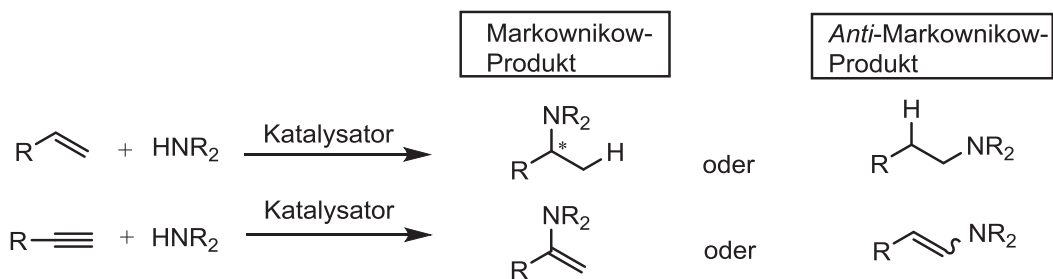


# 1. Einleitung

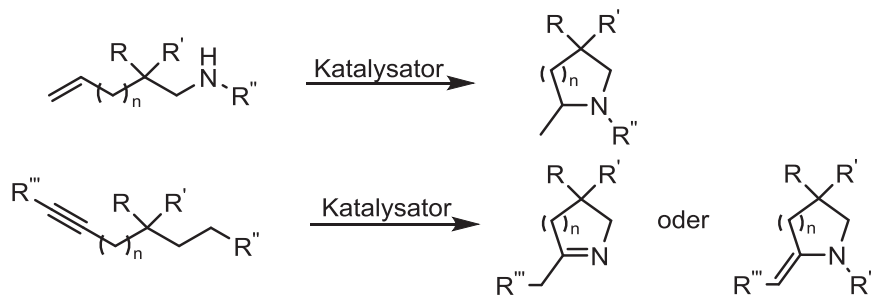
## 1.1 Hydroaminierung

Stickstoffhaltige Verbindungen wie Amine, Imine oder Enamine sind heutzutage als Grundchemikalien sowie für die Synthese von medizinischen Wirkstoffen, Feinchemikalien und chiraler Zwischenstufen von großer Bedeutung.<sup>[1]</sup> Die industrielle Darstellung von Aminen erfolgt meist über Mehrstufensynthesen, wobei die dabei entstehenden Abfall- und Nebenprodukte kostspielig entsorgt werden müssen. Eine ökonomische und ökologische Alternative bietet die Hydroaminierung, bei welcher es sich um eine direkte Addition einer N-H-Bindung an eine C-C-Mehrfachbindung handelt. Die Reaktion verläuft hierbei umweltverträglicher und atomökonomisch.<sup>[2]</sup>

### Intermolekulare Hydroaminierung:

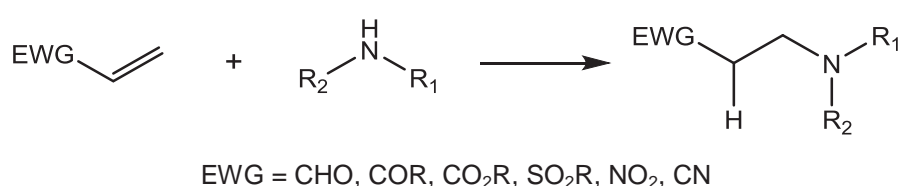


### Intramolekulare Hydroaminierung:



**Abbildung 1-1:** Produkte der inter- und intramolekularen Hydroaminierung von Olefinen und Alkinen.

Die Hydroaminierung kann inter- oder intramolekular geführt werden. Während bei der intermolekularen Hydroaminierung prinzipiell das Markownikow- oder das *Anti*-Markownikow-Produkt gebildet werden kann, entstehen bei der intramolekularen Hydroaminierung zyklische Amine und Imine. Bei der intermolekularen Reaktion bilden sich aus Olefinen Alkylamine und aus Alkinen Enamine, welche zum Imin tautomerisieren können (Abb. 1-1).<sup>[3]</sup> Aus thermodynamischer Sicht ist die Bildung von Alkylaminen durch die direkte Addition von einem Amin an ein Alken leicht exotherm. Jedoch läuft die Reaktion aufgrund der hohen Energiebarriere weder spontan noch durch Energiezufuhr ab (Abb. 1-2).<sup>[4],[5]</sup> Die hohe Aktivierungsenergie ist durch die große repulsive elektrostatische Wechselwirkung zwischen der elektronenreichen Mehrfachbindung und dem freien Elektronenpaar desamins zu erklären.<sup>[6]</sup> Eine direkte [2+2]-Cycloaddition einer N-H-Bindung an eine C-C-Mehrfachbindung ist zudem symmetrieverboten und ferner aufgrund des hohen Energieunterschiedes zwischen dem  $\pi$ -Orbital des Olefins (C=C) und dem  $\sigma$ -Orbital desamins (N-H) ungünstig. Weiterhin führt eine Erhöhung der Temperatur zu einem positiveren Entropieterm und wirkt dadurch dem Hydroaminierungsprodukt entgegen, da aus zwei Molekülen ein einzelnes gebildet wird.<sup>[2]</sup> Somit kann eine Hydroaminierung in Abwesenheit eines Katalysators nur ablaufen, wenn die Mehrfachbindung durch elektronenziehende Gruppen (EWG) aktiviert wird, wie z. B. im Fall der Michael-Addition (Abb.1-2).<sup>[7],[8]</sup>



**Abbildung 1-2:** Michael-Addition an aktivierte Mehrfachbindungen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden aufgrund der beschriebenen Herausforderungen neue Katalysatorsysteme für die Hydroaminierung untersucht. Dabei wurde nicht nur auf die Selektivität und Reaktivität des Katalysators geachtet, sondern es wurden auch ökonomische Aspekte wie Sicherheit und Kosten berücksichtigt.



## 1.2 Katalysatorsysteme für die Hydroaminierung

Aufgrund der vielseitigen Anwendbarkeit und des großen Bedarfs für industrielle Prozesse sind heutzutage bereits eine Vielzahl an Katalysatoren für die Hydroaminierung bekannt.<sup>[1],[3b],[9],[10],[11],[12],[13]</sup> Als katalysereaktive Zentren finden hierbei Elemente der frühen und späten Übergangsmetalle, Alkali- und Erdalkalimetalle, sowie Lanthanoide und Actinoide Anwendung. Der Mechanismus bzw. der Katalysezyklus der Hydroaminierung hängt dabei stark von dem eingesetzten Metall ab. Somit existieren drei unterschiedliche Katalysatorklassen, die in Tabelle 1-1 mit ihren Vor- und Nachteilen zusammengefasst sind.

**Tabelle 1-1:** Übersicht der bekannten Katalysatorklassen.

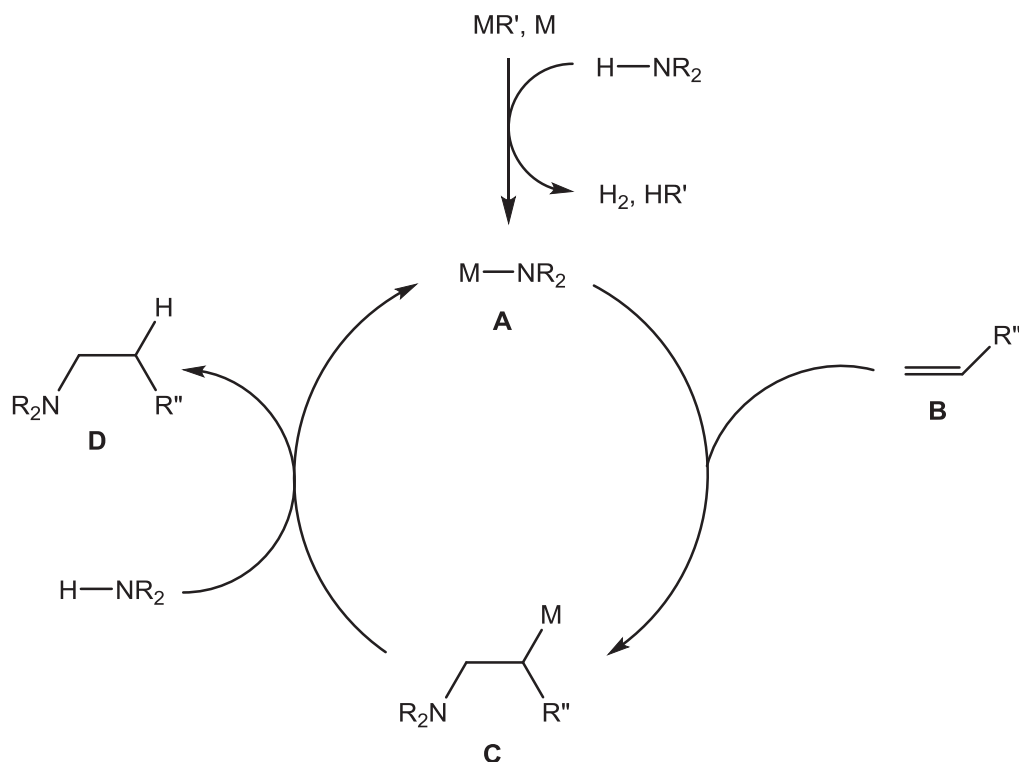
	Alkalimetalle	frühe Übergangsmetalle/ Lanthanoide	späte Übergangsmetalle
Reaktivität	niedrig	sehr hoch	niedrig
Toleranz fkt. Gruppen	kaum vorhanden	niedrig	sehr hoch
Preis	sehr günstig	relativ günstig	teilweise sehr teuer
Toxizität	ungiftig	(un)giftig	teilweise sehr giftig

Die Entwicklung eines universalen Katalysators für die Hydroaminierung stellt sich bisher als eine schwierige Aufgabe dar. Es sollte ein Komplex sein, der sowohl eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, als auch gleichzeitig eine geringe Toxizität aufweist. Ferner sollte es möglich sein, mit dem Katalysator unter milden Reaktionsbedingungen zu arbeiten und dabei die Produktionskosten gering zu halten. Besonders vielversprechend sind hierbei die späten Übergangsmetalle, da diese eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen zeigen und im Falle von Zink, Kupfer und Eisen eine nur geringe Toxizität aufweisen. Das häufige

Vorkommen und der damit verbundene niedrige Erwerbspreis lassen das Interesse an diesen Katalysatoren stetig wachsen.

### 1.2.1 Alkali- und Erdalkalimetall-Katalysatoren

Als Katalysatorsysteme eignen sich starke Basen wie beispielsweise Alkylmetallverbindungen. Zur Synthese dieser Systeme werden häufig auf Lithium und Natrium basierende metallorganische Verbindungen eingesetzt. Alternativ bieten sich für die Hydroaminierung auch Metallamide, Metallhydride und *in situ* dargestellte Metallamide aus dem entsprechenden elementaren Metall an.<sup>[14],[15],[16]</sup> In Abb. 1-3 ist der vorgeschlagene Mechanismus für den Katalysezyklus dargestellt.



**Abbildung 1-3:** Mechanismus der Alkalimetall-katalysierten Hydroaminierung.

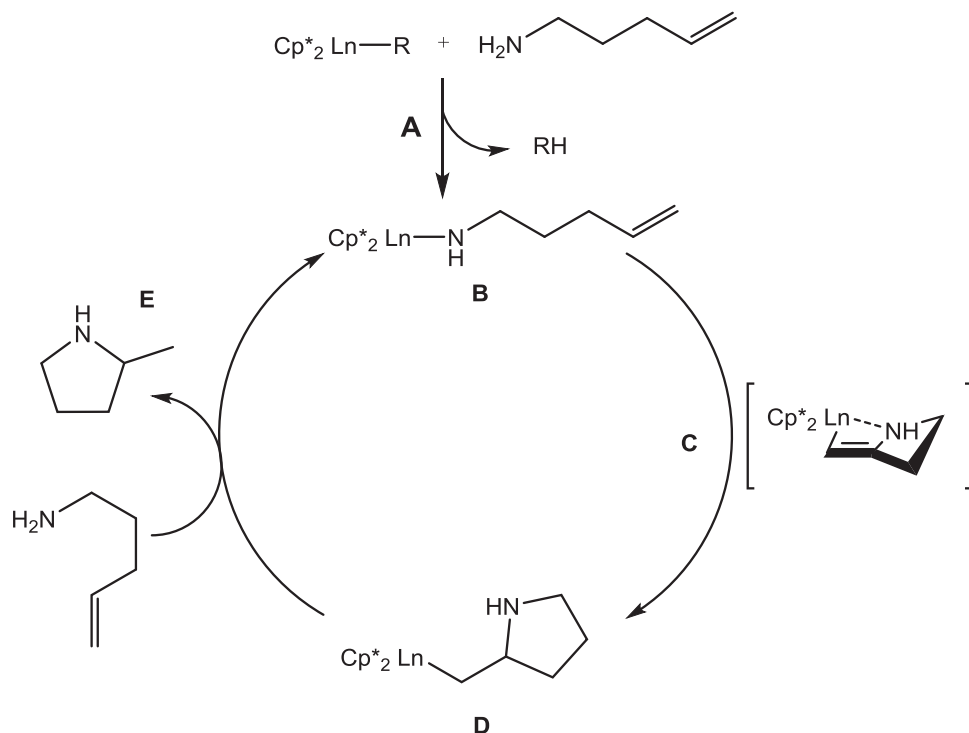
Mechanistisch verläuft die Hydroaminierung im ersten Schritt über die Bildung eines Metallamids **A**, welches durch die Reaktion desamins mit der Alkylmetallverbindung ( $MR'$ ) bzw. dem elementarem Metall ( $M$ ) entsteht. Im Vergleich zum Amin besitzt das

Metallamid eine höhere Nucleophilie und kann nun mit einem unreaktiven Olefin **B** zu einer hochreaktiven Alkylmetallverbindung **C** reagieren. Das Additionsprodukt **D** entsteht im Laufe der Protonierung der Alkylmetallverbindung durch ein weiteres Aminmolekül, wobei gleichzeitig die Metallamidspezies zurückgebildet wird, welche erneut den Katalysezyklus einget.

Die Katalysatoren der Alkali- und Erdalkalimetalle sind zwar preiswert, können jedoch aufgrund ihrer Nucleophilie und Basizität nur wenige Substrate zur Reaktion bringen. Desweiteren werden hohe Temperaturen und Drücke für die Hydroaminierung von alkylsubstituierten Olefinen benötigt.<sup>[15]</sup>

### 1.2.2 Frühe Übergangsmetall- und Lanthanoid-Katalysatoren

Organolanthanoid-Komplexe des Typs  $\text{Cp}^*_2\text{LnR}$  ( $\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$ ,  $\text{Ln} = \text{La, Nd, Sm, Y, Lu}$ ) waren bereits als gute Katalysatoren für die Polymerisation von Ethylen bekannt.<sup>[17]</sup> 1989 entdeckten Marks *et al.*, dass diese auch in der intramolekularen Hydroaminierung von nicht-aktivierten Olefinen katalytisch aktiv sind.<sup>[18]</sup> In Abb. 1-4 ist der vorgeschlagene Mechanismus für den Katalysezyklus dargestellt.



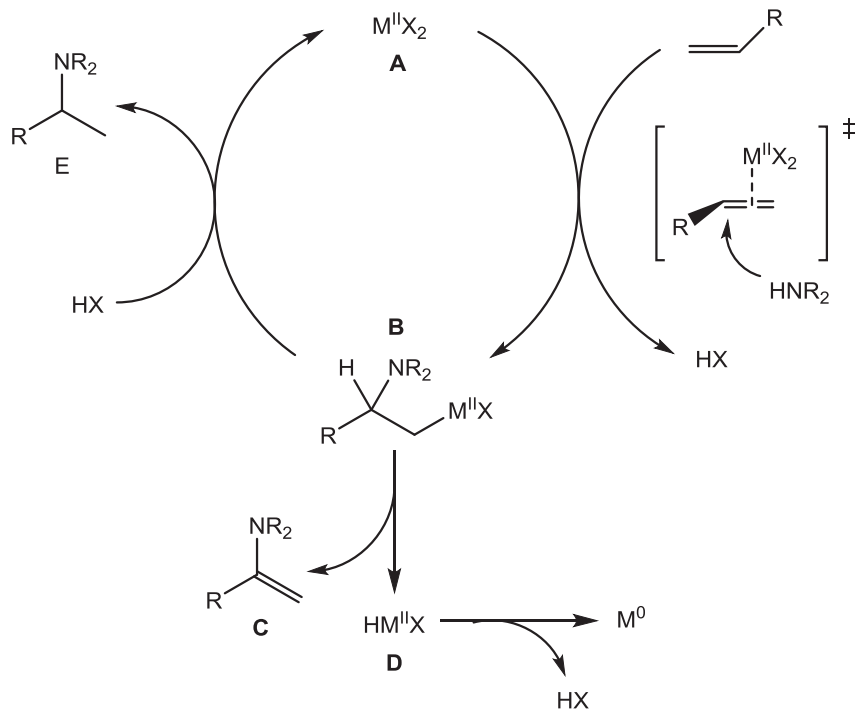
**Abbildung 1-4:** Mechanismus der Lanthanoid-katalysierten Hydroaminierung.



Der Mechanismus wird ebenfalls über eine Aktivierung des Stickstoffs des Aminoalkens durch einen Präkatalysator **A** initiiert. Dieser reagiert unter Abspaltung eines Restes **R** zu einer Metallamidspezies **B**. Über einen zyklischen Übergangszustand **C** erfolgt die Insertion des Olefins in die Metallamidbindung ähnlich der Ziegler-Natta-Polymerisation.<sup>[19]</sup> Dadurch wird die Metallalkylspezies **D** gebildet, welche nach Protonierung durch ein weiteres Substratmolekül zum Zyklisierungsprodukt **E** weiterreagiert, gleichzeitig erfolgt die Rückbildung der Metallamidspezies **B**. Es können nicht nur Lanthanoide, sondern auch frühe Übergangsmetalle wie Scandium, Yttrium, Titan, Zirkonium, Hafnium und Tantal eingesetzt werden.<sup>[20],[21],[22],[23],[24]</sup> Mit Hilfe dieser Katalysatoren konnten sogar Norbornen- und Styrolerivate erfolgreich hydroaminiert werden, und es wurden zudem chirale Katalysatorsysteme entwickelt, die gute Enantioselektivitäten liefern.<sup>[25],[26],[27]</sup> Aufgrund der hohen Reaktivität dieser Metalle werden nur geringe Mengen des Katalysators benötigt, und die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 25 °C und 60 °C. Jedoch ist die hohe Sensibilität dieser Katalysatoren gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit ein großer Nachteil. Auch können wegen der geringen Toleranz gegenüber aziden Protonen der Substrate und der hohen Oxophilie dieser Metalle nicht alle funktionellen Gruppen eingesetzt werden.<sup>[28],[29]</sup>

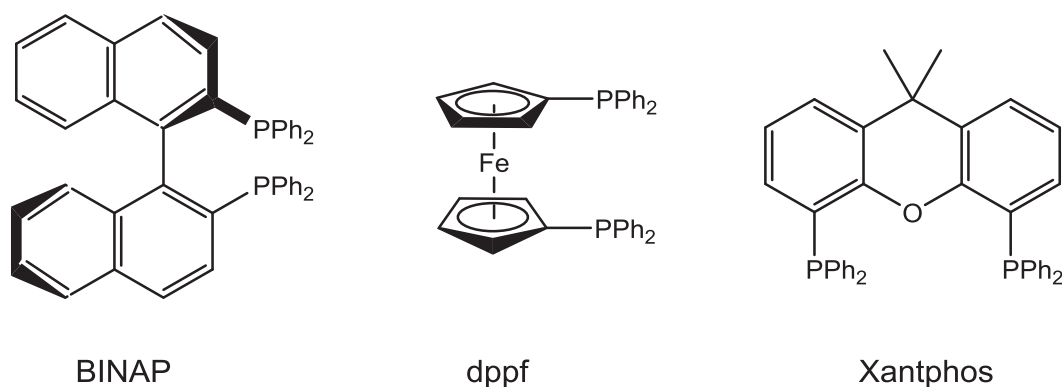
### 1.2.3 Späte Übergangsmetall-Katalysatoren

Die durch späte Übergangsmetalle vermittelte Hydroaminierung ist schon seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung. Hierfür erwiesen sich Metallkomplexe mit Eisen, Ruthenium, Cobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, Kupfer, Silber, Gold, Quecksilber und Zink als besonders katalytisch aktiv. Vor allem sind es Metallverbindungen mit einer Elektronenkonfiguration d8 oder d10 wie Pd(II), Au(I) und Au(III), die gute Aktivitäten zeigen.<sup>[30],[31],[32],[33],[34]</sup> In Abb. 1-5 ist der Mechanismus der Hydroaminierung, welcher der *Wacker-Oxidation* ähnelt, dargestellt.<sup>[35],[36]</sup>



**Abbildung 1-5:** Mechanismus der Hydroaminierung mit späten Übergangsmetallen.

Der erste Schritt des Mechanismus verläuft über die Koordination des Metallsalzes **A** an die Doppelbindung. Durch Abzug der Elektronendichte von der Doppelbindung wird diese aktiviert und kann durch ein Nukleophil angegriffen werden, woraus die Bildung des  $\sigma$ -Alkylmetallkomplexes **B** resultiert. Der gebildete Komplex kann entweder durch Protolyse der M-C-Bindung zum gewünschten Hydroaminierungsprodukt **E** unter Rückbildung des Katalysators weiterreagieren oder es erfolgt eine  $\beta$ -Hydrideliminierung, bei der das Enamin **C** und der Hydridometallkomplex **D** gebildet werden. Der Hydridometallkomplex wird schließlich zum elementaren Metall reduziert. Durch Einsatz von Cooxidantien wie  $CuCl_2/O_2$  oder Chinonen kann der Katalysator wieder regeneriert werden.<sup>[37],[38]</sup> Damit das Hydroaminierungsprodukt bevorzugt gebildet wird, sollte die  $\beta$ -Hydrideliminierung weitgehend unterdrückt werden, was durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden wie BINAP, dppf und Xantphos erreicht werden kann (Abb. 1-6).



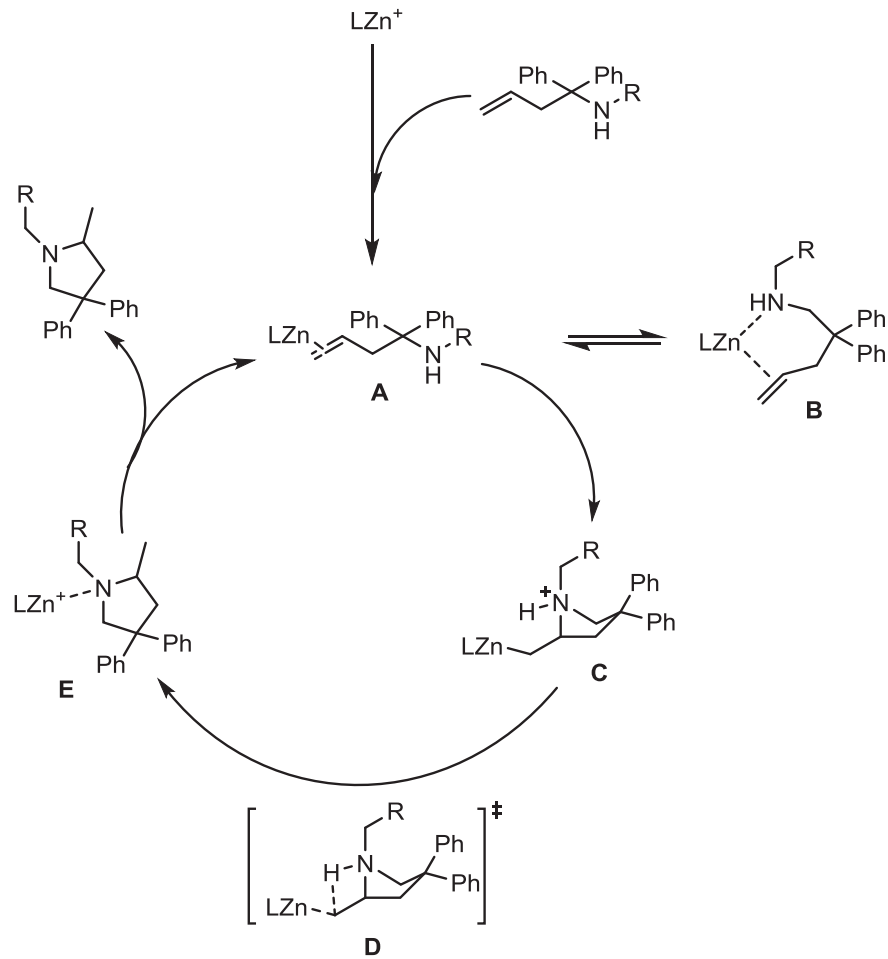
**Abbildung 1-6:** Phosphanliganden zur Darstellung von Katalysatoren mit späten Übergangsmetallen.

Jedoch haben Katalysatoren der späten Übergangsmetalle den Nachteil, dass sie wohl zu den teuersten Metallen zählen und teilweise eine hohe Toxizität aufweisen. Dennoch sind Zink- und Gold-Katalysatoren aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen und ihrer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen von großem Interesse in der Katalyseforschung. Zudem ist Zink wegen seiner nicht-toxischen Eigenschaften und des kostengünstigen Erwerbs in vielen Katalysatoren enthalten.

#### 1.2.4 Zink-katalysierte intramolekulare Hydroaminierung

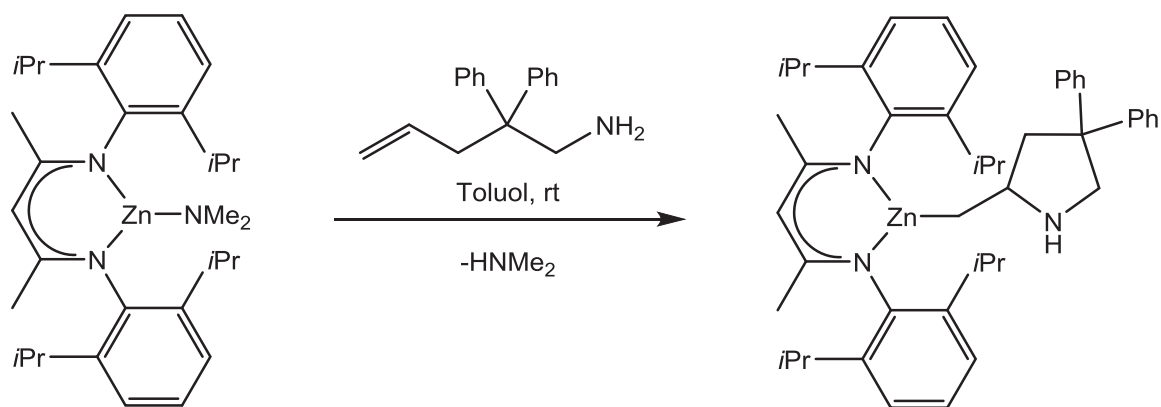
Die Zink-katalysierte inter- und intramolekulare Hydroaminierung ist aufgrund ihrer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und der nicht-toxischen Eigenschaften des Zinks ein wichtiges Gebiet der aktuellen Katalyseforschung. Die angenommene katalytisch aktive Spezies ist ein durch Abspaltung eines Liganden gebildetes Zn-Kation.<sup>[39]</sup> Somit ergeben sich für den Mechanismus des Katalysezyklus die Möglichkeiten der Olefin-Aktivierung, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Amins oder der Aminaktivierung, bei welcher ein Metallamidkomplex gebildet wird.<sup>[2],[39]</sup> Mandal *et al.* zeigten erstmals durch theoretische Rechnungen, dass der Olefin-aktivierte Mechanismus einer Zink-katalysierten intramolekularen Hydroaminierung der thermodynamisch günstigere ist (Abb. 1-7).<sup>[40]</sup>





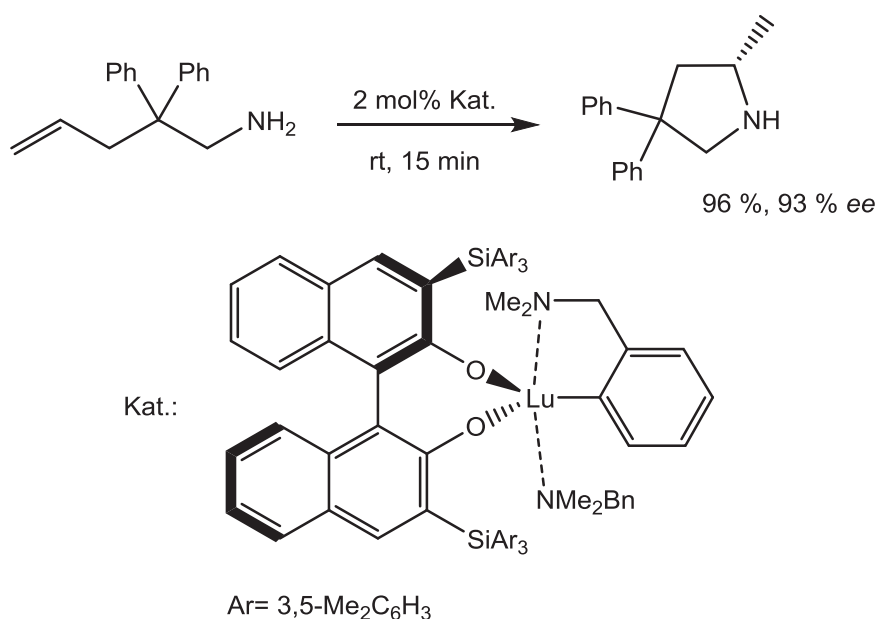
**Abbildung 1-7:** Postulierter Mechanismus für die Zink-katalysierte intramolekulare Hydroaminierung.<sup>[40]</sup>

Durch Koordination des Alkens an das elektrophile Zink-Kation wird das Intermediat **A** gebildet, das in einem dynamischen Gleichgewicht zu dem katalytisch ruhenden Chelat-Komplex **B** steht. Der nukleophile Stickstoff der Amin-Gruppe kann nun den  $\pi$ -Komplex **A** angreifen und der  $\sigma$ -Alkylmetallkomplex **C** wird gebildet. Ein Protonentransfer von der Ammonium-Gruppe in **C** führt durch Spaltung der Zn-C-Bindung zum Intermediat **E**, aus welchem anschließend das Cycloamin verdrängt und die katalytisch aktive Spezies erneut generiert wird. Thiel *et al.* gelang es, ein Intermediat des von Mandal *et al.* berechneten Katalysezyklus zu isolieren, indem ein sterisch anspruchsvoller  $\beta$ -Diketiminato-Zink-Komplex 1:1 mit 2,2-Diphenylhex-5-en-1-amin umgesetzt wurde (Abb. 1-8).<sup>[41]</sup>



**Abbildung 1-8:** Synthese des  $\beta$ -Diketiminato-Zink-Alkyl-Komplexes.<sup>[41]</sup>

Nach der Bildung des  $\pi$ -Komplexes und dem nukleophilen Angriff des Amins ist die Protonierung der Zn-C-Bindung aufgrund der sterischen Abschirmung des  $\beta$ -Diketiminato-Liganden gehemmt, und die Reaktion verläuft quantitativ zum  $\beta$ -Diketiminato-Zink-Alkyl-Intermediat.<sup>[41],[42]</sup> Neben den milden Reaktionsbedingungen der Zink-katalysierten intramolekularen Hydroaminierung sind asymmetrische Synthesen von zyklischen Aminen möglich. Jedoch konnten bisher nur chirale Lanthanoidkatalysatoren hohe Enantioselektivitäten erzielen (Abb. 1-9).<sup>[43],[44]</sup>



**Abbildung 1-9:** Enantioselektive intramolekulare Hydroaminierung nach Hultzs et al.<sup>[43a]</sup>