

Katalytische metallorganische Reaktionen von Ammoniak

Jessica L. Klinkenberg und John F. Hartwig*

Alkylierungen · Ammoniak · Hydroaminierungen ·
Kreuzkupplungen · Reduktive Aminierungen

Bis vor kurzem ging Ammoniak nur selten katalytische Transformationen in Gegenwart von Homogenkatalysatoren ein, und die Entwicklung derartiger Reaktionen, die unter milden Bedingungen selektiv nur ein Produkt ergeben, ist auf vielzählige Hindernisse gestoßen. Kürzlich entwickelte Katalysatoren ermöglichen es nun, über verschiedenartige Reaktionen Produkte mit stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen aus Ammoniak herzustellen. Diese Reaktionen umfassen Hydroaminomethylierungen, reduktive Aminierungen, Alkylierungen, allylische Substitutionen, Hydroaminierungen und Kreuzkupplungen. Dieser Kurzaufsatz präsentiert Beispiele für solche Reaktionen ebenso wie die Faktoren, die die Katalysatoraktivität und -selektivität steuern.

1. Einleitung

Die Einführung funktioneller Gruppen mithilfe von Reaktionen, die unter milden Bedingungen mit nichtaktivierten Reagentien ablaufen und wenige Nebenprodukte erzeugen, ist ein wichtiges Thema der modernen Synthese. Daher handelt es sich bei der direkten Synthese stickstoffhaltiger Moleküle aus der billigen Grundchemikalie Ammoniak um ein wichtiges Ziel. Der größte Teil des Ammoniaks (83 %)^[1] wird als Dünger verwendet, aber viele grundlegende chemische Reaktionen von Ammoniak werden in großem Maßstab durchgeführt, einschließlich derjenigen zur Bildung von Harnstoff, Ethanolaminen und sogar dem Raketentreibstoff Hydrazin.^[1,2] Allerdings erfordern diese Reaktionen üblicherweise hohe Temperaturen oder Drücke, und die meisten von ihnen verlaufen unselektiv und bilden mehr als ein Produkt. Methylamin wird beispielsweise aus Methanol und Ammoniak auf Kieselsäure-Aluminimumoxid-Katalysatoren bei 300–430 °C gebildet, wobei außerdem Dimethylamin und Trimethylamin erzeugt werden.^[3] Um die Reaktivität und die Selektivität von Ammoniak für viele gewünschte Transfor-

mationen zu verbessern, wurden Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren untersucht.

Leider laufen vielen übergangsmetallkatalysierte Reaktionen nicht mit Ammoniak ab. Die fehlende Reaktivität kann mehreren Faktoren zugeschrieben werden: Erstens wird der Katalysator häufig durch die Bildung stabiler Werner-Aminkomplexe deaktiviert. Zweitens macht die Stärke der N-H-Bindung in Ammoniak (107 kcal mol⁻¹) die „N-H-Aktivierung“ durch das Metallzentrum schwierig. Drittens ist wegen der moderaten Basizität und der geringen Acidität von Ammoniak ein Protonenaustausch sowohl vom Ammoniak weg als auch zum Ammoniak hin ungünstig. Und abschließend erfordert die Handhabung von Ammoniak bei hohem Druck eine spezielle Ausrüstung.

Dennoch gelang vor kurzem die Entwicklung übergangsmetallkatalysierter Reaktionen von Ammoniak. Diese Reaktionen können in drei Klassen eingeteilt werden: Die erste Klasse besteht aus Tandemreaktionen, in denen Ammoniak in einem unkatalysierten Schritt der Reaktionssequenz reagiert und vom Metall im Laufe der katalytischen Schritte toleriert wird. Die zweite umfasst eine katalytische Transformation des Ammoniaks, in der der Ammoniak eher mit einem koordinierten Liganden reagiert als mit dem Metallzentrum. Die dritte beruht auf einem katalytischen Prozess, in dem Ammoniak unter Bildung eines Amidometall-Komplexes mit dem Metallzentrum reagiert. Dieser Kurzaufsatz präsentiert Beispiele für diese drei Klassen, die Pro-

[*] J. L. Klinkenberg, Prof. J. F. Hartwig
Department of Chemistry, University of Illinois,
Urbana-Champaign
600 S. Mathews Ave, Urbana, IL 61801 (USA)
Fax: (+1) 217-244-9248
E-Mail: jhartwig@illinois.edu

bleme, die während ihrer Entwicklung auftraten, sowie ihre noch vorhandenen Einschränkungen.

2. Tolerierung von Ammoniak durch den Katalysator

Während einiger Übergangsmetallkatalysierter Reaktionen toleriert der Katalysator Ammoniak und reagiert nicht direkt mit ihm. Viele dieser Reaktionen laufen mit Komplexen weicher, niedervalenter, später Übergangsmetalle ab, die Ammoniak schwach binden und chelatisierende Liganden enthalten, die eine Anbindung von Ammoniak verhindern. Bisher wurden drei Beispiele für solche Reaktionen beschrieben.

2.1. Hydroaminomethylierung

Bei Hydroaminomethylierungen handelt es sich um Tandemreaktionen, bei denen durch die Hydroformylierung eines Olefins ein Aldehyd produziert wird, der nachfolgend eine reduktive Aminierung eingeht. Die Hydroformylierung und die Hydrierung werden durch Übergangsmetalle katalysiert. Es wurden viele Hydroaminomethylierungen mit primären und sekundären Aminen beschrieben. Hydroaminomethylierungen mit Ammoniak zur Bildung primärer Amine wären ein wichtiger Fortschritt, aber bisher wurden erst wenige Berichte über eine solche Reaktion veröffentlicht.

In ihrer gegenwärtigen Form unterliegen Hydroaminomethylierungen mit jedem Amin Einschränkungen. Oft verläuft die Reaktion nur mit geringer Selektivität für lineare oder verzweigte Produkte (*n* gegenüber *iso*), und es konnte gezeigt werden, dass das Ausgangsolenin als Konkurrenzreaktion zur Hydroaminomethylierung isomerisiert. Darüber hinaus erweist sich die Selektivität der Bildung des primären Amins gegenüber der Bildung einer Reihe von alkoholischen und durch Kondensation entstandenen Nebenprodukten oft als gering.

Die Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Ammoniak wurde erstmals 1950 in einem Patent von DuPont vorgestellt.^[4] Darin wurde eine Vielzahl an Aminen beschrieben, die in ca. 40% Gesamtausbeute durch die Reaktion eines Olefins mit 100–2000 bar Synthesegas und Ammoniak in

Gegenwart eines metallischen Cobaltkatalysators in Diethylether erhalten worden waren. Bei diesem Prozess lagen die optimalen Reaktionstemperaturen bei mehr als 250°C. Lin und Knifton beschrieben in einem Patent aus dem Jahr 1988 einen phosphangebundenen Octacarbonylcobalt-Katalysator, der mit Olefinen in Dioxan reagierte, wobei primäre und sekundäre Amine in einem Verhältnis von etwas mehr als 1:1 gebildet wurden.^[5] Die Reaktion erforderte Temperaturen über 150°C und Gasdrücke von mehr als 138 bar.

Beller et al. beschrieben 1999 Hydroaminomethylierungen, die eine größere Selektivität zugunsten der primären Amine aufweisen und unter weniger harschen Bedingungen ablaufen.^[6] Die Reaktion wurde mit zwei Katalysatoren durchgeführt: mit einem Rhodiumkatalysator für die Hydroformylierung und einem Iridiumkatalysator zur Hydrierung des intermediately gebildeten Imins. Die Selektivität zugunsten der primären Amine wurde verbessert, indem die Reaktionen in Gegenwart eines wasserlöslichen Katalysators in einem Zweiphasensystem durchgeführt wurden, in dem das erhaltene Amin und der Katalysator in verschiedenen Phasen verblieben. Durch die Reaktion einer wässrigen Lösung von Ammoniak in Gegenwart einer Kombination aus 10 Mol-% an TPPTS (Trinatrium-3,3',3''-phosphandiytris(benzolsulfonat)) oder Binas (sulfonierte 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl-methyl)-1,1'-binaphthyl), 0.03 Mol-% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (cod = 1,5-Cyclooctadien), 0.2 Mol-% $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und einer organischen Phase aus MTBE (Methyl-*tert*-butylether) wurden die Produkte der Hydroaminomethylierung von terminalen Olefinen bei 130°C unter einem Synthesegasdruck von 78 bar gebildet (Schema 1).

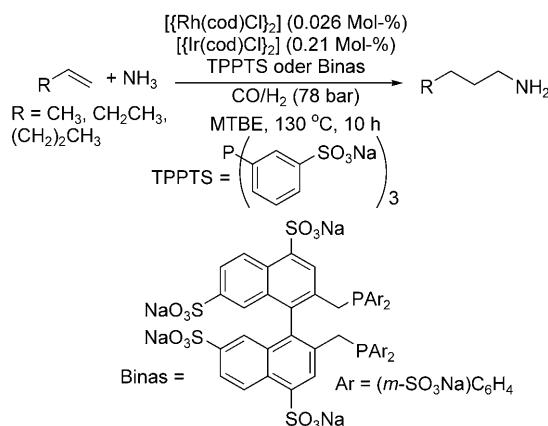
Diese Reaktionen trugen zum Fortschritt auf dem Gebiet der selektiven Hydroaminomethylierungen mit Ammoniak bei, waren aber auf eine geringe Zahl terminaler Olefine beschränkt, und die beste Selektivität, die bei der Bildung eines primären Amins gegenüber einem sekundären erzielt wurde, betrug 10:1. Darüber hinaus erforderte dieser Prozess eine Temperatur von 110–130°C, mehr als 60 bar Gesamtdruck und eine Ligandenmenge von mehr als insgesamt 20 Mol-%. Dieser Prozess ließ somit erkennen, dass die Wahl eines passenden Katalysators und geeigneter Reaktionsbedingungen ausgehend von Alkenen, Ammoniak und Kohlenmonoxid in der Tat zur Bildung von primären Aminen führen kann, dass aber auch noch wesentliche Weiterent-



John Hartwig erhielt seinen A.B. von der Princeton University, wo er in der Gruppe von Maitland Jones forschte, und promovierte an der U.C. Berkeley bei Bob Bergman und Richard Andersen. Er wechselte mit einem Postdoktorandenstipendium der American Cancer Society an das MIT zu Stephen Lippard und begann 1992 seine unabhängige Karriere an der Yale University, wo er 2004 Irene P. DuPont Professor wurde. 2006 ging er zur University of Illinois als Kenneth L. Rinehart Jr. Professor of Chemistry. Er forscht über Kreuzkupplungen, C-H-Funktionalisierungen, Olefinhydroaminierungen und asymmetrische allylische Substitutionen.



Jessica Klinkenberg erhielt 2007 ihren BSc von der University of Virginia unter Anleitung von Cassandra Fraser. Sie arbeitet derzeit als NSF-Postdoktorandin in der Gruppe von John Hartwig und untersucht dort den Mechanismus und die Methodik palladiumkatalysierter Reaktionen mit Ammoniak.



Schema 1. Rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung mit Ammoniak.

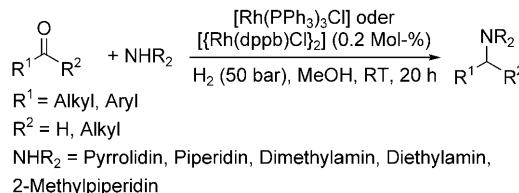
wicklungen voneinander sind, um diese Reaktion praktikabel zu machen.

2.2. Reduktive Aminierung von Ketonen

Ebenso wie bei den Hydroaminomethylierungen könnte es sich bei reduktiven Aminierungen mit Ammoniak um effiziente Tandemprozesse zur Synthese primärer Amine handeln. Bei diesen Transformationen reagieren Aldehyde oder Ketone unter Bildung eines Imins mit Ammoniak, und das Imin geht im Anschluss eine metallkatalysierte Hydrierung zu einem Amin ein. Durch diese Reaktion mit Ammoniak konnten bis vor kurzem noch keine primären Amine in hohen Ausbeuten erhalten werden.

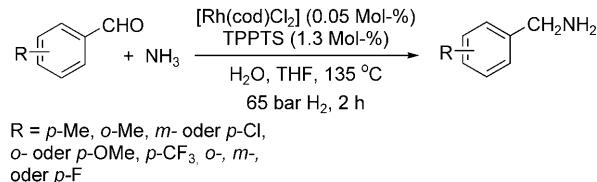
Börner et al. beschrieben 2000 die erste allgemein anwendbare homogene katalytische reduktive Aminierung von Aldehyden mit hauptsächlich sekundären Aminen als Nucleophilen und Wasserstoffgas als Reduktionsmittel.^[7] Die Rhodiumkomplexe $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ und $[\text{Rh}(\text{dppb})\text{Cl}]$ (DPPB = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan) fungierten als Katalysatoren für die Reaktion von alkyl- und arylsubstituierten Ketonen und Aldehyden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 bar und bildeten die zu erwartenden Aminprodukte der reduktiven Aminierung (Schema 2).

Beller et al. beschrieben daraufhin eine rhodiumkatalysierte reduktive Aminierung von Aldehyden mit Ammoniak.^[8] Ebenso wie zur Verbesserung der Selektivität von Hydroaminomethylierungen mit Ammoniak wurde auch hier ein Zweiphasensystem verwendet, um das Aminprodukt vom



Schema 2. Rhodiumkatalysierte reduktive Aminierung mit Aminen.

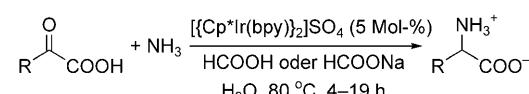
wasserlöslichen Rhodiumkatalysator und dem Ammoniak-nucleophil abzutrennen. Die Reaktion von Benzaldehyd mit wässrigem Ammoniak und Wasserstoff in Gegenwart von 0.05 Mol-% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}_2]$ und 1.3 Mol-% des wasserlöslichen Phosphans TPPTS (siehe Schema 1) bei 135°C ergab Benzylamin zusammen mit einer kleinen Menge an Benzylalkohol als Nebenprodukt (Schema 3). Die meisten der be-



Schema 3. Rhodiumkatalysierte reduktive Aminierung von Aldehyden mit Ammoniak.

schriebenen Reaktionen wurden mit aromatischen Aldehyden durchgeführt. Die reduktive Aminierung von aliphatischen Aldehyden mit Ammoniak wurde ebenfalls untersucht, erforderte aber höhere Temperaturen und größere Katalysatormengen. Außerdem wurden bei den Reaktionen dieser Aldehyde signifikante Mengen an sekundären Aminen und Kondensationsprodukten gebildet. Somit bleibt die Entwicklung eines Komplexes, der die reduktive Aminierung aliphatischer Aldehyde bei niedrigeren Temperaturen und mit höheren Umsätzen katalysiert, weiterhin ein Forschungsziel.

Von Fukuzumi und Mitarbeitern wurde erstmals gezeigt, dass mithilfe der reduktiven Aminierung mit Ammoniak α -Ketosäuren in wässriger Lösung in α -Aminosäuren umgewandelt werden können.^[9] Der Iridium(III)-Komplex $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{bpy})\text{H}]_2\text{SO}_4$ ($\text{bpy} = \text{Bipyridin}$, $\text{Cp}^* = \text{Pentamethylcyclopentadienyl}$) katalysierte die Reduktion von α -Iminosäuren, die über eine säurekatalysierte Reaktion von Ammoniak mit α -Ketosäuren in situ erhalten worden waren (Schema 4). Bei niedrigem pH-Wert verhinderte eine Proto-

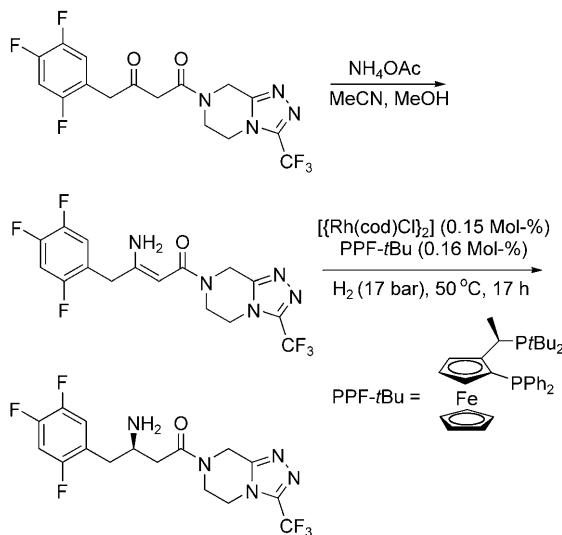


Schema 4. Reduktive Aminierung mit Ammoniak zur Synthese von α -Aminosäuren.

nierung des Ammoniaks die Reaktion mit der α -Ketosäure, was zur Bildung von α -Hydroxycarbonsäuren als Nebenprodukten führte, und bei einem höheren pH-Wert wurde die inaktive Iridiumhydroxo-Spezies $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{bpy})(\text{OH})]^+$ gebildet. Daher war eine genaue Kontrolle der Reaktionsbedingungen erforderlich, und die höchsten Ausbeuten an Aminosäuren wurden unter der Verwendung von Ammoniumformiat bei einem pH-Wert zwischen 5 und 6.5 erzielt.

Die erste asymmetrische reduktive Aminierung unter Verwendung eines Ammoniumsalzes wurde bei Merck entdeckt und zur Synthese des Medikaments Januvia für Typ-II-

Diabetes angewendet. Bei der Reaktion eines 1,3-Diketons mit Ammoniumacetat entstand das ungeschützte Enamin. Durch die asymmetrische Hydrierung dieses Enamins mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}_2]_2$ und dem Josiphos-Liganden PPF-*i*Bu wurde mit mehr als 99% Umsatz und 95% *ee* Januvia gebildet (Schema 5). Markierungsexperimente mit Deuterium deuteten darauf hin, dass die Hydrierung über das Imintautomer des Enamins verläuft.



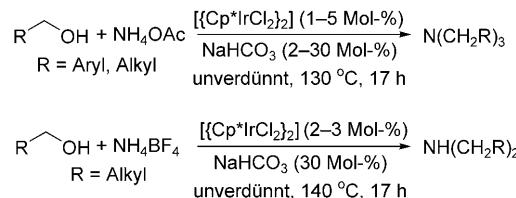
Schema 5. Asymmetrische reduktive Aminierung in der Synthese von Januvia.

2.3. Alkylierung von Ammoniak mit Alkoholen

Durch die Reaktion eines Alkohols mit Ammoniak werden viele Alkylamine in großem Maßstab hergestellt.^[10,11] Diese Reaktionen werden mit Heterogenkatalysatoren durchgeführt und erfordern hohe Drücke und Temperaturen. Hierbei werden signifikante Mengen an Alkanen und Alkenen ebenso wie sekundäre und tertiäre Amine produziert. Eine selektivere Kupplung von Alkoholen mit Aminen unter mildereren Bedingungen wäre dementsprechend sehr nützlich.

Mittlerweile kennt man Reaktionen, bei denen lösliche Übergangsmetallkomplexe die Alkylierung von Aminen mit Alkoholen katalysieren.^[12] Bei diesen Reaktionen geht der Alkohol eine Dehydrierung zu einem Keton ein, das mit einem Amin reagiert, um *in situ* ein Imin zu erzeugen. Dieses Imin wird anschließend katalytisch zum gewünschten Amin hydriert. Erneut erschweren die Bildung sekundärer und tertiärer Amine ebenso wie die geringe Reaktivität von Ammoniak zugunsten der Bildung von Iminen eine Weiterentwicklung der Alkylierung von Ammoniak mit Alkoholen.

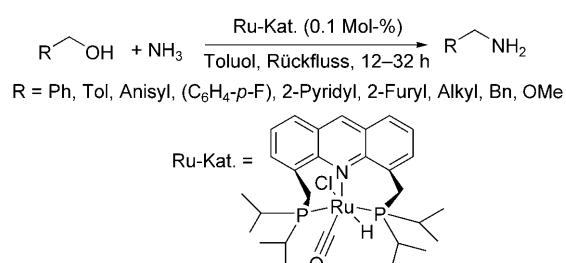
Von Fujita und Mitarbeitern wurde z. B. 2007 erstmals die N-Alkylierung von Ammoniumsalzen mit Alkoholen beschrieben, bei der ein Gemisch aus sekundären und tertiären Alkoholen entsteht.^[13] Die Gruppe zeigte, dass $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ die Mehrfachalkylierung von Ammoniumacetat mit benzylischen und aliphatischen Alkoholen und einer katalytischen Menge an Natriumcarbonat bei 130–140 °C zur Bildung tertiärer Amine katalysiert (Schema 6). Bei der Reaktion von



Schema 6. $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ -katalysierte Mehrfachalkylierung von Ammoniak mit Ammoniumsalzen.

Ammoniumtetrafluoroborat mit aliphatischen Alkoholen entstanden hingegen unter den gleichen Bedingungen sekundäre Amine. Das Monoalkylierungsprodukt wurde unter keinen dieser Bedingungen erhalten.

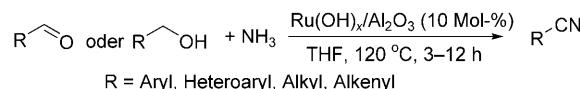
Die Alkylierung von Ammoniak mit Alkoholen gelang vor kurzem Milstein und Gunanathan.^[14] Ihr Ruthenium-PNP-Pinzenkomplex (Ru-Kat.; Schema 7) katalysierte die



Schema 7. Rutheniumkatalysierte Alkylierung von Ammoniak mit Alkoholen.

Reaktion von Alkoholen mit 7.6 bar Ammoniak. Benzylalkohole, Heteroarylalkohole und aliphatische Alkohole reagierten in guten Ausbeuten und mit hoher Selektivität zugunsten der Bildung des primären Amins. Als Hauptnebenprodukte entstanden das entsprechende Imin bei Reaktionsführung in Toluol und die Carbonsäure bei Durchführung in Wasser.

Wenig später beschrieben Mizuno et al. eine rutheniumkatalysierte Bildung von Nitrilen aus Alkoholen und Ammoniak.^[15] Benzyl- oder Allylalkohole ebenso wie aliphatische, aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde reagierten mit einer Lösung von Ammoniak in THF in Gegenwart des Rutheniumhydroxid-Heterogenkatalysators $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ bei 120 °C unter Bildung eines Nitrils (Schema 8). Vermutlich



Schema 8. Alkylierung von Ammoniak und Oxidation zum Nitril.

verläuft die Reaktion über eine ähnliche Strategie des „Wasserstoffverleihs“,^[12] wie zuvor für die N-Alkylierung von Ammoniak angewendet. Das Imin wurde weiter über eine aerobe metallkatalysierte Oxidation in das Nitril umgewandelt.

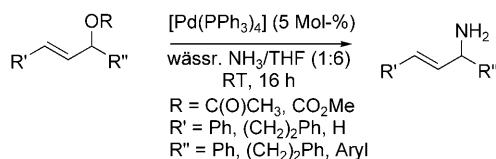
3. Katalytische Reaktionen von Ammoniak ohne direkte Metallkoordination

Die Koordination ungesättigter Gruppen an Übergangsmetalle hat häufig zur Folge, dass diese Gruppen elektrophil und somit empfänglich für nucleophile Angriffe werden. Die Koordinationssphäre des Metallzentrums kann dann die Regio- und Stereoselektivität der Addition beeinflussen. Katalytische Vorgänge, die eine solche nucleophile Addition an koordinierte Liganden einschließen, sind gut bekannt und umfassen die Oxidation sowie die Hydroaminierung von Olefinen und die allylische Substitution.^[16] Diese Reaktionen sind dafür bekannt, mit Wasser, Alkoholen und vielen stickstoffhaltigen Reagentien als Nucleophilen abzulaufen, analoge Reaktionen mit Ammoniak wurden hingegen erst vor kurzem beschrieben. In den folgenden Beispielen werden katalytische Prozesse erläutert, in denen Iridium- und Palladium- π -allyl-Intermediate ebenso wie Gold-Alkin-Komplexe unter Bildung von primären Aminen, Iminen und Enaminen mit Ammoniak reagieren.

3.1. Allylische Substitution und Telomerisierung

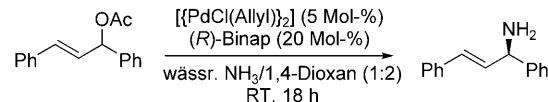
Bei der allylischen Aminierung mit Stickstoff-Nucleophilen werden in Abhängigkeit von der Art des Katalysators lineare oder verzweigte Amine, Sulfonamide und Imide gebildet.^[17] Allylische Aminierungen mit Ammoniak zur Synthese primärer Allylamine wurden jedoch erst vor kurzem beschrieben. Hartwig und Mitarbeiter konnten 2007 zeigen, dass ein cyclometallierter Iridiumkomplex die Allylierung von Ammoniak katalysiert.^[18] Allerdings wurden mit diesem ersten System ausschließlich sekundäre Amine im Laufe des Katalyseprozesses gebildet.

Nagano und Kobayashi beschrieben 2009 Reaktionen von Allylacetaten und Allylcarbonaten mit Ammoniak zu primären Aminen.^[19] In Gegenwart von wässrigem Ammoniak in Dioxan katalysierte $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ die Aminierung von Allylacetaten und -carbonaten bei Raumtemperatur (Schema 9).



Schema 9. Allylische Aminierung von Allylacetaten und -carbonaten mit Ammoniak.

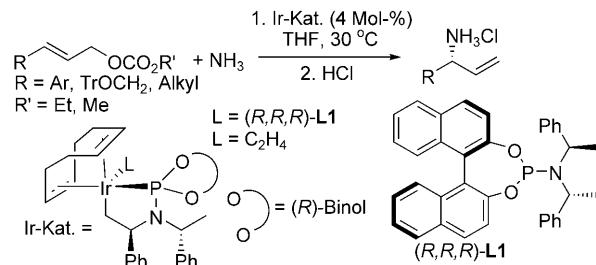
ma 9). Die Realisierbarkeit einer asymmetrischen Reaktionsvariante wurde durch die Herstellung von 1,3-Diphenylallylamin belegt, das durch die Reaktion von 1,3-Diphenylallylacetat mit Ammoniak, katalysiert durch eine Kombination aus $[\text{PdCl}(\text{Allyl})_2]$ und (R) -Binap in 71 % Ausbeute und mit 87 % ee erhalten worden war (Schema 10). Diese Reaktion war die erste allylische Substitution mit Ammoniak zur Herstellung primärer Amine mit beachtlichem Enantio-merenüberschuss, erforderte allerdings hohe Katalysatorbe-



Schema 10. Enantioselektive Aminierung von Allylacetaten.

ladungen (20 Mol-%), Verdünnung und eine verhältnismäßig lange Reaktionszeit (18 h) und ergab nur eine moderate Enantioselektivität.

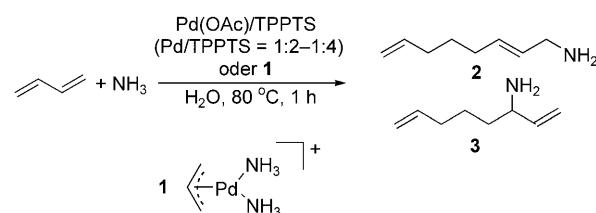
Der von Hartwig und Mitarbeitern entwickelte cyclometallierte Iridium(I)-Komplex (Ir-Kat., $L = (R,R,R)$ -L1; Schema 11) katalysierte ein breites Spektrum allylischer Substi-



Schema 11. Iridiumkatalysierte asymmetrische Allylierung von Ammoniak. Tr = Triphenylmethyl.

tutionen mit Ammoniak.^[20] Die ethengebundene Vorstufe der aktiven Katalysatorspezies (Ir-Kat., $L = \text{C}_2\text{H}_4$; Schema 11) war gegenüber bis zu 2500 Äquivalenten Ammoniak (im Verhältnis zum Iridiumkatalysator) stabil. Die Monoallylamine wurden mit einem ee-Wert von mehr als 96 % und Reaktionszeiten von 4–12 h bei 30 °C erhalten. Außerdem wurde durch die Acylierung des primären Amins das entsprechende *N*-Allylamid gebildet, ein Produkt, das nicht über eine allylische Substitution mit Amidnucleophilen zugänglich ist.

Die Telomerisierung von Dienen mit Aminen verläuft über Allylintermediate, die denen allylischer Substitutionen ähneln. Prinz und Driessens-Hölscher beschrieben die zweiphasige Telomerisierung von Butadien mit Ammoniak, die durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und TPPTS oder den isolierten Amminpalladium-Komplex 1 mit zugefügtem Monophosphan katalysiert wird (Schema 12).^[21] Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über die Substitution eines Monophosphans durch einen Ammoniakliganden ab, gefolgt von der oxidativen Kupplung zweier Diene unter Bildung eines Allylintermediats. Durch Außensphären(Outer-sphere)-Angriff von Ammoniak an das Allylpalladium-Intermediat werden anschlie-



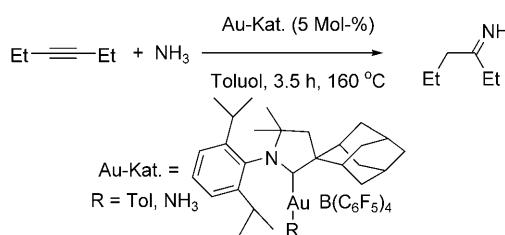
Schema 12. Telomerisierung von Ammoniak und Butadien.

ßend die beiden isomeren primären Amine **2** und **3** gebildet (Schema 12). Das Verhältnis der Gemische an primären Aminen zu denen an sekundären und tertiären Aminen ist hoch (zumeist > 90–95 %).

3.2. Hydroaminierung mit Ammoniak

Bei Hydroaminierungen handelt es sich um die Addition der N-H-Bindung eines Amins an eine ungesättigte C-C-Bindung. Diese Transformation ist für die Reaktion von Ammoniak mit Ethen zur Bildung von Ethylamin thermodynamisch günstig, dagegen ungünstig für die Reaktion von Ammoniak oder Allylaminen mit substituierten Alkenen.^[10] Hydroaminierungen von Alkenen mit Ammoniak finden in Gegenwart von Heterogenkatalysatoren statt, benötigen allerdings hohe Temperaturen und Drücke.^[10]

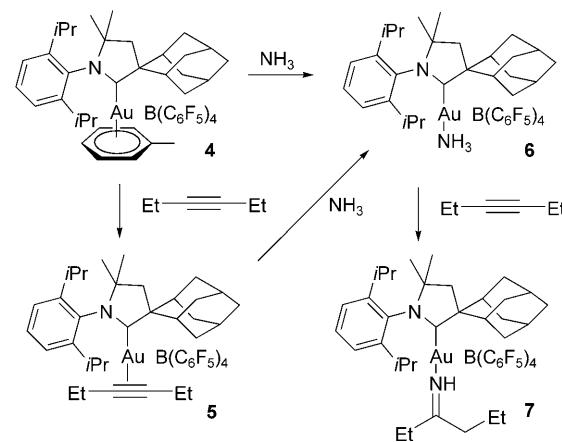
Eine Hydroaminierung von Alkenen mit Ammoniak ist noch nicht gelungen, Lavallo et al. beschrieben 2008 aber die Hydroaminierung von Alkinen und Allenen mit Ammoniak.^[22] Mehrere Alkine und Allenen reagierten innerhalb von 3.5 h bei 160–175 °C mit einem Überschuss an Ammoniak in Gegenwart von 5–10 Mol-% eines Gold(I)-CAAC-Komplexes (CAAC = cyclisches Alkylaminocarben, Au-Kat.; Schema 13), wobei Imine, Stickstoffheterocyclen und Allylamine



Schema 13. Goldkatalysierte Hydroaminierung von 3-Hexin mit Ammoniak.

entstanden. Welches Reaktionsprodukt gebildet wurde, hing vom verwendeten Reagens ab; aus terminalen Alkinen entstanden Ketimine, aus internen Alkinen *N*-Vinylketimine, und Diine reagierten mit Ammoniak zu Pyrrolen. Bei Reaktionen von Allenen entstanden Gemische aus primären, sekundären und tertiären Allylaminen, deren Verhältnis zueinander vom Verhältnis zwischen Ammoniak und Allen abhing.

Für mechanistische Untersuchungen der Hydroaminierung von Ammoniak charakterisierten die Autoren eine Serie von Goldkomplexen, die in Gegenwart von Ammoniak und 3-Hexin gebildet worden waren (Schema 14). Bei der Reaktion der Gold-Aren-Vorstufe **4** mit 3-Hexin wurde der kationische Gold-Alkin-Komplex **5** gebildet. Dieser erwies sich in Gegenwart eines Überschusses an Ammoniak als instabil, da das Alkin durch Ammoniak ersetzt wurde, wobei der Wernersche Gold-Amin-Komplex **6** entstand. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung substituierte das Alkin reagens nicht das Amin; stattdessen wurde bei der Reaktion des Aminkomplexes mit 3-Hexin der Gold-Imin-Komplex **7** erhalten. Es wurde angenommen, dass dieser Komplex durch



Schema 14. Au-NH₃- und Au-Alkin-Komplexe in Hydroaminierungen.

eine intramolekulare Addition der N-H-Bindung an das Alkin gebildet wird, was teilweise darauf zurückzuführen ist, dass diese Reaktion in einem offenen System stattfindet. Bei der goldkatalysierten Hydroaminierung von Alkinen mit Ammoniak handelt es sich um eine neue Transformation, deren praktische Anwendung es erfordert wird, dass sie auch mit weniger reaktiven Substraten einschließlich Alkenen, bei niedrigerer Temperatur und mit höherer Kontrolle der Selektivität für primäre Amine abläuft.

4. Katalytische Reaktionen von Ammoniak über Amidometall-Komplexe

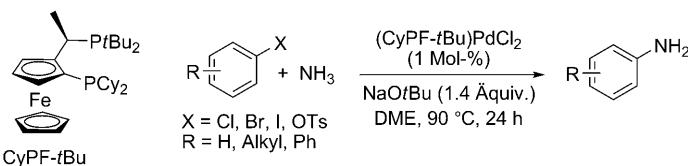
Amidostammkomplexe (M-NH₂) später Übergangsmetalle sind selten, und wenige katalytische Reaktionen, die über diese Art von Intermediaten verlaufen, wurden bisher entdeckt. Im einzigen bekannten Beispiel einer katalytischen Reaktion, die über einen Amidostammkomplex verläuft, reagiert unter Bildung einer solchen Spezies ein an ein elektronenreiches Diphosphan gebundenes Arylpalladiumhalogenid mit Ammoniak und Base.^[23] Dieser Amidokomplex unterliegt dann einer reduktiven Eliminierung zum Arylamin. Es wurde eine Reihe von palladiumkatalysierten Arylierungen von Ammoniak beschrieben,^[23–27] wobei vermutlich in all diesen Reaktionen ein Amidokomplex als Intermediat auftritt. Außerdem wurden mehrere kupferkatalysierte Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden mit Ammoniak beschrieben.^[28–31] Da monomere Amidokomplexe von Kupfer bereits beschrieben wurden,^[32] könnte ein Cu-NH₂-Intermediat im Laufe dieser katalytischen Reaktionen auftreten. Die Bildung solcher Reaktionsintermediate und ihre Reaktivität wurden allerdings noch nicht beschrieben.

4.1. Palladiumkatalysierte Kupplung von Ammoniak mit Arylhalogeniden

Zur Herstellung von Monoarylaminen im Industriemaßstab wurden elektrophile Arylhalogenide mit Ammoniak in Gegenwart von Kupferkatalysatoren bei hohen Temperatu-

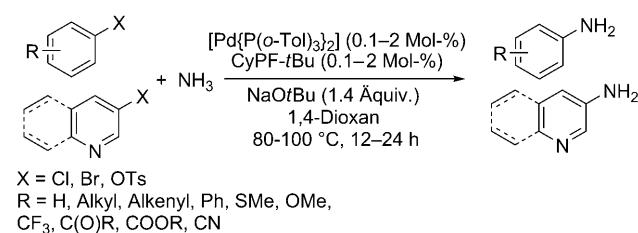
ren und Drücken gekuppelt.^[33] Der Nutzen dieser Methode wird durch die Bildung von hydrodehalogenierten Arenen, Biarylverbindungen und Konstitutionsisomeren allerdings eingeschränkt.^[33] Um die Bildung dieser unerwünschten Nebenprodukte zu vermeiden, wurden neuere Kreuzkupplungen von Arylhalogeniden mit Ammoniaksurrogaten entwickelt.^[34-36] Diese Reaktionen laufen in hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen ab, allerdings sind die Ammoniaksurrogate teurer als Ammoniak selbst, und der Prozess erfordert die Entschüttung des erhaltenen Kupplungsprodukts.

Shen und Hartwig veröffentlichten 2006 die erste palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden mit Ammoniak.^[23] Arylchloride, -bromide, iodide und -triflate konnten in hohen Ausbeuten und mit hoher Selektivität für das Monoarylaminprodukt gekuppelt werden (Schema 15),



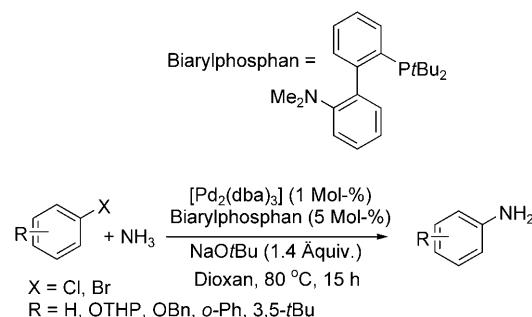
Schema 15. Palladiumkatalysierte Kupplung von Ammoniak und Arylhalogeniden. Cy = Cyclohexyl; Ts = *p*-Tolulsulfonyl; DME = Dimethoxyethan.

wofür 5.5 bar Ammoniakdruck, NaOtBu als Base und 1 Mol-% des vorab gebildeten, Josiphos-gebundenen Palladium(II)-Komplexes $[(\text{CyPF-}t\text{Bu})\text{PdCl}_2]$ als Katalysator verwendet wurden. LiNH₂ konnte unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ebenfalls mit Arylhalogeniden gekuppelt werden, wenn auch mit etwas niedrigeren Selektivitäten für das Monoarylamin. Wenig später beschrieben Vo und Hartwig die Herstellung von primären Arylaminen durch Reaktion mit einer hochaktiven, luftstabilen Kombination aus $[\text{Pd}(\text{P-}o\text{-Tol})_3]_2$ und dem CyPF-*t*Bu Josiphos-Liganden als Katalysator. Die Reaktionen gelangen mit Katalysatorbeladungen hinunter bis zu 0.1 Mol-% und nur fünf Äquivalenten an Ammoniak (Schema 16).^[26] Unter optimierten Bedingungen wurde eine größere Bandbreite an Substituenten am Arylhalogenid toleriert als in der ursprünglichen Variante, einschließlich basisenempfindlicher funktioneller Gruppen. Mit diesem Katalysator liefen auch Reaktionen mit Arylchloriden und zum ersten Mal auch mit verhältnismäßig stabilen Aryltosylaten ab.



Schema 16. Palladiumkatalysierte Arylierungen von Ammoniak unter optimierten Bedingungen.

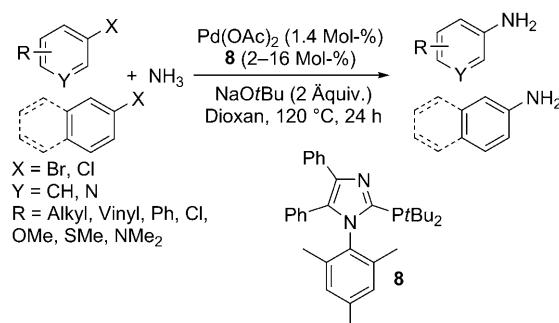
Buchwald und Mitarbeiter beschrieben 2007 eine ähnliche Transformation, die durch eine Kombination aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (dba = Dibenzylidenaceton) und dem Biarylphosphan-Liganden aus Schema 17 katalysiert wurde.^[24] Es wurden fünf



Schema 17. Palladiumkatalysierte Arylierung von Ammoniak mit Biarylphosphan-Liganden. OTHP = Tetrahydropyranylether.

Substrate (Chlorbenzol, 3,5-Di-*tert*-butylbrombenzol, 2-Phenylbrombenzol und zwei geschützte Bromphenole) zu den entsprechenden Arylaminen umgesetzt. Die Selektivität für das Monoarylamin blieb hoch, sofern die Reaktionen mit niedrigen Ammoniakdrücken durchgeführt wurden. Die Autoren zeigten außerdem, dass geringe Veränderungen der Reaktionsbedingungen, nämlich der Konzentration des Substrats und der Ammoniakäquivalente, die Reaktion zugunsten der Bildung von Di- und Triarylaminen beeinflussen konnten. Das Entfernen des Überschusses an Ammoniak aus dem Reaktionsgefäß ermöglichte die Eintopfsynthese unsymmetrischer Di- und Triarylamine.

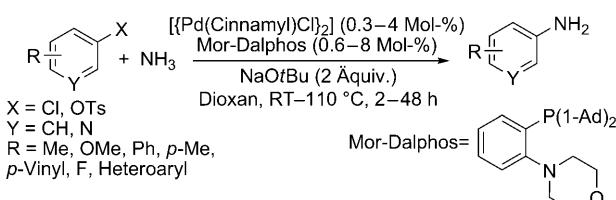
Beller et al. veröffentlichten 2009 ebenfalls eine palladiumkatalysierte Vorschrift zur Arylierung von Ammoniak mit Arylchloriden.^[25] Die modularen imidazolbasierten Monophosphan-Liganden bildeten mit Palladium robuste, luftstabile Katalysatoren, die in hohen Ausbeuten und mit hohen Selektivitäten Ammoniak mit vielfältigen Arylbromiden und -chloriden kupplten (Schema 18). Die Methode wurde mit derselben 0.5 M Lösung in Dioxan durchgeführt, wie von Buchwald et al. beschrieben. Allerdings wurden diese Reaktionen bei hohen Temperaturen von 140 °C durchgeführt, und ein 4:1-Verhältnis von Ligand zu Palladium (2-4 Mol-% Palladium) war erforderlich, um mit weniger reaktiven Sub-



Schema 18. Imidazolbasierte Liganden in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen von Ammoniak mit Arylhalogeniden.

straten hohe Ausbeuten zu erzielen. Darüber hinaus wurde zusätzlich zum Ammoniak ein hoher Inertgasdruck verwendet.

In jüngster Zeit entwickelten Stradiotto und Mitarbeiter einen Katalysator für die Kreuzkupplung von Aminen und Ammoniak mit Arylchloriden und -tosylaten.^[27] Dieser Katalysator enthält den strukturell einfachen P,N-Phenylenglykiden Mor-DalPhos. Bei geringen Katalysatorbeladungen lief die Monoarylierung von Ammoniak bei niedrigen Drücken und Temperaturen hinunter bis zu Raumtemperatur mit hohen Selektivitäten für das Monoarylamin ab (Schema 19).



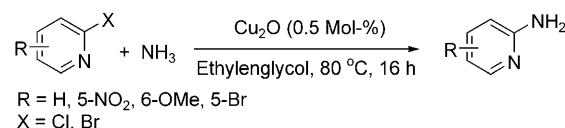
Schema 19. Mor-DalPhos-gebundener Palladiumkatalysator zur Aminierung vom Arylchloriden und -tosylaten mit Ammoniak. 1-Ad = 1-Adamantyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Das Substratspektrum umfasste eine Vielzahl von Arylchloriden einschließlich solchen mit sowohl elektronenreichen als auch elektronenarmen *ortho*-, *meta*- und *para*-Substituenten. Im Falle von Aryltosylaten war die Reaktion hingegen auf wenige elektronenneutrale oder sterisch anspruchsvolle Verbindungen beschränkt, und Reaktionen mit basenempfindlichen funktionellen Gruppen wurden überhaupt nicht beschrieben.

4.2. Kupferkatalysierte Kupplung von Ammoniak mit Arylhalogeniden und Boronsäuren

Seit vielen Jahren werden Kupfersalze als Reagentien oder Katalysatoren in Ullmann- oder Goldberg-Reaktionen von Arylhalogeniden mit Aminen oder anderen Stickstoff-nucleophilen eingesetzt.^[33] Diese Systeme sind wegen ihrer geringen Kosten sehr vielversprechend. Traditionelle Strategien zur Synthese von Arylaminen mit Kupfer erfordern stöchiometrische Mengen an Metall und hohe Temperaturen,^[33] und bis vor kurzem wurde Ammoniak nur selten als Nucleophil in diesen Reaktionen eingesetzt.

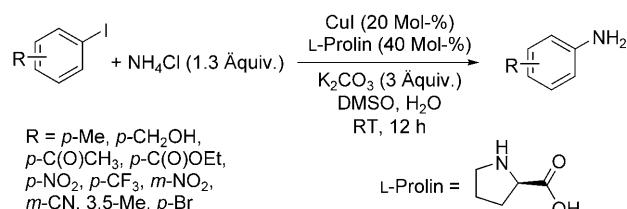
Forscher bei Merck beschrieben 2001 die erste kupferkatalysierte Arylierung von Ammoniak bei niedrigen Drücken und Temperaturen.^[37] Die Reaktion verlief in Gegenwart eines ligandenfreien Kupferoxidkatalysators in einer 8 M Lösung von Ammoniak in Ethylenglycol bei 80 °C mit hervorragender Selektivität für das Monoarylamin (Schema 20). Die Anwendungsbreite dieser Reaktionen war weitgehend auf elektronenarme heteroaromatische Halogenide, wie Halogenpyridine, Halogenthiazole und Halogenchinoline, sowie elektronenarme Arene, wie 4-Brombenzophenon und 1-Brom-4-trifluormethylbenzol, beschränkt. Arylchloride erwiesen sich als unreaktiv. Die Faktoren zur Kontrolle der



Schema 20. Durch ligandenfreies Kupfer katalysierte Kupplung von Heteroarylhalogeniden mit Ammoniak.

Selektivität für die Bildung des primären gegenüber dem sekundären Amin sind unklar. So lieferte 2-Brompyridin das primäre und sekundäre Amin im Verhältnis 4:1, wogegen 3-Brom- und 4-Brompyridin die Produkte in Verhältnissen von 20:1–30:1 ergaben.

Im Mittelpunkt nachfolgender Untersuchungen standen eine Erweiterung der Anwendungsbreite der Reaktion sowie die Entwicklung von Systemen, die unter milderden Reaktionsbedingungen arbeiten. Kim und Chang zeigten, dass eine Kombination aus CuI und L-Prolin mit festem NH4Cl oder wässrigem Ammoniak und K2CO3 in einer Lösung aus 5 % Wasser in DMSO zur Aminierung von Aryliodiden und aktivierten Arylbromiden bei Raumtemperatur führt (Schema 21). Mit den höchsten Ausbeuten reagierten elektro-

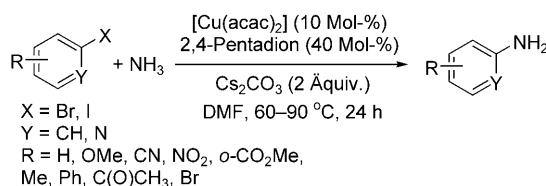


Schema 21. Kupfer- und L-prolinkatalysierte Aminierung von Aryliodiden bei Raumtemperatur.

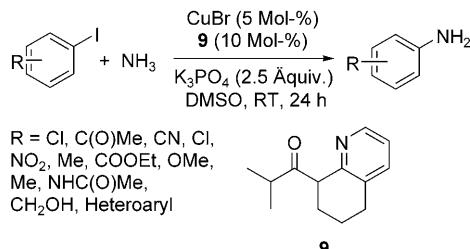
nenarme Aryliodide (besonders solche mit Nitro-, Alkoxy-carbonyl- und Trifluormethylsubstituenten) zu Arylaminen. 2-Methyliodbenzol und 4-Iodanisol erwiesen sich als weniger reaktiv unter diesen Bedingungen und ergaben nur 7 bzw. 32 % des erwarteten Arylamins. Elektronenarme Arylbromide reagierten zu den entsprechenden primären Aminen, das elektronenreiche 4-Bromanisol bildete allerdings das Monoarylamin in nur etwa 40 % Ausbeute nach verlängerter Reaktionszeit.

Taillefer und Xia zeigten, dass weniger reaktive Substrate mit Ammoniak in Gegenwart von [Cu(acac)2], dem einfach zugänglichen 2,4-Pentadien als Ligand und Cs2CO3 als Base reagierten (Schema 22).^[29] In Gegenwart dieses Katalysators kuppelten vielzählige Aryliodide ebenso wie nichtaktivierte Arylbromide mit wässrigem Ammoniak in DMF bei erhöhten Temperaturen unter Bildung der Monoarylamine.

Nachfolgend beschrieben Wang et al. die kupferkatalysierte Kupplung von Aryliodiden mit einer wässrigen Lösung von Ammoniak bei Raumtemperatur.^[30] Eine Kombination aus 5 Mol-% CuBr und einem 2-Pyridinyl-β-keton als Ligandenvorstufe (9; Schema 23) mit K3PO4 in DMSO ermöglichte die Isolierung der Monoarylamine aus Aryliodiden, die elektronenreiche, elektronenarme, *ortho*- und Heteroaryl-



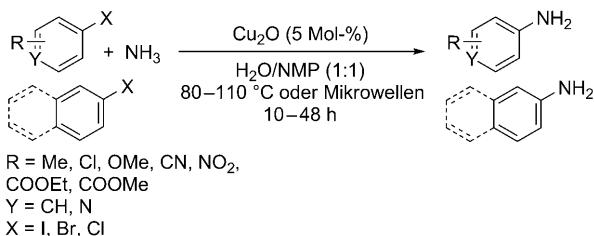
Schema 22. Kupfer- und 2,4-Pentadionkatalysierte Arylierung von Ammoniak mit Arylbromiden und -iodiden. acac = Acetylacetonat.



Schema 23. Reaktion von Aryliodiden mit Ammoniak in Gegenwart von Kupfer(I) und 2-Pyridinyl-β-keton bei Raumtemperatur.

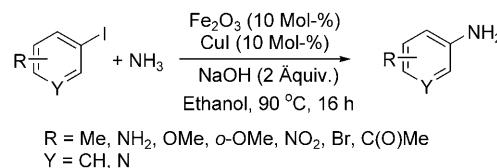
substituenten tragen. In wenigen Beispielen war eine Temperatur von 80 °C notwendig, um optimale Ausbeuten zu erreichen.

Wolf und Xu vereinfachten die kupferkatalysierte Kreuzkupplung mit wässrigem Ammoniak weiter durch Einführung eines ligandenfreien Prozesses, der an Luft ablief und keine zusätzlichen basischen Additive erforderte.^[28] Mithilfe von 5 Mol-% Cu₂O in wässrigem Ammoniak und *N*-Methylpyrrolidin (NMP) wurden laut Wolf und Xu Aryliodide und -bromide mit vielfältigen funktionellen Gruppen ebenso wie sperrige *ortho*-Substituenten mit hoher Selektivität zu den entsprechenden Monoarylaminen umgewandelt (Schema 24). Dem Bericht zufolge wurden sogar Arychlorgide als brauchbare Substrate für Kreuzkupplungen eingesetzt, erforderten aber für akzeptable Umsätze und Ausbeuten die Bestrahlung mit Mikrowellen.



Schema 24. Ligandenfreie kupferkatalysierte Aminierung von Aryliodiden, -bromiden und -chloriden mit Ammoniak.

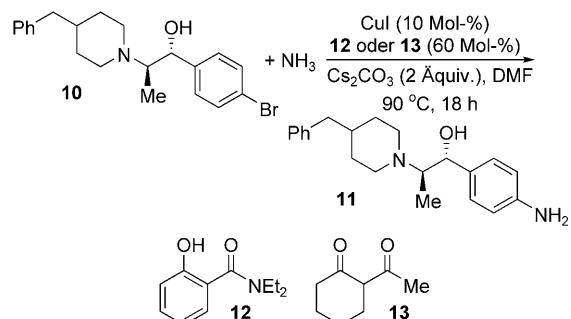
Wu und Darcel publizierten eine Reihe ähnlicher Daten und führten die durch eine Kombination aus Eisen und Kupfer katalysierte Kupplung von Aryliodiden mit wässrigem Ammoniak ein (Schema 25).^[31] Im Unterschied zum Bericht von Wolf und Xu^[28] über die Aminierung von Arylhalogeniden mit ligandenfreiem Kupferoxid konnte laut Wu und Darcel in Abwesenheit eines Eisencokatalysators eine maximale Ausbeute von 30 % des Monoarylamins für die Reak-



Schema 25. Kupfer/Eisen-cokatalysierte Arylierung von Ammoniak mit Aryliodiden.

tion von Iodbenzol mit CuI als Katalysator erreicht werden. Die Reaktion verlief mit 10 Mol-% von Fe^{III}- wie auch Cu^I-Salzen an Luft in Ethanol unter Zusatz von Natriumhydroxid als Base. Sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Aryliodide bildeten in hohen Ausbeuten die Arylamine, wogegen Arylbromide unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu Arylaminen reagierten.

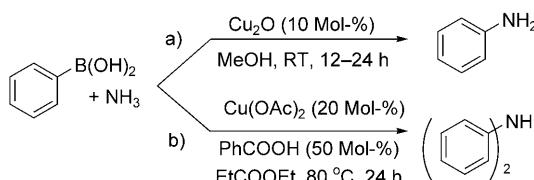
Die kupferkatalysierte Aminierung mit Ammoniak wurde außerdem zur Synthese eines anilinhaltigen Analogons von Ifenprodil verwendet, einem Molekül, das an die NMDA-Rezeptoren des Nervensystems bindet.^[39] Für die Synthese von **11** durch eine Kupplung des Arylbromids **10** mit wässrigem Ammoniak wurden mehrere Methoden erforscht, und die besten Ergebnisse wurden mit 10 Mol-% CuI und 60 Mol-% der Liganden **12** oder **13** erzielt. Durch Zugabe von Cs₂CO₃ in DMF konnte die Reaktion innerhalb von 18 h mit einer Ausbeute von 65 % an **11** beendet werden (Schema 26).



Schema 26. Kupferkatalysierte Aminierung in der Synthese eines Ifenprodil-Analogons.

Zur Erweiterung der Anwendungsbreite von kupferkatalysierten Reaktionen mit Ammoniak beschrieben Rao et al. die Umsetzung von Boronsäuren zu Monoarylaminen durch die Reaktion von wässrigem Ammoniak mit 10 Mol-% eines ligandenfreien Cu₂O-Katalysators bei Raumtemperatur an Luft (Schema 27a).^[40] Elektronenreiche, elektronenarme und sogar sterisch anspruchsvollere Boronsäuren erwiesen sich als reaktiv. Mit Substraten, die elektronenziehende Substituenten enthielten, wurden niedrigere Ausbeuten erhalten, ein Trend, der dem für die kupferkatalysierte Kupplung von Ammoniak mit Arylhalogeniden entgegengesetzt ist.

Spätere Arbeiten deuten darauf hin, dass diese Reaktion komplexer ist, als ursprünglich angenommen. Zhou et al. zeigten, dass Reaktionen von Boronsäuren mit wässrigen Lösungen an Ammoniak und dem Kupfer(II)-Katalysator Cu(OAc)₂ ausschließlich Diarylamine ergaben (Sche-



Schema 27. Kupferkatalysierte Kupplung von Ammoniak mit Boronsäuren.

ma 27b).^[41] Darüber hinaus erforderte die Reaktion eine erhöhte Temperatur von 80 °C und ein Benzoesäureadditiv zum Erhalt akzeptabler Ausbeuten an Diarylaminen.

Wie wir sehen, wurde die kupferkatalysierte Kupplung von Ammoniak mit Arylhalogeniden und Arylboronsäuren bereits ausführlich untersucht – es gilt allerdings noch einige Aufgaben zu meistern; dazu zählen die Identifizierung eines umsatzstärkeren sowie in ungiftigeren und leichter abtrennbaren Lösungsmitteln reagierenden Systems, das Auffinden eines bei niedrigeren Temperaturen aktiven Katalysators sowie die Entwicklung von Systemen, die allgemein mit *ortho*-substituierten Arylhalogeniden und mit Arylchloriden reagieren.

5. Zusammenfassung

Bis vor kurzem waren nur wenige homogene Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit Ammoniak bekannt. Vor der Entwicklung vieler in diesem Kurzaufsatzz beschriebenen Umsetzungen wurden Reaktionen mit Ammoniaksurrogaten zur Herstellung primärer Amine eingesetzt. Ammoniakäquivalente wie Silylazide^[35] oder Silazane,^[42] Benzophephonimine,^[34,36] Sulfonamide^[43] und Allyl-^[36] oder Benzylamine^[44] wurden verwendet, wobei dann jedoch zusätzliche Schritte zur Erzeugung der freien primären Amine benötigt werden. Durch die Entwicklung katalytischer Reaktionen von Ammoniak selbst haben Synthesechemiker nun Zugang zu primären Aminen aus Alkenen, Alkoholen und Arylhalogeniden oder -pseudohalogeniden geschaffen. In einigen Fällen katalysieren relativ kostengünstige Kombinationen aus Metallkomplexen und Liganden Reaktionen von Ammoniak unter milden Bedingungen mit wenigen oder gar keinen zusätzlichen Manipulationen der funktionellen Gruppen. Es gilt, noch viele Informationen über die Reaktivität der Amidokomplexe zu sammeln, bei denen es sich um wahrscheinliche Intermediate in einigen dieser Prozesse handelt. Eines ist jedenfalls schon jetzt klar: Es ist rasch gelungen zu zeigen, dass Reaktionen mit Ammoniak von späten Übergangsmetallen katalysiert werden können.

Wir danken den NIH (NIGMS-55382) und dem Department of Energy für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten über die katalytische und grundlegende Chemie von Ammoniak in Gegenwart von Übergangsmetallkomplexen.

Eingegangen am 20. April 2010
Online veröffentlicht am 20. September 2010
Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] „Ammonia“: M. Appl in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7. Aufl. (online), Wiley, New York.
- [2] „Hydrazine“: J.-P. Schirrmann, P. Bourdauducq in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7. Aufl. (online), Wiley, New York.
- [3] „Methylamines“: A. B. van Gysel, W. Musin in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7. Aufl. (online), Wiley, New York.
- [4] E. I. du Pont de Nemours & Co., US Patent 2497310, USA, 1950.
- [5] J.-J. Lin, J. F. Knifton, US Patent 4794199, N. Texaco Inc. (White Plains), USA, 1988.
- [6] B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2515–2518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2372–2375.
- [7] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner, *Chem. Commun.* **2000**, 1867–1868.
- [8] T. Gross, A. M. Seayad, M. Ahmad, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055–2058.
- [9] S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3020–3021.
- [10] D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1–27.
- [11] S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis Properties, and Application*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
- [12] M. Haniti, S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- [13] R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-i. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 181–184.
- [14] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8789–8792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661–8664.
- [15] T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6404–6406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6286–6288.
- [16] J. F. Hartwig in *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**, S. 417–451.
- [17] a) M. Johannsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689–1708; b) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 1641–1655; c) Z. Lu, S. M. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297.
- [18] M. J. Pouy, A. Leitner, D. J. Weix, S. Ueno, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949–3952.
- [19] T. Nagano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4200–4201.
- [20] M. J. Pouy, L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11312–11313.
- [21] T. Prinz, B. Driessens-Hölscher, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2069–2076.
- [22] V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5302–5306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224–5228.
- [23] Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10029.
- [24] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354–10355.
- [25] T. Schulz, C. Torborg, S. Enthaler, B. Schäffner, A. Dumrath, A. Spannenberg, H. Neumann, A. Börner, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4528–4533.
- [26] G. D. Vo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049–11061.
- [27] R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4165–4168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4071–4074.
- [28] H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2009**, 3035–3037.
- [29] N. Xia, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 343–345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 337–339.
- [30] D. P. Wang, Q. Cai, K. Ding, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1722–1726.

- [31] X. F. Wu, C. Darcel, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4753–4756.
- [32] a) E. D. Blue, A. Davis, D. Conner, T. B. Gunnoe, P. D. Boyle, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9435–9441; b) L. A. Goj, E. D. Blue, C. Munro-Leighton, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8647–8649.
- [33] J. Lindley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456.
- [34] a) J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367–6370; b) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. K. Huang, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729–7737; c) G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernandez-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827–828.
- [35] a) D. Y. Lee, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1169–1172; b) X. H. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3417–3419.
- [36] S. Jaime-Figueroa, Y. Z. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313–1316.
- [37] F. R. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3251–3254.
- [38] J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.* **2008**, 3052–3054.
- [39] C. Bouteiller, J. Becerril-Ortega, P. Marchand, O. Nicole, L. Barre, A. Buisson, C. Perrio, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1111.
- [40] H. H. Rao, H. Fu, Y. Y. Jiang, Y. F. Zhao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1134–1136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1114–1116.
- [41] C. F. Zhou, F. Chen, D. P. Yang, X. F. Jia, L. X. Zhang, J. Cheng, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 708–709.
- [42] J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdes, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 347–349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 343–345.
- [43] a) R. Weihofen, A. Dahnz, O. Tverskoy, G. N. Helmchen, *Chem. Commun.* **2005**, 3541–3545; b) R. Weihofen, E. Tverskoy, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5673–5676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5546–5549.
- [44] C. W. Lim, S.-G. Lee, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5131–5136.

Neugierig?

Sachbücher
von

WILEY-VCH

www.wiley-vch.de/sachbuch

514710906_bu