

Reduktive Aminierung ohne externe Wasserstoffquelle**

Denis Chusov* und Benjamin List*

Abstract: Die reduktive Aminierung ohne Wasserstoffquelle wurde entwickelt. Kohlenmonoxid wirkt hierbei als Reduktionsmittel. Die Reaktion läuft mit einer Vielzahl von Carbonylverbindungen und Aminen mit niedrigen Katalysatorladungen effektiv ab und ist mechanistisch interessant, da kein molekularer Wasserstoff beteiligt ist.

Die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen ist der Schlüssel zur Herstellung von Aminen und erfordert eine Wasserstoffquelle, üblicherweise molekularen Wasserstoff (H_2) selbst. Während Wasserstoff günstig ist und im industriellen Maßstab eingesetzt wird, ist er auch in vielen Mischungsverhältnissen mit Luft explosiv. Andere Wasserstoffquellen sind weniger atomökonomisch,^[1] luft- oder feuchtigkeitsempfindlich und teuer. Hier stellen wir eine effiziente, robuste und generelle katalytische reduktive Aminierung vor, die keine externe Wasserstoffquelle benötigt, sondern die vorhandenen Wasserstoffatome des Ausgangsamins zusammen mit Kohlenmonoxid (CO) als Reduktionsmittel verwendet. Dieser neuartige Prozess hat potenzielle ökonomische und sicherheitsrelevante Vorteile.

Laut dem US Department of Energy wird heutzutage der meiste Wasserstoff aus fossilen Materialien, wie Erdgas, gewonnen. Der Hauptprozess hierfür ist die Dampfreformierung von Methan (steam methane reforming, SMR),^[2] die in zwei Schritten durchgeführt wird: Der erste besteht aus der Reaktion von Methan mit Wasserdampf bei 750–800°C und ergibt H_2 und CO. Das CO-Nebenprodukt wird anschließend zum zweiten Schritt weitergeleitet, der als Wassergleichgewicht (water gas shift, WGS) bekannt ist; in diesem Prozess reagiert CO mit weiterem Wasserdampf zu H_2 und Kohlendioxid (CO_2). Der Prozess selbst läuft in zwei Teilschritten ab, einem Hochtemperaturteil bei 350°C und einem Nieder temperaturteil bei 190–210°C. Im letzten Schritt muss der Wasserstoff vom Kohlendioxid, nicht umgesetztem Methan, Kohlenmonoxid und Wasser abgetrennt werden.^[3] Einmal aufgereinigt wird der erhaltene Wasserstoff in unzähligen

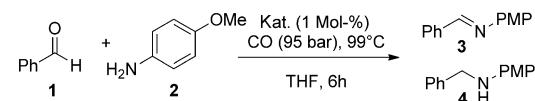
Anwendungen eingesetzt, zu denen auch die reduktiven Aminierungen gehören.

Die direkte Verwendung von CO als Reduktionsmittel bietet deutliche Vorteile, da drei Schritte (mit Erhitzen auf bis zu 350°C und drei verschiedenen Katalysatoren) potenziell in eine einzige Reaktion mit nur einem Katalysator übergehen würden. In der Tat ist CO, außer seiner Rolle als sehr nützlicher C1-Baustein,^[4–9] auch als Reduktionsmittel bekannt.^[10] Die meisten dieser Reduktionen verlaufen jedoch über das Wassergleichgewicht und nutzen somit im Endeffekt Wasserstoff als finales Reduktionsmittel.^[11,12] Wir berichten hier nun, dass Kohlenmonoxid auch in Abwesenheit einer Wasserstoffquelle als Reduktionsmittel in reduktiven Aminierungen agieren kann. Dieser Prozess war unseres Wissens nach bisher unbekannt.

Amine sind eine nützliche und unersetzbare Verbindungsklasse, die industriell als Pharmazeutika, Farbstoffe, für die Aminwäsche usw., aber auch als Reagenzien und Katalysatoren hergestellt werden.^[13] Eine der wichtigsten Methoden zur Synthese von Aminen ist die Reduktion von Iminen. Als direktere und ökonomischere Variante vermeidet die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen die getrennte Herstellung des Imins. Diese Methode ist atomökonomischer, benötigt weniger Aufreinigungsschritte und generiert weniger Lösungsmittelabfälle. Alternativ sind kürzlich Aminierungen von Alkoholen statt Carbonylverbindungen entwickelt worden, die über einen internen Redoxprozess ablaufen.^[14–17]

Wir haben mehrere potenzielle Katalysatoren für die reduktive Aminierung von Benzaldehyd (**1**) mit *p*-Anisidin (**2**) in Gegenwart von Kohlenmonoxid untersucht (Tabelle 1). Dabei identifizierten wir das Rhodiumacetatdimer als effizienten Katalysator für diesen Prozess, der *N*-Benzyl-4-methoxyanilin (**4**) in guter Ausbeute ergab (Tabelle 1, Nr. 8).

Tabelle 1: Untersuchung potenzieller Katalysatoren.



Nr.	Kat.	Produkte [% Ausb.]		
		1	3	4
1	$RuCl_2(PPh_3)_3$	<1	98	1
2	$[Ru_3(CO)_{12}]$	<1	97	2
3	$Pd(OAc)_2$	1	99	0
4	$PdCl_2$	21	79	0
5	Pd/C	Spuren	>99	0
6	Pt/C	2	98	0
7 ^[a]	Rh/C	1	49	50
8	$Rh_2(OAc)_4$	0	24	76

[a] Es wurden 5 Mol-% Rhodium verwendet. Anilin wurde anstelle von *p*-Anisidin eingesetzt. 100 bar CO, 140°C, 42 h.

[*] Dr. D. Chusov

A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences
Vavilova St. 28, Moskau (Russland)

E-Mail: Denis.chusov@gmail.com

Prof. B. List

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)

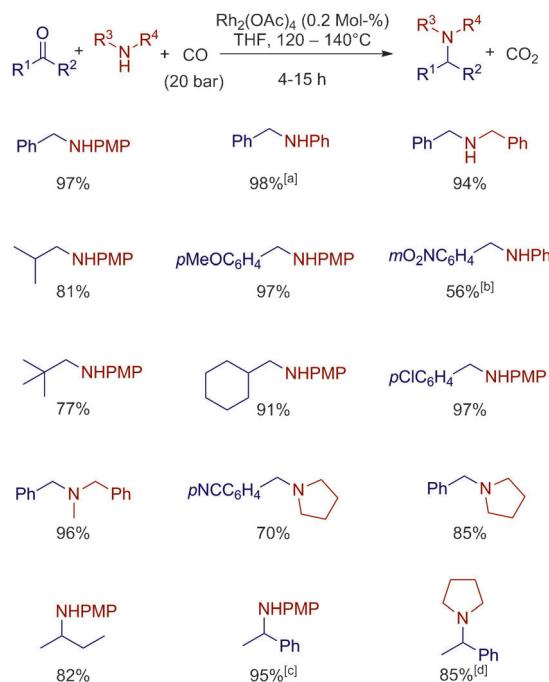
E-Mail: List@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Wir danken Dr. Christophe Farès und Markus Leutzsch für ihre Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400059> zu finden.

Rutheniumkatalysatoren lieferten nur Produktspuren (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Palladium- und Platinkatalysatoren führten unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht zur reduktiven Aminierung (Tabelle 1, Nr. 3–6). Eine Untersuchung verschiedener Lösungsmittel ergab, dass die Rhodiumacetat-katalysierte Reaktion in einer Reihe von Lösungsmitteln ablief, wobei die besten Reaktionsgeschwindigkeiten in THF erreicht wurden (siehe die Hintergrundinformationen). Wir testeten auch weitere lösliche Rhodiumquellen wie $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, $\text{H}[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]$, $[\{\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}\}_2]$, $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}_2]$ ($\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadienyl}$), diese stellten sich im Vergleich zu Rhodium(II)-acetat aber alle als deutlich weniger aktiv heraus (siehe die Hintergrundinformationen). Wir testeten auch Rh/C als Heterogenkatalysator, der sich bei erhöhter Temperatur als aktiv herausstellte (Tabelle 1, Nr. 7).

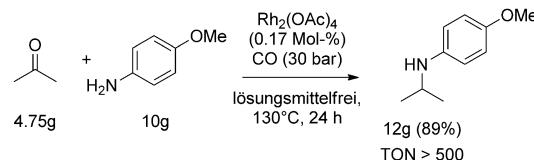
Wir untersuchten zudem eine Vielzahl von Substratkombinationen in dieser $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -katalysierten reduktiven Aminierung (Schema 1). Die Reaktion erwies sich für alle



Schema 1. Substratspektrum. 0.2–10-mmol-Maßstab für die Carbonylverbindung. Konzentration der Carbonylverbindung von 1.0 M bis lösungsmittelfrei, Wasser in THF von 15 bis 150 ppm, 20 bar CO-Druck. Der Autoklav wurde auf bis zu 140°C erhitzt. ^[a] 38 h; ^[b] 1.0 Mol-% Kat., 14 h, 20 bar, 120°C Ausbeute des Trifluoracetamid-Derivats; ^[c] 1.1 Mol-% Kat., 15 h, 100 bar, 120°C; ^[d] 0.9 Mol-% Kat., 20 h, 85 bar, 100°C. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

relevanten Substratklassen als effizient, darunter aromatische sowie primäre und sekundäre aliphatische Amine und auf der Carbonylseite aliphatische und aromatische Aldehyde und Ketone. Sowohl elektronenziehende als auch -schiebende Gruppen am aromatischen Substituenten des Aldehyds werden toleriert. Die Reaktion ist auch mit vielen funktionalen Gruppen kompatibel, und sogar Nitro- oder Cyan-substituierte Arene können eingesetzt werden.

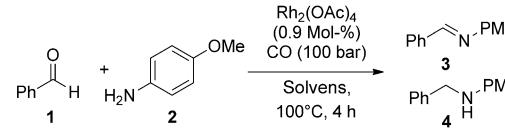
Wir untersuchten auch die Skalierbarkeit unserer Reaktion. In der Tat ließ sich die reduktive Aminierung von Aceton mit *p*-Anisidin problemlos im Multigrammaßstab durchführen, wobei die Umsatzzahlen (turnover numbers, TON) bei über 500 lagen (Schema 2).



Schema 2. Skalierbarkeit der reduktiven Aminierung mit Kohlenmonoxid.

Zu Beginn unserer Untersuchungen nahmen wir an, dass die Reaktion mit der Kondensation von Carbonylverbindung und Amin beginnt, wobei Wasser freigesetzt wird. Dieses würde nachfolgend im Wassergleichgewicht mit Kohlenmonoxid reagieren und somit Wasserstoff und Kohlendioxid ergeben. Hydrierung des Imins oder Iminiumions mit dem gebildeten Wasserstoff würde zum Aminprodukt führen. Um diesen Mechanismusvorschlag zu prüfen, änderten wir zunächst die Wassermenge im Reaktionsgemisch, wobei wir argumentierten, dass ein erhöhter Wasseranteil zu mehr Wasserstoff und somit einer beschleunigten Reaktion führen sollte. Es stellte sich jedoch heraus, dass in allen untersuchten Lösungsmitteln der Zusatz von Wasser zu einer verringerten Geschwindigkeit der reduktiven Aminierung führte (Tabelle 2). Die Hydrolyse von Imin **3** kommt nicht als Erklärung

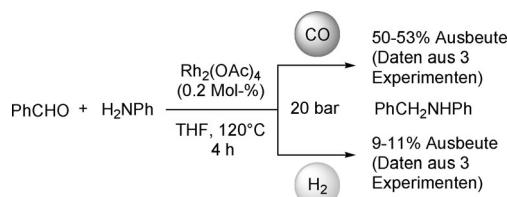
Tabelle 2: Der Einfluss von Wasser auf die Produktverteilung.



Lösungsmittel	Wasser	1	3	4
PhMe	60.0 ppm	6	75	19
PhMe/H ₂ O = 3:1		2	87	11
Dioxan	162.4 ppm	5	68	27
Dioxan/H ₂ O = 3:1		<1	84	15
<i>i</i> PrOH	898.8 ppm	3	70	27
<i>i</i> PrOH/H ₂ O = 3:1		<0.1	84	16
THF	64.9 ppm	2	39	59
THF/H ₂ O = 3:1		<1	93	6

infrage, da die Menge an zurückgewonnenem Aldehyd **1** in Gegenwart von zusätzlichem Wasser stets geringer war als in dessen Abwesenheit. Zusammen wiesen diese Ergebnisse darauf hin, dass die Reaktion über einen anderen Mechanismus verlaufen sollte.

Interessanterweise erhielten wir, als wir Wasserstoff selbst anstelle von Kohlenmonoxid unter ansonsten identischen Bedingungen einsetzen, deutlich geringere Ausbeuten



Schema 3. Reduktive Aminierung mit Kohlenmonoxid oder Wasserstoff.

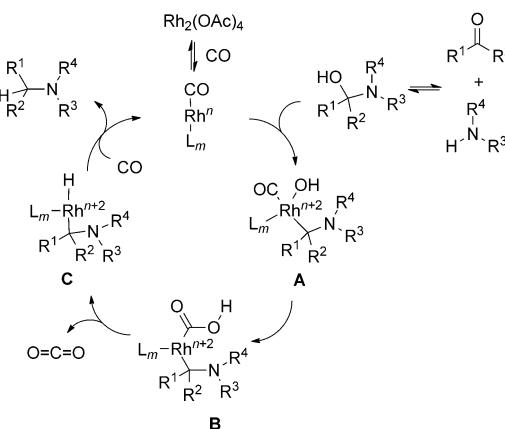
(Schema 3). Die Verwendung von Wasserstoff setzte nicht nur die Geschwindigkeit der reduktiven Aminierung herab, sondern die Reaktion wurde auch deutlich weniger selektiv, und es wurden mehrere Nebenprodukte sichtbar. Passenderweise ist $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ bisher nicht als Katalysator für reduktive Aminierungen mit Wasserstoff oder einer Wasserstoffquelle eingesetzt worden, und Rhodium-katalysierte reduktive Aminierungen sind im Allgemeinen selten.^[18]

Ein weiterer Hinweis darauf, dass die Reaktion nicht über ein Wassergleichgewicht verläuft, kam aus Isotopenmarkierungsstudien. Wir untersuchten die Verwendung von Deuteriumgas unter unseren Reaktionsbedingungen. Die Deuteriuminkorporation im Endprodukt erreichte jedoch maximal 11 % (siehe die Hintergrundinformationen). Wie auf Basis dieser Befunde zu erwarten, konnten wir keinerlei Wasserstoff mithilfe von NMR-Spektroskopie oder Gaschromatographie (GC) nachweisen. Es gelang uns jedoch, eine Rh-Hydridspezies im ^1H -NMR-Spektrum bei $\delta = -9.8$ ppm nachzuweisen (siehe die Hintergrundinformationen).

Des Weiteren wurde die Bildung von Kohlendioxid quantitativ mithilfe von GC und In-situ-NMR-Spektroskopie bestätigt. Die Bildung einer Rh-Carbonyl-Spezies wurde darüber hinaus in Isotopenmarkierungsexperimenten mit ^{13}CO im NMR-Spektrum nachgewiesen (siehe die Hintergrundinformationen). Diese Beobachtung ist mit der Beteiligung einer Rh-Carbonyl-Spezies als Intermediat konsistent. Es konnten keinerlei Hinweise auf das Ablaufen des Wassergleichgewichts oder die Bildung von Formiat während des Prozesses gefunden werden, wenngleich solche Reaktionspfade zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können.

In Schema 4 postulieren wir einen Reaktionsmechanismus, der mit unseren Beobachtungen konsistent ist. Unserer Vorschlag zufolge führt die oxidative Addition von carbonyliertem Rh-Katalysator in die C-O-Bindung des Halbaminalintermediats zum Hydridokomplex **A**. Eine intramolekulare Hydroxylierung des Rh-gebundenen CO-Liganden führt anschließend zu Intermediat **B**. Dessen Decarboxylierung ergibt den Rh-Hydrid-Komplex **C**, der über eine reduktive Eliminierung das Aminprodukt freisetzt und den Katalysator regeneriert.

Wir haben einen neuartigen Reaktionspfad für die reduktive Aminierung unter Verwendung von Kohlenmonoxid als Reduktionsmittel entdeckt. Die Reaktion läuft mit einer Vielzahl von Carbonylverbindungen und Aminen effizient bei niedrigen Katalysatorbeladungen ab und ist mechanistisch interessant, da kein molekularer Wasserstoff beteiligt ist.



Schema 4. Mechanismusvorschlag für die reduktive Aminierung mit Kohlenmonoxid.

Indem Energie, Reaktionsschritte und Katalysatoren eingespart werden, illustriert unser Prozess das grundlegende Potenzial von umweltfreundlichen reduktiven Kondensierungen, die keinen Wasserstoff benötigen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: In einem Reaktionsgefäß wurde $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.2 Mol-%) vorgelegt. Amin (1 Äquiv.) wurde zugesetzt, das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und mit Kohlenmonoxid befüllt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und der Aldehyd (1 Äquiv.) zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wurde in einen Autoklaven überführt, unter Inertgasatmosphäre gesetzt und mit Kohlenmonoxid versetzt. Der gewünschte Überdruck an CO wurde eingestellt und der Autoklav auf die gewünschte Temperatur erhitzt. Nach Ablauf der gewählten Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Überdruck abgelassen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und eine NMR-Probe vorbereitet. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Eingegangen am 3. Januar 2014
Online veröffentlicht am 13. März 2014

Stichwörter: Amine · Aminierungen · Atomökonomie · Kohlenmonoxid · Reduktionen

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [2] Y. Yürüm, *Hydrogen Energy system*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1994**, S. 16, ISBN 0-7923-3601.
- [3] J. J. Romm, *The Hype about Hydrogen*, Island Press, Washington, **2004**, S. 72, ISBN 1-55963-703-X.
- [4] I. Ojima, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1011–1030.
- [5] B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Rasch, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2219–2238; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2144–2163.
- [6] G. Kiss, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3435–3456.
- [7] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35.
- [8] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 229–241.
- [9] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986–5009.
- [10] A. M. Tafesh, J. Weiguny, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2035–2052.
- [11] R. M. Laine, E. J. Crawford, *J. Mol. Catal.* **1988**, *44*, 357–387.
- [12] F. Ragagni, S. Cenini, E. Gallo, A. Caselli, S. Fantauzzi, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1479–1510.

- [13] „Amines, Aliphatic“: K. Eller, E. Henkes, R. Rossbacher, H. Höke in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [14] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, 3, 1853–1864.
- [15] M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555–1575.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, U. Dingerdissen, A. Börner, *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, 36, 99–120, zit. Lit.