-Phenylethanol	53.3	67.5	80.0
10	2-Cyclohexen-1-ol	83.2	100	64.5
11	<i>trans</i> -3-Penten-2-ol	60.4	95.6	77.5
12	<i>rac</i> -Menthol	32.0	34.8	100

Reaktionsbedingungen: Cyclohexanol (10 mmol), $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.1 mmol), Ligand **6** (0.6 mmol), Cyclohexan (6 mL), $\text{NH}_3(\text{l})$ (6 mL), 140 °C, 21 h ($[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{6}/\text{Substrat}$ 1:6:100). [a] Umsätze mit GC bestimmt, basierend auf Cyclohexanol und Aminbildung. [b] Σ (primäres und sekundäres Amin und sekundäres Imin), Rest ist intermediäres Keton. [c] Prozent primäres Amin unter allen Aminprodukten.

Dieser Effekt wurde durch Analyse der Reaktionsmischung im zeitlichen Verlauf der Reaktion näher untersucht (Abbildung 2). Die Selektivität für das primäre Amin nahm für alle getesteten sekundären Alkohole mit der Zeit zu (Abbildung 3). Da offensichtlich das primäre Amin aus dem sekundären Imin gebildet werden kann, kann es in diesem Prozess als Zwischenprodukt angesehen werden.

Um diesen Zusammenhang besser zu verstehen, wurden die Produkte und Zwischenprodukte genauer analysiert. Wie anzunehmen, sind eine Reihe von Gleichgewichten am gesamten Reaktionsverlauf beteiligt, unter Einbeziehung des Alkohols, des entsprechenden Ketons, von Ammoniak, des primären Amins, des entsprechenden Imins, von Halbaminale und Aminen sowie von Wasser. Da einige Zwischenprodukte nicht ausreichend stabil sind, konnten nicht alle Verbindungen durch GC-Untersuchungen der Reakti-

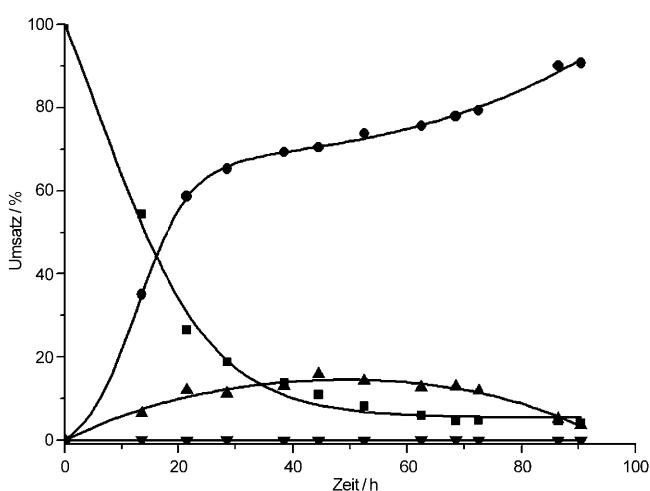


Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der Produktverteilung (für Reaktionsbedingungen, siehe Tabelle 2). ■: Cyclohexanol, ●: Cyclohexylamin, ▲: Dicyclohexylimin, ▼: Cyclohexanon.

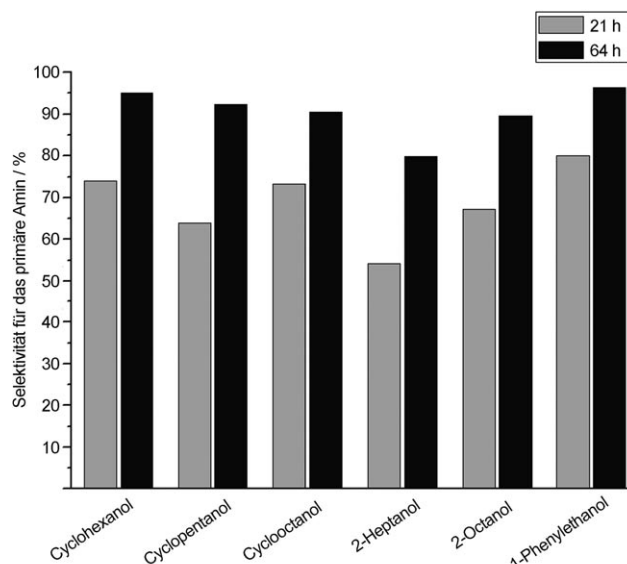
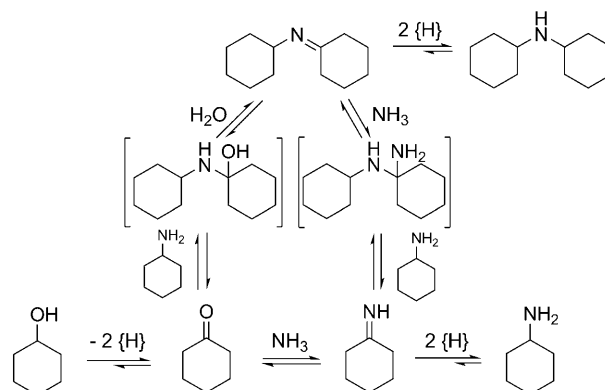


Abbildung 3. Selektivität für das primäre Amin für verschiedene Substrate nach 21 und 64 h. Für Cyclohexanol ist die Selektivität nach 21 und 92 h angegeben. Reaktionsbedingungen: 10 mmol Substrat, 0.1 mmol $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, 0.6 mmol Ligand **6**, 6 mL Cyclohexan, 6 mL $\text{NH}_3(\text{l})$, 140 °C, ($[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{6}/\text{Substrat}$ 1:6:100).

onsmischung bestimmt werden. Die wichtigsten Gleichgewichte sind für die Aminierung von Cyclohexanol in Schema 4 dargestellt.

Das sekundäre Imin kann durch Reaktion mit Wasser oder Ammoniak wieder zum Keton oder Imin zurückreagieren. Darüber hinaus beeinflusst die Geschwindigkeit der Dehydrierung und Hydrierung diese Gleichgewichte direkt, da Cyclohexanon und Cyclohexylamin an den Gleichgewichten beteiligt sind, die zum sekundären Imin führen, für das die Hydrierung offenbar sehr langsam verläuft. Wie Abbildung 3 andeutet, dürften auch andere Substrate diesen Gleichgewichten folgen, da sie ähnliche Selektivitätsmuster aufweisen. Weitere detaillierte Untersuchungen sind für ein vollständiges Verständnis dieser Umsetzung notwendig, wie



Schema 4. Die wichtigsten Gleichgewichte für die Reversibilität in der direkten Aminierung von Cyclohexanol. Nicht beobachtete Zwischenprodukte sind in eckigen Klammern gezeigt.

auch Studien zum Mechanismus dieser Ru-katalysierten Reaktion.

Zusammenfassend haben wir über die erste atomeffiziente und hoch selektive direkte katalytische Synthese von primären Aminen aus sekundären Alkoholen und Ammoniak berichtet, die keine Schutzgruppen benötigt. Der Anwendungsbereich dieser Reaktion umfasst cyclische und acyclische aliphatische Substrate, ungesättigte und arylsubstituierte Alkohole. Die Reaktion öffnet neue Wege für die Umsetzung biogener Grundstoffe zu Zwischenprodukten und Feinchemikalien. Mechanistische Studien und Untersuchungen zur Struktur und zu den Eigenschaften des Katalysators sowie zu den beteiligten Gleichgewichte werden derzeit durchgeführt.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem Schlenk-Rohr wurden unter Argon $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.1 mmol), Ligand (0.6 mmol), Cyclohexan (6 mL) und sekundärer Alkohol (10 mmol) gemischt. Dieses Gemisch wurde unter Argon in einen 75-mL-Edelstahlautoklav überführt. Der Autoklav wurde anschließend mithilfe eines Massenflussreglers für flüssiges NH_3 (Liquiflow) mit Ammoniak (6 mL) befüllt, und das Reaktionsgemisch wurde für die entsprechende Zeit auf 140°C erhitzt.

Eingegangen am 29. April 2010

Online veröffentlicht am 29. Juli 2010

Stichwörter: Alkohole · Aminierungen · Ammoniak · Ruthenium · Wasserstoff-Shuttling

- [1] W. Sun, J. C. Pelletier, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7745–7746.
- [2] E. Fabiano, B. T. Golding, M. M. Sadeghi, *Synthesis* **1987**, 190–192.
- [3] G. V. S. Reddy, G. V. Rao, R. V. K. Subramanyam, D. S. Iyengar, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2233–2237.
- [4] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8789–8792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8661–8664.
- [5] a) Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667–2670; b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611–612; c) S. I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 229–232; d) Y. Watanabe, Y. Tsuji, H. Ige, Y. Ohsugi, T. Ohta, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3359–3363.
- [6] a) A. Tillack, D. Hollmann, K. Mevius, D. Michalik, S. Bähn, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4745–4750; b) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8881–8885; c) D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 403–410.
- [7] a) S. Bähn, A. Tillack, S. Imm, K. Mevius, D. Michalik, D. Hollmann, L. Neubert, M. Beller, *ChemSusChem* **2009**, 2, 551–557; b) S. Bähn, S. Imm, K. Mevius, L. Neubert, A. Tillack, J. M. J. Williams, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3590–3593.
- [8] a) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725–727; b) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1766–1774.
- [9] O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7511–7514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7375–7378; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7511–7514.
- [10] a) B. Blank, S. Michalik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3790–3799; b) B. Blank, S. Michalik, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2903–2911; c) B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 749–758.
- [11] a) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-i. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, 10, 181–184; b) R. Yamaguchi, Z. Mingwen, S. Kawagoe, C. Asai, K.-i. Fujita, *Synthesis* **2009**, 1220–1223.
- [12] a) K.-i. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2687–2690; b) K.-i. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3525–3528; c) K.-i. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1943–1954.
- [13] O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1541–1543.
- [14] a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555–1575; b) G. W. Lamb, J. M. J. Williams, *Chim. Oggi* **2008**, 26, 17–19; c) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753–762; d) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 681–703.
- [15] Während der Vorbereitung dieses Manuskripts wurden wir von Prof. Dr. Matthias Beller, Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock, darüber informiert, dass er und seine Mitarbeiter gleichzeitig zu unseren Arbeiten, eine ähnliche Umsetzung gefunden haben (S. Imm, S. Bähn, L. Neubert, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8303–8306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8126–8129). Wir danken Prof. Beller für diese Information und für wertvolle Kommentare in dieser Sache.