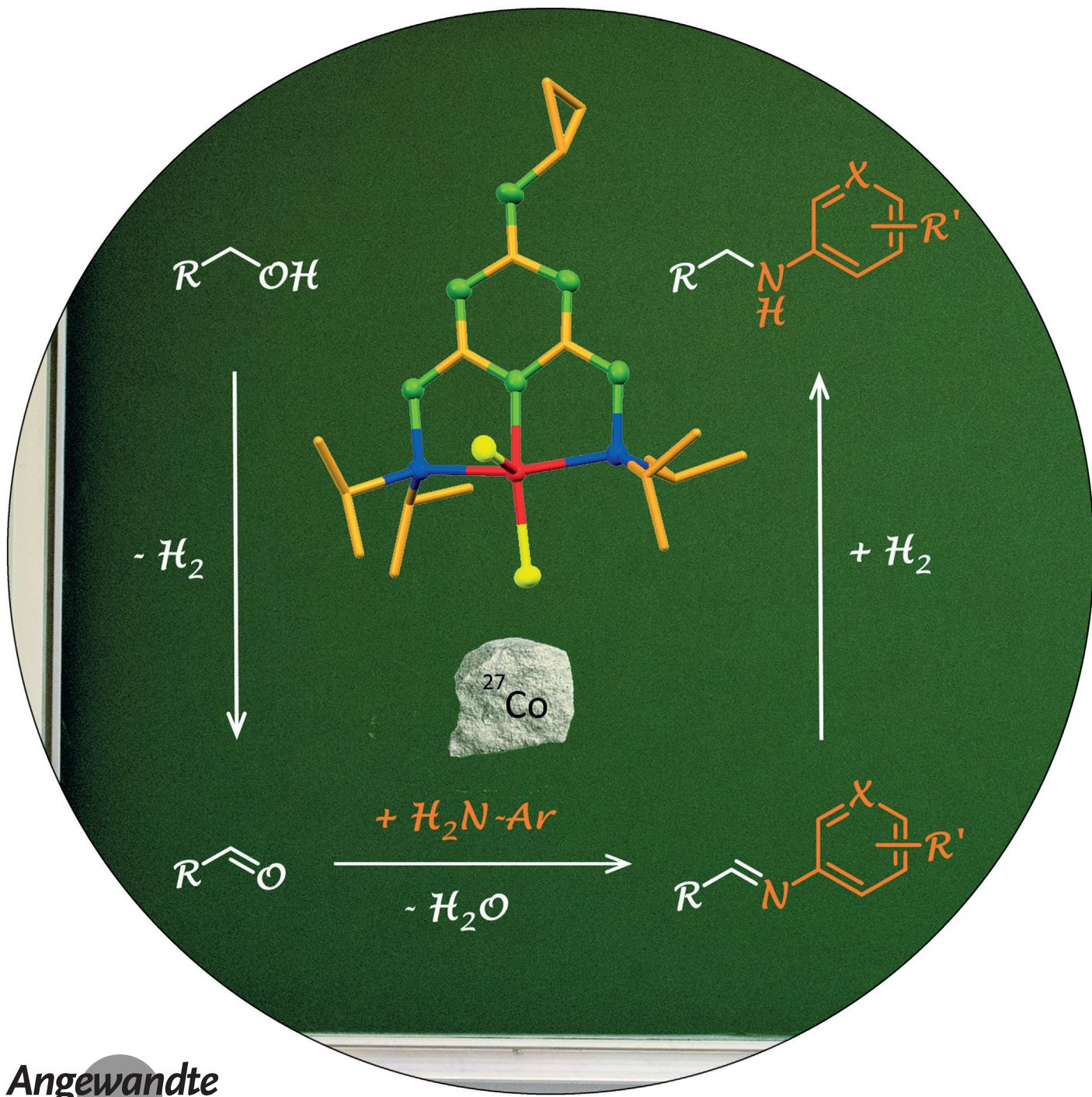


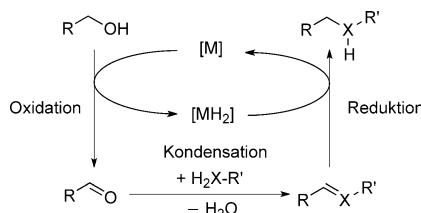
Cobalt-katalysierte Alkylierung von aromatischen Aminen durch Alkohole

Sina Rösler, Michael Ertl, Torsten Irrgang und Rhett Kempe*



Abstract: Die Implementierung von preiswerten, auf der Erde häufig vorkommenden Metallen in Edelmetall-vermittelten Reaktionen ist ein zentrales Ziel in der homogenen Katalyse. Eine nachhaltige oder grüne Reaktion, die große Aufmerksamkeit in den letzten Jahren erhalten hat und vorzugsweise durch Ir- oder Ru-Komplexe katalysiert wird, ist die Alkylierung von Aminen durch Alkohole. Sie basiert auf dem „Borrowing-Hydrogen“- oder „Hydrogen-Auto-Transfer“-Konzept. Wir berichten hier über die Co-vermittelte Alkylierung von aromatischen Aminen durch Alkohole. Die Reaktion läuft unter milden Bedingungen ab und selektiv monoalkylierte Amine werden erhalten. Die beobachtete Selektivität ermöglicht die Synthese von unsymmetrisch substituierten Diaminen. Ein neuartiger PN₃P-Ligand stabilisierter Co-Komplex katalysiert die Reaktionen am effizientesten.

Das „Borrowing-Hydrogen“- oder „Hydrogen-Auto-Transfer“(BH/HA)-Konzept (Schema 1) ist eine elegante Methode zur nachhaltigen Bildung von C-C- und C-N-Bindungen.^[1] In diesem Konzept wird ein Alkohol durch einen



Schema 1. Mechanismus der BH/HA-Reaktionen. X=CH, N; [M]=Übergangsmetallkatalysator.

Übergangsmetallkatalysator zu der entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert. Diese kann nun Kondensationsreaktionen eingehen, gefolgt von einem Reduktionsschritt mit den Wasserstoffäquivalenten, die in der Alkoholoxidation erzeugt wurden.^[1,2] Erste Beispiele zur N-Alkylierung von Aminen mit Alkoholen wurden durch die Gruppen um Watanabe^[3] und Grigg^[4] berichtet. In den zurückliegenden 10 Jahren hat dieser Reaktionstyp eine große Aufmerksamkeit erlangt, und elegante Synthesekonzepte konnten daraus entwickelt werden.^[1] Typischerweise edle Übergangsmetalle wie Ruthenium und Iridium katalysieren die Alkylierung von Aminen effizient.^[1] Unsere Gruppe hat zur Entwicklung von solchen Ir-Katalysatoren beigetragen.^[5]

Eine der großen Herausforderungen in der übergangsmetallvermittelten Katalyse ist die Substitution von teuren Edelmetallen durch auf der Erde häufig vorkommende, preiswerte Metalle. Über homogene Cobaltkatalysatoren für Schlüsselschritte des BH/HA-Konzepts wie die Hydrierung

(von Olefinen,^[6] Ketonen,^[7] Nitrilen,^[8] Estern^[9] und CO₂^[10]) oder die Dehydrierung^[11] wurde bereits berichtet. Die Verwendung von homogenen Cobaltkatalysatoren zur Aminalkylierung mit Alkoholen ist unseres Wissens bisher nicht bekannt.

Wir berichten hier über die effiziente Alkylierung von aromatischen Aminen durch Alkohole katalysiert durch einen PN₃P-Ligand-stabilisierten Cobaltkomplex. Der Katalysator arbeitet unter milden Bedingungen, und wir beobachten eine selektive Monoalkylierung. Basierend auf dieser Selektivität ist die Synthese unsymmetrisch alkylierter Diamine möglich.

Wir haben kürzlich PN₃P-Ir-Komplexe als hoch effiziente homogene Katalysatoren zur nachhaltigen Synthese von N-Heteroarenen wie Pyrrolen und Pyridinen vorgestellt.^[12] Erst jüngst konnten wir zeigen, dass durch einen PN₃P-Ligand (mit Tiazin-Rückgrat) stabilisierte Co-Komplexe hochaktive und selektive Katalysatoren zur Hydrierung von C=O-Bindungen sind.^[7a] Diese Co-Komplexe zeichnen sich durch eine einfache Synthese und eine einfache Aktivierung aus. Sie können quantitativ bis in den Multigrammstab hergestellt werden und sind als kristallines Material über Monate luftstabil. Das PN₃P-Liganden-System (mit Pyridin-Rückgrat) wurde von Haupt und Mitarbeitern eingeführt,^[13] und die Arbeitsgruppe um Kirchner zeigte die breite Anwendbarkeit der Ligandenklasse auf.^[14] Berichte über Co-Komplexe sind selten.^[7a, 15]

Zur Identifizierung eines effizienten, auf Co basierenden Aminalkylierungskatalysators wurde die Reaktion von Anilin mit Benzylalkohol untersucht. Dabei lieferten 5.0 Mol-% des Komplexes **1c** (welcher der aktivste Präkatalysator in der Hydrierung von C=O-Bindungen war) bereits 84 % N-Benzylanilin (**3a**) unter relativ milden Reaktionsbedingungen (80°C). Als nächstes wurde ein Katalysatorscreening unter Verwendung von 2.5 Mol-% der Komplexe **1a–e** durchgeführt. Zusätzlich zu den bereits publizierten Co-Komplexen (**1a–c**)^[7a] wurden drei neue PN₃P-Ligand-stabilisierte CoCl₂-Komplexe (**1d–f**) synthetisiert, charakterisiert und eingesetzt (Abbildung 1, Tabelle 1; siehe auch Tabelle S2 in den Hintergrundinformationen). Die Cobaltvorstufe selbst, CoCl₂,

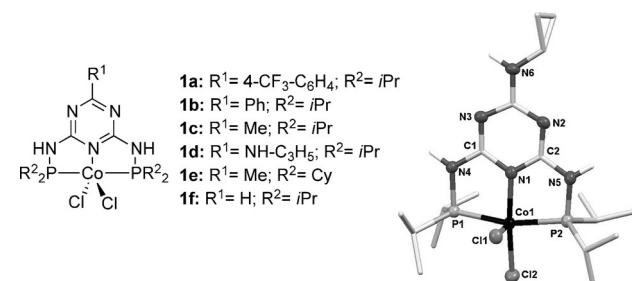


Abbildung 1. Synthetisierte Co-Komplexe **1a–f** und Molekülstruktur von **1d**, bestimmt durch Röntgen-Einkristallstrukturanalyse (thermischen Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit, Wasserstoffatome (ausgenommen NH) sind nicht gezeigt). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: P1-Co1 2.202(1), P2-Co1 2.196(1), Co1-Cl1 2.464(1), Co1-Cl2 2.220(1), Co1-N1 1.926(2), C2-N2 1.318(3); P1-Co1-P2 164.36(3), N1-Co1-Cl1 90.34(7), N1-Co1-Cl2 162.43(7), N4-P1-Co1 99.18(8), N5-P2-Co1 99.97(8).

[*] S. Rösler, M. Ertl, Dr. T. Irrgang, Prof. Dr. R. Kempe
Anorganische Chemie II – Katalysatordesign
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth (Deutschland)
E-Mail: kempe@uni-bayreuth.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507955> zu finden.

Tabelle 1: Screening von Cobaltkomplexen zur Alkylierung von Anilin mit Benzylalkohol.^[a]

Nr.	Präkatalysator	Ausbeute ^[b] [%]		
			2.5 Mol-% [Co] KOtBu Toluol 80°C	3a
1	1a	42		
2	1b	17		
3	1c	35		
4	1d	62		
5	1e	35		
6	CoCl ₂	3		

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 mmol Anilin, 1.1 mmol Benzylalkohol, 1.0 mmol KOtBu, 5 mL Toluol, 80°C, 20 h. [b] Bestimmt durch GC mit Dodecan als internem Standard.

lieferte nur 3 % des alkylierten Anilins (Tabelle 1, Nr. 6). Komplex **1d** wurde als aktivster Präkatalysator in der Testreaktion identifiziert. Die Molekülstruktur von **1d** wurde mittels Röntgen-Einkristallstrukturanalyse bestimmt. Die Bindungen N2-C2 und N3-C1 (1.318(3) Å) von **1d** sind kürzer als die entsprechenden N-C-Bindungen in **1a–c** (gemittelt 1.331 Å). Dies spricht für einen partiellen Doppelbindungscharakter dieser N-C-Bindungen in **1d** und folglich für ein Alkylamin (N6) mit positiverer Ladung und für ein koordinierendes N-Atom (N1) mit negativerer Ladung. Durch PN₃P-Liganden (mit Pyridin-Rückgrat) stabilisierte Co-Komplexe lieferten deutlich schlechtere Ergebnisse als Komplexe mit analog substituierten PN₅P-Liganden (mit Triazin-Rückgrat; siehe Tabelle S2). Zur abschließenden Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde **1d** verwendet. Mit 2.0 Mol-% dieses Präkatalysators konnte eine Ausbeute von 93 % *N*-Benzylanilin erzielt werden (Tabelle S7). Ein Amin/Alkohol-Verhältnis von 1.4 ist vorteilhaft.

Basierend auf diesen optimierten Bedingungen wurde Anilin mit verschiedenen Alkoholderivaten alkyliert (Tabelle 2, **3a–l**). Substituierte Benzylalkohole (**3a–h**) mit funktionellen Gruppen (Halogenide, Alkyl, Thioether, Methoxy) sind dabei genauso anwendbar wie aliphatische Alkohole (**3i–l**). Die resultierenden N-alkylierten Aniline wurden in guten bis exzellenten Ausbeuten isoliert, lediglich bei **3d** führte eine Debromierung zu einer verringerten Ausbeute. Als nächstes wurden substituierte Aniline mit Benzylalkohol alkyliert (Tabelle 3). Wiederum wurde eine bemerkenswerte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen beobachtet. Halogenid-substituierte (F, Cl, Br oder I) *N*-Benzylaniline (**4a–d**, **4g**) wie auch 3,5-substituierte *N*-Benzylaniline (**4h,i**) wurden in guten bis exzellenten Ausbeuten isoliert, mit der Ausnahme von **4d** und **g**, bei denen ebenfalls eine partielle Dehalogenierung stattfand. Anschließend wurde 3-Aminopyridin erfolgreich mit Benzylalkohol und aliphatischen Alkoholen alkyliert (Tabelle 4). Schließlich waren wir an der selektiven Alkylierung von Diaminen, vorzugsweise mit zwei verschiedenen Alkoholen, interessiert (Tabelle 5). Zuerst wurde das monoalkylierte Diamin **6a** in 91 % Ausbeute synthetisiert. Im zweiten Schritt wurde **6a** mit benzylischen und aliphatischen Alkoholen zu den unsymmetrischen Diaminen **7b–e** alkyliert.

Tabelle 2: Alkylierung von Anilin mit verschiedenen primären Alkoholen.^[a]

Nr.	Alkohol	Produkt	Ausbeute ^[b] [%]		
				2.0 Mol-% [1d] KOtBu Toluol, 80°C	3
1	R = C ₆ H ₅	3a	90		
2	R = 4-F(C ₆ H ₄)	3b	84		
3	R = 4-Cl(C ₆ H ₄)	3c	72		
4	R = 4-Br(C ₆ H ₄)	3d	53		
5	R = 4-Me(C ₆ H ₄)	3e	94		
6	R = 4-OMe(C ₆ H ₄)	3f	88		
7	R = 4-SMe(C ₆ H ₄)	3g	71		
8	R = 4-tBu(C ₆ H ₄)	3h	93		
9	1-Butanol	3i	90		
10	1-Hexanol	3j	82		
11	C ₂₂ H ₄₅ OH	3k	86		
12	(–)-Nopol	3l	96		

[a] Reaktionsbedingungen: 1.4 mmol Anilin, 1.0 mmol Alkohol, 2.0 Mol-% **1d**, 1.2 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Tabelle 3: Alkylierung von Anilinderivaten mit Benzylalkohol.^[a]

Nr.	Amin	Produkt	Ausbeute ^[b] [%]		
				2.0 Mol-% [1d] KOtBu Toluol, 80°C	4
1	R = 4-F	4a	86		
2	R = 4-Cl	4b	69		
3	R = 4-Br	4c	72		
4	R = 4-I	4d	51		
5	R = 4-Et	4e	76		
6	R = 4-iPr	4f	76		
7	R = 3-Br	4g	57		
8		4h	86		
9		4i	63		

[a] Reaktionsbedingungen: 1.4 mmol Anilin, 1.0 mmol Alkohol, 2.0 Mol-% **1d**, 1.2 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

Wir berichten hier über erste Beispiele einer Cobalt-komplex-katalysierten Alkylierung von Aminen durch Alkohole. Ein neuartiger Co-Katalysator ermöglicht es, unter

Tabelle 4: Alkylierung von 3-Aminopyridin mit verschiedenen Alkoholen.^[a]

Nr.	Alkohol	Produkt	Ausbeute ^[b] [%]
1	R=C ₆ H ₅	5 a	89
2	R=4-OMe(C ₆ H ₄)	5 b	61
3	R=4-SMe(C ₆ H ₄)	5 c	76
4	R=4-Me(C ₆ H ₅)	5 d	94
5	C ₂₂ H ₄₅ OH	5 e	69
6	1-Butanol	5 f	76

[a] Reaktionsbedingungen: 1.4 mmol Aminopyridin, 1.0 mmol Alkohol, 2.0 Mol-% **1d**, 1.2 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

milden Bedingungen (80°C) mit einer relativ geringen Katalysatorbeladung (2 Mol-%) zu arbeiten. Der Präkatalysator kann einfach ausgehend von kommerziell erhältlichen Reagentien in einem zweistufigen Verfahren in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt werden. Die milden Bedingungen ermöglichen die selektive Monoalkylierung von aromatischen Aminen und die Synthese von unsymmetrisch alkylierten Diaminen.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, KE756/23-2) für finanzielle Unterstützung, Thomas Dietel für

die Bestimmung der Molekülstruktur von **1d** und Charles Lochenie für die magnetischen Messungen.

Stichwörter: Alkohole · Aminalkylierungen · Basismetalle · Cobalt · Wasserstofftransferkatalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15046–15050
Angew. Chem. **2015**, *127*, 15046–15264

- [1] ausgewählte Reviews: a) Q. Yang, Q. Wang, Z. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329; b) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, *341*, 249–260; c) S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853–1864; d) A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *Science* **2010**, *329*, 635–636; e) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641; f) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703; g) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- [2] D. Balcells, A. Nova, E. Clot, D. Gnanamgari, R. H. Crabtree, O. Eisenstein, *Organometallics* **2008**, *27*, 2529–2535.
- [3] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667–2670.
- [4] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611–612.
- [5] a) S. Ruch, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13279–13285; b) S. Michlik, T. Hille, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847–862; c) S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13193–13198; d) B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924–925; e) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3790–3799; f) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2903–2911; g) B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 749–758.
- [6] a) P. J. Chirik, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1687–1695; b) M. R. Friedfeld, G. W. Margulieux, B. A. Schaefer, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13178–13181; c) T.-P. Lin, J. C. Peters, J.

Tabelle 5: Alkylierung von Diaminen.

Nr.	Alkohol R ¹	Alkohol R ²	Produkt	Ausbeute ^[d] [%]		
					+ HO-R ²	2.0 Mol-% [1d]
1	R ¹ =4-OMe(C ₆ H ₄)	–	6 a ^[a]	91		Toluol, 80°C
2	R ¹ =C ₆ H ₅	R ² =C ₆ H ₅	7 a ^[b]	73		
3	R ¹ =4-OMe(C ₆ H ₄)	R ² =C ₆ H ₅	7 b ^[c]	71		
4	R ¹ =4-OMe(C ₆ H ₄)	R ² =4-F-(C ₆ H ₄)	7 c ^[c]	57		
5	R ¹ =4-OMe(C ₆ H ₄)	R ² =Propyl	7 d ^[c]	76		
6	R ¹ =4-OMe(C ₆ H ₄)	R ² =Pentyl	7 e ^[c]	79		

[a] 3.0 mmol Diaminobenzol, 1.0 mmol Alkohol, 2.0 Mol-% Präkatalysator **1d**, 1.2 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [b] 1.0 mmol Diaminobenzol, 2.0 mmol Alkohol, 4.0 Mol-% Präkatalysator **1d**, 2.4 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [c] 1.0 mmol **6a**, 1.0 mmol Alkohol, 2.0 Mol-% Präkatalysator **1d**, 1.2 mmol KOtBu, 3 mL Toluol, 80°C, 24 h. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

- Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13672–13683; d) T.-P. Lin, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15310–15313; e) S. Monfette, Z. R. Turner, S. P. Semproni, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4561–4564; f) Q. Knijnenburg, A. D. Horton, H. van der Heijden, T. M. Kooistra, D. G. H. Hetterscheid, J. M. M. Smits, B. de Bruin, P. H. M. Budzelaar, A. W. Gal, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *232*, 151–159.
- [7] a) S. Rösler, J. Obenauf, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7998–8001; b) D. Gärtner, A. Welther, B. R. Rad, R. Wolf, A. J. von Wangelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3722–3726; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3796–3800; c) G. Zhang, K. V. Vasudevan, B. L. Scott, S. K. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8668–8681; d) G. Zhang, B. L. Scott, S. K. Hanson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12102–12106; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12268–12272; e) G. Zhang, S. K. Hanson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10151–10153.
- [8] A. Mukherjee, D. Srimani, S. Chakraborty, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888–8891.
- [9] D. Srimani, A. Mukherjee, A. F. Goldberg, G. Leitus, Y. Diskin-Posner, L. J. Shimon, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.201502418; *Angew. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/ange.201502418.
- [10] C. Federsel, C. Ziebart, R. Jackstell, W. Baumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 72–75.
- [11] G. Zhang, S. K. Hanson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650–653.
- [12] a) S. Michlik, R. Kempe, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140–144; b) S. Michlik, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6326–6329;
- Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6450–6454; c) T. Hille, T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5569–5572.
- [13] W. Schirmer, U. Flörke, H. J. Haupt, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1987**, *545*, 83–97.
- [14] a) N. Gorgas, B. Stoeger, L. F. Veiro, E. Pittenauer, G. Allmaier, K. Kirchner, *Organometallics* **2014**, *33*, 6905–6914; b) S. R. M. M. de Aguiar, B. Stöger, E. Pittenauer, M. Puchberger, G. Allmaier, L. F. Veiro, K. Kirchner, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *760*, 74–83; c) D. Benito-Garagorri, L. G. a. Alves, L. F. Veiro, C. M. Standfest-Hauser, S. Tanaka, K. Mereiter, K. Kirchner, *Organometallics* **2010**, *29*, 4932–4942; d) D. Benito-Garagorri, M. Puchberger, K. Mereiter, K. Kirchner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9142–9145; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9282–9285; e) D. Benito-Garagorri, K. Kirchner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 201–213; D. Benito-Garagorri, J. Wiedermann, M. Pollak, K. Mereiter, K. Kirchner, *Organometallics* **2007**, *26*, 217–222; f) D. Benito-Garagorri, E. Becker, J. Wiedermann, W. Lackner, M. Pollak, K. Mereiter, J. Kisala, K. Kirchner, *Organometallics* **2006**, *25*, 1900–1913.
- [15] a) H. Li, B. Zheng, K.-W. Huang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293*–294, 116–138; b) J. V. Obligacion, S. P. Semproni, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4133–4136; c) D. W. Shaffer, S. I. Johnson, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, W. A. Goddard, R. J. Nielsen, J. Y. Yang, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 13031–13041.

Eingegangen am 24. September 2015

Online veröffentlicht am 16. Oktober 2015