

**Synthese primärer Amine durch
Hydroaminomethylierung
und
reduktive Aminierung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie

der Universität Dortmund

vorgelegt von

Kai-Sven Müller

aus Unna

Dortmund 2004

Referent:

Korreferent:

Prof. Dr. P. Eilbracht

Prof. Dr. R. Haag

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht von Oktober 2000 bis Mai 2004 am Lehrstuhl Organische Chemie I der Universität Dortmund angefertigt.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht danke ich herzlich für die Überlassung des immer interessanten Themas, die wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie für zahlreiche Anregungen und kritische Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. R. Haag danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. H. Perrey, Herrn Dr. M. Schelhaas, Herrn Dr. C. Gürtler und Herrn Dr. R. Halpaap von der Bayer AG (Leverkusen) danke ich für die kritischen Diskussionsbeiträge zur Projektarbeit im Rahmen dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau M. Hanstein, die während ihrer Ausbildungszeit durch die engagierte Mitarbeit bei der Synthese von wertvollen Ausgangsverbindungen und der Durchführung zahlreicher Umsetzungen zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat. Weiterhin danke ich Frau K. Weber für die wertvolle experimentelle Unterstützung.

Herrn Dipl. Ing. W. David von der TU Darmstadt sowie Herrn K. Langner, Herrn H. Czirvon und Herrn G. Kierzinski von der mechanischen Werkstatt danke ich für die technische Unterstützung beim Aufbau der GC-Druckbehälterkopplung bzw. beim Aufbau der Druckbehälterlabore. Für die Ausführung der analytischen und spektroskopischen Untersuchungen danke ich den Mitarbeitern der Gemeinsamen Einrichtungen und der Organischen Chemie der Universität Dortmund, insbesondere Frau A. Bokelmann, Herrn D. Köpke, Herrn K. A. Vogt, Herrn Priv. Doz. Dr. B. Costisella, Frau A. Danzmann, Herrn G. Schilling, Herrn A. Hammer, Herrn M. Hüffner, Frau S. Eichhorn, Frau C. Vornweg, Herrn F. Koç und Frau S. Marzian.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis und im Fachbereich bedanken, die auf vielfältige Weise zum Gelingen dieser Arbeit und zum angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben. Für die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft danke ich Herrn Dr. A. Schmidt, Herrn Dr. R. Roggenbuck, Herrn Dr. H. Wildemann, Frau A. Bokelmann, Herrn F. Koç, Herrn Priv. Doz. Dr. B. Schmidt, Herrn M. Pohler, Herrn A. M. Schmidt, Frau S. Fresu, Herrn S. Scognamillo, Herrn M. Keränen, Herrn G. Angelovski, Frau K. Kot, Frau U. Vogel, Herrn S. Ricken, Herrn S. Bernadie, Frau S. Kuhl, Frau S. Lessing, Herrn S. Nave und Frau P. Köhling. Den beiden letztgenannten danke ich auch für die Übernahme des Lektorats dieser Arbeit.

**Meinen Eltern,
und allen,
die mich unterstützt haben**

Abkürzungsverzeichnis und Definitionen

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Akt.	Aktivität
abs.	absolut, absolutiert
abs. Filtr.	absorptive Filtration
acac	Acetylacetonato
Aldehydäquiv.	Aldehydäquivalente
Al ₂ O ₃	Aluminiumoxid (zur Säulenchromatographie)
Ausb.	Ausbeute
BINAS	2,2'-Bis-[(diphenylphosphanyl)-methyl]- [1,1']binaphthalenyl
bs	breites Singulett (¹ H-NMR)
cod	cis,cis-1,5-Cyclooctadien
C _q	quartäres Kohlenstoffatom bzw. ein Kohlenstoffatom ohne Wasserstoff (¹³ C- NMR)
δ	chemische Verschiebung (NMR)
d	Dublett (¹ H-NMR), Tage (Zeiteinheit)
dba	Dibenzylidenacetone
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett (¹ H-NMR)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Fe ⁰ , Co ⁰ , Ni ⁰	aus einem Salz gefälltes Metall im Gegensatz zum Raney-Metall
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatogramm/-graphie

Gef.	gefunden (Elementaranalyse)
ϑ	Temperatur [°C]
halbkonz.	konzentrierte Lösung mit gleichem Volumen VE-Wasser verdünnt
HR-MS	high resolution MS
IR	Infrarotspektrum/-spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel, Kapillare (Experimenteller Teil)
Kat.	Katalysatorsystem
konz.	konzentriert
m	Multiplett (¹ H-NMR), mittelstark (IR)
M	Molpeak, Signal entspricht der molaren Masse der Verbindung bei der Massenspektroskopie
M[T]	Katalysator M auf Trägermaterial T
mNBA	3-Nitrobenzylalkohol
MS	Massenspektrum/-spektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>n/iso</i>	linear/verzweigt
Na ₃ TPPTS	Trinatrium-triphenylphosphin-trisulfonat
NMR	nuclear magnetic resonance
p	Druck
PG	protective group
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
pos. Mod.	positiv Modus (MS)
Rkt.	Reaktion
Rohpr.	Rohprodukt, Produktgemisch nach angegebener Aufarbeitung
s	Singulett (¹ H-NMR), stark (IR)
Säulenchr.	Säulenchromatographie
stöchiom.	stöchiometrisch

t	Triplett ($^1\text{H-NMR}$)
Tab.	Tabelle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Vers.	Versuch
vs	sehr stark (IR)
vw	sehr schwach (IR)
w	schwach (IR)

Im Text hochgestellte Zahlen verweisen auf Literaturzitate. Zahlen hinter Verbindungsnamen beziehen sich auf die Strukturen in Abbildungen und werden auch anstelle des Verbindungsnamens verwendet. Verbindungsgruppen in Abbildungen werden kontextbezogen mit Buchstaben bezeichnet. Synonyme werden im Text definiert und dann weiter in Kombination mit der Verbindungsnummer verwendet. Werden Produktanteile an einer Mischung diskutiert, so ist immer der molare Anteil gemeint.

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II.	THEORETISCHER TEIL.....	8
1	HYDROAMINOMETHYLIERUNG MIT ALKOHOLEN ALS VORSTUFE ZUM OLEFIN.....	8
1.1	EINLEITUNG	8
1.2	VERSUCHE MIT 2-PROPANOL UND <i>TERT</i> -BUTANOL.....	9
1.2.1	Hydroaminomethylierung mit Ammoniumacetat	9
1.2.2	Hydroaminomethylierung von <i>tert</i> -Butanol mit primären und sekundären Aminen	10
1.2.3	Synthese tertiärer unsymmetrischer Amine durch Hydroaminomethylierung von <i>tert</i> -Butanol und einem Olefin mit einem primären Aminen.....	13
1.3	VERSUCHE MIT BENZYLISCHEN ALKOHOLEN	16
1.3.1	Einleitung	16
1.3.2	Verwendung von 1-Phenylethanol als Vorläufer für Styrol.....	17
1.3.3	<i>n</i> -Selektive Hydroaminomethylierung von Styrol	20
2	HYDROAMINOMETHYLIERUNG UND REDUKTIVE AMINIERUNG MIT AMMONIAK.....	26
2.1	EINLEITUNG	26
2.2	UNABHÄNGIGE SYNTHES DER ZU ERWARTENDEN AMINE UND INTERMEDIATE DER HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN MIT AMMONIAK.....	29
2.3	DISKUSSION DES MECHANISMUS DER HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN MIT AMMONIAK.....	39
2.4	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN MIT AMMONIAK UND VERSCHIEDENEN SAUREN SALZZUSÄTZEN.....	44
2.5	REDUKTIVE AMINIERUNG VON CYCLOHEXAN-CARBALDEHYD MIT AMMONIAK UND VERSCHIEDENEN ZUSÄTZEN UND ANWENDUNG AUF DIE HYDROAMINOMETHYLIERUNG	46
2.6	HETEROGEN KATALYSIERTE REDUKTIVE AMINIERUNG VON CYCLOHEXAN- CARBALDEHYD MIT AMMONIAK.....	50
2.6.1	Einleitung	50
2.6.2	Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumsalzen zu Cyclohexylmethylamin mit verschiedenen Katalysatorsystemen.....	52

2.6.2.1	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat und Raney-Nickel oder Raney-Cobalt mit Wasserstoff.....	52
2.6.2.2	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat mit verschiedenen Hydrierkatalysatorsystemen	57
2.6.2.3	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit alternativen Wasserstoffquellen und verschiedenen Hydrierkatalysatoren	60
2.6.2.4	Versuche zur reduktiven Aminierung mit homogen gelösten Cobalt- und Palladiumverbindungen.....	63
2.6.2.5	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit heterogenen Palladiumkatalysatoren unter Zusatz einer Säure oder Base	64
2.6.2.6	Einsatz frisch gefällter Metalle der 8. Nebengruppe als Hydrierkatalysator zur reduktiven Aminierung	66
2.6.2.7	Verwendung von elementarem Cobalt auf einem sauren oder basischen Träger als Hydrierkatalysator	67
2.6.2.8	Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat	69
2.6.3	Zusammenfassung	72
2.7	HYDROAMINOMETHYLIERUNG UND REDUKTIVE AMINIERUNG MIT AMMONIAK UND CALCIUMCARBONAT ALS BASISCHEM SALZZUSATZ	74
2.8	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN MIT AMMONIUMACETAT IN METHANOL	77
2.8.1	Orientierende Versuche zur Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von Cyclohexen in Methanol	77
2.8.2	Einfluss des Druckverhältnisses und der Temperatur auf die Selektivität der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniumacetat	80
2.9	ZUSAMMENFASSUNG ZUR HYDROAMINOMETHYLIERUNG UND ZUR REDUKTIVEN AMINIERUNG MIT AMMONIAK.....	82
3	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON OLEFINEN MIT GESCHÜTZTEN AMINFUNKTIONEN ...	85
3.1	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON <i>N</i> -METHYLALLYLPHTHALIMID.....	85
3.2	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON <i>N</i> -METHYLALLYLOXAZOLIDIN-2-ON	91
3.3	ZUSAMMENFASSUNG	96

4	HYDROAMINOMETHYLIERUNG MIT HARNSTOFF.....	96
4.1	EINLEITUNG	96
4.2	SYNTHESE SYMMETRISCHER TERTIÄRER AMINE DURCH HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON OLEFINEN MIT HARNSTOFF.....	98
4.3	MECHANISTISCHE ÜBERLEGUNGEN	101
III.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	105
IV.	EXPERIMENTELLER TEIL	119
1	ERLÄUTERUNGEN.....	119
1.1	ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN.....	119
1.2	SPEKTROSKOPISCHE METHODEN.....	120
1.3	CHROMATOGRAPHISCHE METHODEN	121
2	VERSUCHE MIT 2-PROPANOL (16B) UND <i>TERT</i> -BUTANOL (16A).....	122
2.1	HYDROAMINOMETHYLIERUNG MIT AMMONIUMACETAT (2A)	122
1	Darstellung von Triisopentylamin (21)	123
2.2	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN AMINEN MIT <i>TERT</i> - BUTANOL (16A)	123
2	Darstellung von Dibenzyl-(2-methyl-propyl)-amin (22a)	123
3	Darstellung von Dibenzyl-(3-methylbutyl)-amin (22b).....	124
4	Darstellung von 1,4-Bis-(3-methylbutyl)-piperazin (22c)	125
5	Darstellung von 4-(3-Methylbutyl)-morpholin (22d)	125
6	Darstellung von 1-(3-Methylbutyl)-azepan (22e)	126
7	Darstellung von 1-[3-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (24a).....	127
8	Darstellung von 1-{3-[Bis-(3-methylbutyl)-amino]-phenyl}-ethanon (25a).....	128
9	Darstellung von 1-[4-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (24b).....	129
10	Darstellung von Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25c)	129
11	Darstellung von Cyclohexyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25d).....	130
12	Darstellung von Benzyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25e)	131
2.3	SYNTHESE TERTIÄRER UNSYMMETRISCHER AMINE DURCH HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON PRIMÄREN AMINEN MIT <i>TERT</i> -BUTANOL (16A) UND EINEM OLEFIN	132
13	Darstellung von Benzyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26a).....	132
14	Darstellung von Benzyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26b).....	133
15	Darstellung von Benzyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26c).....	134

16	Darstellung von Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26d)	135
17	Darstellung von Cyclohexyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26e)	136
18	Darstellung von Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26f)	137
19	Darstellung von Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26g)	138
20	Darstellung von Cyclohexylmethyl-cyclopentyl-(3-methylbutyl)-amin (26h).....	139
21	Darstellung von Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26i)	140
22	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26j).....	141
23	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26k).....	143
24	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-(3-methyl-butyl)-(3-phenyl-butyl)amin (26l).....	143
3	VERSUCHE MIT BENZYLISCHEN ALKOHOLEN	145
3.1	VERWENDUNG VON 1-PHENYLETHANOL (16c) ALS VORLÄUFER FÜR STYROL (1).....	145
25	Versuch zur Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a) und Dibenzyl-(3-phenylpropyl)-amin (27b)	145
26	Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a)	145
27	Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a)	146
28	Darstellung von 1-(3-Phenylpropyl)-piperidin (28b).....	147
29	Darstellung von 1-(3-Phenylpropyl)-azepan (28c)	147
30	Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol ^[33] (29)	148
31	Darstellung von 4-(3-Methyl-5-phenyl-pent-4-enyl)-morpholin (30)	149
3.2	<i>n</i> -SELEKTIVE HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON STYROL (1).....	150
32-35	Hydroaminomethylierung von Styrol (1) mit Morpholin (13c) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat	150
4.1	SYNTHESE DER AMINE UND INTERMEDIATE DER HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN (10) MIT AMMONIAK (2).....	150
36	Darstellung von Cyclohexancarbaldehyd (50).....	150
37	Darstellung von Cyclohexylmethanol (51)	151
38	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-cyclohexylmethyl-amin (53)	151
39-42	Hydrolyse ^[47] von <i>tert</i> -Butyl-cyclohexylmethyl-amin (53).....	152
43	Darstellung von Tritylamin ^[50] (23h).....	153
44	Darstellung von Cyclohexylmethyl-trityl-amin (55)	153
45	Versuch zur Abspaltung der Tritylgruppe des Cyclohexylmethyl-trityl-amins (55) zur Synthese von Cyclohexylmethylamin (52)	154

	Spektroskopische Daten von Cyclohexylmethylamin (52).....	155
46	Darstellung von Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylenamin ^[51] (57).....	155
47	Darstellung von Biscyclohexylmethylamin (11).....	156
48	Darstellung von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan- diamin ^[52] (58).....	156
49-58	Hydrolyse von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (58)	157
59	Darstellung von Cyclohexylidenmethyl-cyclohexylmethylen-amin (60).....	158
60	Darstellung von Cyclohexancarbonitril ^[54] (61).....	158
61	Versuch zur Reduktion von Cyclohexancarbonitril ^[55] (61).....	159
62	Versuch zur Synthese von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethyl- methandiamin (62).....	159
63	Versuch zur Synthese von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N</i> -cyclohexylmethylmethylen-methan- amin (63).....	159
4.2	HYDROAMINOMETHYLIERUNG/REDUKTIVE AMINIERUNG MIT AMMONIAK (2) UND VERSCHIEDENEN SAUREN SALZZUSÄTZEN.....	160
64–68	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2) und Ammoniumsulfat (2d).....	160
69–75	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und zusätzlichem Ammoniak (2).....	161
76 u. 77	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2) und Palladium auf Aktivkohle.....	161
78–83	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) und Ammoniak (2b) mit Komplexen des Rhodiums und Iridiums und verschiedenen Zusätzen.....	162
84	Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis- cyclohexylmethylen-methan-diamin (58) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b).....	163
85	Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung des sekundären Imins (57) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b).....	164
86	Iridium- und rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b).....	164
87	Iridium- und rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b).....	164

4.3	REDUKTIVE AMINIERUNG VON CYCLOHEXANCARBALDEHYD (50) MIT AMMONIAK (2) UND VERSCHIEDENEN ZUSÄTZEN UND ANWENDUNG AUF DIE HYDROAMINOMETHYLIERUNG	165
88-91	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- acetat (2c) und Raney-Nickel mit Wasserstoff	165
92-95	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- acetat (2c) und Raney-Cobalt in Methanol	166
96	Synthese von Cyclohexylmethylamin (52) durch reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50).....	166
97	Reduktion von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan- diamin (58) mit Raney-Cobalt in Methanol (10 % H ₂ O).....	167
98	Reduktive Aminierung von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan- diamin (58) mit Ammoniumacetat (2c) und Raney-Cobalt in Methanol (10 % H ₂ O)	167
99	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- acetat (2c) und Raney-Cobalt in abs Dioxan.....	168
100-108	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- acetat (2c) und verschiedenen Hydrierkatalysatoren	168
109-117	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- acetat (2c) mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren und Zusatz von Cobalt(II)-Salzen.....	169
118-120	Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) ohne Wasserstoff mit Raney-Cobalt bzw. Pd[C] als Hydrierkatalysatoren	169
121-125	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- formiat (2g) ohne Wasserstoff mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren.....	170
126-129	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammonium- formiat (2g) ohne Wasserstoff mit Raney-Cobalt bzw. Pd[C] und Cobalt(II)acetat.....	170
130-137	Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit homogenen Cobalt- und Palladiumverbindungen	171

138-142	Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und heterogenen Palladiumkatalysatoren mit Säure oder Basezusatz	172
143-147	Einsatz frisch gefällter Metalle der 8. Nebengruppe als Hydrierkatalysator zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50)	172
148-150	Versuche zur Reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit elementarem Cobalt auf einem sauren oder basischen Träger	173
151	Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Pd[C]	173
152	Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Co ⁰	174
4.4	HYDROAMINOMETHYLIERUNG UND REDUKTIVE AMINIERUNG MIT AMMONIAK (2) UND CALCIUMCARBONAT ALS BASISCHEM ZUSATZ	175
153	Darstellung von <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (58)	175
154	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Pd[C]	176
155	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit wässrigem Ammoniak (2a) und Calciumcarbonat	176
156-159	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2a) und Calciumcarbonat	176
160	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat	177
161	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat	177
162	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) mit [Rh(cod)Cl] ₂	178
163	Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat unter Hydroaminomethylierungsbedingungen	178
164	Versuch zur Umsetzung von Cyclohexen (10) und Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat	179

4.5	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON CYCLOHEXEN (10) MIT AMMONIUMACETAT (2a) IN METHANOL	179
165	Versuch zur Hydroformylierung von Cyclohexen (10) mit [Rh(cod)Cl] ₂ in Methanol (10 % H ₂ O)	179
166	Versuch zur Hydroformylierung von Cyclohexen (10) mit Co ₂ (CO) ₈ in Methanol (10 % H ₂ O)	180
167	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) mit [Rh(cod)Cl] ₂ in Methanol (10 % H ₂ O) und Toluol.....	180
168	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) mit [Rh(cod)Cl] ₂ und Raney-Cobalt in Methanol (10 % H ₂ O) und Toluol.....	180
169-172	Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) in Methanol (10 % H ₂ O) und Dioxan.....	181
173-179	Versuche zum Einfluss des Druckverhältnisses auf die Selektivität der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c)	181
180-183	Versuche zum Temperatureinfluss bei der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c).....	182
5	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON OLEFINEN MIT GESCHÜTZTEN AMINFUNKTIONEN .	183
5.1	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON <i>N</i> -METHYLLALLYLPHTHALIMID (12)	183
184	Darstellung von <i>N</i> -Methylallylphthalimid ^[75] (12)	183
185	Darstellung von 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14a) ..	184
186	Darstellung von 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14b)..	185
187	Darstellung von 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14c)	186
188	Darstellung von 2-(2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14d)	187
189	Darstellung von 2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14e)...	188
190	Darstellung von 2-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14f)	189
191	Darstellung von 2-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3- dion (14g)	190
192	Darstellung von <i>N</i> *1*, <i>N</i> *1*-Dibenzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86a)	191
193	Darstellung von 2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamin (86b).....	192
194	Darstellung von 4-Azepan-1-yl-3-methyl-butylamin (86c)	193
195	Darstellung von 2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butylamin (86d).....	194
196	Darstellung von 2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butylamin (86e).....	194
197	Darstellung von <i>N</i> *1*-Cyclopentyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86f).....	195

198	Darstellung von <i>N</i> *1*-Cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86g)	196
199	Darstellung von Cyclopentyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90a)	197
200	Darstellung von Cyclohexyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90b)	198
201	Darstellung von Benzyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]- amin (90c)	199
202	Darstellung von <i>N</i> *1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)- <i>N</i> *1*-cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87b)	200
203	Darstellung von <i>N</i> *1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)- <i>N</i> *1*-benzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87c)	200
5.2	HYDROAMINOMETHYLIERUNG VON <i>N</i> -METHYLALLYLOXAZOLIDIN-2-ON (91)	201
204	Darstellung von Oxazolidin-2-on ^[102,103,113] (95)	202
205	Darstellung von 3-(2-Methylallyl)-oxazolidin-2-on (91).....	203
206	Darstellung von 3-(4-Dibenzylamino-1-methyl-butyl)-oxa-zolidin-2-on (96a)	203
207	Darstellung von 3-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-oxa- zolidin-2-on (96b)...	204
208	Darstellung von 3-(4-Azepan-1-yl-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (96c).....	205
209	Darstellung von 3-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-oxa- zolidin-2-on (96d)	206
210	Darstellung von 3-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-oxa- zolidin-2-on (96e)	207
211	Darstellung von 3-(4-Benzylamino-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (96f).....	208
212	Darstellung von 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butylamino)- ethanol (97a)	208
213	Darstellung von 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamino)- ethanol (97b).....	209
214	Darstellung von 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butylamino)-ethanol (97c)	210
215	Darstellung von 2-(4-Benzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (97d)	211
216	Darstellung von Cyclopentyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98a)	212
217	Darstellung von Cyclohexyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98b)	213
218	Darstellung von Benzyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxa- zolidin-2-on)) (98c)	214
219	Darstellung von 2-(4-{Cyclopentyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]- amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99a).....	215
220	Darstellung von 2-(4-{Cyclohexyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]- amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99b)	216

221	Darstellung von 2-(4-{Benzyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99c)	217
6	HYDROAMINOMETHYLIERUNG MIT HARNSTOFF (100)	218
222	Darstellung von <i>N</i> -Methylallylmorpholin ^[107] (102)	218
223	Darstellung von Tris-(cyclopentylmethyl)-amin (104a)	219
224	Darstellung von Tris-(cyclohexylmethyl)-amin (56)	219
225	Darstellung von Tris-(cyclooctylmethyl)-amin (104c)	221
226	Darstellung von Tris-(3-phenylbutyl)-amin (104d)	221
227	Darstellung von Tris-[2-methyl-4-(oxazolidin-2-on)-butyl]-amin (104e)	222
228	Darstellung von 3-{4-[Bis-(3-methyl-4-(oxazolidin-2-on)-butyl)-amino]-2-methyl-butyl}-oxazolidin-2-on (105g)	223
229	Versuch zur Darstellung von Tris-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-amin (104g)	224
230	Darstellung von Tris-(4-benzyloxy-3-methyl-butyl)-amin (104h)	225
231	Darstellung von Tris-[4-(<i>tert</i> -butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-butyl]-amin (104i) und 1,3-Bis-[4-(<i>tert</i> -butyldiphenylsilanyl)-3-methylbutyl]-harnstoff (105i)	226
232	Darstellung von 1,3-Biscyclohexylmethylharnstoff (105b) und Triscyclohexylmethylamin (56)	227
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	229

I. Einleitung und Problemstellung

Die Stoffklasse der Amine findet im täglichen Leben zahlreiche Anwendungen in verschiedenen Materialien als Monomere in polymeren Fasermaterialien in Textilien oder Anteilen in oberflächenveredelnden Beschichtungen. Es gibt außerdem zahlreiche pharmakologisch aktive Verbindungen, in deren Leitstruktur eine Aminfunktion enthalten ist. Viele biogene Verbindungen, die der Stoffklasse der Amine angehören oder deren Vorstufen Amine waren, sind bekannt und Ziel zahlreicher Naturstoffsynthesen.

Aufgrund des hohen Bedarfs wurden viele großtechnische Verfahren zur Synthese von Aminen entwickelt. Dennoch sind neue effiziente und hochselektive Synthesemethoden für Amine weiterhin von großem Interesse. Die direkte Synthese von primären Aminen aus Ammoniak ist allerdings aufgrund der hohen Nucleophilie des Stickstoffatoms häufig von der Bildung unerwünschter Nebenprodukte begleitet.

Am Beispiel einer einfachen Methode zur Herstellung von Aminen durch nucleophile Substitution von Alkylhalogeniden mit Ammoniak oder Aminen zeigt sich diese Problematik. Diese führt zum einen zur Bildung von Gemischen aus primären, sekundären und tertiären Aminen sowie quartären Ammoniumsalzen und zum anderen entstehen anorganische Salze, die als Abfall entsorgt werden müssen.

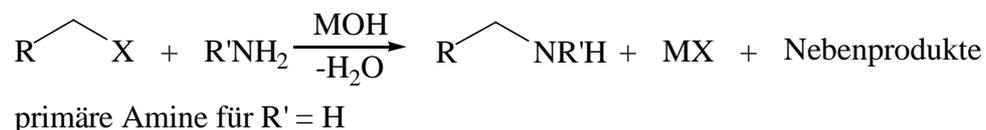


Abb. 1: Synthese von Aminen aus Alkylhalogeniden

Solche Nebenprodukte und Abfallstoffe sollten aber bei der Synthese von Grundchemikalien zur Kostenminimierung möglichst vermieden werden.

Die optimale Synthese von Aminen sollte demnach hochselektiv und möglichst atomökonomisch^[1] sein. Die Hydroaminierung als Addition von Aminen an Doppelbindungen ist als eine solche Reaktion bekannt. Auch die reduktive Aminierung ist hoch atomökonomisch, da nur Wasser als Beiprodukt entsteht. Für diese Reaktion muss aber zunächst ein Aldehyd generiert werden, dessen Kondensationsprodukt - das Imin - zum Amin reduziert wird. Ausgehend von Olefinen, die von der petrochemischen Industrie

vergleichsweise preiswert bezogen werden können, gelingt durch die Übergangsmetall-katalysierte Hydroformylierung in einer ebenfalls ideal atomökonomischen Reaktion die Synthese von Aldehyden.

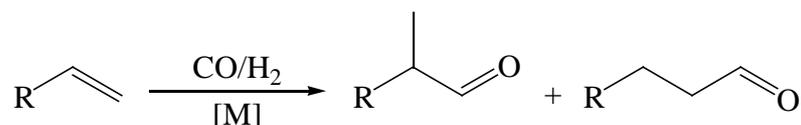


Abb. 2: Hydroformylierung eines Olefins

Diese können auch schon unter den Hydroformylierungsbedingungen in einer Reaktionskaskade mit *O*-Nucleophilen und *N*-Nucleophilen umgesetzt werden. In Abb. 3 ist eine Auswahl von Ergebnissen solcher Tandem-Reaktionen mit *N*-Nucleophilen zusammengestellt^[2].

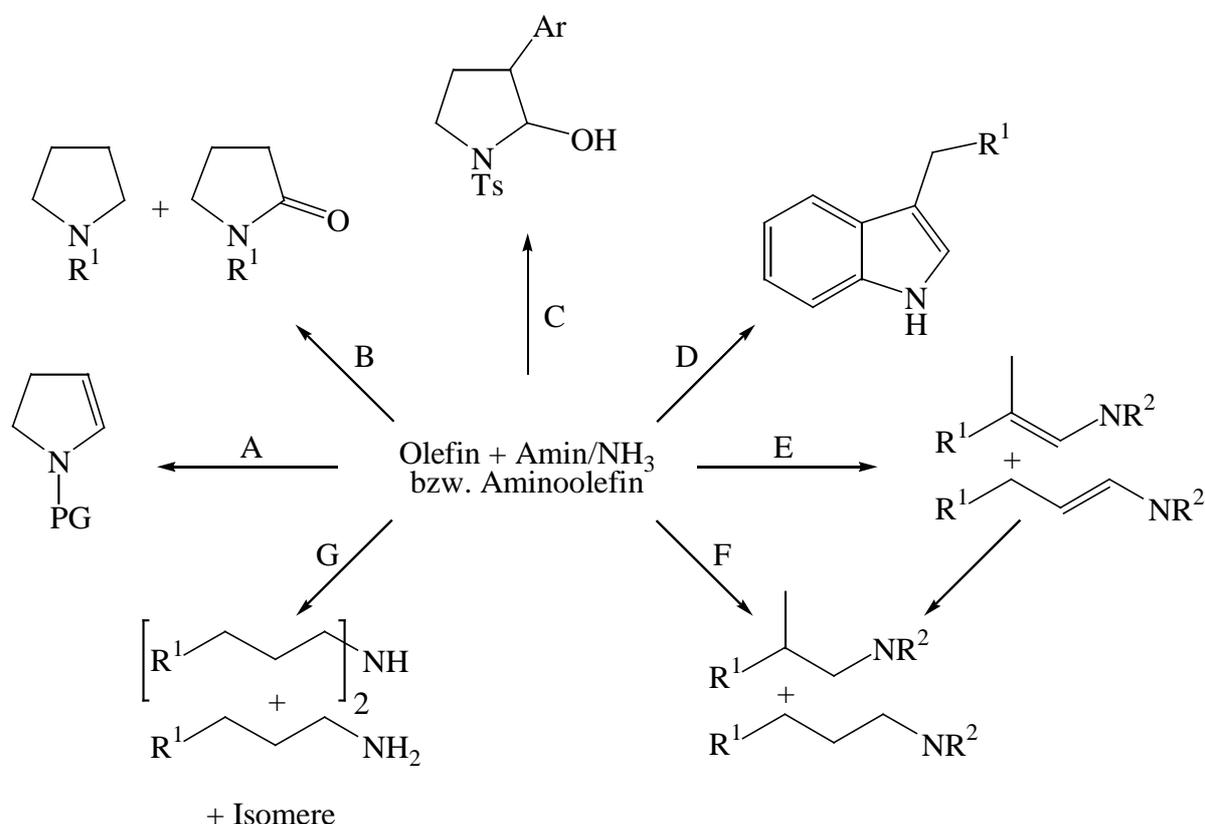


Abb. 3: Hydroformylierung in Gegenwart von *N*-Nucleophilen

Neben intramolekularen Varianten zur Synthese von cyclischen Enaminen (A), Aminen und Lactamen (B), Halbaminalen (C) und Indolen durch Fischer-Indol-Synthese (D) aus ungesättigten Aminen sind auch intermolekulare Methoden zur Synthese von

Iminen/Enaminen (E), sekundären und tertiären Aminen (F) sowie primären Aminen (G) bekannt. Die Synthese der Amine (F, G) erfolgt durch Kondensation des Aldehyds mit der zugegebenen Aminkomponente zum Enamin/Imin, welches dann übergangsmetallkatalysiert zum Amin hydriert wird. Diese Reaktionsfolge wird Hydroaminomethylierung genannt (Abb. 4).

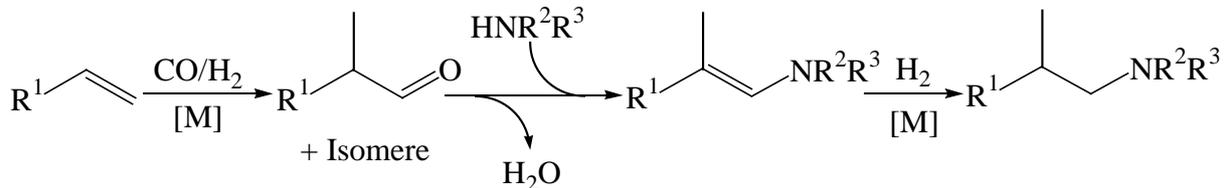


Abb. 4: Hydroaminomethylierung eines Olefins mit einem Amin

Die ursprünglich von **Reppe**^[3] für die Hydroaminomethylierung eingesetzten Eisenkatalysatoren erwiesen sich als ineffizient^[4]. Daher wurde später u.a. von **Larson**^[5] auf Cobaltkatalysatoren zurückgegriffen. Die cobaltkatalysierte Hydroaminomethylierung, die unter drastischen Reaktionsbedingungen durchgeführt wird, ist allerdings von einer Vielzahl von Nebenprodukten wie Formamiden, Amiden, Hydrierungsprodukten und Alkoholen begleitet.

Mischungen aus Rhodium- und Eisenkatalysatoren erwiesen sich bei Versuchen von **Iqbal**^[6] und **Laine**^[7] als effizienter bei immer noch recht drastischen Bedingungen^[8]. **Jachimowicz**^[9] und später **Kalck**^[10] gelang dann die rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung bei vergleichsweise milden Bedingungen. Durch Arbeiten von **Rische**^[11] wurde diese Synthesemethode im Arbeitskreis **Eilbracht** eingeführt und auf die Synthese von sekundären und tertiären Aminen^[12] sowie auf die Synthese pharmakologisch aktiver Amine^[13] angewandt. **Kranemann**^[14] und **Angelovski**^[15] erhielten durch die analoge Umsetzung von Diolefinen mit Diaminen Azamakroheterocyclen in hohen Ausbeuten. **Fiene**^[16], **Buß**^[17] und **Koç**^[18] setzten ungesättigte Fettsäuren mit Aminen unter Hydroaminomethylierungsbedingungen um und konnten auf diese Weise interessante oberflächenaktive Verbindungen herstellen. Auf **Mersch**^[19] geht eine Methode zur Hydroaminomethylierung in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch bestehend aus Toluol und ionischen Flüssigkeiten^[20] zurück. Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung in überkritischem Kohlendioxid wurden schließlich von **Kranemann** und **Rische**^[21] in Zusammenarbeit mit **Leitner** vom Max-Planck-Institut für Kohleforschung, Mühlheim, unternommen.

Die Synthese von sekundären und tertiären Aminen gelingt durch Hydroaminomethylierung demnach sehr gut unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen und es konnten zahlreiche Anwendungsgebiete gefunden werden.

Die analoge Synthese primärer Amine durch die Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Ammoniak (**2**) stellt allerdings immer noch ein großes Problem dar. Mit gasförmigem Ammoniak (**2a**) als Aminkomponente erhält man lediglich die sekundären und tertiären symmetrischen Amine^[9,22]. Nach Untersuchungen von **Rische**^[11] ist bei der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit wässrigem Ammoniak (**2a**) der Rhodium-Katalysator gänzlich inaktiv^[11a]. Mit trockenem gasförmigem Ammoniak (**2b**) erhält **Rische**^[11] dann allerdings das sekundäre Amin **4** in quantitativer Ausbeute (Abb. 5).

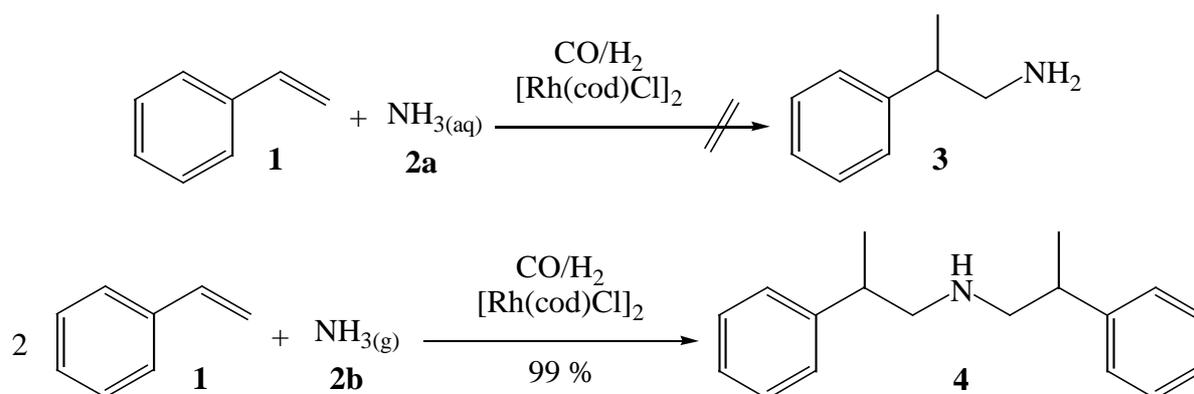


Abb. 5: Hydroaminomethylierung von Styrol (1) mit Ammoniak (2)

Derzeit gibt es nur ein publiziertes und patentiertes Verfahren, im Rahmen dessen **Beller**^[23] die Umsetzung kurzkettiger Olefine mit Ammoniak (**2**) und Ammoniumsalzen zu primären Aminen beschreibt. Durch die Verwendung eines zweiphasigen Lösungsmittelsystems mit [Rh(cod)Cl]₂ und [Ir(cod)Cl]₂ als Katalysatorkombination können die gewünschten primären Amine in hoher Selektivität synthetisiert werden.

Allerdings konnte dieses Verfahren bisher nicht für höhere Olefine erfolgreich angewandt werden. Es ist aber gerade für die breite industrielle Anwendung der Hydroaminomethylierung zur Synthese von primären Aminen von besonderem Interesse, diese Methode auch auf die Bildung von höheren primären Aminen zu optimieren.

Erste Versuche dazu wurden im Rahmen der eigenen Diplomarbeit^[24] unternommen. Da noch keine Möglichkeit zur schnellen Befüllung der Druckbehälter mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) zur Verfügung stand, wurden umfangreiche Untersuchungen zur

Verwendung von Ammoniakersatzstoffen unternommen. So konnten bei der Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Urotropin (**5**) als Ammoniakquelle tertiäre Methyl- und Dimethylamine hergestellt werden. Bei dieser Umsetzung dienen wahrscheinlich Methyl- und Dimethylamin als Aminkomponente, die durch reduktive Aminierung aus Formaldehyd und Ammoniak (**2**) gebildet werden (Abb. 6).

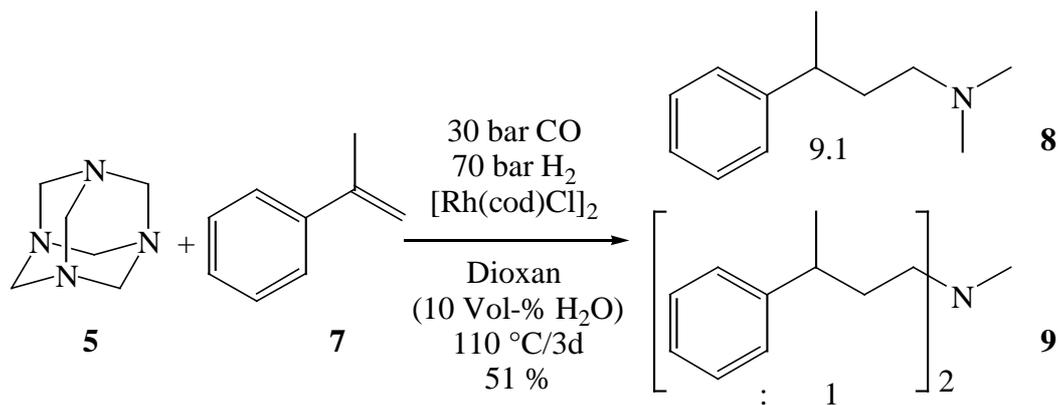


Abb. 6: Hydroaminomethylierung von α -Methylstyrol (7**) mit Urotropin (**5**) (Produktverhältnis aus GC-Anteilen bestimmt)**

Analog konnten auch Ammoniumsalze als Ammoniakquelle zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden, wenn Dioxan in Kombination mit Wasser als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Als besonders chemoselektiv für die Bildung von Aminen durch Hydroaminomethylierung mit Ammoniumsalzen erwiesen sich Salze schwacher Säuren, wie beispielsweise das Ammoniumacetat (**2c**). Bei Salzen stärkerer Säuren wurde lediglich der entsprechende Alkohol als Reduktionsprodukt des Aldehyds in großen Anteilen beobachtet, da aufgrund der zu geringen Menge an dissoziiertem Salz die Iminbildung zu langsam erfolgt. Die beste Chemoselektivität im Bezug auf die Bildung von Aminen wurde schließlich durch Zusatz von wässrigem Ammoniak (**2a**) zu den Ammoniumsalzen erzielt. Damit konnte gezeigt werden, dass die Hydroaminomethylierung mit wässrigem Ammoniak (vgl. **Rische**^[10a]) erst dann ermöglicht wird, wenn Ammoniumsalze zugesetzt werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass nicht nur Ammoniumsalze sondern auch basische Salze die Hydroaminomethylierung mit wässrigem Ammoniak (**2a**) unterstützen.

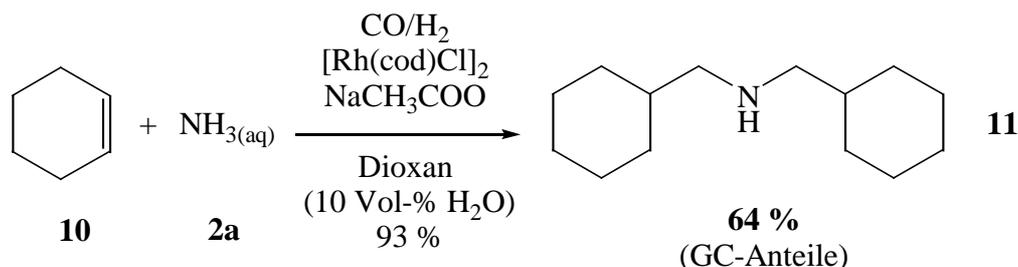


Abb. 7: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit wässrigem Ammoniak (2a) und Natriumacetat als Zusatz

Aufbauend auf diese Ergebnisse sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Mechanismus der Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Ammoniak (2) untersucht und die Reaktion auf die Bildung primärer Amine optimiert werden. Eine Anlage zur einfachen, schnellen und sicheren Befüllung der Druckbehälter mit gasförmigem Ammoniak (2b) sollte entwickelt und in Betrieb genommen werden und weitere Systeme zum Ersatz von Ammoniak (2) sollten getestet und ggf. zur Synthese von Aminen eingesetzt werden.

Ein Verfahren zur Synthese von primären Polyaminen wurde schon im Rahmen der eigenen Diplomarbeit^[24] untersucht. So wurde *N*-Methylallylphthalimid (12) erstmals zur Synthese des Diamins 14a eingesetzt.

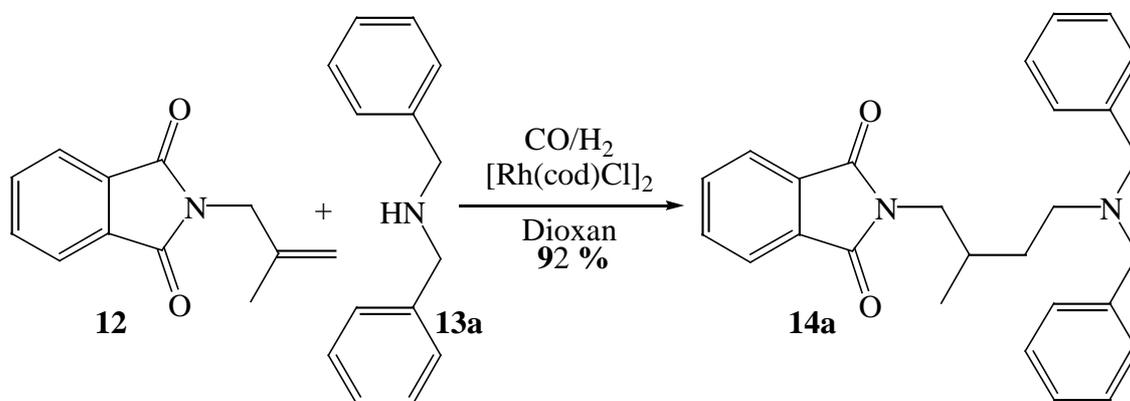


Abb. 8: Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (12) mit Dibenzylamin (13a)

Die Synthese von Verbindungen dieses Typs ist besonders interessant, da zum einen nach der Hydrazinolyse potentiell pharmakologisch aktive Verbindungen erhalten werden. Zum anderen können diese Verbindungen auch weiter mit *N*-Methylallylphthalimid (12) umgesetzt werden und so bei der Dendrimersynthese nützlich sein. Das beschriebene

Schutzgruppenkonzept sollte weiter erprobt und ggf. zur Synthese weiterer Verbindungsgruppen ausgebaut werden.

Für die industrielle Synthese von primären Aminen werden auch Methoden ausgehend von Alkoholen angewandt. Diese werden direkt mit Ammoniak in die gewünschten primären Amine umgewandelt.

Wenn Alkohole aber zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden sollen, so müssen diese erst durch eine vorgelagerte Eliminierung in Olefine umgewandelt werden. Diese Eliminierung ermöglicht die *in situ* Erzeugung von leichtflüchtigen Olefinen, die dann bei den Hydroaminomethylierungsbedingungen umgesetzt werden können.

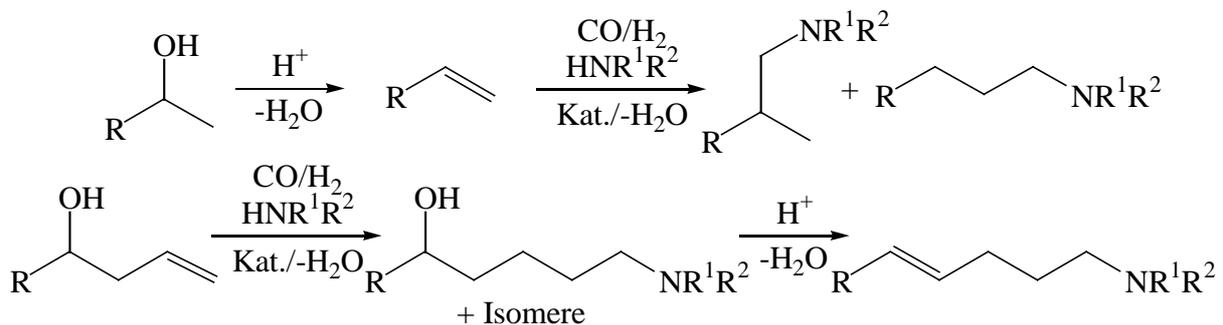


Abb. 9: Einsatz von Alkoholen zur *in situ* Eliminierung bei der Hydroaminomethylierung

Durch die analoge Methode können auch Hydroxyolefine zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden. Die vorgelagerte Hydroaminomethylierung und anschließende Eliminierung würde einen Zugang zu pharmakologisch aktiven Aminoolefinen^[25] ermöglichen. Diese Produkte entsprechen denen der Hydroaminomethylierung von Olefinen mit konjugierten Doppelbindungen, die in der Regel nur unselektiv hydroformyliert werden können. Daher sollen Bedingungen gefunden werden, um Alkohole zur Hydroaminomethylierung einzusetzen.

II. Theoretischer Teil

1 Hydroaminomethylierung mit Alkoholen als Vorstufe zum Olefin

1.1 Einleitung

Alkohole werden in technischen Verfahren direkt mit Ammoniak zu primären Aminen umgesetzt. Sollen Alkohole hingegen zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden, so muss zunächst durch Eliminierung der Hydroxylgruppe ein Olefin erzeugt werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, aus Alkoholen leichtflüchtige Olefine *in situ* zu generieren und im Rahmen der Hydroaminomethylierung umzusetzen.

Ausgehend von solchen kurzkettigen Olefinen gelang **Beller**^[23] erstmals die Synthese primärer Amine mit der Methode der Hydroaminomethylierung in einem zweiphasigen Lösungsmittelsystems zusammen mit einem Phasentransferkatalysator und einer Katalysatorkombination von Rhodium- und Iridiumkomplexen. Für Umsetzungen mit solchen kurzkettigen bei Standardbedingungen gasförmigen Olefinen wird ein erhöhter apparativer Aufwand benötigt und es ist eine zeitaufwendige Prozedur erforderlich, um den Druckbehälter mit diesen Olefinen zu befüllen.

Kurzkettige Olefine können aber mit der hier vorgestellten Methode aus einer flüssigen Vorläuferverbindung *in situ* erst im Druckbehälter erzeugt und im Rahmen der Hydroaminomethylierung eingesetzt werden. Zur Katalyse der Eliminierung dient dabei *p*-Toluolsulfonsäure (**15a**) mit Kieselgel als saurem Trockenmittel.

Die Eliminierung wird zunächst räumlich getrennt von der Hydroaminomethylierung durchgeführt, weil die Säure sonst durch die Amine im Reaktionsgemisch teilweise neutralisiert würde. Die Hydroaminomethylierung würde außerdem gehindert, wenn die Amine als Ammoniumsalz abgefangen würden. Daher wird die Eliminierung in einem Präparateglas mit einer kleinen Öffnung durchgeführt. Das gasförmige Olefin kann dann aus dem Präparateglas entweichen und im Druckbehälter mit dem Amin im Sinne der Hydroaminomethylierung reagieren (s. Abb. 10).

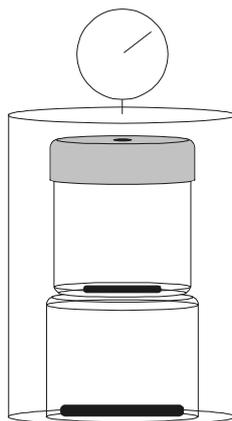


Abb. 10: Aufbau zur Verwendung von leichtflüchtigen Olefinen durch säurekatalysierte Eliminierung von Alkoholen

Sollen schwerflüchtige Olefine eingesetzt werden, so müssen andere Bedingungen zur Eliminierung in Anwesenheit der Amine gefunden werden.

Im folgenden Kapitel wird diese neue Verfahrensweise einer vorgelagerten säurekatalysierten Eliminierung von Alkoholen und anschließender Hydroaminomethylierung des gebildeten Olefins zur Synthese von primären, sekundären und tertiären Aminen untersucht.

1.2 Versuche mit 2-Propanol und *tert*-Butanol

1.2.1 Hydroaminomethylierung mit Ammoniumacetat

Im Rahmen der Diplomarbeit^[24] wurde die Hydroaminomethylierung mit verschiedenen Ammoniumsalzen eingehend untersucht. Da sich Ammoniumacetat (**2c**) im Rahmen dieser Untersuchungen als Ammoniakquelle mit hoher Chemoselektivität im Bezug auf Amine erwiesen hat, wurde auch für diesen Versuch Ammoniumacetat (**2c**) als Aminkomponente für die Hydroaminomethylierung mit *tert*-Butanol (**16a**) als Vorläufer für Isobuten (**17a**) eingesetzt.

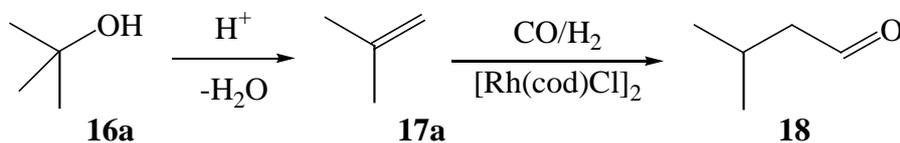


Abb. 11: Erzeugung von Isobuten (17a) aus *tert*-Butanol (16a) und weitere Hydroformylierung zum Isopentylaldehyd (18)

Bei dieser Umsetzung sind Isobutyl-, Diisobutyl und Triisobutylamin (**19-21**) als Produkte zu erwarten (Abb. 12).

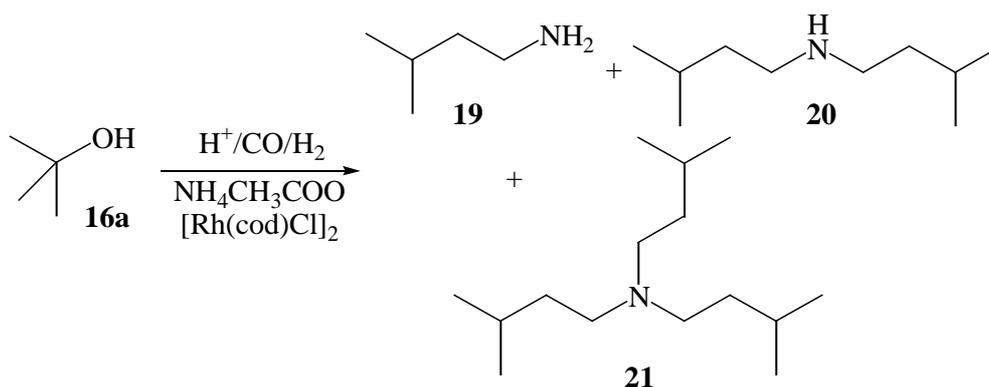


Abb. 12: Alkylierung von Ammoniak (2) durch Hydroaminomethylierung mit *tert*-Butanol (16a) als Vorläufer für Isobuten (17a)

Tatsächlich kann aber nur das tertiäre Triisobutylamin (**21**) isoliert werden. Dies ist ungewöhnlich, da die Hydroaminomethylierung mit Ammoniumacetat (**2c**) üblicherweise selektiv bezüglich des sekundären Amins ist. Allerdings kann sowohl das primäre Amin **19** als auch das sekundäre Amin **20** während der Aufarbeitung durch unvollständige Extraktion verloren gegangen sein, sodass nur das tertiäre Amin **21** isoliert wurde.

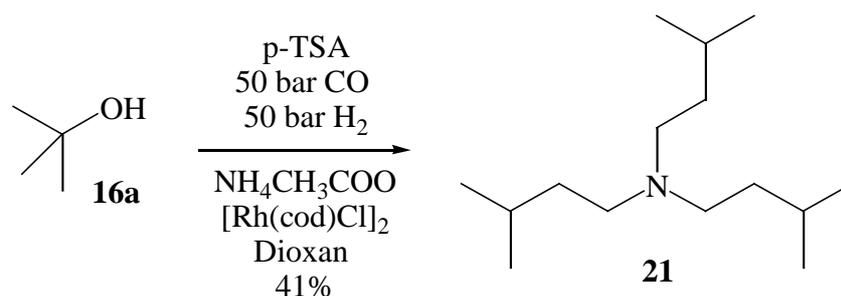


Abb. 13: Hydroaminomethylierung von *tert*-Butanol (16a) als Vorläufer für Isobuten (17a) mit Ammoniumacetat (2c) als Aminkomponente (Versuch 1)

Mit Ammoniumacetat (**2a**) als Aminkomponente konnte gezeigt werden, dass die Erzeugung von Isobuten (**17a**) aus *tert*-Butanol (**16a**) grundsätzlich gelingt und das Amin **21** aus dieser Umsetzung erhalten werden kann. Daher sollte auch mit anderen Aminkomponenten die Hydroaminomethylierung mit Alkoholen als Vorläufer für Olefine gelingen.

1.2.2 Hydroaminomethylierung von *tert*-Butanol mit primären und sekundären Aminen

Die hier vorgestellte Methode kann auch für die Hydroaminomethylierung mit sekundären Aminen angewandt werden. So kann durch Hydroaminomethylierung von Isopropanol (**16b**)

mit Dibenzylamin (**13a**) das tertiäre *N,N*-Dibenzyl-*N*-isopentylamin^[26] (**22a**) in einer Ausbeute von 63 % hergestellt werden (Versuch 2). Das homologe lineare Produkt wurde nicht beobachtet.

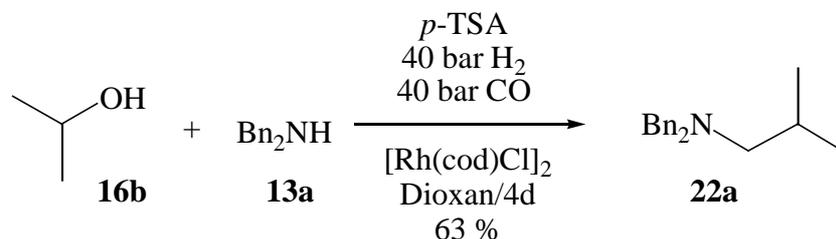
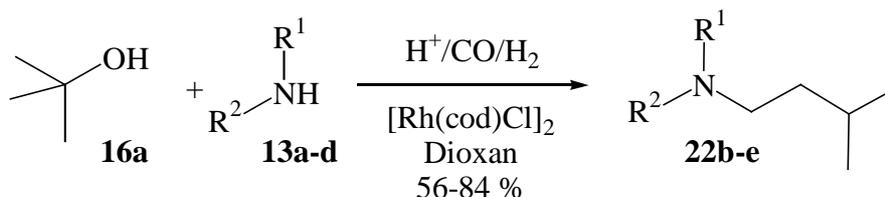


Abb. 14: Hydroaminomethylierung von 2-Propanol (**16b**) mit Dibenzylamin (**13a**)

Die Synthese der tertiären Amine **22b-e** ausgehend von den sekundären Aminen **13a-d** und *tert*-Butanol (**16a**) durch Hydroaminomethylierung gelingt in moderaten bis guten Ausbeuten zwischen 56 und 84 %.

Tab. 1: Hydroaminomethylierung mit *tert*-Butanol als Vorläufer für Isobuten (**17a**)



Vers.	Amin	Alkohol	Reaktionszeit/d	Produkt	Ausbeute/%
3	Dibenzylamin (13a)	<i>tert</i> -Butanol (16a)	4	22b ^[27]	56
4	Piperazin (13b)	<i>tert</i> -Butanol (16a)	3	22c ^[28]	58
5	Morpholin (13c)	<i>tert</i> -Butanol (16a)	2	22d ^[29]	84
6	Hexamethylenimin (13d)	<i>tert</i> -Butanol (16a)	1	22e ^[30]	62

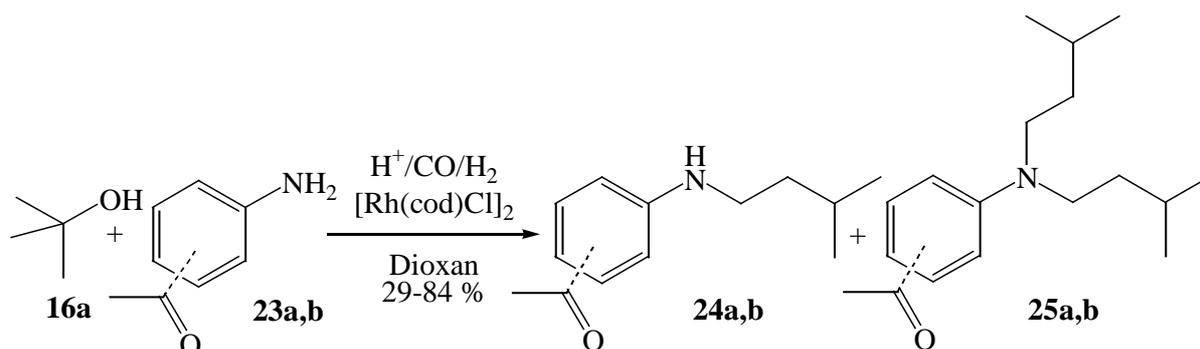
Durch diese Methode ist es somit möglich bei Standardbedingungen gasförmige Olefine im Druckbehälter zu erzeugen und mittels der Hydroaminomethylierung Isopentyl- und Isobutylgruppen bei sekundären Aminen einzuführen.

Sollen primäre Amine zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden, so sind als Produkte grundsätzlich das entsprechende sekundäre Amin **24** und das tertiäre Amin **25** denkbar. Bei der Hydroaminomethylierung kann sonst durch das molare Verhältnis der Reaktanden eingestellt werden, ob sekundäre oder tertiäre Amine erhalten werden. Da aber das Olefin erst

durch die Eliminierung erzeugt wird, ist es nicht möglich, das Olefin in definierter Stöchiometrie zu erzeugen, denn bei der säurekatalysierten Eliminierung von Alkoholen tritt auch die unerwünschte Nebenreaktion zum Ether auf. Daher sollte bei der Hydroaminomethylierung immer das tertiäre Amin **25** gebildet werden, wenn das Olefin im Überschuss erzeugt wird. Bei einer ausreichend langen Reaktionszeit sollte daher das sekundäre Amin **24** immer nur ein Intermediat und nie das Hauptprodukt sein.

Verwendet man *m*-Aminoacetophenon (**23a**) in einer Parallelreaktion bei einer Reaktionszeit von drei Tagen bzw. *p*-Aminoacetophenon (**23b**) bei einer Reaktionszeit von 20 h, so kann als einziges isoliertes Produkt (Versuch 7) das jeweilige sekundäre Amin **24a** bzw. **24b** isoliert werden. Wird *m*-Aminoacetophenon schließlich für drei Tage umgesetzt, so wird auch das tertiäre Amin **25a** in einer Ausbeute von 39 % erhalten (Versuch 8).

Tab. 2: Hydroaminomethylierung mit *tert*-Butanol (**16a**) als Vorläufer für Isobuten (**17a**) mit *m*- und *p*-Aminoacetophenon (**23a,b**)



Versuch	Amin	Reaktionszeit/d	Produkt	Ausbeute/%
7	<i>m</i> -Aminoacetophenon (23a)	3	24a	84 ^{a)}
8	<i>m</i> -Aminoacetophenon (23a)	3	25a	39
9	<i>p</i> -Aminoacetophenon (23b)	1	24b	29

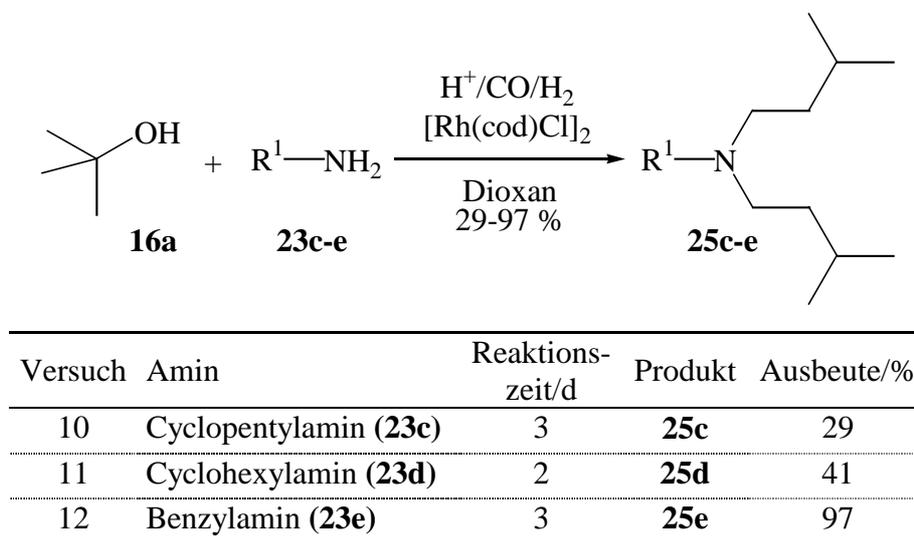
a) Parallelreaktion

Demnach gelangt man zum sekundären Amin **24**, wenn Isobuten (**17a**) in einer optimalen Reaktionszeit gerade im äquimolaren Verhältnis erzeugt wird.

Während die hier vorgestellte Methode für die ausgewählten primären aromatischen Amine **23a,b** auch zu sekundären Aminen **24** führt, wird bei den folgenden Versuchen zur

Hydroaminomethylierung von primären Aminen mit *tert*-Butanol (**16a**) nur das entsprechende tertiäre Amin **25** gebildet.

Tab. 3: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung der primäre Amine **23c-e** mit *tert*-Butanol (**16a**) als Vorläufer für Isobuten (**17a**)



Die Synthese der tertiären bisalkylierten Amine **25c-e** gelingt für die beiden aliphatischen Amine **23c** und **23d** in nur geringen Ausbeuten von 29 % für Cyclopentylamin (**23c**) und 41 % für Cyclohexylamin (**23d**). Mit Benzylamin (**23e**) erhält man dagegen das tertiäre Amin **23e** in nahezu quantitativer Ausbeute von 97 %.

Demnach können auch tertiäre Diisopentylamine durch Bishydroaminomethylierung von primären Aminen erzeugt werden.

1.2.3 Synthese tertiärer unsymmetrischer Amine durch Hydroaminomethylierung von *tert*-Butanol und einem Olefin mit einem primären Aminen

Falls die Eliminierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydroaminomethylierung mit Alkoholen als Vorläufer für Olefine ist, so sollte es möglich sein, zunächst durch Hydroaminomethylierung eines vorgegebenen Olefins und eines Amins ein sekundäres Amin zu erzeugen. Durch Hydroaminomethylierung dieses sekundären Amins mit Isobuten (**17a**) erhält man dann das jeweilige unsymmetrische Isopentylamin **26**. Dabei entsteht aber auch das entsprechende Diisopentylamin **25**.

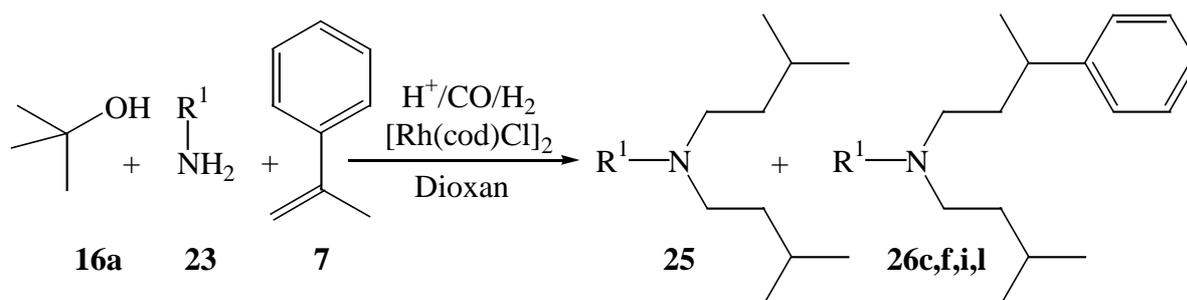


Abb. 15: Synthese unsymmetrischer tertiärer Amine **26** aus primären Aminen (**23**), Olefinen und *tert*-Butanol am Beispiel des Methylstyrols (**7**)

Rische^[11,12b] konnte zeigen, dass mit äquimolaren Mengen vom Olefin und Amin selektiv das sekundäre Amin erzeugt wird, weil bei der Hydroaminomethylierung zunächst durch eine schnelle Hydroformylierung der Aldehyd gebildet wird. Dieser wird dann vom primären Amin als Imin abgefangen, welches dann langsam zum Amin reduziert wird. Entsprechend kann ausgehend von einem primären Amin **A** und einem Olefin **B** zunächst durch eine schnelle Hydroformylierung und Kondensation des Amins **A** mit dem Aldehyd das entsprechende Imin **C** gebildet werden (Abb. 16).

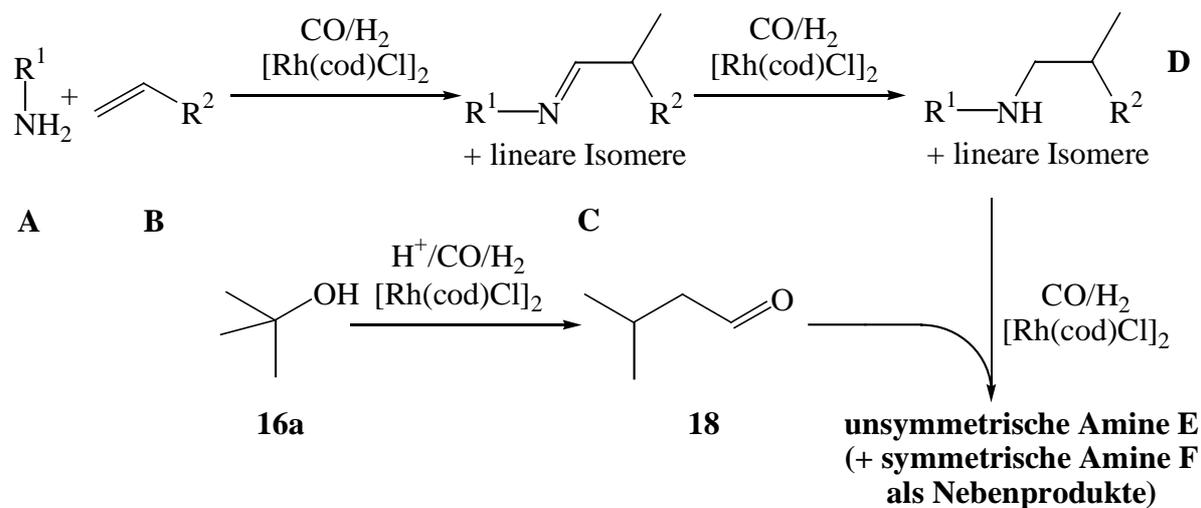


Abb. 16: Hydroaminomethylierung primärer Amine **A** mit *tert*-Butanol (**16a**) und einem Olefinen **B**

Wird dann Isobuten (**17a**) aus *tert*-Butanol (**16a**) erzeugt, so sollte zunächst das Isobuten (**17a**) zum Aldehyd **18** hydroformyliert und dann das vorher generierte Imin **C** zum sekundären Amin **D** hydriert werden. Dieses sekundäre Amin **D** bildet dann mit dem Aldehyd **18** bei den Hydroaminomethylierungsbedingungen das tertiäre Amin **E**. Abhängig von der Hydroformylierungsgeschwindigkeit des Olefins **B** und der Geschwindigkeit der

Eliminierung werden dementsprechend zwei verschiedene tertiäre Amine beobachtet, nämlich neben dem gewünschten unsymmetrischen tertiären Amin **E** auch das jeweilige Diisopentylamin **F**. Wenn die Geschwindigkeit der Hydroformylierung des vorgegebenen Olefins **B** klein ist, wird viel Isobuten (**17a**) gebildet und ebenfalls hydroformyliert. Dann werden große Anteile des symmetrischen Diisopentylamins **F** in einer unerwünschten Nebenreaktion erzeugt. Ist dagegen die Hydroformylierung des vorgegebenen Olefins **B** schnell gegenüber der Eliminierung, so entsteht schnell das Imin **C** und anschließend gemäß Abb. 16 das unsymmetrische tertiäre Amin **E**.

Die in Tab. 4 zusammengefassten Ergebnisse der Untersuchungen zur Synthese unsymmetrischer tertiärer Amine sind sehr unterschiedlich und abhängig von den Startmaterialien.

Tab. 4: Synthese unsymmetrischer Amine aus einem Olefin, einem Amin und *tert*-Butanol (16a)

Vers.	Olefin	Amin (R ¹ -NH ₂)	Rkt.- Zeit/ d	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/ °C	Produkt	Ausb./ % 25/26
13	Styrol (1)	Benzylamin (23e)	3	50	50	120	26a	-/99
14	Cyclohexen (10)	Benzylamin (23e)	3	50	50	100	26b	-/42
15	α-Methylstyrol (7)	Benzylamin (23e)	3	40	40	140	26c	-/83
16	Styrol (1)	Cyclohexylamin (23d)	3	50	50	100	26d	-/78
17	Cyclohexen (10)	Cyclohexylamin (23d)	4	50	50	100	21d/26e	39/38
18	α-Methylstyrol (7)	Cyclohexylamin (23d)	4	50	50	100	26f	-/83
19	Styrol (1)	Cyclopentylamin (23c)	2	50	50	100	26g	-/66
20	Cyclohexen (10)	Cyclopentylamin (23c)	3	50	50	120	25e/26h	25/75
21	α-Methylstyrol (7)	Cyclopentylamin (23c)	3	50	50	120	25e/26i	18/64
22	Styrol (1)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)	3	50	50	100	25f/26j	26/21
23	Cyclohexen (10)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)	3	40	40	140	25f/26k	17/19
24	α-Methylstyrol (7)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)	3	50	50	120	25f/26l	54/38

Wird Benzylamin (**23e**) mit Styrol (**1**) und *tert*-Butanol (**16a**) umgesetzt (Versuch 13), so gewinnt man das gewünschte tertiäre Amin **26a** in nahezu quantitativer Ausbeute von 99 %. Das entsprechende Amin als Folge der linearen Hydroformylierung von Styrol (**1**) konnte hier und auch bei den weiteren Versuchen mit Styrol (**1**) nicht isoliert werden. Auch mit α-Methylstyrol (**7**) kann das tertiäre Amin **26c** in einer guten Ausbeute von 83 % erhalten werden (Versuch 15). Lediglich mit Cyclohexen (**10**) ist die Ausbeute mit 42 % deutlich

geringer, als bei den anderen Beispielen mit Benzylamin (**23e**). Bei diesen Versuchen (Versuche 13-15) ist es bemerkenswert, dass kein Diisopentylamin **25** isoliert werden kann. Ein ähnliches Ergebnis wie bei den Versuchen 13-15 zeigt sich auch mit Cyclohexylamin (**23d**) als Aminkomponente. Die Ausbeuten der Versuche 16-18 liegen für die drei eingesetzten Olefine in der gleichen Größenordnung, wie bei den Versuchen mit Benzylamin (**23e**). Allerdings kann bei Versuch 17 auch das tertiäre symmetrische Amin **26e** in einer Ausbeute von 38 % isoliert werden.

Für Cyclopentylamin (**23c**) als Aminkomponente gehen für Styrol (**1**) (Versuch 19) und α -Methylstyrol (**7**) (Versuch 21) die Ausbeuten gegenüber den beiden anderen Aminen Benzylamin und Cyclohexylamin zurück. Außerdem wird nun auch für α -Methylstyrol (**7**) zusätzlich das symmetrische tertiäre Amin **25e** isoliert (Versuch 21). Für *tert*-Butylamin (**23f**) als Aminkomponente werden sowohl für Styrol (**1**) als auch für Cyclohexen (**10**) nur ca. 40 % des Amins in Hydroaminomethylierungsprodukte umgesetzt. Allerdings können in Versuch 24 insgesamt 92 % der Produkte im Sinne der Hydroaminomethylierung isoliert werden. Wird *tert*-Butylamin (**23f**) als Amin eingesetzt, so gehen die Ausbeuten dennoch generell zurück. Möglicherweise werden mit *tert*-Butylamin (**23f**) z.T. nur geringe Mengen an Hydroaminomethylierungsprodukten isoliert, weil das Amin in dem Behälter mit der *p*-Toluolsulfonsäure (**15a**) kondensiert und dort mit der Säure ein Ammoniumsalz bildet. Durch diese Salzbildung wird das Amin dann der Hydroaminomethylierung entzogen und die Säure wird teilweise neutralisiert, sodass die Eliminierung des Alkohols gehindert ist. Die sterische Hinderung des *tert*-Butylamins (**23f**) könnte aber ebenfalls einen negativen Einfluss bei der Hydroaminomethylierung ausüben.

Die hier vorgestellte Methode eignet sich somit für die Synthese von unsymmetrischen Isopentylaminen ausgehend von schwerflüchtigen Aminen und Olefinen, die schnell hydroformyliert werden.

1.3 Versuche mit benzylichen Alkoholen

1.3.1 Einleitung

Im vorherigen Kapitel wurden aus kurzkettigen Alkoholen gasförmige Olefine erzeugt, die aus einem Reaktionsgefäß in die Lösung im Druckbehälter diffundieren und dort zur Hydroaminomethylierung verwendet werden. Sollen schwerflüchtige Olefine aus Alkoholen

erzeugt werden, so muss die Eliminierung in derselben Lösung erfolgen, in der auch die Hydroaminomethylierung stattfindet. Die Bedingungen der Eliminierung müssen dann aber auch die Hydroaminomethylierung erlauben. Als Modellsystem für diese Untersuchungen wurde 1-Phenylethanol (**16c**) eingesetzt (Abb. 17).

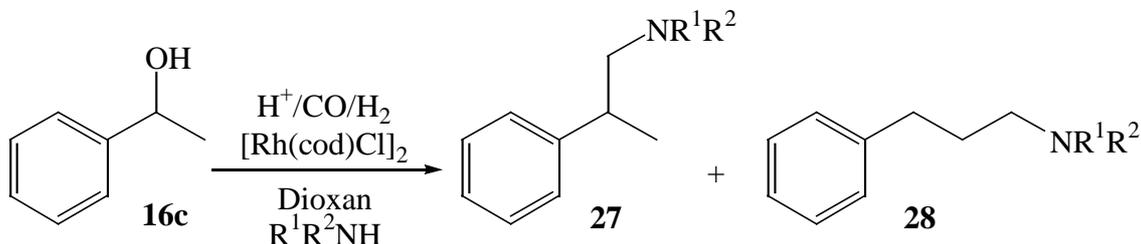


Abb. 17: 1-Phenylethanol (16c) als Vorläufer für Styrol (1) bei der Hydroaminomethylierung

Die in Abb. 17 dargestellte Reaktion ist problematisch, weil die Reaktionsmischung für die Eliminierung ausreichend säurehaltig sein muss, damit das Olefin säurekatalysiert gebildet wird. Da sich aber in dieser Mischung auch das basische Amin befindet, wird die Säure teilweise neutralisiert. Ist die Säure aber zu stark, so liegt das Amin als Ammoniumsalz vor und damit ist die Aminokondensation und daher die Hydroaminomethylierung gehindert. Entsprechend muss eine Säure gefunden werden, die zwar die Eliminierung in Anwesenheit der Amine katalysiert, aber die Amine nicht fällt.

Wenn ein 3-Hydroxyolefin bei sauren Bedingungen zur Hydroaminomethylierung eingesetzt wird, so können durch eine vorgelagerte Hydroaminomethylierung und anschließende Eliminierung Aminoolefine synthetisiert werden. Diese Produkte mit pharmakologischer Aktivität^[25] können sonst durch Hydroaminomethylierung nur ausgehend von 1,3-Dienen synthetisiert werden, deren Hydroformylierung allerdings schon problematisch ist.

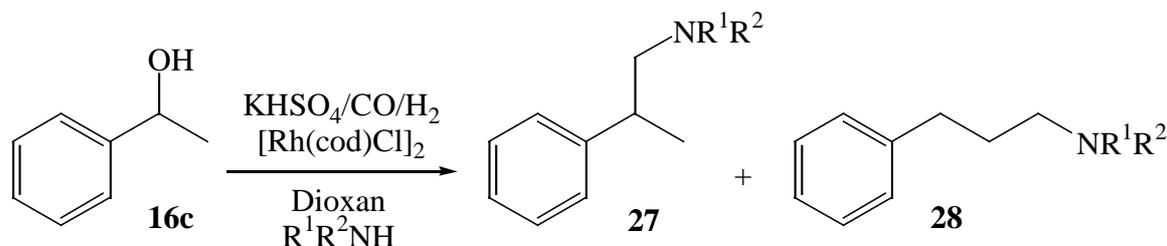
1.3.2 Verwendung von 1-Phenylethanol als Vorläufer für Styrol

Ein einfaches Modellsystem für die Erzeugung schwerflüchtiger Olefine aus Alkoholen ist 1-Phenylethanol (**16c**). Die benzyliche Hydroxyfunktion sollte auch bei so milden sauren Bedingungen zu eliminieren sein, dass trotzdem noch freies Amin zur Kondensation mit dem gebildeten Aldehyd zur Verfügung steht. Als Säure zur Eliminierung wird Kaliumhydrogensulfat verwendet, da dieses Salz leicht durch Extraktion oder durch absorptive Filtration abgetrennt werden kann. Wird aus 1-Phenylethanol (**16c**) Styrol (**1**)

gebildet, so sind als Hydroaminomethylierungsprodukte das verzweigte Produkt **27** oder das lineare Produkt **28** zu erwarten.

Die Ergebnisse der Versuche mit verschiedenen Aminen und Säuresystemen sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung mit 1-Phenylethanol als Vorläufer für Styrol (1)



Versuch	Amin	Säure	Rkt.- Zeit/ d	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/ °C	Produkt	Ausbeute/ % 27/28
25	Dibenzylamin ^{a)}	Kieselgel	1	50	50	100	-	- ^{b)}
26	Dibenzylamin ^{a)}	KHSO ₄	1	50	50	100	27a	31/-
27	Dibenzylamin ^{c)}	KHSO ₄	3	50	50	100	27a	18/- ^{d)}
28	Piperidin ^{c)}	KHSO ₄	5	50	50	100	28b ^[31,32]	-/3
29	Hexamethylenimin ^{c)}	KHSO ₄	3	50	50	100	28c ^[32]	-/16

a) 10 ml Dioxan; b) Spuren der Produkte im GC nachgewiesen; c) 2 ml Dioxan; d) 33 % Edukt isoliert

Die Umsetzungen gelingen in allen Fällen in nur geringen Ausbeuten und es werden jeweils größere Mengen an nicht zu identifizierenden Produkten gefunden. NMR-Spektren dieser Verbindungen geben Hinweise auf Acetale oder Aminale, aber es konnte auch durch weitere Analysen keine Zuordnungen zu konkreten Strukturen gemacht werden.

Aufgrund der geringen Ausbeuten an Aminen auch bei langen Reaktionszeiten ist die Anwendung der Methode für Synthesezwecke nicht geeignet, aber es konnte zumindest gezeigt werden, dass die Methode grundsätzlich zu Aminen führt.

Der mangelnde Umsatz liegt wahrscheinlich in der zu langsamen Eliminierung der Hydroxylgruppe des 1-Phenylethanol (**16c**) zum Styrol (**1**) begründet. Für Piperidin (Versuch 28) und für Hexamethylenimin (**13d**) (Versuch 29) wird allerdings eine ungewöhnliche Selektivität beobachtet. Es kann jeweils nur das lineare Hydroaminomethylierungsprodukt **28** beobachtet werden, während bei der Hydroaminomethylierung und Hydroformylierung von Styrol i.Allg. bevorzugt das

verzweigte Produkt **27** gebildet wird. Dieser Befund wird im folgenden Kapitel durch die Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat näher untersucht.

Einleitend wurde erläutert, dass ein 3-Hydroxyolefin **B**, welches unter sauren Bedingungen hydroaminomethyliert wird, zum Aminoolefin **C** umgesetzt werden kann. Analoge Produkte sollten sich auch durch die Hydroaminomethylierung von 1,3-Dienen **A** erzeugen lassen, doch die Hydroaminomethylierung der Diene vom Typ **A** ist häufig unselektiv.

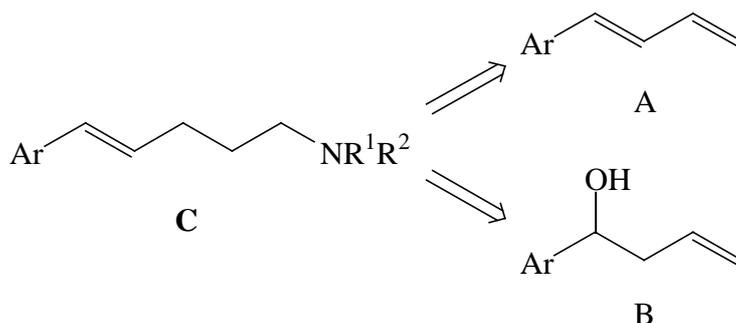


Abb. 18: Hydroxyolefine als Syntheseäquivalent von 1,3-Dienen

Als Modellverbindung für Hydroxyolefine des Typs **B** wurde der ungesättigte Benzylalkohol^[33] **29** ausgewählt, der sich durch Grignard-Addition von Methylallylchlorid an Benzaldehyd synthetisieren lässt (Versuch 30). Die Hydroaminomethylierung von **29** mit Morpholin (**13c**) und Kaliumhydrogensulfat als Säure liefert das δ -Aminoolefin **30** in mittlerer Ausbeute von 40 %.

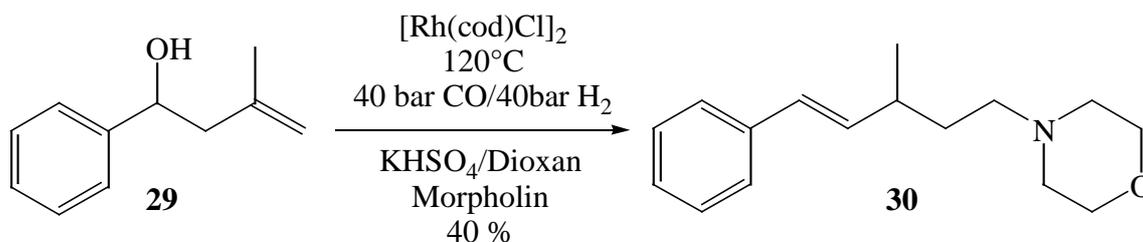


Abb. 19: Hydroaminomethylierung von 3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (**29**) mit Morpholin (**13c**) und Kaliumhydrogensulfat (Versuch 31)

Es ist anzumerken, dass trotz mehrfacher Versuche zur säurekatalysierten Eliminierung der Hydroxylgruppe von **29** die Synthese des entsprechenden Diolefins nicht gelang.

1.3.3 *n*-Selektive Hydroaminomethylierung von Styrol

Wird Styrol (**1**) unter Hydroformylierungsbedingungen umgesetzt, so wird i.Allg. der *iso*-Aldehyd **31** gegenüber dem *n*-Aldehyd **32** bevorzugt gebildet^[34].

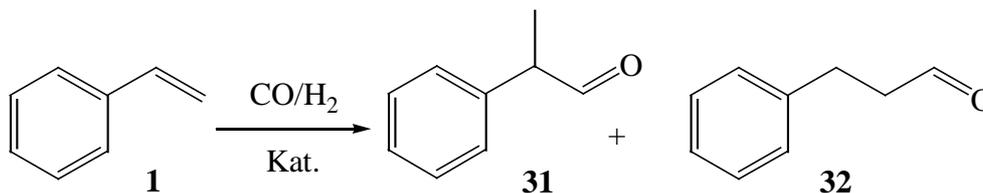


Abb. 20: Hydroformylierung von Styrol (**1**) zur Bildung von 2- und 3-Phenylpropylamin (**31** und **32**)

Für die hohe Selektivität zur Bildung des *iso*-Aldehyds **31** werden vor allem elektronische Gründe verantwortlich gemacht. Ob der lineare Aldehyd **32** oder der verzweigte Aldehyds **31** gebildet wird, wird bei der Alken-Insertion in die Rhodium-Hydrid-Bindung festgelegt. Kinetische Studien^[35,36] der Hydroformylierung von Styrol ergaben, dass die Rückreaktion von **34** zu **1** verglichen mit der analogen Reaktion von **33** zu **1** sehr langsam ist.

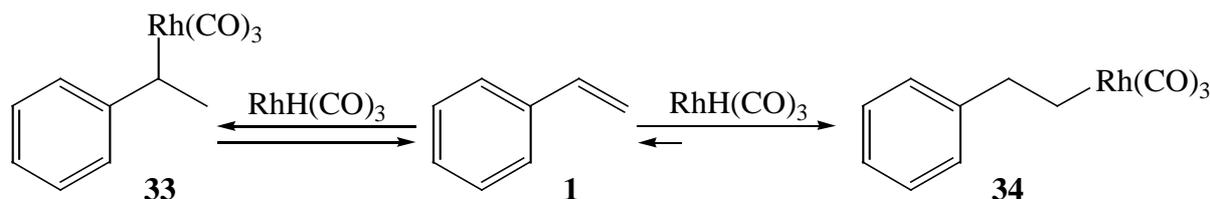
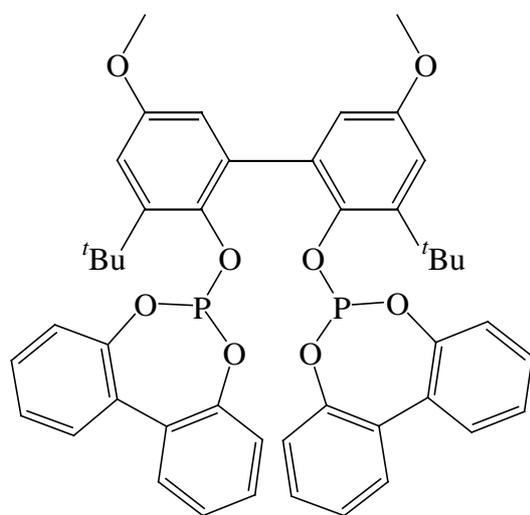


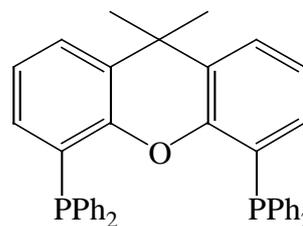
Abb. 21: Rhodiumhydridspecies der Hydroformylierung von Styrol (**1**)

Da die Hydroformylierung reversibel ist, sollte demnach in Umkehrung der Hydroformylierung praktisch nur das verzweigte Produkte **31** wieder zu Styrol (**1**) reagieren. Von **Lazzaroni**^[37] wurden umfangreiche Untersuchungen unternommen, die Regioselektivität der $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ -katalysierten Hydroformylierung von Styrol (**1**) durch die Optimierung der Temperatur und der Anfangsdrücke von Kohlenmonoxid und Wasserstoff zu steuern. Bei optimierten Bedingungen [$p(\text{H}_2)=6$ bar, $p(\text{CO})=85$ bar, $\vartheta=100$ °C] werden allerdings nur 44 % (GC-Anteile) des linearen Produktes **32** erreicht.

Die Steuerung der Selektivität kann auch durch sterisch anspruchsvolle Liganden erfolgen, welche die Alken-Insertion unter Bildung des linearen Produktes **32** fördern^[38] (vgl. Abb. 21). Als Liganden zur *n*-selektiven Hydroformylierung haben sich u.a. BIPHEPHOS^[2,39,40,41] (**35**) und XANTPHOS^[41,42] (**36**) etabliert.



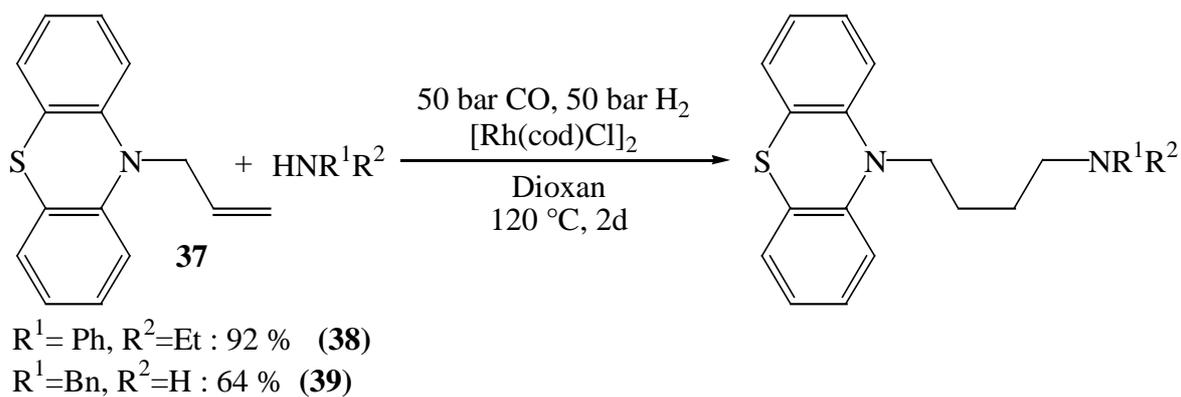
BIPHEPHOS (35)



XANTHPHOS (36)

Abb. 22: Liganden zur *n*-selektiven Hydroformylierung

Bei der Hydroaminomethylierung ist die ligandengesteuerten *n*-selektiven Reaktion aber z.T. problematisch. Möglicherweise wird der Ligand vom Amin verdrängt und der gewünschte Effekt des Liganden kann dann nicht mehr erzielt werden. Bisherige Erfolge *n*-selektiver Reaktionen wurden daher häufig nur substratgesteuert durch den hohen sterischen Anspruch der Reaktanden^[13a] (Abb. 23) oder durch die dirigierende Wirkung benachbarter Gruppen, wie am Beispiel der 1,1-Diarylallylalkohole^[13d] **40** (Abb. 24) erreicht.

Abb. 23: *n*-Selektive Hydroaminomethylierung mit *N*-Allylphenothiazin (37)

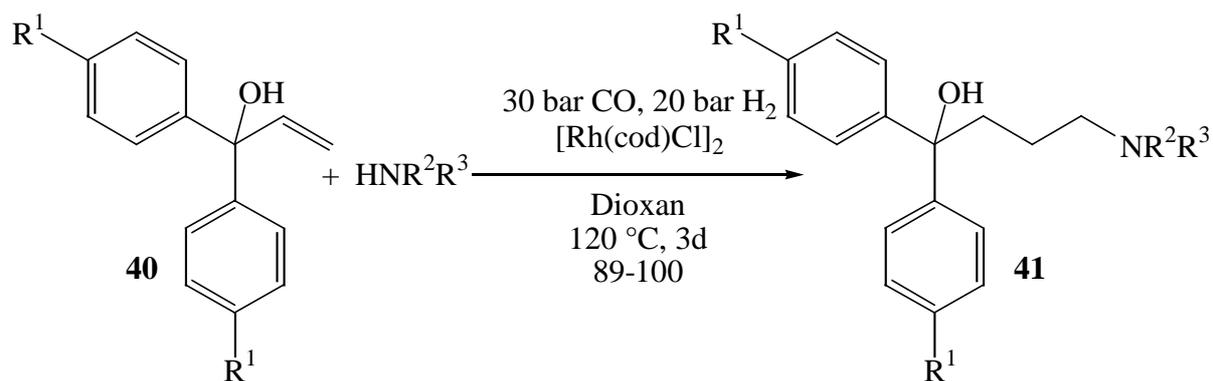


Abb. 24: *n*-Selektive Hydroaminomethylierung mit 1,1-Diaryllallylalkoholen (40)

Beller^[42] untersuchte die *n*-selektive Hydroaminomethylierung mit XANTPHOS (36) in einem Zwei-Phasen-System u.a. mit Styrol (1) und Piperidin (13e) und kann bei 125 °C, 7 bar Kohlenmonoxid und 33 bar Wasserstoff in 5 h eine Selektivität von 4.6:1 zugunsten des linearen Produktes 28b erzielen (s. Abb. 10).

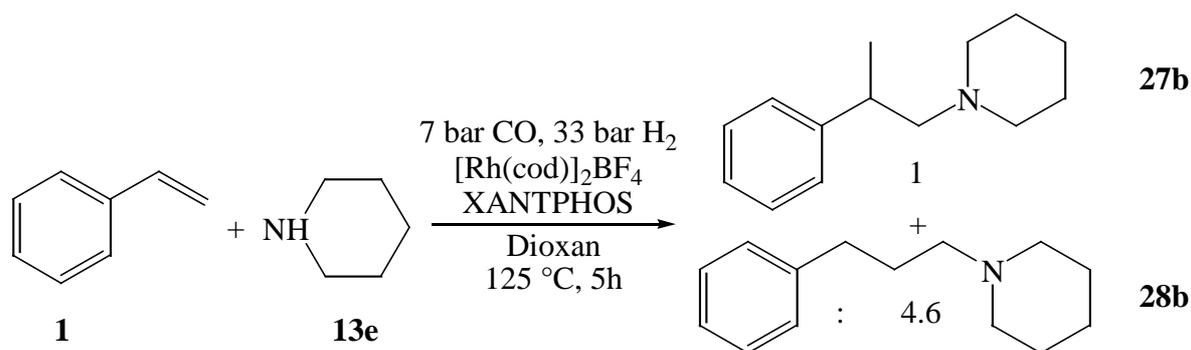


Abb. 25: *n*-Selektive Hydroaminomethylierung mit XANTPHOS (36)

Im Rahmen weiterer Untersuchungen gelang **Beller**^[42] die *n*-selektive Synthese von Enaminen bzw. Iminen und Aminen. Die Hydroaminomethylierung von Styrol (1) wurde von **Rische**^[11], **Alper**^[43] und **Kostas**^[44] näher untersucht.

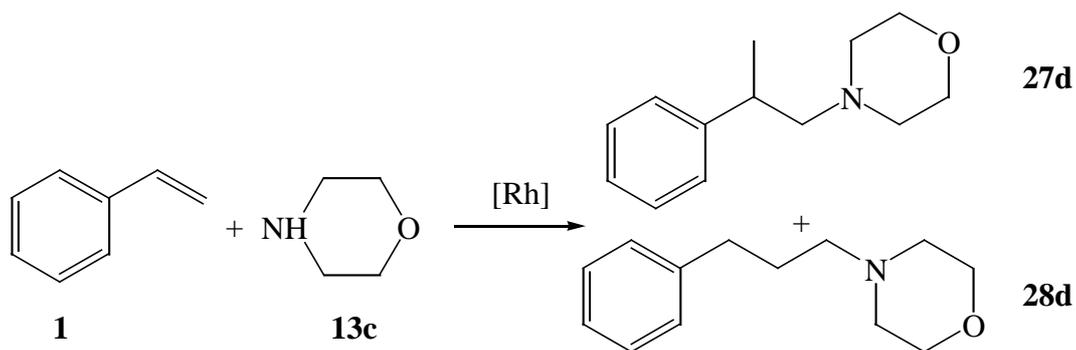


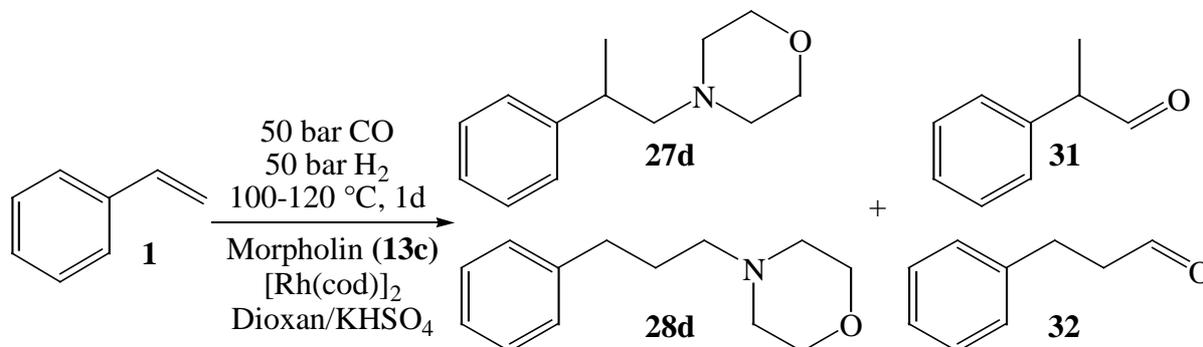
Abb. 26: Hydroaminomethylierung von Styrol (1) mit Morpholin (13c)

Rische und **Kostas** beobachteten bei der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**) bei unterschiedlichen Bedingungen ein Verhältnis des verzweigten Produktes **28d** zum linearen Produkt **27d** von 6-11:1. **Alper** beobachtete die höchste Selektivität zum linearen Produkt bei der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Anilin bei 41 bar Synthesegas mit einem Anteil von nur 30 %.

Ausgehend von den Ergebnissen der *n*-selektiven Hydroaminomethylierung von 1-Phenylethanol (**16c**) als Vorläufer für Styrol (**1**) mit verschiedenen Aminen wurde die Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**) untersucht. Entsprechend den Ergebnissen in Kapitel 1.3.2 sollte die Umsetzung von Styrol (**1**) bei identischen Bedingungen dann selektiv zum linearen Produkt **28d** führen, wenn die Selektivität unabhängig von der Styrolkonzentration ist, und nur durch den Zusatz von Kaliumhydrogensulfat hervorgerufen wird. Bei diesen Umsetzungen wird in einer ungewöhnlichen Selektivität das lineare Amin **28d** gebildet (vgl. Tab. 6). Bei den literaturbekannten Methoden konnte weder durch die Optimierung der Bedingungen noch durch den Einsatz kostspieliger Liganden eine so hohe Selektivität zum linearen Produkt **28d** erzielt werden. Offensichtlich ist die Regioselektivität der Hydroaminomethylierung nicht abhängig von der Styrolkonzentration, sondern wird durch den Zusatz von Kaliumhydrogensulfat hervorgerufen. Die Hydrierung des Enamins **42** bzw. **43** oder die Kondensation des Amins **13c** mit den Aldehyden **31** bzw. **32** werden durch die Anwesenheit von Kaliumhydrogensulfat möglicherweise gehindert (Versuch 33), denn bei der analogen Umsetzung ohne Kaliumhydrogensulfat (Versuch 32) verbleibt kein Aldehyd im Rohprodukt. Das beste *n:iso*-Verhältnis der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin kann dann bei einer verringerten Temperatur erreicht werden (Versuch 34). Möglicherweise ist insbesondere die Hydrierung der zweifach substituierten Doppelbindung

des *iso*-Enamins (**42**) gehindert, denn bei unvollständigem Umsatz verbleibt mehr *iso*-Aldehyd **31** als *n*-Aldehyd **32** im Rohprodukt.

Tab. 6: Untersuchungen zur *n*-selektiven Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**)



Versuch	Säure	ϑ / °C	Produktanteile					Rohpr./ g	<i>n:iso</i>	
			1	27d	28d	31	32		Amin	Aldehyd
32	-	120	1	1.5	4.1	-	-	2.10	0.4:1	-
33	KHSO ₄	120	1.9	2.1	4	1	11.3	1.83	2:1	1:11
34	KHSO ₄	100	1.8	1	13	0.75	2	1.60	13:1	1:4

(Produktverhältnisse in GC-Anteilen)

Würde dagegen auch die Selektivität der Hydroformylierung maßgeblich beeinflusst, so sollte auch der *n*-Aldehyd **32** bevorzugt vor dem *iso*-Aldehyds **31** gebildet werden. Die Selektivität der Hydroaminomethylierung ist also gerade nicht abhängig von der Selektivität der Hydroformylierung, sondern wird nur durch die reduktive Aminierung hervorgerufen. Falls mit Kaliumhydrogensulfat jedoch praktisch nur das lineare Enamin **43** hydriert wird, so sollte bei einer ausreichend langen Reaktionszeit im Gleichgewicht ausschließlich das lineare Amin **28d** gefunden werden, da die Hydroformylierung ja reversibel ist und das Enamin **42**, welches zum verzweigten Produkt führt, zum Aldehyd **31** und zum Amin **13c** rückgespalten wird. Diese Hypothese wurde mit Versuch 35 untersucht. Dabei kann bei der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat auch nach drei Tagen eine erhöhte Selektivität von 1.4:1 zum linearen Amin **28d** gegenüber dem verzweigten Amin **27d** festgestellt werden. Die hohe Selektivität zum linearen Amin **28d** nach nur einem Tag Reaktionszeit kann aber nicht erreicht werden, weil die Reduktion des Enamins **42** letztlich schneller ist, als die Rückspaltung bzw. Isomerisierung zum Aldehyd **32**.

Den Ergebnissen aus Tab. 6 ist auch eine Temperaturabhängigkeit der Selektivität der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**28d**) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat abzulesen.

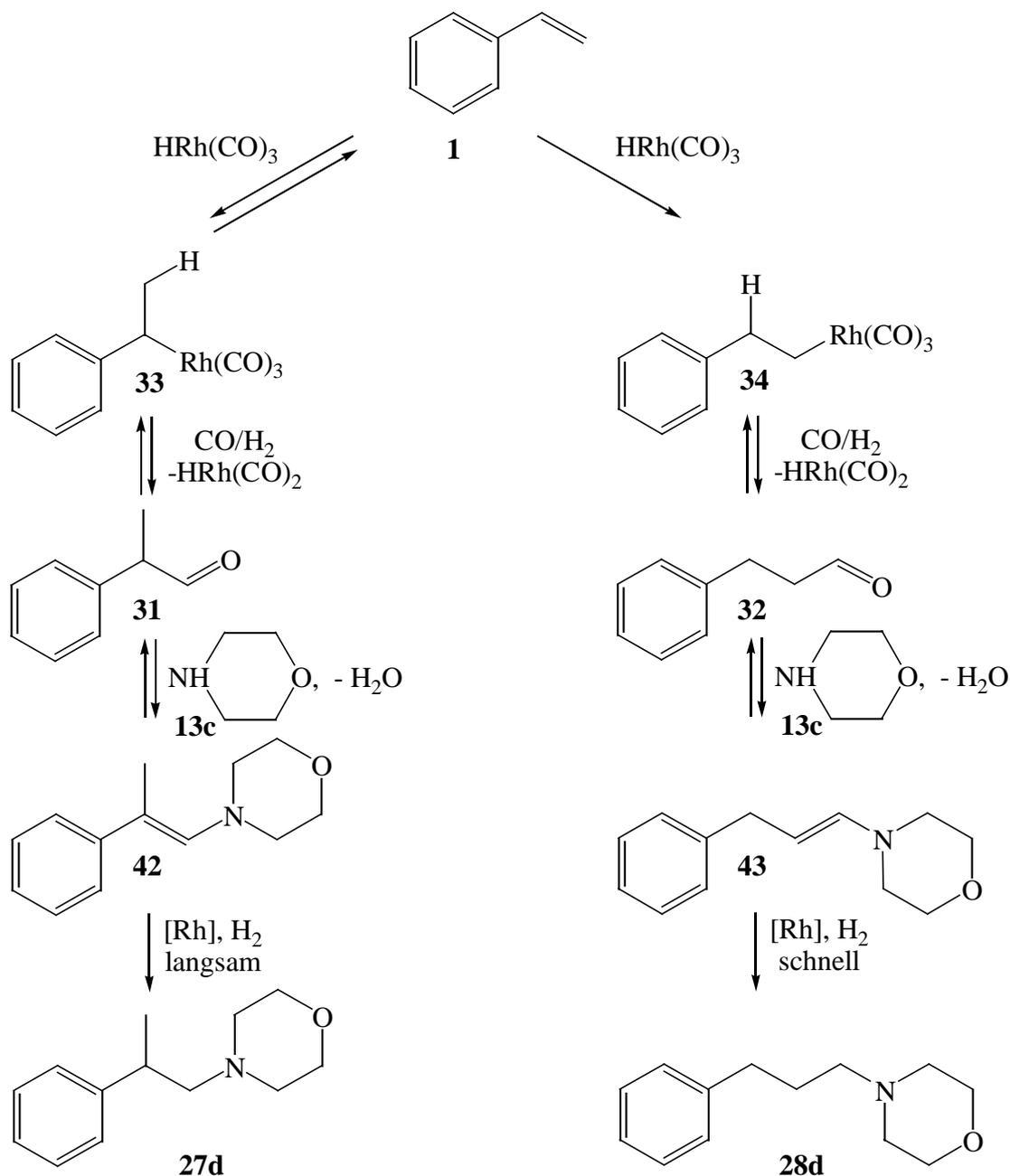


Abb. 27: Formelschema zur selektiven Bildung des linearen Amins B bei der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**)

Wird die Reaktionstemperatur von 100 °C auf 120 °C erhöht, so sinkt die Selektivität zum linearen Amin **28d** deutlich. Allerdings wird auch bei 120 °C immer noch mehr lineares Amin

28d als verzweigtes Amin **27d** gebildet. Die Temperaturabhängigkeit ist unter der Voraussetzung verständlich, dass die Reduktion bei höheren Temperaturen schneller und damit weniger selektiv verläuft.

Für Synthesezwecke sollten die Temperatur und die Reaktionszeit entsprechend angepasst werden. Durch die Wahl eines geringen Wasserstoffpartialdrucks wird die Reduktion der Enamine **42** und **43** weiter verlangsamt. Daher sollte so ebenfalls die Bildung des linearen Amin **28d** gefördert werden.

Die Hydroaminomethylierung mit Zusatz von Kaliumhydrogensulfat könnte einen neuen selektiven Zugang zu Phenylpropylaminen ermöglichen, wenn die allgemeine Anwendbarkeit belegt wird. Wenn sich herausstellt, dass auch andere Olefine im Sinne der Hydroaminomethylierung mit Kaliumhydrogensulfat zum linearen Amin umgesetzt werden können, so ist mit dieser Methode eine preiswerte Lösung für ein schwieriges bisher nur mangelhaft gelöstes synthetisches Problem gefunden worden.

2 Hydroaminomethylierung und reduktive Aminierung mit Ammoniak

2.1 Einleitung

Während die Literatur zur reduktiven Aminierung von Aldehyden und Ketonen mit Ammoniak eher unübersichtlich ist, existieren nur wenige Veröffentlichungen zur Hydroaminomethylierung mit Ammoniak.

Erste Versuche zur Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Ammoniak gehen auf **Reppe**^[3,4b-f] zurück. Unter drastischen Bedingungen von bis zu 390 °C und 950 bar Druck konnten kurzkettige Olefine mit Ammoniak durch Verwendung verschiedener Übergangsmetallkatalysatoren im Sinne der Hydroaminomethylierung zu Aminen umgesetzt werden. **Larson**^[22a] erhielt das Amin **45** durch die cobaltkatalysierte Hydroaminomethylierung von Ethen (**44**) mit Ammoniak (**2**) nur in geringen Ausbeuten. Es wurden neben **45** auch Spuren des entsprechenden primären Propylamins bei immer noch drastischen Bedingungen [$p_{\text{Syngas}} > 470$ bar, $T > 170$ °C] beobachtet.

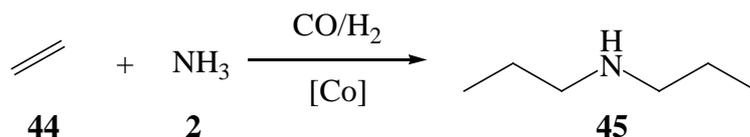


Abb. 28: Hydroaminomethylierung von Ethen (**44**) mit Ammoniak (**2**)

Bei Versuchen von **Striegler**^[22b] zur Synthese von Alkylamiden aus Olefinen mit Synthesegas und Ammoniak wurde die Bildung von primären, sekundären und tertiären Aminen in geringer Ausbeute durch Zusatz von Eisenpentacarbonyl zu einem eisenhaltigen Fischer-Tropsch-Kontakt beobachtet. Der Rh₂O₃-Katalysators führt nach Untersuchungen von **Jachimowicz**^[22c] bei der Hydroaminomethylierung mit Ammoniak zur selektiven Bildung des sekundären Amins in einer Ausbeute von 50 %. **Omori**^[22d] und **Knifton**^[22e,f] erhielten bei Umsetzungen von 1-Olefinen mit Ammoniak in Synthesegasatmosphäre neben Aldolkondensationsprodukten primäre Amine in Ausbeuten von höchstens 32 %. **Rische**^[11,12b] untersuchte die Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit verschiedenen Ammoniakquellen (Abb. 29).

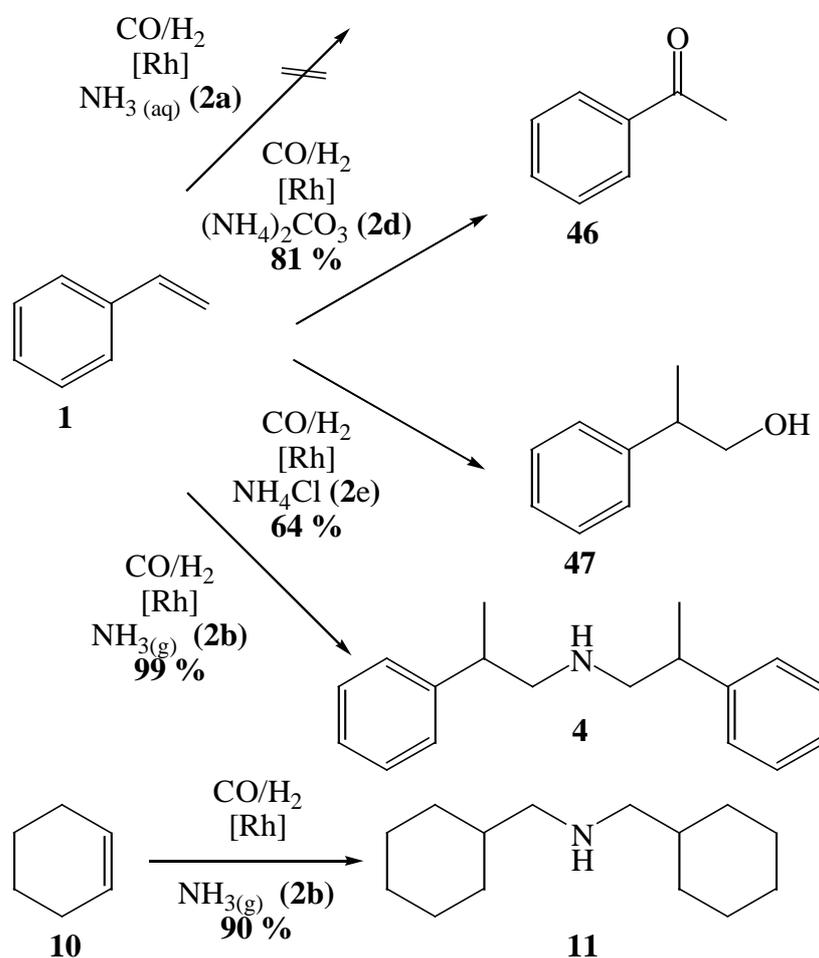


Abb. 29: Reaktionen von Styrol (**1**) und Cyclohexen (**10**) mit verschiedenen Ammoniakquellen unter Hydroaminomethylierungsbedingungen

Mit wässrigem Ammoniak (**2a**) wurde keine Umsetzung erzielt, während Styrol (**1**) mit Ammoniumcarbonat (**2d**) zu Acetophenon (**46**) oxidiert wird. Bei sonst identischen Bedingungen mit Ammoniumchlorid (**2e**) in trockenem Dioxan wird 2-Phenylpropanol (**47**) als Reduktionsprodukt des Aldehyds **31** isoliert. Erst wenn trockenes Ammoniakgas (**2b**) eingesetzt wird, werden selektiv die sekundären Amine **4** und **11** in Ausbeuten von 99 % mit Styrol (**1**) und von 90 % mit Cyclohexen (**10**) als Olefine erhalten. Versuche von **Mersch**^[19] zur Hydroaminomethylierung von α -Methylstyrol (**7**) mit einem 2.5fachen Überschuss an gasförmigem Ammoniak (**2b**) führten zu regio- und stereoisomeren sekundären Aminen in einer Gesamtausbeute von 77 %. Mit einem 50fachen Überschuss an Ammoniak (**2b**) werden nach GC-MS-Analysen schließlich insgesamt 22 % primäres Amin erhalten. Die erste effiziente Hydroaminomethylierung von kurzkettigen Monoolefinen mit Ammoniak (**2**) gelang **Beller**^[23] mit einer Katalysator-Kombination von Rhodium und Iridium und Na₃TPPTS (**48**) bzw. BINAS (**49**) als Liganden (Abb. 30). In einem zweiphasigem Lösungsmittelsystem bestehend aus Methyl-*tert*-butylether bzw. Toluol und wässriger Ammoniaklösung (**2a**) erhält man so die primären Amine in Ausbeuten von 52-69 % bei einer maximalen Selektivität zum primären Amin von 10:1 (GC-MS/Standard Isooctan).

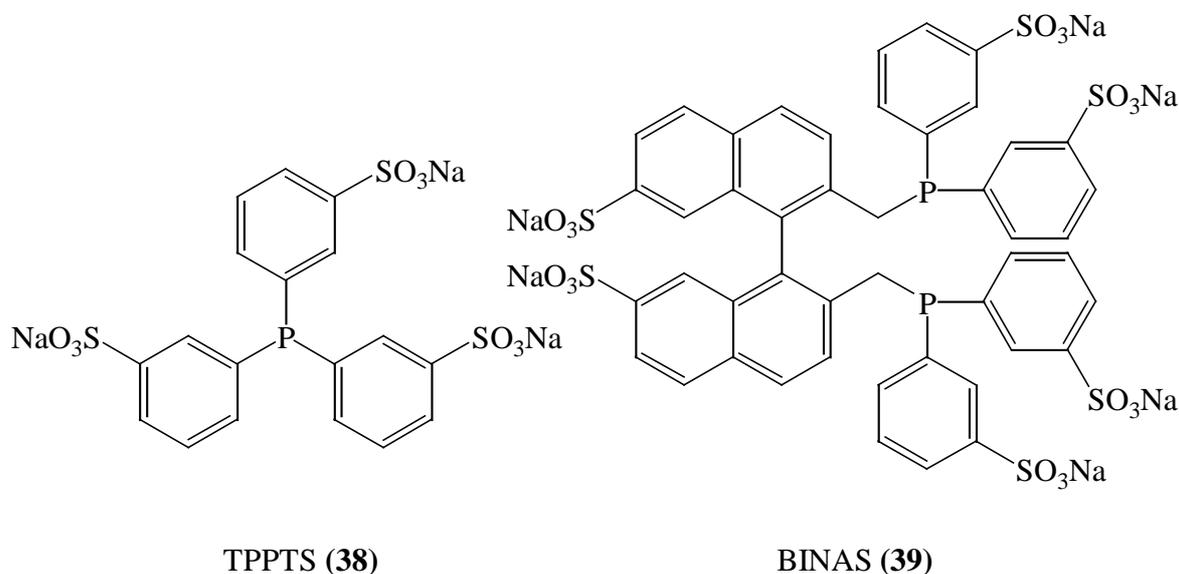


Abb. 30: Wasserlösliche Liganden zur Zweiphasenkatalyse

Den Hintergrund der Untersuchungen von **Beller**^[23] lieferte die Überlegung, dass zum einen bei Anwesenheit von Phosphinliganden die Fähigkeit des Rhodiums sinkt, C-N-Doppelbindungen zu hydrieren. Daher wurde Iridium als Katalysator zugesetzt, da dieses

als guter Hydrierkatalysator für Imindoppelbindungen bekannt ist. Zum anderen wird durch das Zweiphasensystem das primäre Amin durch Extraktion der wässrigen katalysatortragenden Phase entzogen und konkurriert nicht mehr mit Ammoniak bei der Iminbildung.

Abweichend von den Ergebnissen der Hydroaminomethylierung in homogener Lösung ohne Liganden von **Rische**^[11] gelang **Beller**^[23] die Hydroaminomethylierung im zweiphasigen Lösungsmittelsystem mit wässrigem Ammoniak (**2a**) in hohen Ausbeuten und hoher Selektivität zum primären Amin.

Eigene Versuche zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) im Rahmen der Diplomarbeit^[24] wurden von dem Problem begleitet, dass zu diesem Zeitpunkt noch keine einfache Methode zur Befüllung des Druckbehälters mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) zur Verfügung stand. **Mersch**^[19] benutzte ein zeitaufwendiges Verfahren, in dem nach Zugabe der Ausgangsverbindungen durch Kühlen des Druckbehälters und anschließendem Einkondensieren eines vorgegebenen Ammoniakvolumens die Befüllung mit Ammoniak (**2b**) erfolgte.

Daher war es von besonderem Interesse, sowohl die Fülltechnik zu verbessern als auch zu erkunden, ob Syntheseäquivalente für Ammoniak (**2**) gefunden werden können. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

2.2 Unabhängige Synthese der zu erwartenden Amine und Intermediate der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniak

Für die Studien zur Hydroaminomethylierung wurde Cyclohexen (**10**) als Modellolefin ausgewählt, nachdem sich herausgestellt hatte, dass mit unsymmetrischen Olefinen und den daraus resultierenden Regioisomeren das Produktspektrum so komplex wird, dass eine Studie und Optimierung der Reaktionsparameter unmöglich wurde. Mit Cyclohexen (**10**) treten dagegen keine regioisomeren Produkte durch Doppelbindungsisomerisierung oder durch die Bildung von linearen und verzweigten Produkten auf, wie es bei offenkettigen Olefinen der Fall ist.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchungen wurden immer wieder neue Intermediate der Modellreaktion beobachtet. Daher war es für eine zuverlässige Analyse der Rohmischungen notwendig, diese Verbindungen einzeln zu synthetisieren und zu charakterisieren.

So erhält man durch Hydroformylierung ausgehend von Cyclohexen (**10**) mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{PPh}_3$ als Katalysatorsystem Cyclohexancarbaldehyd^[45,46] (**50**) nach destillativer Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute (Versuch 36).

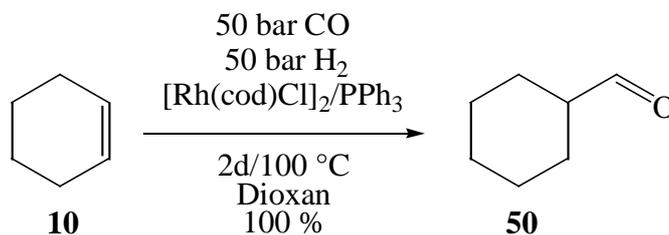


Abb. 31: Synthese von Cyclohexancarbaldehyd (50) durch Hydroformylierung von Cyclohexen (10)

Durch die analoge Umsetzung mit Bu₃N als Ligand kann das Reduktionsprodukt des Aldehyds **50**, der entsprechende Alkohol – Cyclohexylmethanol^[46] (**51**) – hergestellt werden. Durch absorptive Filtration der Rohmischung über Kieselgel mit einer Mischung von Cyclohexan und MTBE (10:1) und anschließendem Abtrennen des Lösungsmittels erhält man **51** in einer Ausbeute von 98 % (Versuch 37).

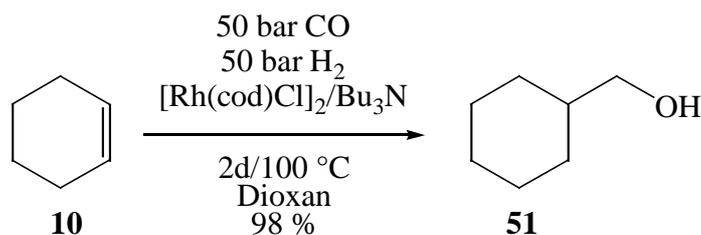


Abb. 32: Synthese von Cyclohexylmethanol (51) durch Tandem-Hydroformylierung-Reduktion von Cyclohexen (10)

Das primäre Amin – Cyclohexylmethylamin (**52**) – wurde schon im Rahmen der Diplomarbeit auf alternativem Wege durch Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Dibenzylamin (**13a**) und anschließender reduktiver Debenzylierung von Dibenzylcyclohexylmethylamin mit Pd[C] in Ethanol hergestellt.

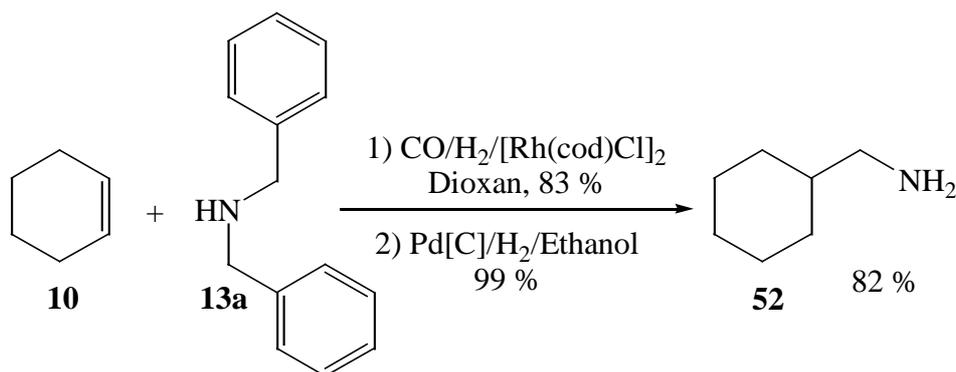


Abb. 33: Synthese von Cyclohexylmethylamin (**52**) durch Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Dibenzylamin (**13a**) und anschließender reduktiver Debenzylierung

Bei der reduktiven Debenzylierung von Benzylaminen stellte sich in der Vergangenheit heraus, dass die Methode für größere Mengen versagt. Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Cyclohexylmethylamin (**52**) ist die Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Aminen, die mit einer Schutzgruppe als Ammoniakäquivalent zur selektiven Synthese des primären Amins dienen können. Als Schutzgruppen wurden die *tert*-Butyl- und die Tritylgruppe verwendet. Die Abspaltung beider Gruppen erfolgt i.Allg. säurekatalysiert^[47].

Die Synthese von *tert*-Butyl-cyclohexylmethylamin^[48] (**53**) durch Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit *tert*-Butylamin (**23f**) (Versuch 38) gelingt nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in moderater Ausbeute von 56 % (Abb. 34).

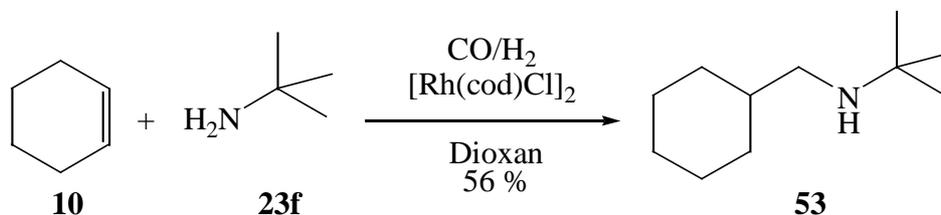
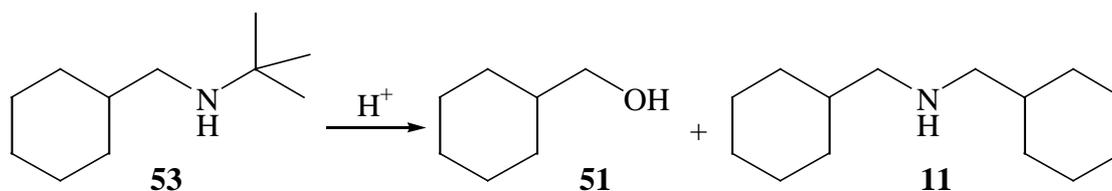


Abb. 34: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit *tert*-Butylamin (**23f**)

Die Hydrolyse des Amins **53** mit Salzsäure (**15b**) gelingt nicht (Tab. 7). Mit Schwefelsäure (**15c**) wird **53** zwar teilweise Hydrolysiert, aber das primäre Amin **52** kann nicht isoliert werden. Man erhält eine Mischung aus dem Startmaterial *tert*-Butyl-cyclohexylmethylamin (**53**), kleinen Anteilen des Alkohols **51** und dem sekundären Amin **11**.

Tab. 7: Säurekatalysierte Hydrolyse von *tert*-Butyl-cyclohexylmethylamin (**53**)



Versuch	Säure	53/% ^{c)}	51/% ^{c)}	11/% ^{c)}	Rohpr./g
39 ^{a)}	HCl (konz.) (15b)	100	-	-	1.67
40 ^{b)}	H ₂ SO ₄ (10 %) (15c)	81	4	15	0.95
41 ^{b)}	H ₂ SO ₄ (25 %) (15c)	83	2	15	0.95
42 ^{b)}	H ₂ SO ₄ (50 %) (15c)	76	1	23	0.95

a) 2.20 g Edukt **53**; b) 1.00 g Edukt **53**; c) GC-Anteile

Tritylamin (**23h**) wurde von **Sharma et al.**^[49] als Ammoniakäquivalent bei der reduktiven Aminierung mit substituierten Benzaldehyden eingesetzt. Analog sollte Tritylamin (**23h**) als Ammoniakäquivalent bei der Hydroaminomethylierung verwendet werden. Die Synthese des Tritylamins^[50] (**23h**) erfolgt durch nucleophile Substitution von wässrigem Ammoniak (**2a**) mit Tritylchlorid (**54**), anschließender Extraktion mit Ethylacetat und Umkristallisation in Ethanol in einer Ausbeute von 86 % (Versuch 43).

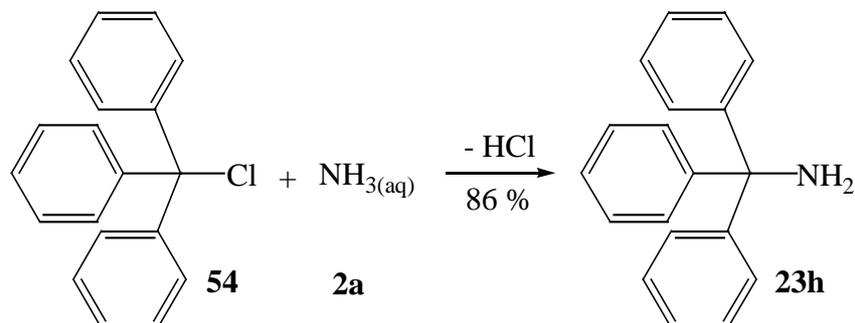


Abb. 35: Synthese von Tritylamin (**23h**)

Die Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Tritylamin (**23h**) führt zum Cyclohexylmethyl-trityl-amin (**55**) in einer Ausbeute von 81 % (Versuch 44).

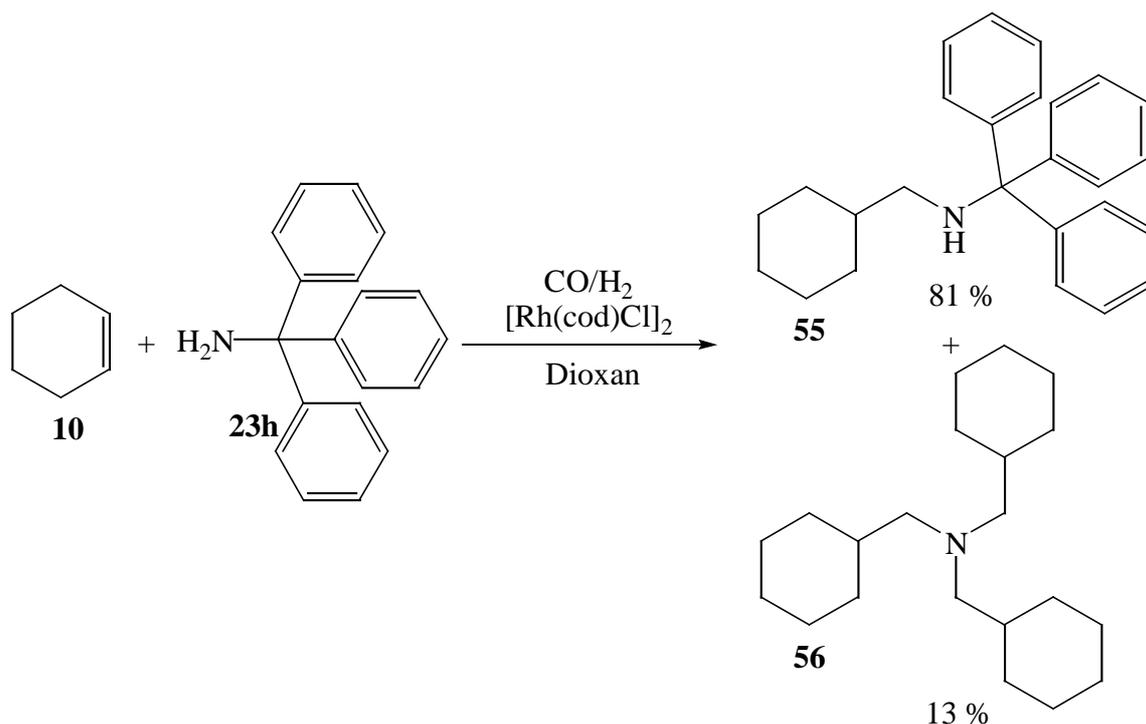


Abb. 36: Synthese von Cyclohexylmethyl-trityl-amin (55)

Neben dem Amin **55** können 13 % des Tris-cyclohexylmethyl-amins (**56**) isoliert werden, welches durch Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) durch die *in-situ*-Hydrolyse des Tritylamins (**23h**) entsteht. Diese Beobachtung machte auch **Koç**^[70] bei der Hydroaminomethylierung von Methylallylphthalimid (**12**) mit Tritylamin (**23h**). Der Versuch zur säurekatalysierten Abspaltung der Tritylgruppe gelingt nicht und man erhält eine Mischung nichtidentifizierter Verbindungen (Versuch 45). Somit musste für die Herstellung der Vergleichssubstanz weiterhin auf die aufwendige Methode der Debenzylierung von *N*-Cyclohexylmethyl-*N,N*-dibenzyl-amin zurückgegriffen werden (vgl. Abb. 33).

Durch Kondensation von Cyclohexylmethylamin (**52**) mit Cyclohexancarbaldehyd (**50**) in Toluol und Abtrennen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man quantitativ das sekundäre Imin – Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin^[51] (**57**) (Versuch 46).

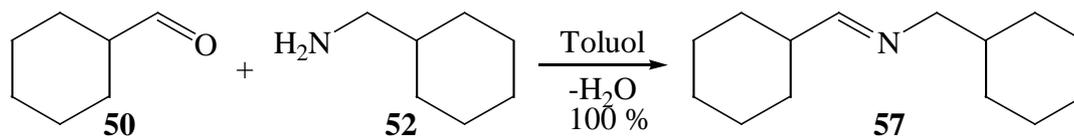


Abb. 37: Synthese von Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (57)

Durch Reduktion des sekundären Imins mit Palladium auf Aktivkohle in Toluol gelingt dann die Synthese des sekundärenamins – Bis-cyclohexyl-methyl-amin **11** – ebenfalls in fast quantitativer Ausbeute (Versuch 47).

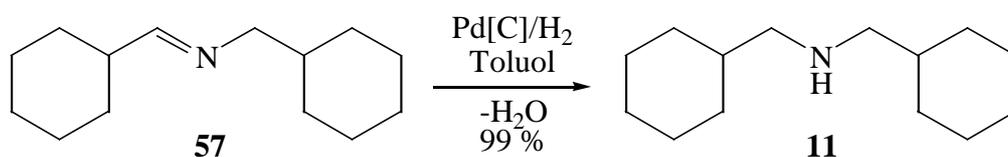


Abb. 38: Synthese von Biscyclohexylmethylamin (**11**)

Wird Cyclohexancarbaldehyd (**50**) langsam bei 0 °C in konzentrierte wässrige Ammoniaklösung (**2a**) getropft, so erhält man nach zwei Stunden Rühren und weiterem Stehen für achtzehn Stunden bei 5-10 °C das Diiminoaminal – C-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin^[52] (**58**) – als farblosen Feststoff in nahezu quantitativer Ausbeute von 94 % (Versuch 48).

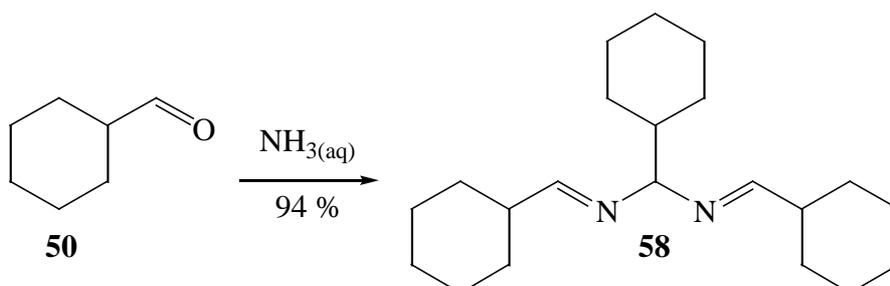


Abb. 39: Synthese von C-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**)

Das Diiminoaminal **58** bildet sich also aus dem Aldehyd **50** und Ammoniak (**2**). Während der Hydroaminomethylierung oder reduktiven Aminierung mit Ammoniak (**2**) kann dann aus dem Diiminoaminal **58** der Aldehyd **50** durch Hydrolyse nachgebildet werden. Die Bildung bzw. Hydrolyse des Diiminoaminals **58** ist demnach entscheidend für die Konzentration des Aldehyds **50** während der Umsetzung. Daher ist das Hydrolyseverhalten des Diiminoaminals **58** für die Optimierung der Hydroaminomethylierung bzw. der reduktiven Aminierung von entscheidender Bedeutung. Die Hydrolyse von **58** wurde in verschiedenen Lösungsmittelsystemen bei Raumtemperatur und bei 80 °C untersucht (Tab. 8). Anhand dieser Löslichkeitsversuche kann abgeschätzt werden, welche Lösungsmittelsysteme die Bildung des Diiminoaminals **58** eher fördern und welche die Bildung eher verhindern.

Tab. 8: Hydrolyseversuche des Diiminoaminals **58** in verschiedenen Lösungsmitteln

Vers.	Lösungsmittel	20 °C	Erhitzen auf 80 °C	nach dem Abkühlen
49	Wasser	unlöslich (schwimmt auf Lösungsmittel)	keine Änderung zu 20 °C	keine Änderung zu 20 °C
50	Methanol	unlöslich (Bodensatz)	gelöst	keine Änderung zu 80 °C
51	Ethanol	unlöslich (Bodensatz)	gelöst	keine Änderung zu 80 °C
52	Eisessig	gelöst (feine Nadeln)	Farbänderung zu orange	keine Änderung zu 80 °C
53	Essigsäure (10 %)	Mischung Aldehyd 50 und Diiminoaminal 58	2-Phasiges flüssiges Gemisch	keine Änderung zu 80 °C
54	Natronlauge (konz.)	unlöslich (schwimmt auf Lösungsmittel)	keine Änderung zu 20 °C	keine Änderung zu 20 °C
55	Natronlauge (10 %)	unlöslich (schwimmt auf Lösungsmittel)	keine Änderung zu 20 °C	keine Änderung zu 20 °C
56	Dioxan	unlöslich (Bodensatz)	keine Änderung zu 20 °C	keine Änderung zu 20 °C
57	Methanol/(10 % Essigsäure)	gelöst (feine Nadel)	gelöst	keine Änderung zu 80 °C
58	Methanol/(10 % NaOH der gesättigten Lösung)	unlöslich (Bodensatz)	keine Änderung zu 20 °C	keine Änderung zu 20 °C

So wird in 10 % iger Essigsäure aus dem Diiminoaminal **58** beim Erhitzen der Aldehyd **50** freigesetzt und als zweite Phase über der Lösung erkennbar. Die beobachteten feinen Nadeln bei Versuch 52 und 57 sind vermutlich der Bildung von unlöslichem Ammoniumacetat (**2c**) oder eines Iminiumsalzes zuzuschreiben.

Das Diiminoaminal **58** wird also nicht gelöst, sondern tatsächlich durch die sauren Bedingungen in das Ammoniumsalz und den Aldehyd **50** zersetzt (Abb. 40).

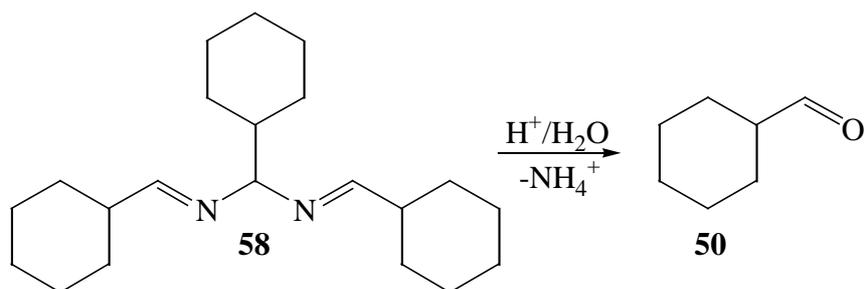


Abb. 40: Löslichkeit des Diiminoaminals **58** im sauren Medium

Wasser und basische wässrige Lösungsmittel lösen das Diiminoaminal **58** praktisch nicht. In Alkoholen wird das Diiminoaminal **58** benetzt. Erst beim Erhitzen in Alkoholen wird das Diiminoaminal **58** gelöst oder in ein *N,O*-Acetal umgewandelt (Abb. 41). Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Beschaffenheit und der Säure- bzw. Basegehalt des Lösungsmittels die Bildung des Diiminoaminals **58** entscheidend beeinflusst.

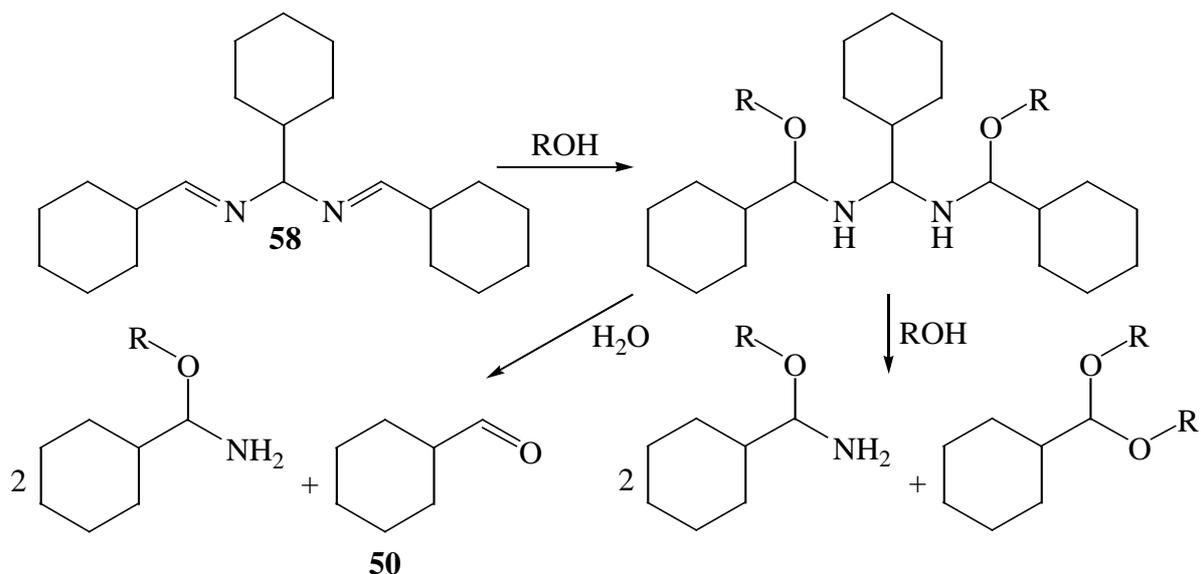


Abb. 41: Reaktion des Diiminoaminals **58** in Alkoholen

Schließlich erhält man durch Erhitzen von **58** auf 80 °C im vollen Membranpumpenvakuum durch Eliminierung des primären Imins **59** das Enimin – Cyclohexylidenmethyl-cyclohexylmethyl-amin^[52] (**60**) – in einer Ausbeute von 89 % (Versuch 59).

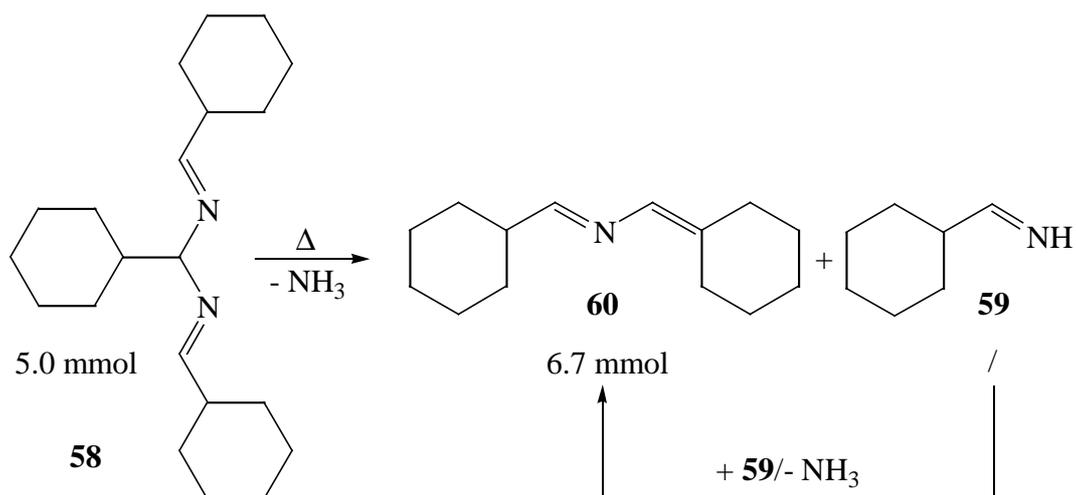


Abb. 42: Bildung des Enimins **60** aus dem Diiminoaminal **58** (Versuch 59)

So kann gezeigt werden, dass nicht nur das primäre Imin **59** eliminiert und dann durch Anlegen des Vakuums abgetrennt wird, sondern dass auch das primäre Imin **59** letztlich durch Kondensation und Abspaltung von Ammoniak (**2**) zum Enimin reagiert. Im anderen Fall wären nur 5 mmol an Produkt zu erwarten gewesen. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen von **Boyd**^[53] zum Verhalten von Kondensationsprodukten von Aldehyden mit Ammoniak (**2**) bei thermischer Belastung. Die thermisch induzierte Eliminierung erklärt auch, warum das Diiminoaminal **58** bei der GC-Analytik nicht nachgewiesen werden kann. Beim Verdampfen der Probe im Injektorblock wird das Enimin **60** gebildet und dann auch am FID detektiert.

Zur Synthese des primären Imins **59** wurde ausgehend von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) das entsprechende Cyclohexanarbonitril^[54] (**61**) hergestellt, welches durch Oxidation mit Iod in wässriger Ammoniaklösung (**2a**) und Tetrahydrofuran in einer Ausbeute von 71 % erhalten wird (Versuch 60).

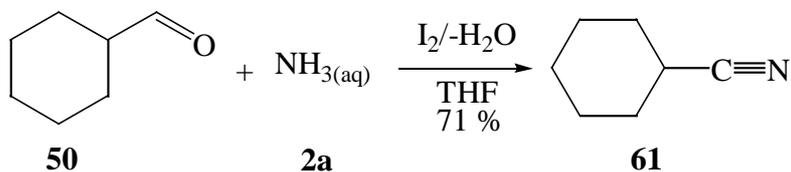


Abb. 43: Synthese von Cyclohexanarbonitril (**61**)

Die anschließende Reduktion des Nitrils **61** zum primären Imin **59** mit DIBAL-H gelingt entgegen einer literaturbeschriebenen Methode^[55] nicht (Versuch 61). Stattdessen erhält man lediglich eine komplexe Produktmischung.

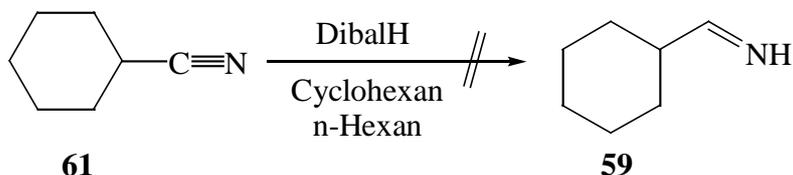


Abb. 44: Versuch zur Synthese von C-Cyclohexyl-methylenamin (**59**)

Ausgehend vom Diiminoaminal **58** könnte man formal durch Hydrierung der beiden Imindoppelbindungen ein Vollaminal **62** generieren. Die Synthese dieses Vollaminals **62** sollte auch durch die Kondensation des Aldehyds **50** mit dem primären Amin **52** möglich sein. Wird jedoch der Aldehyd **50** mit zwei Äquivalenten des primärenamins **52** in Toluol eingeeengt, so kann nur eine Mischung des sekundäre Imins **57** und des primärenamins **52** isoliert werden (Versuch 62).

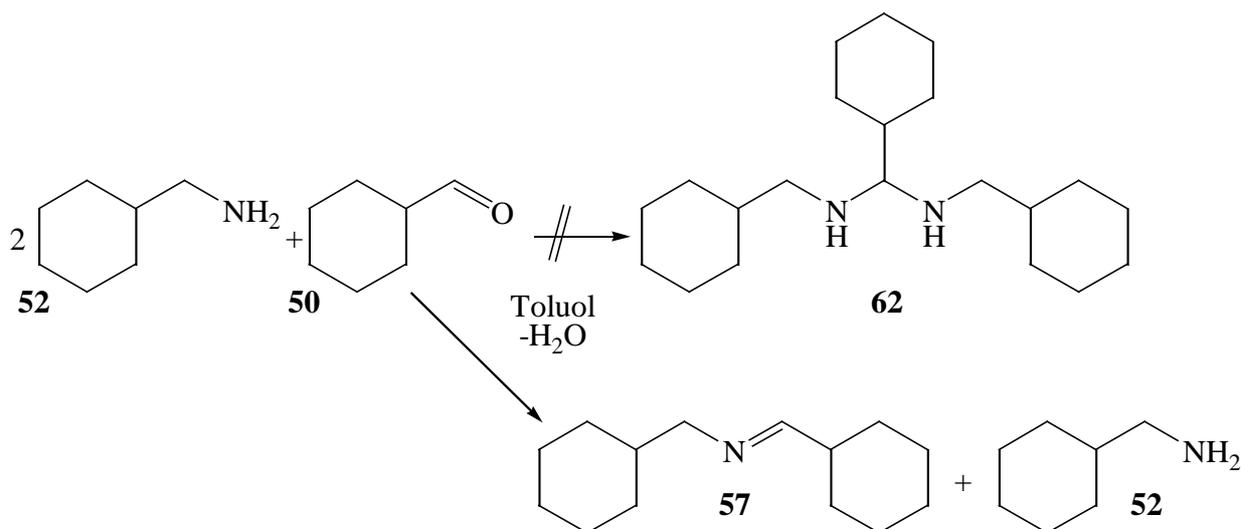


Abb. 45: Versuch zur Synthese des Vollaminals (**62**) aus Cyclohexylmethylenamin (**52**) und Cyclohexancarbaldehyd (**50**)

Aus der Reduktion nur einer der Imindoppelbindungen des Diiminoaminals **58** resultiert das Iminoaminal **63**. Zur alternativen Synthese dieses Iminoaminals **63** wird das Enimin **60** mit dem primären Amin **52** umgesetzt. Bei diesem Versuch zur Umkehrung der Eliminierung des

primären Amins **52** werden allerdings anstelle des Iminoaminals **63** lediglich das sekundäre Imin **57** und der Aldehyd **50** in quantitativer Ausbeute beobachtet (Versuch 63).

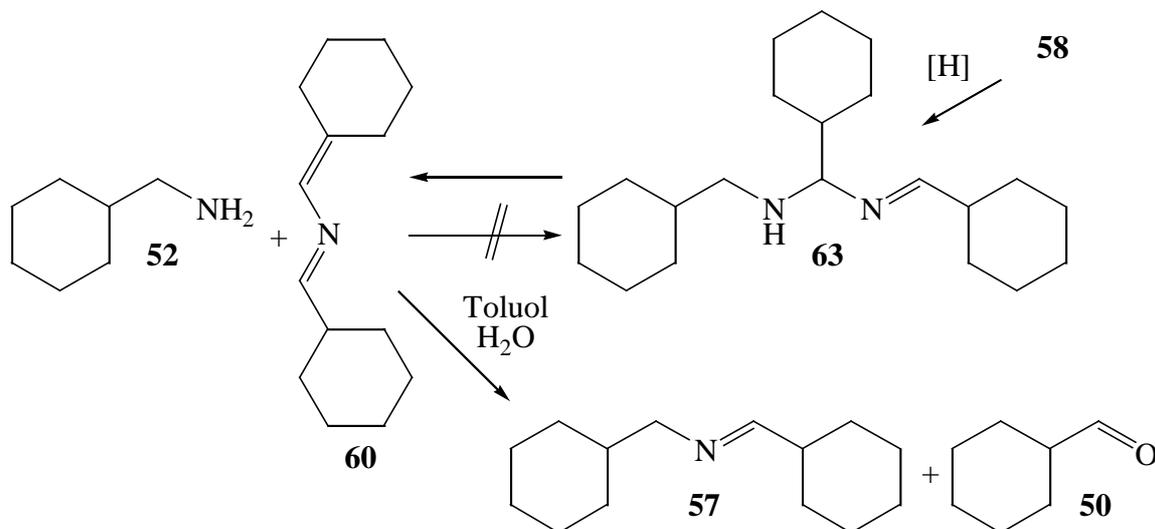


Abb. 46: Versuch zur Synthese des Iminoaminals **63** (Versuch 63)

Diese Umsetzung wurde im NMR-Maßstab durchgeführt. Falls die in Abb. 46 dargestellte Reaktion tatsächlich zum Iminoaminal **63** führt, so resultiert aus der Eliminierung des primären Imins **59** das sekundäre Imin **57**. Das primäre Imin **59** kann dann durch Wasserspuren im Lösungsmittel hydrolysiert werden, sodass der Aldehyd **50** gebildet wird.

2.3 Diskussion des Mechanismus der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniak

Erste Arbeitshypothesen zum Mechanismus gingen von der Existenz des primären Imins **59** im Reaktionsgemisch aus (Abb. 47).

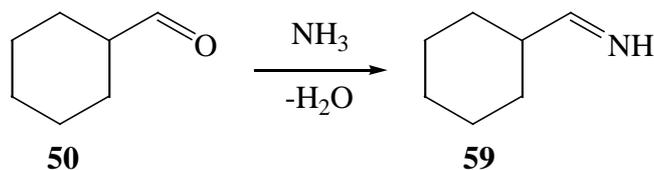


Abb. 47: Bildung des primären Imins aus Aldehyd und Ammoniak

Das primäre Imin **59** wird durch Kondensation des Aldehyds **50** mit Ammoniak gebildet. Da die Reduktion der Imin Doppelbindung langsamer ist, als die Hydroformylierung, sollte sich im Verlaufe der Umsetzung eine erhöhte Konzentration am primären Imin **59** ausbilden.

Dieses reagiert aber spontan zum Diiminoaminal **58** (s. Abb. 42). So wird der Aldehyd **50** bzw. das primäre Imin **59** dem Reaktionsgemisch zugunsten des Diiminoaminals **58** entzogen. Die Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) ist selektiv bezüglich des sekundären Amins **11**. Das sekundäre Amin kann aber nur durch Reduktion des sekundären Imins **57** gebildet werden.

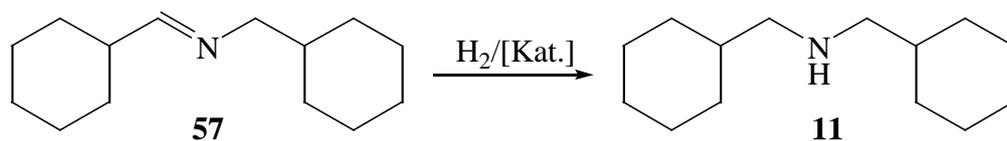


Abb. 48: Reduktion des sekundären Imins **57** zum sekundären Amin **11**

Für die Bildung des sekundären Imins **57** sind neben der Kondensation des primären Amins **52** mit dem Aldehyd **50** noch weitere Wege denkbar (Abb. 49).

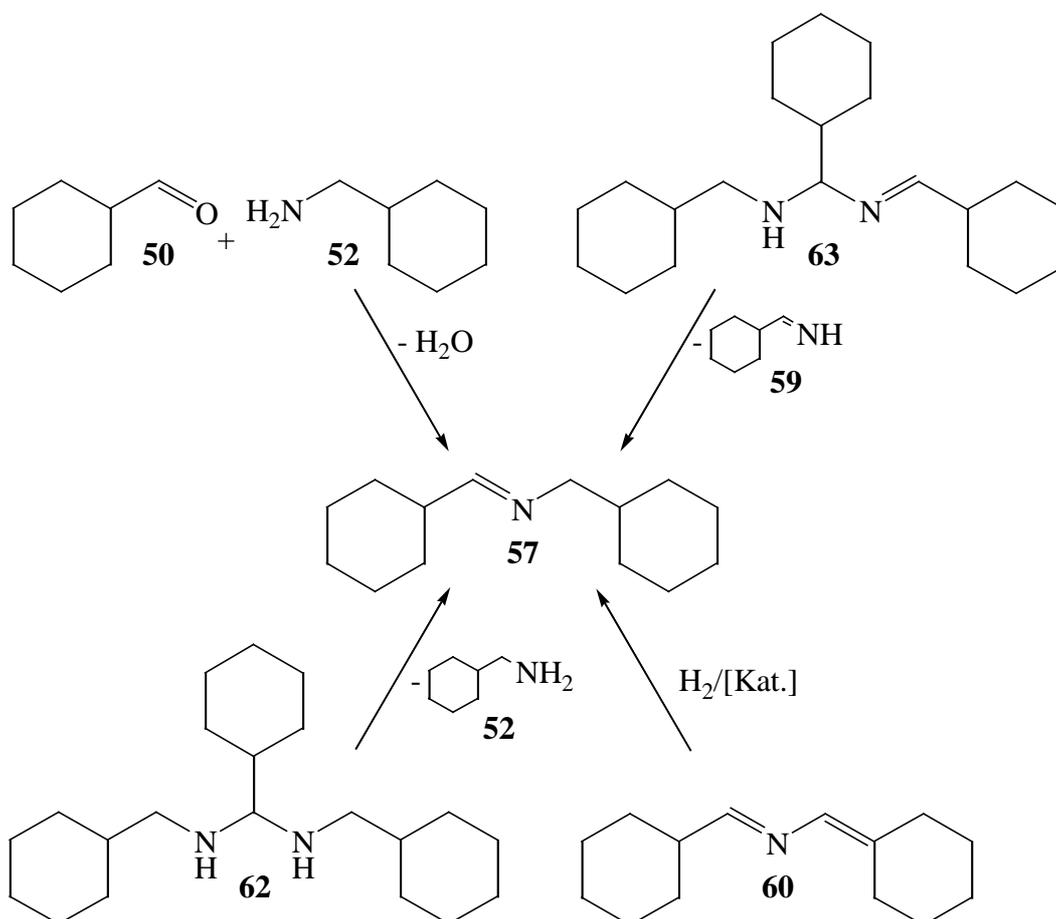


Abb. 49: Bildung des sekundären Imins aus verschiedenen Intermediaten

Die Eliminierung des primären Imins **59** vom Iminoaminal **63**, die Eliminierung des primären Amins **52** vom Vollaminal **62** sowie die Reduktion der C-C-Doppelbindung des Enimins **60** sind alternative Wege zur Bildung des sekundären Imins **57**. Werden die in Kap. 2.2 synthetisierten Verbindungen und die hier diskutierten Zwischenstufen in einem Formelbild zusammengesetzt, so kann dieses zum besseren Verständnis des Mechanismus verwendet werden. Dabei ist wichtig, dass damit nicht die wirklichen Verhältnisse bei jeder Umsetzung erschlossen werden können. So kann z.B. die Spaltung einer C-N-Doppelbindung auf verschiedenen Wegen erfolgen, wie durch die Ammonolyse mit Ammoniak (**2**), der Hydrolyse mit Wasser aus den Kondensationsreaktionen oder einer Alkoholyse in Alkoholen als Lösungsmittel.

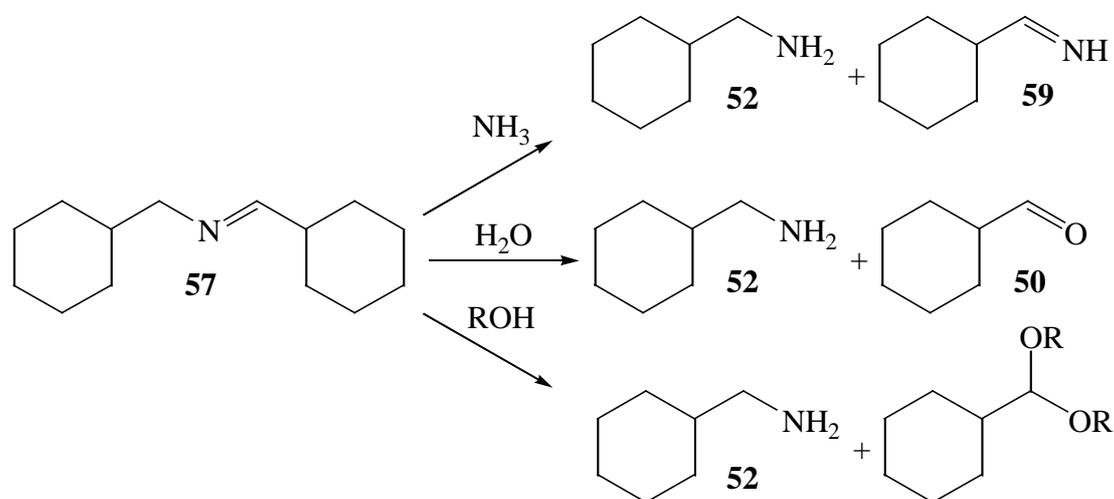


Abb. 50: Verschiedene Wege zur Spaltung der C-N-Doppelbindungen des sekundären Imins **57**

In dem Formelbild sind aus Gründen der Übersichtlichkeit auch keine Halbaminale/-acetale sowie Vollacetale oder *N,O*-Acetale berücksichtigt. Außerdem sind im Gleichgewicht sicherlich höhere Kondensationsprodukte vom Aldehyd **50** mit Intermediaten denkbar, die nicht berücksichtigt werden können. Dieser vereinfachte Mechanismus wird unter der Annahme formuliert, dass der freie Aldehyd **50** mit Ammoniak schnell zum Imin **59** kondensiert und Ammoniak (**2**) im hohen Überschuss vorhanden ist (s. Abb. 51).

Die unerwünschte Reduktion des Cyclohexens (**10**) zum Cyclohexan (**65**) konnte bisher nicht beobachtet werden. Nach der einleitenden Hydroformylierung des Cyclohexens (**10**) kann aber bei zu geringer Ammoniakkonzentration durch Reduktion des Aldehyds **50** der Alkohol **51** isoliert werden.

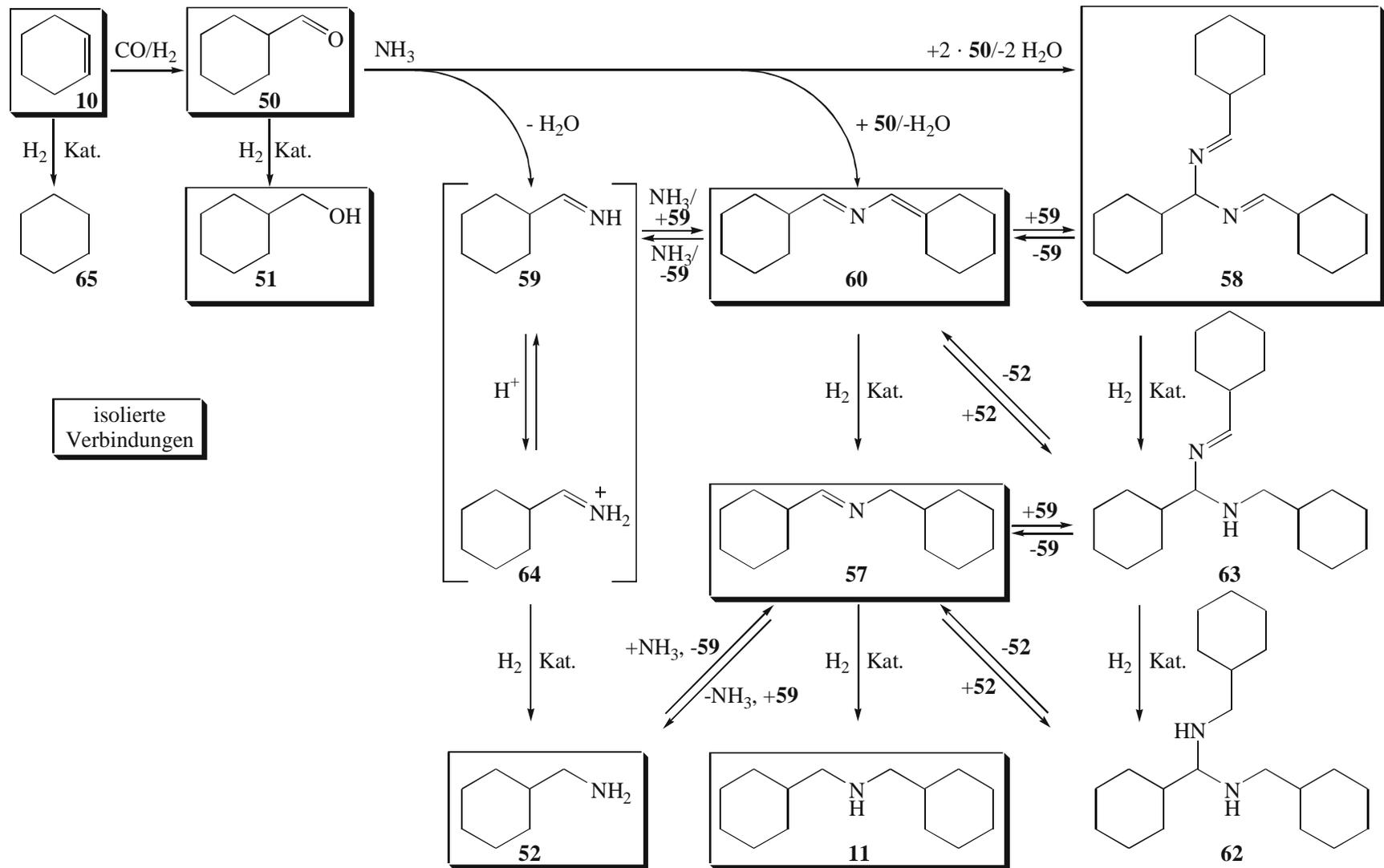


Abb. 51: Mechanismusvorschlag zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2)

Durch Kondensation des Aldehyds **50** mit Ammoniak (**2**) wird das primäre Imin **59** gebildet, welches im sauren Medium zum Iminiumion **64** protoniert werden kann. Sowohl das primäre Imin **59** als auch das Iminiumion **64** konnten bisher nicht isoliert werden, weil aus drei Äquivalenten des Aldehyds **50** und zwei Äquivalenten Ammoniak (**2**) das Diiminoaminal **58** gebildet wird. Durch sukzessive Reduktion der Doppelbindungen des Diiminoaminals **58** erhält man das Iminoaminal **63** und das Vollaminal **62**. Aus dem Diiminoaminal **58** folgt durch Eliminierung des primären Imins **59** das Enimin **60**. Die Bildung analoger Enimine aus Diiminoaminalen sind Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen^[56].

Aus dem Enimin **60**, welches auch durch Eliminierung des primären Amins **52** aus dem Iminoaminal **63** gebildet werden kann, wird durch Reduktion der C-C-Doppelbindung das sekundäre Imin **57** gebildet. Das entsprechende Enamin konnte bisher bei keiner Umsetzung beobachtet werden. Damit ist das sekundäre Imin **57** die einzige bisher isolierte Verbindung, aus der das sekundäre Amin **11** durch Reduktion gebildet werden kann (Abb. 52).

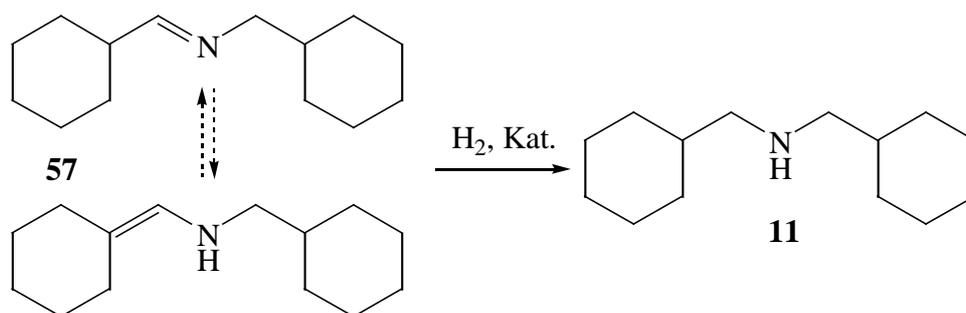


Abb. 52: Bildung des sekundären Amins **11** durch Reduktion des sekundären Imins bzw. des Enamins **57**

Durch Hydrolyse oder Ammonolyse des sekundären Imins **57** kann das primäre Amin **52** und der Aldehyd **50** bzw. das intermediäre primäre Imin **59** gewonnen werden.

In Abb. 51 ist die Bildung des tertiären Amins durch reduktive Aminierung des sekundären Amins **11** mit dem Aldehyd **50** bzw. dem primären Imin **59** nicht dargestellt.

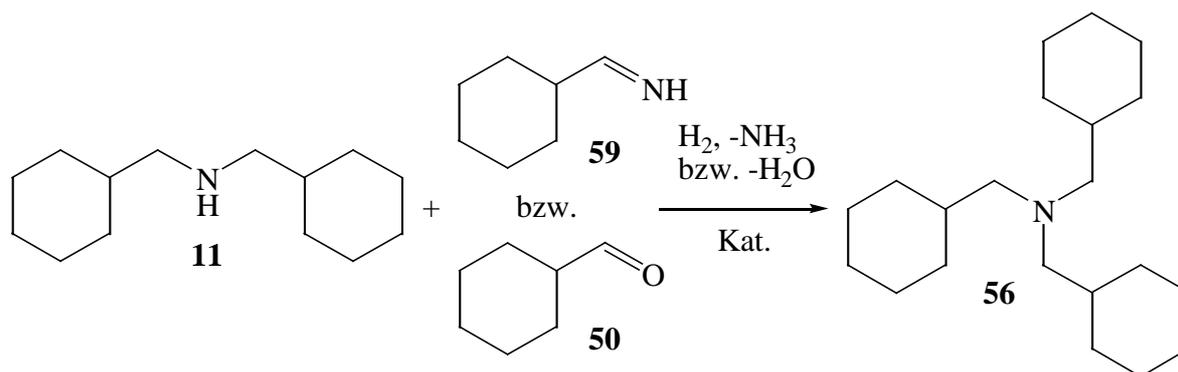


Abb. 53: Bildung von Tris-cyclohexyl-methyl-amin (56) durch reduktive Aminierung des sekundären Amins 11 mit dem Aldehyd 50 bzw. dem primären Imin 59

Die Bildung des tertiären Amins **56** bedingt eine geringe Ammoniakkonzentration und verläuft daher in Konkurrenz zur Reduktion des Aldehyds **50** zum Cyclohexylmethanol (**51**).

2.4 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniak und verschiedenen sauren Salzzusätzen

Da der Rhodiumkatalysator durch wässrigen Ammoniak (**2a**) deaktiviert wird, wurden schon im Rahmen der Diplomarbeit^[24] Versuche mit verschiedenen Ammoniumsalzen als Ammoniakquelle für die rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung unternommen. Mit Ammoniumsalzen schwacher Säuren konnten die Amine in hohen Ausbeuten erhalten werden, während Salze starker Säuren zu großen Anteilen am Aldehyd **50** und dem Alkohol **51** führten. Offensichtlich wird durch die unzureichende Dissoziation des Ammoniumsalzes die Iminbildung zu langsam. Neben diesen Ammoniumsalzen wurden auch Natriumcarbonat (**67a**), Natriumhydrogencarbonat (**67b**) und Natriumacetat (**67c**) zusammen mit wässrigem Ammoniak (**2a**) eingesetzt. Dabei wurde mit Natriumacetat (**67c**) die höchste Selektivität zu Aminen erzielt. Das Hauptprodukt war aber in jedem Fall das entsprechende sekundäre Amin **11**. Um die säurekatalysierte Rückspaltung des sekundären Imins **57** zu fördern, sollten saure Salze als Ammoniakquelle eingesetzt werden. Da aber mit Ammoniumsalzen starker Säuren der Alkohol **51** als Hauptprodukt gebildet wird, muss Ammoniak (**2**) im Überschuss zugesetzt werden. Ausgehend von diesen Überlegungen wurden entsprechende Versuche zur Hydroaminomethylierung mit Ammoniumsulfat und zusätzlichem Ammoniak (**2**)

durchgeführt. Dabei konnte aber nur im Falle von Versuch 67 das Enimin **60** und der Aldehyd **50** isoliert werden (Tab. 9).

Tab. 9: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumsulfat (**2f**) und wässrigem sowie gasförmigem Ammoniak (**2a,b**)

Reaction scheme: Cyclohexene (**10**) reacts with CO/H₂ and [Rh(cod)Cl]₂ in the presence of (NH₄)₂SO₄/NH_{3(aq)} in Dioxan to yield cyclohexanecarbaldehyde (**50**) and an imine (**60**).

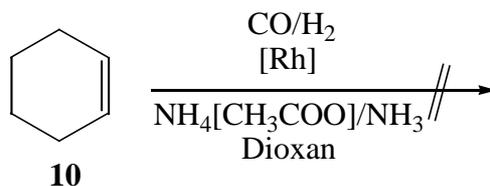
Vers.	NH ₃ -Quelle	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/h	50 /% ^{a)}	60 /% ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
64	NH _{3(aq)} (2a)	50	50	100	8	-	-	-	-
65	NH _{3(aq)} (2b)	30	70	100	40	-	-	0.07	-
66	NH _{3(g)} (2b)	70	30	100	16	-	-	-	-
67	NH _{3(g)} (2b)	70	20	120	16	15	85	0.37	23
68	NH _{3(g)} (2b)	20	70	120	16	-	-	0.49	-

a) GC-Anteile

Für beide Verbindungen ist aber kein Hydrierschritt erforderlich, sodass hier nur die Hydroformylierung und Kondensation, nicht aber die Hydroaminomethylierung gelingt. Somit ist es nicht möglich, unter den gewählten Bedingungen Amine zu synthetisieren.

Daher sollte nun Ammoniumacetat (**2c**) getestet werden, da sich dieses bei Versuchen im Rahmen der Diplomarbeit^[24] als Ammoniakquelle bei der Hydroaminomethylierung bewährt hat. Durch Zusatz von Ammoniak (**2**) sollte die Ammonolyse des sekundären Imins **57** zum primären Amin **52** bzw. zum primären Imin **59** gefördert werden.

Beller^[23] beschreibt die mangelnde Fähigkeit des Rhodiumkatalysators zur Reduktion von Iminen als eines der Hauptprobleme bei der Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Ammoniak. Daher wurde für die hier vorgestellten Versuche ein hoher Wasserstoffpartialdruck gewählt, um eine schnellere Reduktion der Imine zu erreichen (Tab. 10). Doch auch bei diesen Bedingungen kann kein Umsatz erzielt werden. Hier scheint der Zusatz von freiem Ammoniak (**2**) die Hydroformylierung zu unterdrücken. Dies ist ungewöhnlich, da bei ähnlichen Bedingungen^[24] mit Ammoniumacetat (**2c**) ohne gasförmigen Ammoniak (**2b**) ein fast vollständiger Umsatz zu verzeichnen war.

Tab. 10: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und zusätzlichem Ammoniak (2a,b)

Vers.	Katalysator	zusätzliche NH ₃ -Quelle	p(CO)/bar	p/H ₂ /bar	ϑ/°C	t/h	Rohpr./g	Aldehyd-äquiv./%
69	[Rh(cod)Cl] ₂	NH _{3(aq)} /NH _{3(g)} (2a) (2b)	5	75	100	16	-	-
70	[Rh(acac)(CO) ₂]	NH _{3(aq)} /NH _{3(g)} (2a) (2b)	10	70	100	16	-	-
71	[Rh(cod)Cl] ₂	NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	16	-	-
72	[Rh(acac)(CO) ₂]	NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	16	-	-
73	[Rh(cod)Cl] ₂ PPh ₃	NH _{3(g)} (2b)	10	60	60	16	-	-
74	[Rh(cod)Cl] ₂ PPh ₃	NH _{3(g)} (2b)	10	60	100	16	-	-
75	[Rh(acac)(CO) ₂] PPh ₃	NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	16	-	-

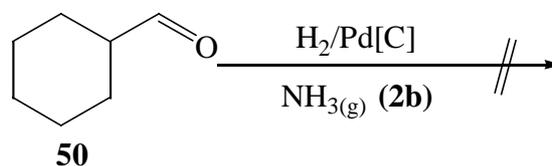
Bei der rhodiumkatalysierten Hydroformylierung von 1-Alkenen werden zur Steuerung der Selektivität zum linearen Produkt phosphorhaltige Liganden eingesetzt^[57]. Werden diese Liganden bei Versuchen zur *n*-selektiven Hydroaminomethylierung angewandt, so wird nur in wenigen Fällen eine vom unmodifizierten Rhodium abweichende Selektivität beobachtet. Man geht davon aus, dass die Amine den Liganden verdrängen und so die Selektivitätssteuerung unterdrücken. Darüber hinaus könnte der Rhodiumkatalysator bei einer hohen Ammoniakkonzentration so weit vom Ammoniak (**2**) abgesättigt werden, dass die Aktivität zur Hydroformylierung bzw. Hydroaminomethylierung verloren geht.

2.5 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniak und verschiedenen Zusätzen und Anwendung auf die Hydroaminomethylierung

Da sich bei der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) die Bildung des Aldehyds **50** als kritisch herausgestellt hat, sollte nun die reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniak (**2**) mit verschiedenen Zusätzen und

Katalysatorsystemen untersucht werden. Zunächst wurde Palladium auf Aktivkohle zur reduktiven Aminierung verwendet.

Tab. 11: Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) und Pd[C]



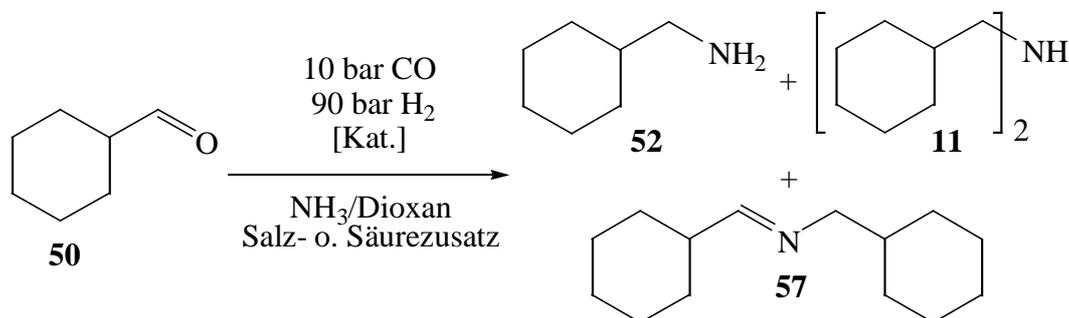
Vers.	NH ₃ -Quelle	Lösungs-Mittel	p(H ₂)/bar	ϑ/°C	t/h	Rohpr./g	Aldehydäquivalente/%
76	NH _{3(g)} (2b)	Ethanol	50	20	16	1.35 ^{a)}	keine reduktive. Aminierung.
77	NH _{3(g)} (2b)	Dioxan	80	120	16	0.39	Spuren sek. Imin 57

a) Aldehyd **50**

Hierbei wurde jedoch keines der zu erwartenden Reduktionsprodukte isoliert. In Ethanol (Versuch 76) kann nur der Aldehyd **50** zurückgewonnen werden. Das ist insofern interessant, als eigentlich das Diiminoaminal **58** zu erwarten wäre. In Dioxan gelingt die analoge Umsetzung ebenfalls nicht, obwohl mit einem höheren Wasserstoffdruck und einer höheren Temperatur drastischere Bedingungen angewendet wurden (Versuch 77). Das sekundäre Imin **57** ließ sich lediglich in Spuren im ¹H-NMR-Spektrum nachweisen.

Nach Berichten von **Beller**^[23] erwiesen sich Iridium-Katalysatoren als günstig für die Bildung von primären Aminen bei der Hydroaminomethylierung. Daher wurden für eigene Versuche neben Rhodium- auch Iridium-Komplexe eingesetzt (Tab. 12). Mit [Rh(cod)Cl]₂ als Katalysatorvorläufer kann bei 120 °C kein Umsatz festgestellt werden (Versuch 78, Tab. 12), während mit [Ir(cod)Cl]₂ bei 120 °C dagegen schon ohne weitere Zusätze Reduktionsprodukte beobachtet werden (Versuch 79).

Tab. 12: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50**) und Ammoniak (**2**) mit Rhodium und Iridium und verschiedenen Zusätzen**



Versuch	Katalysator	NH _{3(g)} +Zusatz	ϑ/ °C	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente /%
78	[Rh(cod)Cl] ₂	-	120	16	-	-	-	0.74	-
79	[Ir(cod)Cl] ₂	-	140	16	-	35	65	0.39	84
80	[Ir(cod)Cl] ₂	NH ₄ CH ₃ COO (2c)	140	16	62	16	22	0.39	80
81	[Ir(cod)Cl] ₂	<i>p</i> -TSA (15)	140	2	-	52	48	0.39	85
82	[Ir(cod)Cl] ₂	CH ₃ COOH (68)	140	2	18	32	50	0.41	86
83	[Ir(cod)Cl] ₂	NaCH ₃ COO (67c)	140	2	-	-	-	0.46	-

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Mit Ammoniumacetat (**2c**) (Versuch 80) bzw. Essigsäure (**68**) (Versuch 82) als saurem Zusatz wird das primäre Amin **52** erstmals in der vorliegenden Arbeit durch homogenkatalysierte reduktive Aminierung in z.T. hohen Anteilen erhalten. Dabei ist bemerkenswert, dass schon nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden ein beträchtlicher Umsatz eingetreten ist. Nur 25 % des Aldehyds ist noch nicht zu Aminen umgesetzt worden, sondern liegt gebunden im sekundären Imin **57** vor. Dadurch wird belegt, dass der Iridium-Komplex bei den hier gewählten Bedingungen eine hohe Hydrieraktivität besitzt. Jedoch wird die hohe Selektivität zum primären Amin **52** nur mit dem sauren Ammoniumacetat (**2c**) bzw. der Essigsäure (**68**) (Versuchen 80 und 82), nicht dagegen mit Natriumacetat (**67c**) erreicht (Versuch 83).

Analoge Bedingungen zu Versuch 80 führen für die Reduktion des Diiminoaminals **58** zur Bildung des primärenamins **52** und des sekundärenamins **11** im Verhältnis von 1:1 in einer Ausbeute von 73 % (Versuch 84).

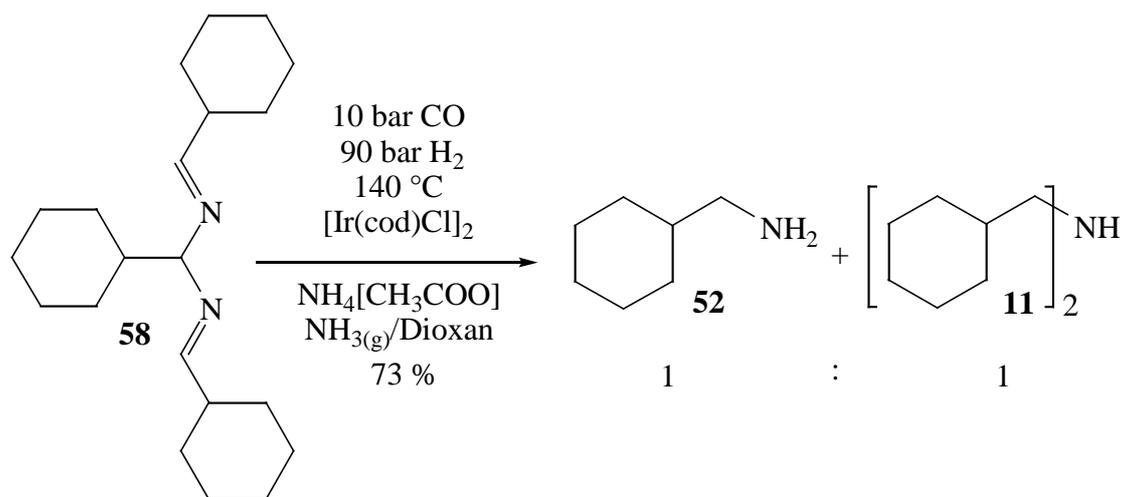


Abb. 54: Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung des Diiminoaminals **58** mit Ammoniumacetat (**2c**) und gasförmigem Ammoniak (**2b**)

Wird bei den gleichen Bedingungen das sekundäre Imin **57** umgesetzt, so erhält man mit einer Massenbilanz von ca. 80 % eine Mischung mit Anteilen von 60 % an primärem Amin **52**, 36 % sekundärem Amin **11** und 4 % an nicht umgesetztem sekundären Imin **57** (Versuch 85). Dieser Versuch beweist eindrucksvoll, dass das sekundäre Imin **57** unter diesen Bedingungen z.T. rückgespalten wird und der darin enthaltene Aldehyd **50** nicht nur zum sekundären Amin **11** sondern auch zum primären Amin **52** umgesetzt wird.

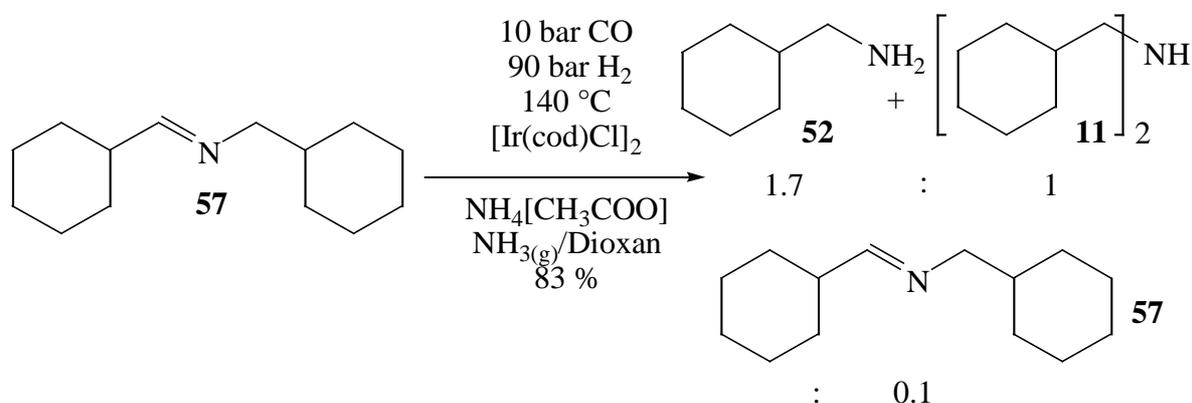


Abb. 55: Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung des sekundären Imins **57** mit Ammoniumacetat (**2c**) und gasförmigem Ammoniak (**2b**) (Versuch 85)

Bei Versuchen zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) unter diesen Bedingungen konnte bei fast quantitativem Umsatz bis zu 38 % am primären Amin erhalten werden (Versuch 86 u. 87, Abb. 56). Es bleibt dabei aber unklar, warum die Reaktionszeit einen Einfluss auf die Selektivität der Umsetzung hat. Wenn die Umsetzung schon nach 16 h

abgeschlossen wäre, so sollte auch nach drei Tagen das gleiche Produktverhältnis zu beobachten sein.

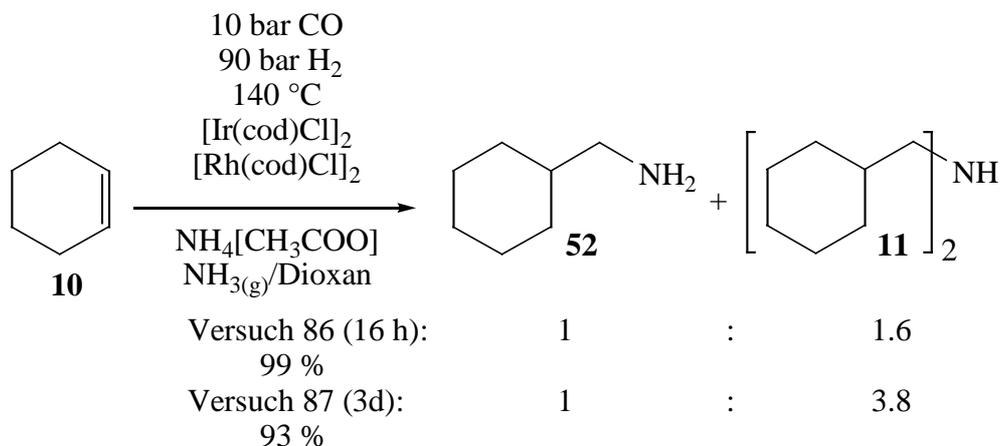


Abb. 56: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und gasförmigem Ammoniak (**2b**) mit einer Katalysatorkombination von [Rh(cod)Cl]₂ und [Ir(cod)Cl]₂

Daher bleibt es fraglich, ob für beide Umsetzungen tatsächlich identische Reaktionsbedingungen angewendet wurden. Möglicherweise können schon kleine Änderungen der Reaktionsparameter eine große Änderung der Selektivität bewirken.

2.6 Heterogen katalysierte reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniak

2.6.1 Einleitung

Die Hydroaminomethylierung bzw. reduktive Aminierung in Gegenwart von freiem Ammoniak (**2**) hat sich bei den vorgestellten Versuchen als problematisch erwiesen, da mit dem [Rh(cod)Cl]₂-Katalysatorvorläufer häufig kein Umsatz erzielt wurde. Offenbar hängt der Erfolg entscheidend vom Zusatz und vom Katalysatormaterial ab. Hier gelang die Synthese des primären Amins **52** sowohl durch die iridiumkatalysierte reduktive Aminierung, als auch durch die Kombination von Rhodium und Iridium bei der Hydroaminomethylierung. Dennoch sollten weitere Versuche zur reduktiven Aminierung Aufschluss über die optimalen Bedingungen zur Synthese des primären Amins **52** geben.

Die Literatur zur reduktiven Aminierung von Aldehyden und Ketonen mit Ammoniak (**2**) ist sehr unübersichtlich. Es gibt homogen wie heterogen katalysierte Varianten und auch der Einsatz komplexer Metallhydride wird beschrieben. Allein zur reduktiven Aminierung zur

Synthese primärer Amine mit Raney-Cobalt konnten nach einer Literaturrecherche von Mitarbeitern der Bayer AG ca. dreißig Patente gefunden werden. Für Raney-Nickel als Katalysator erhält man ein ähnliches Ergebnis.

Zur reduktiven Aminierung werden unterschiedliche Wasserstoffquellen eingesetzt. Neben der Verwendung von elementarem Wasserstoff oder elementaren Metallen^[58] in protischen Lösungsmitteln sind auch homogen^[59] oder heterogen^[60] katalysierte Varianten der Leuckart-Wallach-Reaktion^[61] mit Ammoniumformiat (**2g**) bekannt.

Fast all diesen Umsetzungen ist gemein, dass sie in protischen polaren Lösungsmitteln wie kurzkettigen Alkoholen durchgeführt werden. **Börner**^[62] beschreibt ausgehend von der Bildung eines Hemiacetals die Substitution der Hydroxylgruppe durch Methanol zur Bildung des *N,O*-Acetals. Dieses eliminiert zum Enamin, welches dann leichter reduziert werden kann, als das Imin. Daher wird ein geringerer Wasserstoffpartialdruck benötigt und es können mildere Bedingungen angewandt werden (Abb. 57).

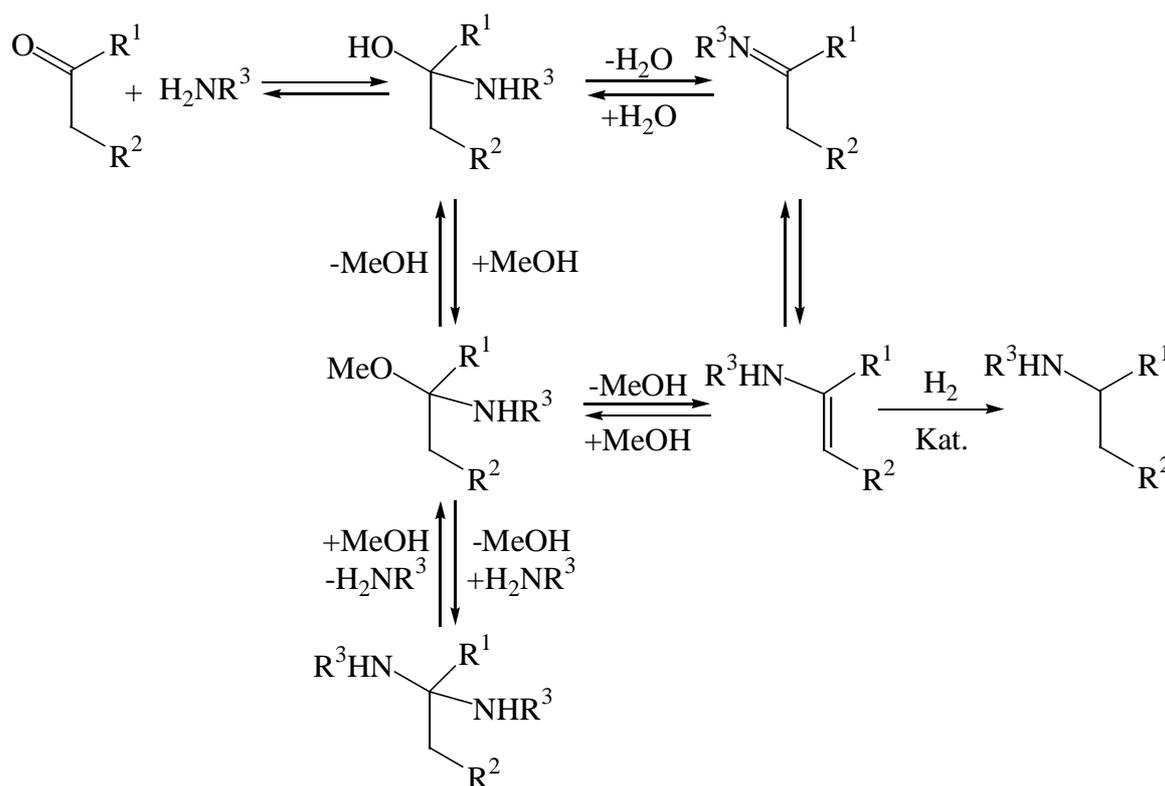


Abb. 57: Reduktive Aminierung in Methanol

Ein entsprechender Mechanismus kann auch für die Bildung primärer Amine bei der reduktiven Aminierung mit Ammoniak (**2**) formuliert werden. Würde das *N,O*-Acetal

gebildet, so wäre der Aldehyd zudem vor weiterer Kondensation geschützt, sodass die Bildung höherer Imine unterdrückt würde. Allegretti^[63] untersuchte die stereoselektive Synthese von *endo*-Tropanamin (**71**) durch reduktive Aminierung von Tropanon (**69**) mit Ammoniumformiat (**2g**).

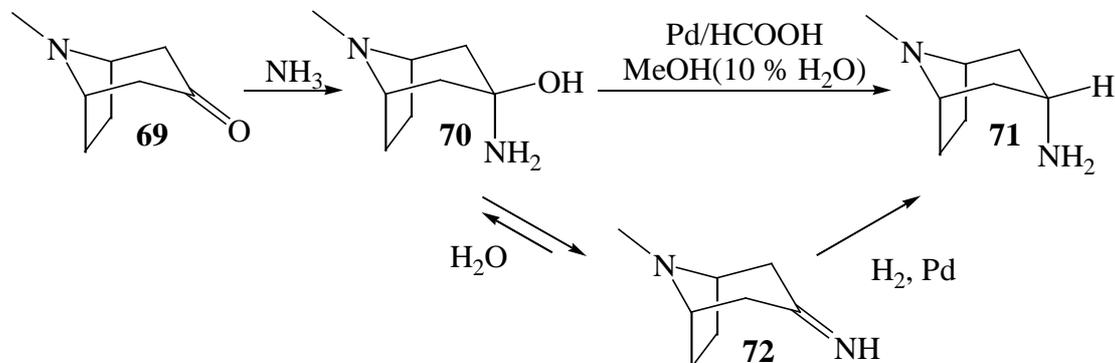


Abb. 58: Stereoselektive Synthese von *endo*-Tropanamin (**71**)

Dabei wurde durch den Zusatz von 10 % Wasser zum Lösungsmittel Methanol die Ausbeute gesteigert, da die Bildung des Hemiacetals **70** gefördert und dieses durch katalytische Hydrierung direkt zum Produkt **71** umgesetzt wird.

Da zur reduktiven Aminierungen häufig saure Salze eingesetzt werden, sollen eigene Versuche mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren weitere Ansatzpunkte zur Optimierung der Synthese primärer Amine ergeben.

2.6.2 Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumsalzen zu Cyclohexylmethylamin mit verschiedenen Katalysatorsystemen

2.6.2.1 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat und Raney-Nickel oder Raney-Cobalt mit Wasserstoff

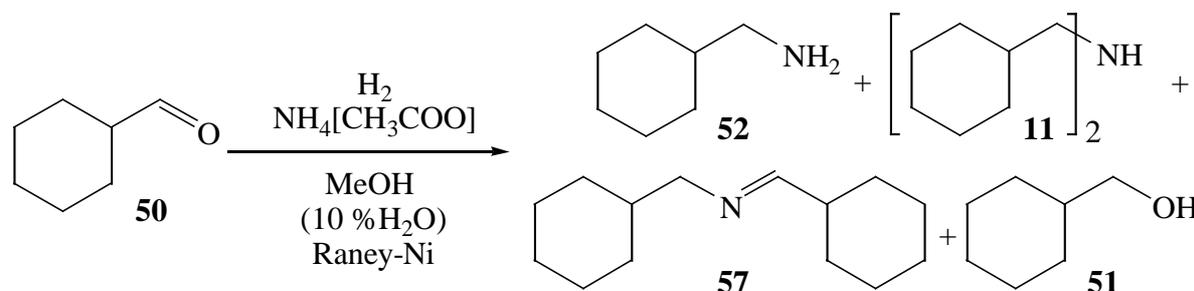
Nach Ergebnissen der Literaturrecherche sollten erste Versuche mit Raney-Metallen als Katalysator in Methanol als Lösungsmittel durchgeführt werden. Der Wasserstoff wird für diese Reaktionen aus einer Gasbürette entnommen. Ammoniak (**2**) darf dabei nicht in die Wasserstoffapparatur gedrückt werden. Daher wurde Ammoniumacetat (**2c**) als Ammoniakquelle verwendet.

Als Katalysator wurde Raney-Nickel in Methanol mit einem Wasseranteil von 10 % erprobt (Tab. 13). Mit den Versuchen zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**)

kann gezeigt werden, dass es durch die richtige Wahl der Bedingungen und des Katalysators grundsätzlich möglich ist, das primäre Amin **52** zu erhalten. Mit zehn Äquivalenten Ammoniumacetat (**2c**) erhält man so das primäre Amin **52** in einem beträchtlichen Anteil von 61 %. Die Bildung des sekundärenamins **11** wird mit nur 29 % der Mischung gegenüber dem primären Amin **52** deutlich zurückgedrängt. Als Nebenprodukt wird der Alkohol **51** in einem Anteil von 10 % erhalten.

Wird weniger Ammoniumacetat (**2c**) verwendet, so werden erwartungsgemäß immer geringere Anteile an primärem Amin **52** und immer größere Anteile am Alkohol **51** gebildet. Demnach wird die Bildung der Amine durch einen Überschuss des Ammoniumsalzes **2c** eindeutig begünstigt.

Tab. 13: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) in Methanol (10 % Wasser) und Raney-Nickel**



Versuch	Katalysator	Äquivalente $\text{NH}_4[\text{CH}_3\text{COO}]$ (2c)	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente /%
88	Raney-Nickel	10	16	61	29	-	10	0.57	51
89	Raney-Nickel	5	16	47	31	10	12	0.81	74
90	Raney-Nickel	2.5	16	20	24	17	38	0.30	27
91	Raney-Nickel	1	16	6	45	10	39	0.30	27

a) Ergebnisse aus $^1\text{H-NMR}$ -Integration

Bei der analogen Umsetzung mit Raney-Cobalt als Katalysator erhält man bei einer hohen Gesamtausbeute von 82 % neben 5 % des sekundärenamins **11** das primäre Amin **52** sogar in einer Selektivität von 95 %.

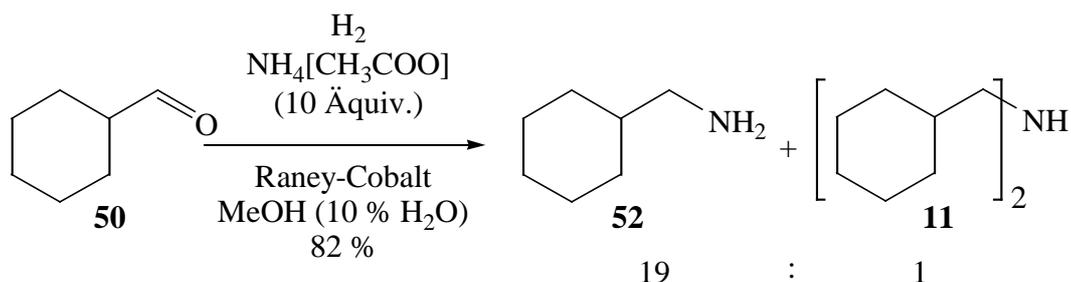
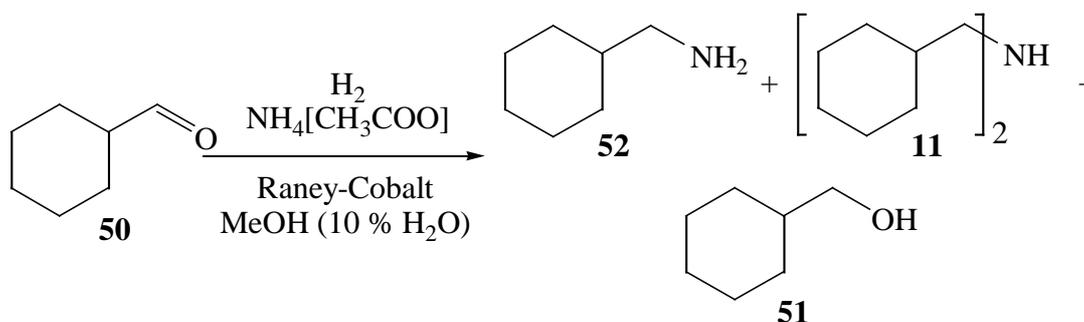


Abb. 59: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit zehn Äquivalenten Ammoniumacetat (**2c**) und Raney-Cobalt in Methanol (10 % Wasser) (Versuch 92)

Auch mit Raney-Cobalt wurde untersucht, wie unterschiedliche Mengen an Ammoniumacetat (**2c**) die Selektivität beeinflussen (Tab. 14).

Tab. 14: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Raney-Cobalt



Versuch	Katalysator	Äquivalente NH ₄ [CH ₃ COO] (2c)	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente /%
92	Raney-Cobalt	10	16	95	5	-	0.93	82
93	Raney-Cobalt	5	16	80	20	-	0.87	78
94	Raney-Cobalt	2.5	16	81	19	-	0.83	74
95	Raney-Cobalt	1	16	18	32	50	0.79	71
96	Raney-Cobalt	10	64	71 ^{b)}	-	-	-	71

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration; b) Beim zehnfachen Ansatz wurde nur das primäre Amin isoliert

Wird das Ammoniumacetat (**2c**) in stöchiometrischer Menge eingesetzt, so erhält man beträchtliche Anteile an Cyclohexylmethanol (**51**) als Reduktionsprodukt des Aldehyds **50** (Versuch 95). Beim fünffachen (Versuch 93) oder zweieinhalbfachen Überschuss (Versuch 94) an Ammoniumacetat (**2c**) wird dagegen kein Cyclohexylmethanol (**51**) beobachtet. Das

primäre Amin **52** und das sekundäre Amin **11** werden bei beiden Versuchen in gleichen Anteilen gebildet und die Ausbeuten liegen bei ca. 75 %.

Die somit erarbeiteten Bedingungen erlauben auch die Steigerung auf eine zehnfache Ansatzgröße zur Synthese des primären Amins **52**. Aus 100 mmol Startmaterial kann das primäre Amin **52** nach Kugelrohrdestillation in einer Ausbeute von 71 % isoliert werden (Versuch 76). Daher ist zu erwarten, dass ein weiteres up-scaling erfolgreich optimiert werden kann.

Bei der Diskussion des Reaktionsmechanismus (vgl. Abb. 51, S. 42) wurde das Diiminoaminal **58** als entscheidende Zwischenstufe der reduktiven Aminierung postuliert. Daher wurde dieses als Aldehydquelle zur reduktiven Aminierung mit Ammoniak in Gegenwart von Raney-Cobalt eingesetzt. In Methanol/H₂O (9:1) erhält man ohne Ammoniumacetat (**2c**) eine Mischung aus 26 % des Alkohols **51**, 21 % des Aldehyds **50** und 31 % des sekundären Imins **57**. Einer weiteren Fraktion mit 22 Flächenprozent im GC konnte keine der bisher isolierten Verbindungen zugeordnet werden (Versuch 97).

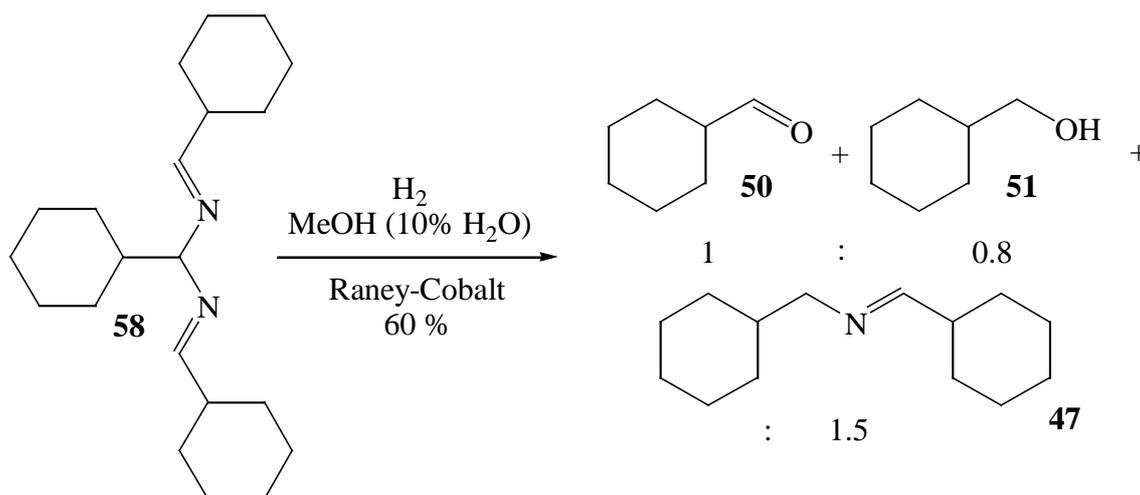


Abb. 60: Reduktive Aminierung des Diiminoaminals **58** in Methanol/Wasser mit Raney-Cobalt (Versuch 97)

Wird die gleiche Umsetzung dagegen in Gegenwart von zehn Äquivalenten Ammoniumacetat (**2c**) [bezogen auf die im Diiminoaminal **58** vorhandenen Aldehydmoleküle] durchgeführt, so erhält man fast ausschließlich das primäre Cyclohexylmethylamin (**52**).

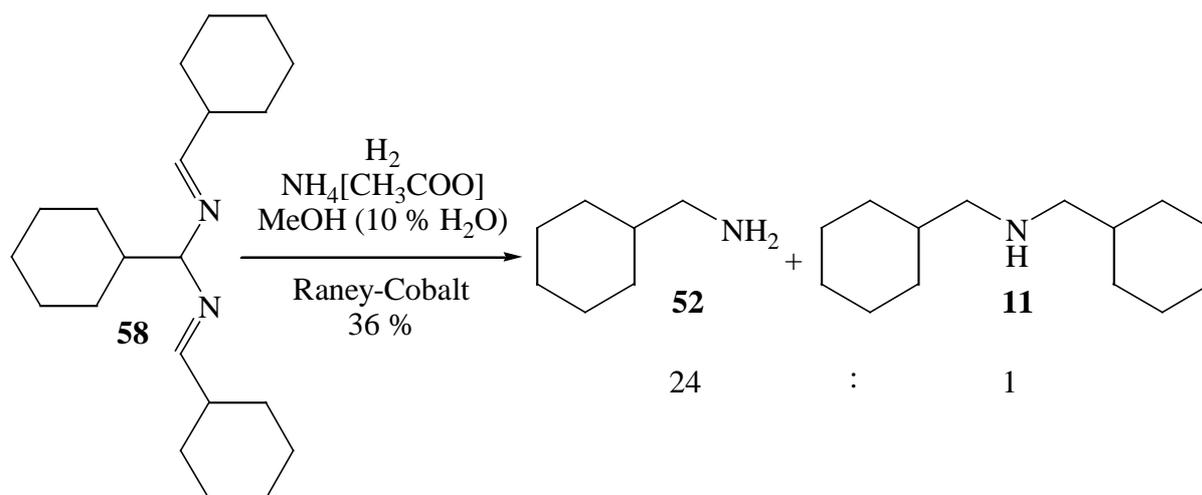


Abb. 61: Reduktive Aminierung mit dem Diiminoaminal **58 in Methanol/Wasser mit Ammoniumacetat (**2c**) und Raney-Cobalt (Versuch 98)**

Die Ausbeute ist mit 36 % möglicherweise nur deshalb so gering, weil bei der Aufarbeitung das nicht umgesetzte schwerlösliche Diiminoaminal **58** verloren geht (Versuch 98). Somit kann auch das Diiminoaminal **58** mit sehr guter Selektivität zum primären Amin **52** umgesetzt werden, wenn Ammoniumacetat (**2c**) im zehnfachen Überschuss eingesetzt wird. Bei einem Versuch zum Lösungsmiteleinfluss mit Dioxan zeigte sich, dass die reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) unter sonst identischen Bedingungen nur zum sekundären Imin als Hauptprodukt führt (Versuch 99).

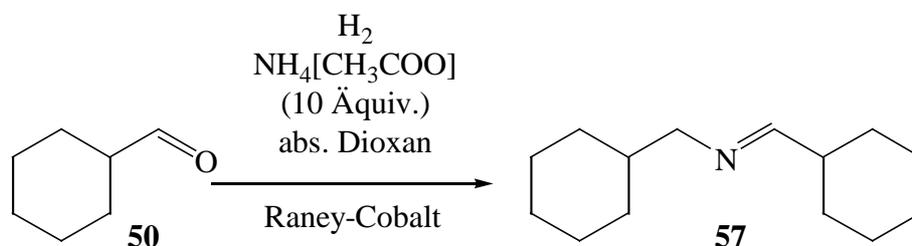


Abb. 62: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Raney-Cobalt in Dioxan (Versuch 99)**

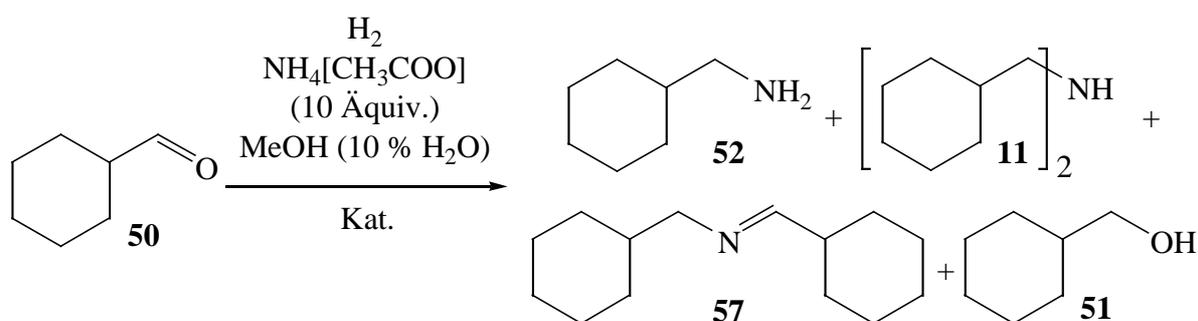
Nach der üblichen Reaktionszeit von einem Tag wird kein vollständiger Umsatz erreicht. Hierfür könnte die geringere Hydrolysegeschwindigkeit des Diiminoaminals **58** in Dioxan verantwortlich sein.

2.6.2.2 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat mit verschiedenen Hydrierkatalysatorsystemen

Weiterhin sollte untersucht werden, ob auch mit anderen heterogenen Katalysatorsystemen eine so hohe Selektivität zum primären Amin **52** erreicht werden kann, wie mit Raney-Cobalt. Dazu wurden verschiedene heterogene Palladiumkatalysatoren eingesetzt (Tab. 15).

Die Selektivitäten sind dabei abhängig von der Aktivität der Katalysatoren. Mit dem Pd[C]-Katalysator wird das sekundäre Amin **11** in einem hohen Anteil von über 90 % gebildet (Versuch 100), während mit einem Wechsel des Trägermaterials des Palladiums zu BaSO₄ ein vergleichsweise hoher Anteil am primären Amin **52** erreicht wird (Versuch 101).

Tab. 15: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und verschiedenen Hydrierkatalysatoren



Versuch	Katalysator	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente /%
100	Pd[C]	16	7	93	-	-	0.88	83
101	Pd[BaSO ₄]	16	18	75	3	4	0.89	83
102	Pd _{black}	16	3	47	50	-	0.79	75
103	Pd _{black}	64	-	48	47	5	0.60	58
104	Pd _{Schwamm}	16	-	-	-	-	0.48	-
105	Lindlar-Kat. (Pd[CaSO ₄])	16	-	-	-	-	0.25	-
106	Pd(OH) ₂ [C]	16	14	83	3	-	0.99	93
107	PdO	16	-	83	16	-	0.96 ^{b)}	92
108	PdO[BaSO ₄]	16	39	55	6	-	0.98	91

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration, b) 1 % Cyclohexancarbaldehyd

Der Pd[C]-Katalysator wird u.a. für die Reduktion von C-C-Mehrfachbindungen eingesetzt. Soll ein Olefin selektiv durch Reduktion einer Dreifachbindung synthetisiert werden, so sollte

man einen vergifteten Katalysator verwenden, wie beispielsweise den Lindlar-Katalysator (Abb. 63).

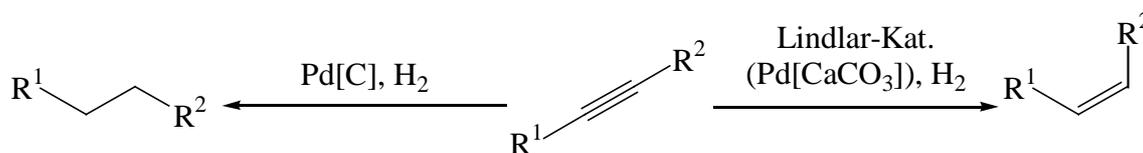


Abb. 63: Selektive Reduktion von C-C-Dreifachbindungen

Dieser ist allerdings bei Anwesenheit von Ammoniumacetat (**2c**) nicht aktiv (Versuch 105), weil die Aktivität im sauren Medium verloren geht^[64]. Der Pd_{Schwamm}-Katalysators wird dadurch desaktiviert, dass er sich während der Umsetzung auf der Teflonoberfläche des Rührkerns abscheidet (Versuch 104).

Die Abhängigkeit der Selektivität vom Trägermaterial des Katalysators wird auch beim Vergleich vom PdO- und dem bariumsulfatfixierten PdO-Katalysator offensichtlich. Mit PdO[BaSO₄] wird mit 39 % eine hohe Selektivität zum primären Amin **52** erreicht (Versuch 108), obwohl mit reinem PdO kein primäres Amin **52** beobachtet wird (Versuch 107).

Allerdings konnte mit Palladiumkatalysatoren nicht die hohe Selektivität erzielt werden, die mit Raney-Cobalt erzielt wird. Mit diesem Metall wird immer eine Blaufärbung der Lösung beobachtet, die wahrscheinlich durch die Bildung von Cobalt(II)-Amin-Komplexen hervorgerufen wird. Es ist bekannt, dass Cobalt(II)-Ionen zahlreiche Amin-, Imin- und auch Ammoniumkomplexe bilden^[65]. Daher wäre beispielsweise ein Komplex **73** des Diiminoaminals **58** mit dem Cobalt(II)kation denkbar (Abb. 64).

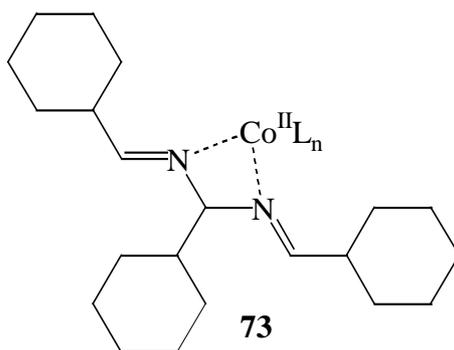
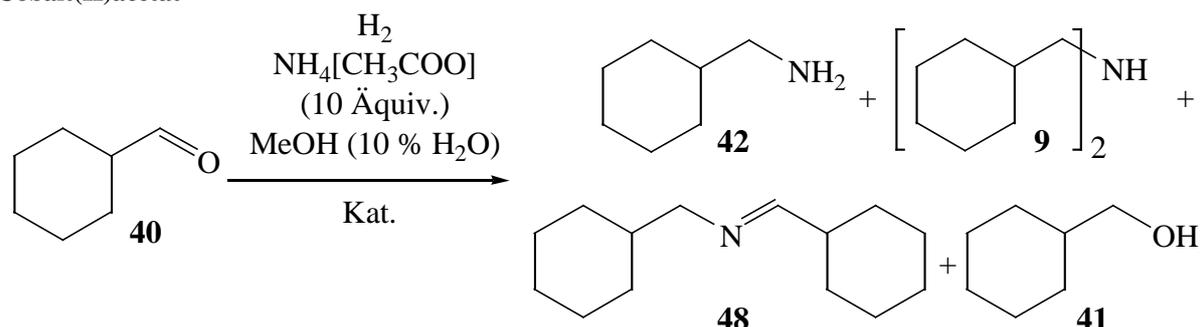


Abb. 64: Möglicher Komplex 73 von Co²⁺ mit dem Diiminoaminal 58

Falls die ungewöhnliche Selektivität der reduktiven Aminierung zum primären Amin mit Raney-Cobalt durch gelöstes Cobalt(II) hervorgerufen wird, so sollte ein Zusatz von Cobalt(II)-Salzen zu anderen Hydrierkatalysatoren die Selektivität dieser Umsetzungen beeinflussen. Die Ergebnisse der reduktiven Aminierung mit verschiedenen Katalysatoren und Zusatz von Cobalt(II)-Salzen sind in Tab. 16 zusammengestellt.

Tab. 16: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und verschiedenen Hydrierkatalysatoren unter Zusatz von Cobalt(II)chlorid bzw. Cobalt(II)acetat



Versuch	Katalysator	t/h	52/ % ^{a)}	11/ % ^{a)}	57/ % ^{a)}	51/ % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
109	Raney-Cobalt	64	90	4	<1	5	0.53	47
110	Raney-Cobalt Co(CH ₃ COO) ₂ (5 mol-%)	64	75	3	16	6	0.82	73
111	Raney-Cobalt Co(CH ₃ COO) ₂ (stöchiom.)	64	83	4	3	10	0.83	73
112	Pd[C] CoCl ₂ (5 mol-%)	16	16	-	84	-	0.84	79
113	Pd[C] Co(CH ₃ COO) ₂ (5 mol-%)	16	18	76	6	-	0.77	72
114	Pd[C] CoCl ₂ (stöchiom.)	16	24	70	6	-	0.67	72
115	Pd[C] Co(CH ₃ COO) ₂ (stöchiom.)	16	24	69	7	-	0.78	78
116	PdO[BaSO ₄] Co(CH ₃ COO) ₂ (5 mol-%)	16	18	77	2	3	0.72	67
117	PdO[BaSO ₄] Co(CH ₃ COO) ₂ (stöchiom.)	16	23	73	2	2	0.66	57

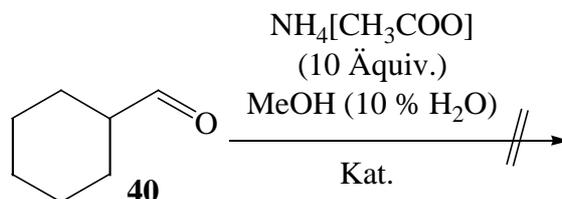
a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Mit einem katalytischen Zusatz von Cobalt(II)-acetat und Raney-Cobalt als Katalysator verschlechtert sich die Selektivität zum primären Amin **52** gegenüber der Umsetzung ohne Cobalt(II)-Salz. Mit der stöchiometrischen Menge Cobalt(II)-Salz (Versuch 111) kann die Selektivität zum primären Amin **52** gegenüber dem katalytischen Zusatz hingegen leicht gesteigert werden (Versuch 110). Mit Palladium auf Aktivkohle wächst der Anteil am primären Amin **52** bei steigender Menge an Cobaltsalz auf bis zu 24 % mit der stöchiometrischen Menge Cobalt(II)-Salz (Versuch 114 u. 115). Dieser Effekt ist offenbar nicht abhängig vom Gegenion des Cobalts, da mit Cobalt(II)acetat und Cobalt(II)chlorid fast identische Ergebnisse erzielt werden. Mit PdO[BaSO₄] verringert sich die Selektivität zum primären Amin **52** durch einen katalytischen Zusatz von Cobalt(II)acetat auf 18 % (Versuch 116), während auch mit einem stöchiometrischen Zusatz von Cobalt(II)acetat die hohe Selektivität des unmodifiziertem Katalysator nicht erreicht werden kann (Versuch 117). Offenbar haben die Cobalt(II)-Salze hier positive wie negative Effekte abhängig vom Hydrierkatalysator.

2.6.2.3 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit alternativen Wasserstoffquellen und verschiedenen Hydrierkatalysatoren

Da die Hydrieraktivität des Katalysators einen großen Einfluss auf die Selektivität der reduktiven Aminierung hat, sollten nun möglichst milde reduktive Bedingungen angewandt werden. Daher wurden alternative Wasserstoffquellen entsprechend der Wasserstofftransferreaktion^[66] bzw. Leuckart-Wallach-Reaktion^[61] erprobt. Alkohole sind als Wasserstoffquelle in Gegenwart von Kohlenmonoxid bzw. als Reduktionsmittel bei der Transferhydrierung bekannt. Daher wurde Methanol als Wasserstoffquelle zusammen mit Ammoniumacetat (**2c**) als Ammoniakquelle getestet (Tab. 17). Bei diesen Bedingungen sind jedoch weder Raney-Cobalt noch Palladium auf Aktivkohle für die reduktive Aminierung ohne zusätzlichen Wasserstoff geeignet. Auch Raney-Cobalt, welches mit Wasserstoff vorbehandelt wird, ist inaktiv.

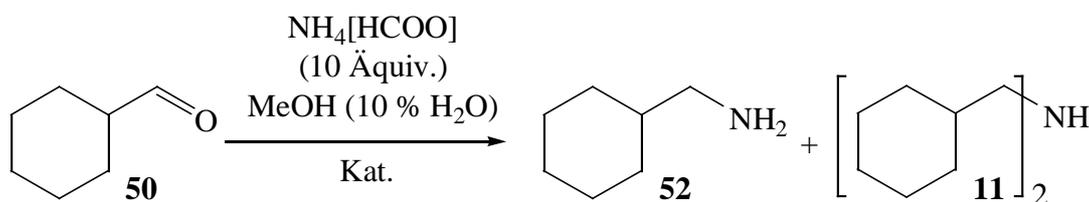
Tab. 17: Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Methanol als Wasserstoffquelle



Versuch	Katalysator	t/h	Rohpr./g	Aldehyd-äquivalente/%
118	Raney-Cobalt	16	0.18	-
119	Raney-Cobalt (1 h mit H ₂ aktiviert)	16	0.17	-
120	Pd[C]	16	0.91	-

Da Methanol hier nicht als Wasserstoffquelle fungiert, wurde die reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) im selben Lösungsmittel mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren und zehn Äquivalenten Ammoniumformiat (**2g**) untersucht. Dieses dient hier sowohl als Ammoniak- als auch als Wasserstoffquelle gemäß der Leuckart-Wallach-Reaktion^[61] (Tab. 18)

Tab. 18: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumformiat (**2g**) als Wasserstoff- und Ammoniakquelle



Versuch	Katalysator	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
121	Raney-Cobalt	16	-	-	0.29	-
122	Pd(PPh ₃) ₄	16	-	-	1.19	-
123	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	16	-	-	1.01	-
124	Pd[C]	16	9	91	0.91	87
125	Pd(OH) ₂ [C]	16	2	98	0.87	83

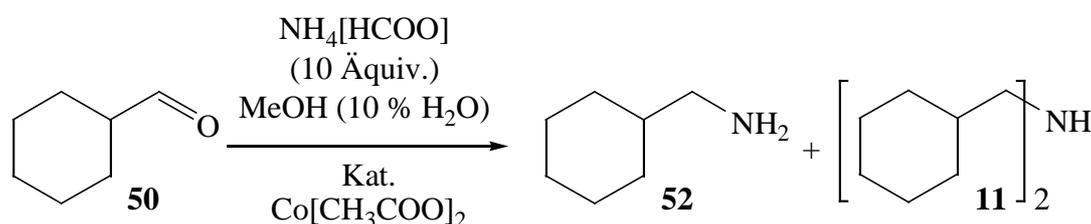
a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Raney-Cobalt und die beiden homogenen Katalysatoren Pd(PPh₃)₄ und Pd₂(dba)₃CHCl₃ sind dabei nicht aktiv. Mit Pd[C] wird mit 9 % ein nur unwesentlich größerer Anteil am primären

Amin erhalten (Versuch 124), als bei der analogen Umsetzung mit Ammoniumacetat (**2c**) und Wasserstoff (Versuch 100). Das sekundäre Amin **11** ist mit 91 % das Hauptprodukt. Mit Pd(OH)₂[C] als Katalysator sinkt der Anteil des primären Amin **52** sogar von 14 % [Ammoniumacetat (**2c**), Versuch 106] auf nur 2 % (Versuch 125). So zwar nicht das primäre Amin **52**, sondern das sekundäre Amin **11** in sehr guter Selektivität und hoher Ausbeute erhalten werden.

Wie bei der reduktiven Aminierung mit Wasserstoff/Ammoniumacetat (**2c**) wurde auch mit Ammoniumformiat (**2g**) der Effekt von Cobalt(II)acetat auf die Selektivität der reduktiven Aminierung untersucht (Tab. 19). Dabei bleibt Raney-Cobalt auch mit Zusatz von Cobalt(II)acetat inaktiv (Versuche 126 u. 127). Für Pd[C] wird mit einer katalytischen Menge an Cobalt(II)acetat ein kleiner Anstieg der Selektivität zum primären Amin **52** erreicht (Versuch 128). Hingegen wird bei stöchiometrischer Zugabe von Cobalt(II)acetat [bezogen auf den eingesetzten Aldehyd **50**], verglichen mit dem unmodifizierten Katalysator, keine veränderte Selektivität beobachtet (Versuch 129).

Tab. 19: Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumformiat (**2g**) und Raney-Cobalt bzw. Pd[C] unter Zusatz von Cobaltacetat



Versuch	Katalysator	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
126	Raney-Cobalt Co[CH ₃ COO] ₂ (5 mol%)	16	-	-	0.36	-
127	Raney-Cobalt Co[CH ₃ COO] ₂ (stöchiom.)	16	-	-	0.19	-
128	Pd[C] Co[CH ₃ COO] ₂ (5 mol%)	16	13	87	0.84	79
129	Pd[C] Co[CH ₃ COO] ₂ (stöchiom.)	16	8	92	0.81	77

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

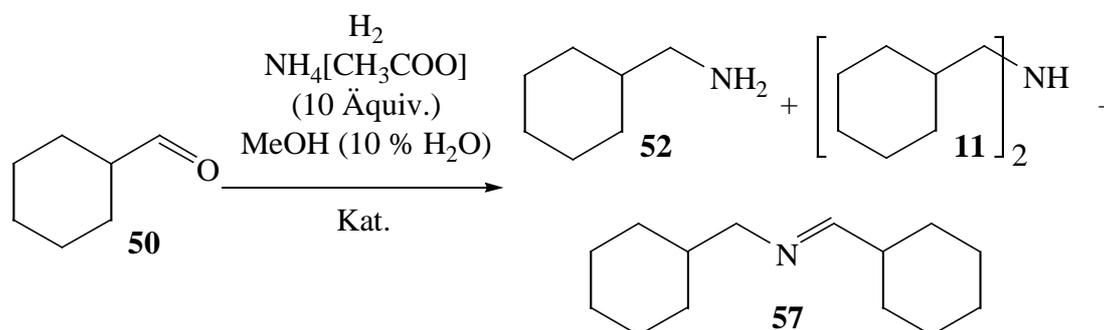
Bei diesen Versuchen kann lediglich ein geringer Effekt durch den Zusatz von Cobalt(II)acetat erreicht werden.

2.6.2.4 Versuche zur reduktiven Aminierung mit homogen gelösten Cobalt- und Palladiumverbindungen

Mit den bisherigen Versuchen konnte nicht geklärt werden, warum mit Raney-Cobalt so hohe Anteile am primären Amin erhalten werden. Nun soll überprüft werden, ob die reduktive Aminierung durch Cobalt heterogen oder homogen durch gelöste Salze katalysiert wird. Dazu wurden Versuche zur die reduktive Aminierung mit 5 mol-% einer Cobaltverbindung bzw. 1 mol-% einer Palladiumverbindung durchgeführt.

Die Ergebnisse aus Tab. 20 zeigen, dass keine der Cobaltverbindungen bei den hier eingestellten Bedingungen eine erkennbare katalytische Aktivität zur reduktiven Aminierung oder Reduktion besitzen. Auch Pd(PPh₃)₄ ist inaktiv. Pd(dba)₃·CHCl₃ dagegen verändert sich während der Umsetzung vom homogen gelösten Komplex zu einem schwarzen Feststoff, der vermutlich elementarem Palladium entspricht.

Tab. 20: Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und verschiedenen Cobalt- und Palladiumverbindungen



Versuch	Katalysator	t/h	52/ % ^{a)}	11/ % ^{a)}	57/ % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
130	CoCl ₂ ·6H ₂ O (5 mol-%)	16	-	-	-	0.79	-
131	CoCl ₂ ·6H ₂ O+6 KCN (5 mol-%)	16	-	-	-	0.62	-
132	CoSO ₄ (5 mol-%)	16	-	-	-	0.51	-
133	Co(CH ₃ COO) ₂ (5 mol-%)	16	-	-	-	0.40	-
134	Co(acac) ₂ (5 mol-%)	16	-	-	-	0.41	-
135	Co ₂ (CO) ₈ (5 mol-%)	16	-	-	-	0.79	-
136	Pd(PPh ₃) ₄ (1 mol-%)	16	-	-	-	0.87	-
137	Pd(dba) ₃ ·CHCl ₃ (1 mol-%)	16	19	75	6	1.01	95

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Demnach wäre die Reaktion nicht homogen, sondern tatsächlich heterogen katalysiert. Verglichen mit anderen palladiumbasierenden Katalysatorsystemen erhält man allerdings mit 19 % einen beachtlich hohen Anteil am primären Amin **52**.

2.6.2.5 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit heterogenen Palladiumkatalysatoren unter Zusatz einer Säure oder Base

Bei der reduktiven Aminierung mit heterogenen Palladiumkatalysatoren findet die eigentliche Reduktion auf der Oberfläche des Katalysators statt. Wird eine reduktive Aminierung unter neutralen oder basischen Bedingungen durchgeführt, so verbleiben die resultierenden Amine z.T. auf dieser Oberfläche und deaktivieren den Katalysator. Deshalb wird zur besseren Desorption des Amins vom Katalysator i.Allg. Säure zugesetzt. Dadurch wird allerdings nicht nur die Aktivität des Katalysators, sondern auch die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung der unter den Reaktionsbedingungen auftretenden Zwischenprodukte beeinflusst (s. Abb. 51). So wird beispielsweise die Stabilität des Diiminoaminals **58** im basischen Medium gefördert (vgl. Hydrolyseversuche 54, 55 und 57). Der Zusatz von wässrigem Ammoniak (**2a**) könnte durch die Verschiebung von Ammonolysegleichgewichten eine höhere Selektivität zum primären Amin **52** hervorrufen. Im sauren Medium wird das Diiminoaminal **58** zum Aldehyd **50** hydrolysiert (vgl. Versuche 52, 53 und 57) und auch die säurekatalysierte Rückspaltung des sekundären Imins **57** zum Aldehyd **50** und zum gewünschten primären Amin **52** wird gefördert.

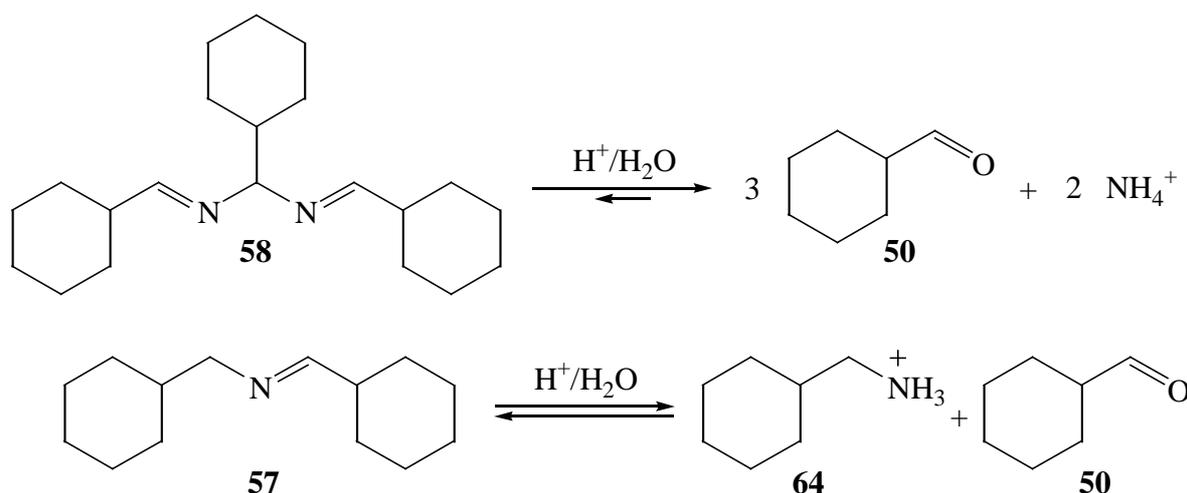


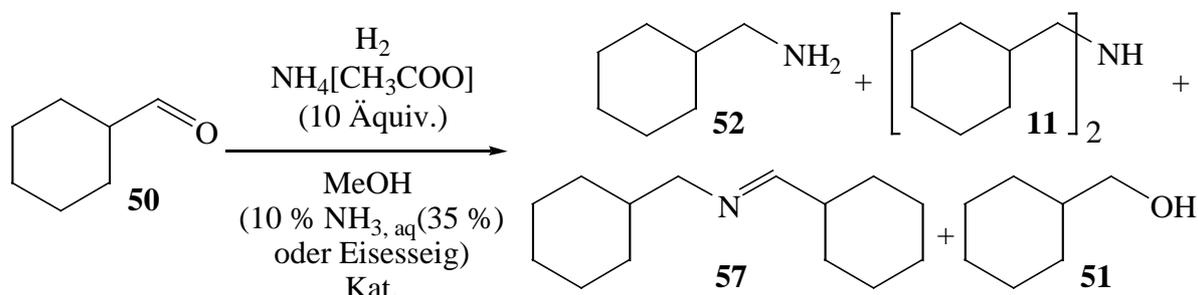
Abb. 65: Hydrolysegleichgewichte im sauren Medium

Um diese Effekte zu ergründen, wurde die reduktive Aminierung mit dem Pd[C]-Katalysators und dem PdO[BaSO₄]-Katalysators unter sauren und basischen Bedingungen untersucht. Als Säurezusatz dient Eisessig (**68**). Als Base wurde wässriger Ammoniak (**2a**) verwendet, da sonst mit stärkeren Basen Ammoniak (**2**) aus dem Ammoniumsalz vertrieben würde und große Anteilen am Alkohol **51** zu erwarten wären (Tab.21).

Mit dem Pd[C]-Katalysator wird die Selektivität zugunsten des primären Amins **52** durch Zusatz von Eisessig (**68**) auf 17 % (Versuch 139) und mit Ammoniakwasser (**2a**) sogar auf 38 % (Versuch 138) gegenüber den neutralen Bedingungen gesteigert (vgl. Versuch 100, 7 % **52** mit Pd[C] in Methanol (10 % H₂O)).

Mit PdO[BaSO₄] wird die Selektivität zum primären Amin **52** nur gering gesteigert, wenn Ammoniakwasser (**2a**) zugesetzt wird (vgl. Versuch 108, Pd[BaSO₄] in Methanol (10 % H₂O)). Offensichtlich wird der PdO[BaSO₄]-Katalysator aber durch Ammoniak (**2a**) deaktiviert, da die Reaktionszeit zum vollständigen Umsatz deutlich verlängert werden musste. Dennoch wird dabei mit PdO[BaSO₄] im Rahmen der vorliegenden Arbeit der größte Anteil am primären Amin **52** von 43 % mit Palladiumkatalysatoren erreicht.

Tab. 21: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Zusatz von Ammoniakwasser (**2a**) oder Eisessig (**68**) mit Palladiumkatalysatoren



Versuch	Katalysator	Zusatz	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
138	Pd[C]	NH _{3, aq} (35 %) (2a)	16	38	58	-	4	0.68	63
139	Pd[C]	Eisessig (68)	16	17	83	-	-	0.79	74
140	PdO[BaSO ₄]	NH _{3, aq} (35 %) (2a)	16	23	15	57	5	0.73	68
141	PdO[BaSO ₄]	NH _{3, aq} (35 %) (2a)	40	43	53	-	4	0.73	67
142	PdO[BaSO ₄]	Eisessig (68)	16	29	66	-	-	0.70 ^{b)}	65

a) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration. b) 5 % tertiäres Amin **56**

Wird im Falle des PdO[BaSO₄]-Katalysators hingegen Eisessig (**68**) zugesetzt, so wird im Vergleich zu neutralen Bedingungen die Bildung des sekundären Amins **11** gefördert

(Versuch 142). Die sauren Bedingungen erleichtern die Desorption des Amins vom Katalysator und führen somit zu einer erhöhten Aktivität, sodass mit 66 % ein vergleichsweise hoher Anteil am sekundären Amin **11** gebildet wird.

2.6.2.6 Einsatz frisch gefällter Metalle der 8. Nebengruppe als Hydrierkatalysator zur reduktiven Aminierung

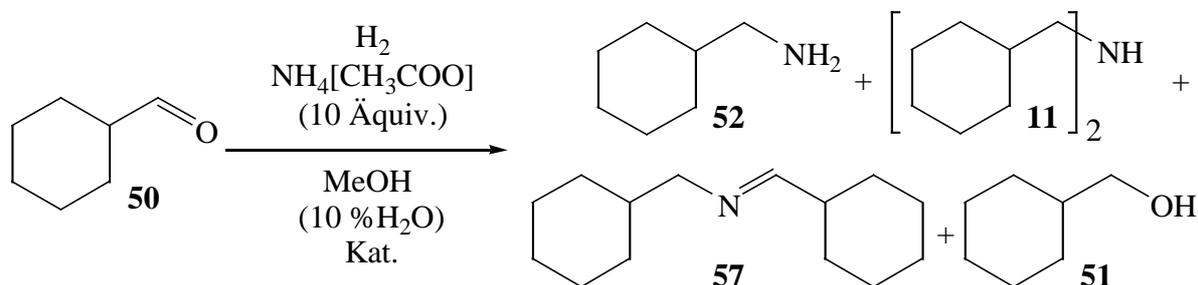
Im Folgenden sollte geprüft werden, ob sich die katalytische Aktivität käuflicher Metall-Katalysatoren von der frisch gefällter Metalle unterscheidet. Für die Herstellung von Metallkatalysatoren der 8. Nebengruppe kann Zinkpulver als Reduktionsmittel verwendet werden. So wurden Eisen, Cobalt und Nickel aus den jeweiligen Metallsalzen abgeschieden. Die Metalle wurden bei den üblichen Bedingungen als Katalysator zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) eingesetzt (Tab. 22) und werden dabei nicht oxidiert. Das nach Beendigung des Versuchs erhaltene Eisen ist allerdings so aktiv, dass es durch Lufteinfluss augenblicklich zu Eisenoxid oxidiert wird.

Die Wahl des Metalls hat einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität der reduktiven Aminierung. So werden mit elementarem Eisen als Hydrierkatalysator 32 % am primären Amin **52** neben 28 % sekundärem Imin **57** beobachtet, während nur 4 % des sekundären Amins **11** gebildet werden. Allerdings wird mit 36 % ein ungewöhnlich hoher Anteil des Alkohols **51** beobachtet.

Das gefällte Nickel verhält sich dem kommerziell erhältlichen Raney-Nickel sehr ähnlich. Verglichen mit dem gefällten Eisen (Versuch 143) wird die Bildung des Alkohols **51** deutlich zurückgedrängt. Allerdings wird auch fünfmal mehr sekundäres Amin **11** gebildet, als mit Eisen.

Cobalt wird bei Versuch 145 durch die sauren Bedingungen vollständig gelöst. Neben 8 % Alkohol **51** wird nur das sekundäre Imin **57** beobachtet. Wird die Katalysatormenge jedoch von 500 mg auf 1.00 g verdoppelt (Versuch 146), so neben 18 % des Alkohols **51** praktisch nur das primäre Amin **52** gebildet und die Bildung des sekundären Amins **11** wird fast vollständig unterdrückt.

Tab. 22: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und frisch gefällten Metallen der 8. Nebengruppe



Versuch	Katalysator	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente /%
143	Fe^0 (gefällt)	16	32	4	28	36	0.81	73
144	Ni^0 (gefällt)	16	64	21	10	5	0.22	20
145	Co^0 (gefällt) ^{b)}	16	-	-	92	8	0.45	43
146	Co^0 (gefällt) ^{c)}	16	79	1	2	18	1.00	88
147	Co^0 (gefällt) ^{c)d)}	16	-	-	-	-	0.95	-

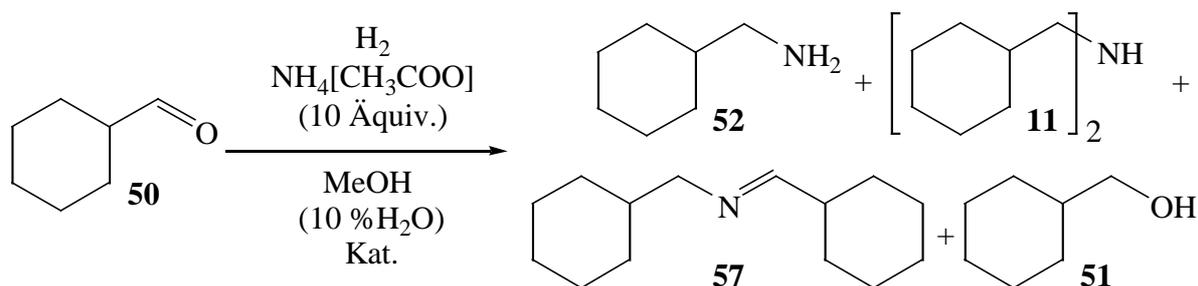
a) Ergebnisse aus $^1\text{H-NMR}$ -Integration, b) 0.50 g Co^0 , c) 1.00 g Co^0 , d) wasserfrei

Da der Alkohol **51** aus dem Aldehyd **50** durch Reduktion gebildet wird, sollte durch den Einsatz von wasserfreiem Methanol die Rückbildung des Aldehyds **50** aus seinen Kondensationsprodukten mit Ammoniak(**2**) verhindert werden. Dabei wird allerdings keine Reduktion beobachtet (Versuch 147). Somit sind all diese gefällten Metalle für die reduktive Aminierung aktiv. Mit Cobalt werden aber die höchsten Anteile am primären Amin erreicht.

2.6.2.7 Verwendung von elementarem Cobalt auf einem sauren oder basischen Träger als Hydrierkatalysator

Sowohl durch Säure- und Basezusatz als auch durch das Trägermaterial wird die Selektivität der reduktiven Aminierung mit Ammoniak maßgeblich beeinflusst. Daher wurde Cobalt auf Aluminiumoxid als basischem und Kieselgel als saurem Träger abgeschieden und das erhaltene Material als Katalysator eingesetzt (Tab. 23). So konnte die Chemoselektivität zum Amin verglichen mit dem reinen frisch gefällten Cobalt deutlich verbessert werden. Der Anteil am Alkohol **51** kann von 18 % ohne Trägermaterial auf 8 bzw. 9 % halbiert werden. Mit beiden Katalysatoren kann die Bildung des sekundärenamins **11** ebenfalls weitgehend unterdrückt werden, sodass als Amin im wesentlichen nur das gewünschte primäre Amin **52** erhalten wird.

Tab. 23: Ergebnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) und Ammoniumacetat (2c) mit Cobalt auf Aluminiumoxid bzw. Kieselgel



Versuch	Katalysator	t/h	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	51 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
148	Co^0 [Al_2O_3]	16	91	<1	<1	8	0.46	41
149	Co^0 [SiO_2]	16	90	<1	-	9	0.96	97

a) Ergebnisse aus $^1\text{H-NMR}$ -Integration

Bei bisherigen Versuchen konnte die Bildung des Alkohols **51** u.a. verhindert werden, indem die Ammoniakkonzentration erhöht wurde. Wird die Umsetzung mit Cobalt auf Kieselgel statt mit 10 % Wasser mit 10 % Ammoniakwasser (**2a**) in Methanol durchgeführt, so erhält man mit einem Anteil von 90 % in hoher Ausbeute das primäre Amin **52** neben geringen Mengen am sekundären Imin **57** (Versuch 150). Die Bildung des sekundären Amins **11** wie des Alkohols **51** wird hier fast vollständig unterdrückt.

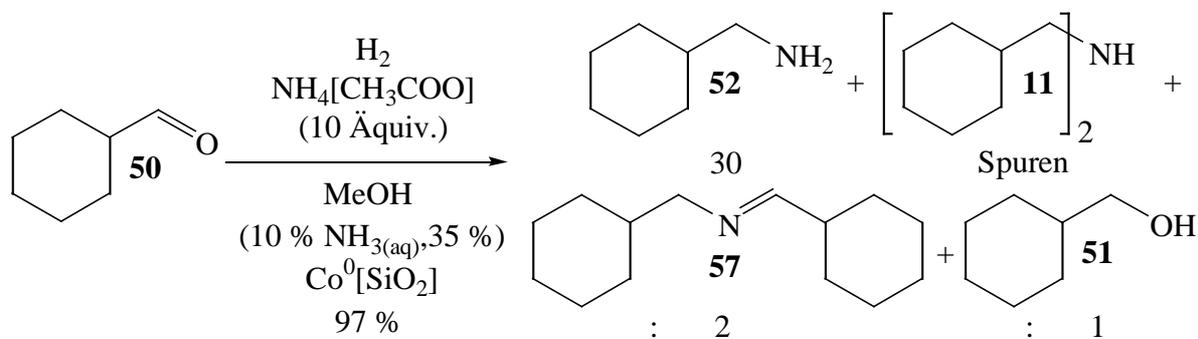


Abb. 66: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) und Ammoniumacetat (2c) mit Cobalt auf Kieselgel in Methanol/ NH_3 (Versuch 150)

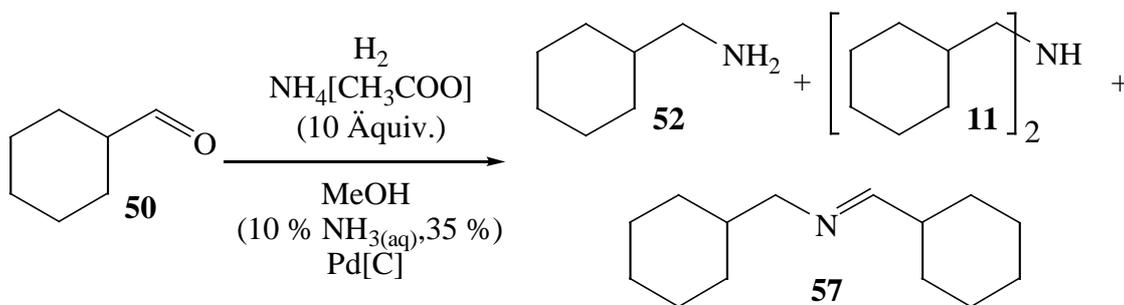
Somit konnte die Selektivität der reduktiven Aminierung mit einem modifizierten Cobaltkatalysator auf hohe Anteile am primären Amin **52** optimiert werden. Damit ist ein effektives und preiswertes Reaktionssystem gefunden worden, welches die Synthese von Cyclohexyl-methyl-amin (**52**) in hoher Selektivität ermöglicht.

2.6.2.8 Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Ammoniumacetat

Um eventuelle Zwischenprodukte der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) zu untersuchen, wurde ein Konzentrations-Zeit-Verlauf für diese Umsetzung mit Pd[C] bzw. gefälltem Cobalt als Katalysatoren aufgenommen. Dazu wurden während der Reaktion Proben aus dem Reaktionsgemisch durch einen Schliffhahn entnommen, der zusätzlich mit einem Septum nach außen abgeschlossen war. Mit einer langen Kanüle konnten so ohne nennenswerten Druckverlust Proben aus dem Gemisch entnommen werden. Vorherige Versuche ohne Schliffhahn scheiterten, da das Septum allein nach mehrmaliger Probenentnahme undicht wurde. In einem Beobachtungszeitraum von 8 h wurden die ersten vier Proben nach jeweils 40 Minuten und jede weitere Probe nach jeweils einer Stunde entnommen. Es wurde jeweils eine Probe von 2 ml (2 % der Lösung) entnommen, aufgearbeitet und dann gaschromatographisch untersucht und die ermittelten Flächenprozentage wurden unkorrigiert ins Verhältnis gesetzt.

Zunächst wurde Pd[C] als Katalysator verwendet. In Tab. 24 sind die Produktverhältnisse zu den jeweiligen Probenentnahmezeiten zusammengefasst und in Abb. 67 graphisch dargestellt.

Tab. 24: Ergebnisse der Untersuchungen zum Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Pd[C] als Katalysator (Versuch 151)**



Anteile/ %	Rkt.- Zeit/min									4 Tage
	0	80	120	180	240	300	360	480		
50	100	43	15	9	2	5	1	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	12	-	36
57	-	9	25	48	52	47	48	5	-	2
11	-	48	60	43	46	48	51	83	-	62

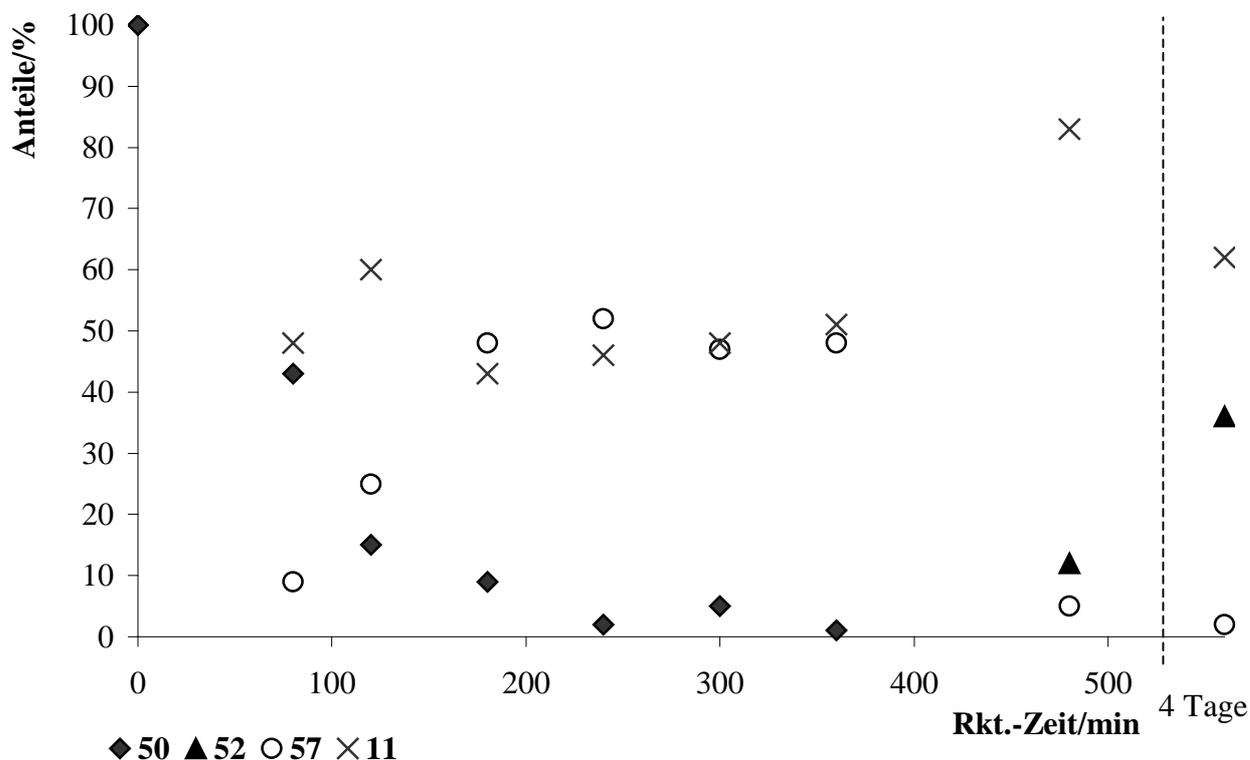


Abb. 67: Graphische Darstellung der Produktverhältnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Pd[C] als Katalysator

Anhand von Abb. 67 ist zu erkennen, dass der Anteil des Aldehyds **50** in der Probe mit der Zeit abnimmt, bis bei 480 Minuten keiner mehr nachgewiesen werden kann. Schon nach 80 Minuten wird ein großer Anteil von ca. 50 % des sekundärenamins **11** festgestellt, der mit Ausnahme des Wertes bei 480 Minuten über den gesamten Beobachtungszeitraum praktisch konstant bleibt. Der Anteil des sekundären Imins **57** steigt innerhalb von 180 Minuten ebenfalls bis auf ca. 50 % an und bleibt dann auch nahezu konstant. Erst nach längerer Reaktionszeit (480 min) wird dann auch freies primäres Amin **52** beobachtet, welches durch Rückspaltung des sekundären Imins **57** gebildet werden kann. Nach beendeter Umsetzung erhält man schließlich ein ähnliches Ergebnis, wie bei Versuch 138 unter identischen Bedingungen ohne Probenentnahme.

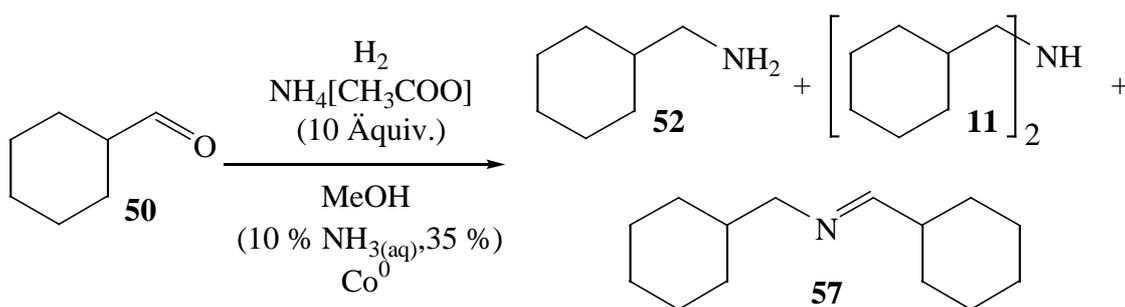
Es ist zunächst unklar, warum die Anteile an sekundärem Imin **57** und sekundärem Amin **11** über einen längeren Zeitraum konstant bleiben, obwohl die Umsetzung noch nicht zum

Stillstand gekommen ist. Nur wenn der Aldehyd **50** dem Gemisch als Diiminoaminal **58** in einer Gleichgewichtsreaktion entzogen wird und das schwerlösliche Diiminoaminal **58** bei der Aufarbeitung verloren geht, kann dieser Befund erklärt werden.

Den Ergebnissen sind also nicht die tatsächlichen Produktverhältnisse zu den Probenentnahmezeiten zu entnehmen, sondern nur die Verhältnisse der löslichen Komponenten.

Tab. 25 und Abb. 68 zeigen die Ergebnisse der analogen Untersuchung mit gefälltem Cobalt als Katalysator. Wie auch beim Pd[C]-Katalysator nimmt der Anteil des Aldehyds **50** an der Mischung im Laufe der Umsetzung ab. Über den ganzen Beobachtungszeitraum wird allerdings ausschließlich das sekundäre Imin **57** und nicht das sekundäre Amin **11** gebildet. Selbst nach Beendigung des Versuchs erhält man als Produkte nur das primäre Amin **52** und das sekundäre Imin **57**.

Tab. 25: Ergebnisse der Untersuchungen zum Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Co^0 als Katalysator (Versuch 152)



Rkt.- Anteile/ %	Zeit/min	Rkt.-								4 Tage
		0	40	80	120	180	240	300	420	
50		100	86	71	69	52	32	21	15	-
52		-	-	-	-	-	-	-	-	88
57		-	14	29	31	48	68	79	85	12
11		-	-	-	-	-	-	-	-	-

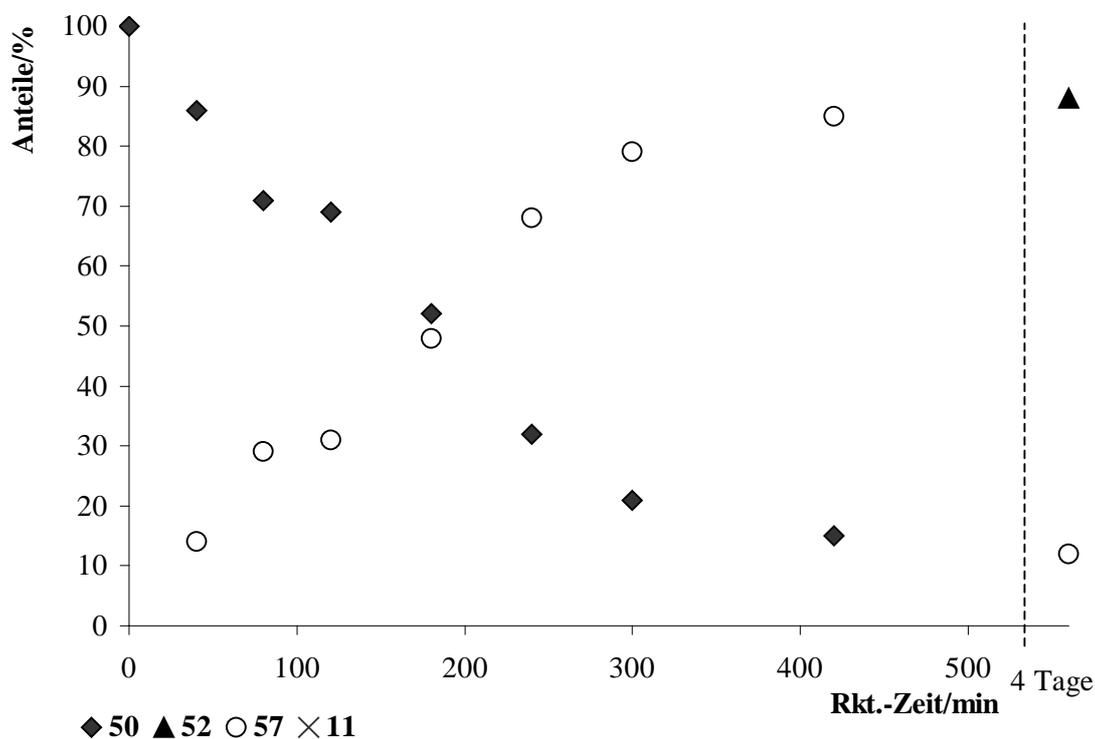


Abb. 68: Graphische Darstellung der Produktverhältnisse der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) mit gefälltem Cobalt als Katalysator

Dieses Ergebnis zeigt eindrucksvoll, dass das primäre Amin **52** hier aus dem rückgespaltenen sekundären Imin **57** gebildet wird. Das gefällte Cobalt als Katalysator führt zu einer perfekten Selektivität der Reduktion, denn das sekundäre Imin **57** wird zu keinem Zeitpunkt reduziert.

2.6.3 Zusammenfassung

In den vorhergehenden Kapiteln werden die Ergebnisse der Untersuchungen zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniak (**2**) beschrieben. Da die Umsetzungen nicht in Druckbehältern, sondern im Glaskolben durchgeführt werden sollten, wurde Ammoniumacetat (**2c**) als Ammoniakquelle verwendet, welches sich schon im Rahmen der Diplomarbeit^[24] als effektiv erwiesen hatte.

Mit Raney-Cobalt und Raney-Nickel konnte eine ungewöhnlich hohe Selektivität der reduktiven Aminierung zum primären Amin **52** erreicht werden, wobei Cobalt die besten Ergebnisse lieferte. Mit beiden Metallen konnte nachgewiesen werden, dass zur Bildung des

primären Amins **52** die Menge von zehn Äquivalenten Ammoniumacetat (**2c**) nicht unterschritten werden sollte. Methanol als polares protisches Lösungsmittel hat sich als sehr wichtig für die Selektivität zum primären Amin **52** erwiesen, da eine Vergleichsreaktion in einem anderen aprotischen Lösungsmittel (Dioxan) nicht erfolgreich verlief. Mit palladiumbasierenden Katalysatoren kann die hohe Selektivität der Raney-Metalle jedoch nicht erzielt werden. Verschiedene Trägermaterialien der Palladiumkatalysatoren haben allerdings einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität. So werden größere Anteile des primären Amins **52** beobachtet, wenn die Aktivität des Katalysators durch das Trägermaterial (z.B. BaSO₄) verringert wird. Milde reduktive Bedingungen durch Erzeugung von Wasserstoff aus Ammoniumformiat (**2g**) erzielen nur einen geringen Effekt.

Der Zusatz von Cobalt(II)-Salzen beeinflusst die Selektivität abhängig vom Katalysator in unterschiedlicher Weise. Für manche Katalysatoren kann eine Steigerung der Selektivität zum primären Amin **52** erreicht werden und bei anderen wird dagegen eher die Bildung des sekundären Amins **11** gefördert. Der Zusatz von Essigsäure (**68**) bzw. wässrigem Ammoniak (**2a**) wirkt sich grundsätzlich günstig auf Bildung des primären Amins **52** aus. Für Essigsäure (**68**) kann dies durch die beschleunigte Rückspaltung des sekundären Imins **57** zum primären Amin **52** und zum Aldehyd **50** erklärt werden. Mit wässrigem Ammoniak (**2a**) werden die Katalysatoren desaktiviert und die Ammonolyse der Imine wird gefördert.

Wird elementares Cobalt als Katalysator aus einem Cobalt(II)-Salz frisch gefällt und als Hydrierkatalysator eingesetzt, so kann die Bildung des sekundären Amins **11** fast vollständig unterdrückt werden. Als Nebenprodukt entsteht allerdings der Alkohol **51** in großen Anteilen. Dies kann verhindert werden, wenn das Metall auf Kieselgel fixiert und als Lösungsmittel Methanol mit wässrigem Ammoniak (**2a**) verwendet wird (Abb. 69).

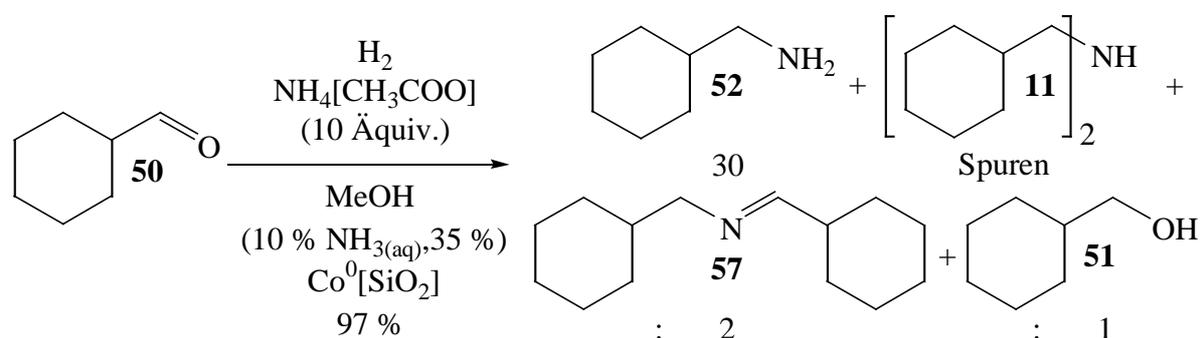


Abb. 69: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Cobalt auf Kieselgel in Methanol/NH₃

Somit sind in Kombination mit der Hydroformylierung Bedingungen für die zweistufige Synthese von primären Aminen aus Olefinen gefunden worden, die sich allerdings in der Zukunft noch als allgemeingültig herausstellen müssen.

Die bei der reduktiven Aminierung gewonnenen Erkenntnisse sollen im Folgenden auf die Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) angewandt werden.

2.7 Hydroaminomethylierung und reduktive Aminierung mit Ammoniak und Calciumcarbonat als basischem Salzzusatz

Hydrolyseversuche ergaben, dass das Diiminoaminal **58** unter basischen Bedingungen stabilisiert wird. Daher ist es von Interesse, ob es durch die Hydroaminomethylierung gebildet und dann zum Vollaminal **62** reduziert werden kann. Dafür ist entscheidend, dass der Rhodiumkatalysator nicht an Aktivität verliert, weil die saure Rhodiumhydridspezies deprotoniert wird. Folglich wurde für diese Umsetzungen die schwache Base Calciumcarbonat ausgewählt.

Zunächst sollte überprüft werden, ob das Diiminoaminal **58** bei den Hydroaminomethylierungsbedingungen überhaupt gebildet wird. Dazu wurde der Aldehyd **50** in Dioxan mit gasförmigem Ammoniak und Calciumcarbonat bei 120 °C bei einem Gesamtdruck von 20 bar Argon für zwei Stunden umgesetzt (Versuch 153).

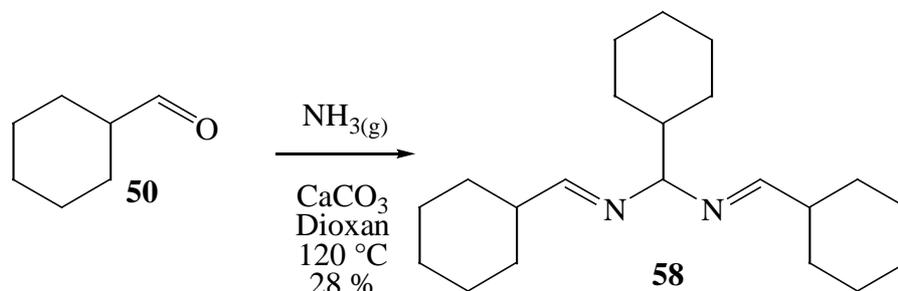


Abb. 70: Umsetzung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) und Calciumcarbonat

So kann das Diiminoaminal **58** allerdings nur in einer Ausbeute von 28 % isoliert werden, weil der schwerlösliche Feststoff beim Abfiltrieren des Calciumcarbonats im Filterkuchen zurückbleibt. Dennoch kann so belegt werden, dass das Diiminoaminal **58** auch mit gasförmigem Ammoniak in Dioxan gebildet wird.

Bei einem Versuch zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Pd[C] in Gegenwart von gasförmigem Ammoniak (**2b**) bei 80 bar Wasserstoffdruck und 120 °C

können keine Produkte isoliert werden, für die ein Reduktionsschritt erforderlich ist (Versuch 154).

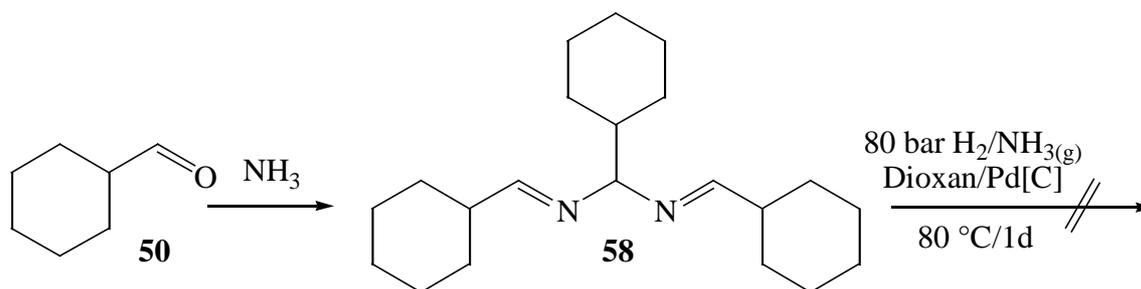


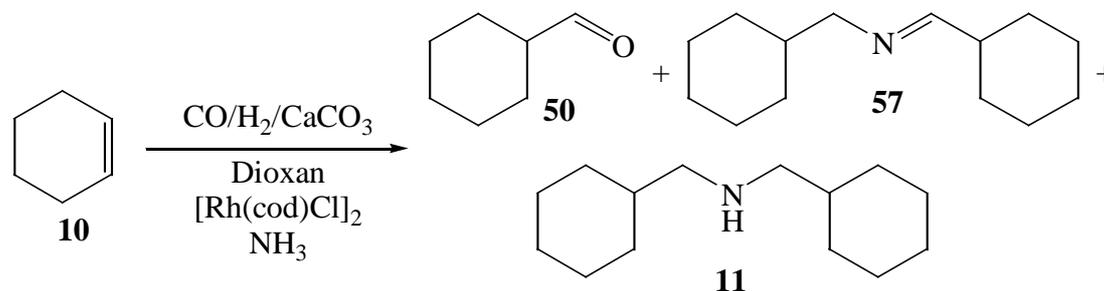
Abb. 71: Versuch zur reductiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit gasförmigem Ammoniak (2b)

Auch dieses Ergebnis weist darauf hin, dass **58** durch heterogene Katalysatoren nicht hydriert werden kann, wie schon vorher vermutet wurde (vgl. Versuch 98).

Daher wurde nun die rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) bei analogen Bedingungen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 26 zusammengefasst. Dabei kann sowohl mit wässrigem Ammoniak (**2a**) und Anwendung eines hohen Wasserstoffpartialdrucks bei 100 °C (Versuch 155) als auch mit gasförmigem Ammoniak bei einem hohen Kohlenmonoxidpartialdruck bei 120 °C kein Umsatz erzielt werden (Versuch 156).

Erst bei jeweils 40 bar Kohlenmonoxid und Wasserstoff können nach einem Tag Hydroaminomethylierungsprodukte isoliert werden (Versuch 157). Neben 32 % des sekundären Amins **11** und 34 % des sekundären Imins **57** werden 34 % des Aldehyds **50** im Rohprodukt isoliert. Unter optimierten Bedingungen wird dann aber praktisch selektiv das sekundäre Imin **57** erhalten (Versuch 158). Durch die Verlängerung der Reaktionszeit wird der Umsatz allerdings nicht gesteigert (Versuch 159 u. 160). Wenn schließlich die Menge an Calciumcarbonat verringert wird, geht der Umsatz gegenüber den analogen Bedingungen deutlich zurück (Versuch 161). Dadurch wird belegt, dass der Umsatz auch von der Menge an Calciumcarbonat abhängig ist.

Tab. 26: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) und Calciumcarbonat



Versuch	NH ₃ -Quelle	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	50 /%	57 /%	11 /%	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
155	NH _{3(aq)} (2a)	30	70	100	3	-	-	-	0.47	-
156	NH _{3(g)} (2b)	70	10	120	1	-	-	-	-	-
157	NH _{3(g)} (2b)	40	40	120	1	34	34	32	1.44	13
158	NH _{3(g)} (2b)	70	20	120	2	-	96	4	1.76	17
159	NH _{3(g)} (2b)	70	20	120	6	-	91	9	0.72	12
160	NH _{3(g)} (2b)	70	20	120	4	-	6	14	0.91	- ^{a)}
161 ^{b)}	NH _{3(g)} (2b)	70	20	120	2	-	60	-	0.14	2 ^{c)}

a) neben Spuren des primären Amins **52** und des Enimins **60** große Anteile an höheren Kondensationsprodukten; b) nur 1/6 der üblichen CaCO₃-Menge; c) 40 % leichter siedende nicht identifizierte Produkte

Der geringe Umsatz bei allen Umsetzungen und die selektive Bildung des sekundären Imins **57** kann durch die herabgesetzte Aktivität des Katalysators unter den basischen Bedingungen erklärt werden.

Da bei diesen Bedingungen schon die Hydroformylierung problematisch ist, wurde auch die rhodiumkatalysierte reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) untersucht.

Dabei können weder mit 80 bar Wasserstoff bei 120 °C (Versuch 162), noch bei der analogen Umsetzung mit 20 bar Wasserstoff und 70 bar Kohlenmonoxid (Versuch 163) Amine isoliert werden. Auch bei einer Umsetzung von Cyclohexen (**10**) und Cyclohexancarbaldehyd (**50**) unter Hydroaminomethylierungsbedingungen können keine Amine isoliert werden (Versuch 164). Diese Versuche zeigen, dass es ein großer Unterschied ist, ob der Aldehyd **50** während der Umsetzung in kleinen Mengen erzeugt wird, oder ob schon zu Beginn eine hohe Konzentration des Aldehyds **50** vorliegt.

2.8 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniumacetat in Methanol

2.8.1 Orientierende Versuche zur Hydroformylierung und Hydroaminomethylierung von Cyclohexen in Methanol

Bei den Untersuchungen zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) hat sich das Lösungsmittelgemisch Methanol-Wasser durch die *in-situ*-Hydrolyse der Zwischenprodukte als essentiell für die Bildung des primären Amins **52** erwiesen. Für die Hydroaminomethylierung ist nun von Interesse, ob die Hydroformylierung ebenfalls in diesem Lösungsmittelgemisch gelingt.

Daher wurde versucht, Cyclohexen (**10**) unter typischen Hydroformylierungsbedingungen mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und Triphenylphosphin als Katalysatorsystem in Methanol (10 % Wasser) umzusetzen (Versuch 165). Es konnte aber kein Produkt isoliert werden.

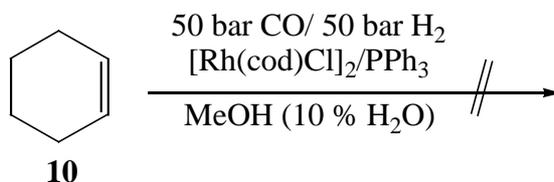


Abb. 72: Versuch zur Hydroformylierung von Cyclohexen (10) in Methanol (10 % H₂O)

Ein weiterer Versuch unter sonst identischen Bedingungen mit Cobaltoctacarbonyl als Katalysator erbrachte ebenfalls keinen Umsatz (Versuch 166).

Da das verwendete Lösungsmittel den Katalysator offenbar deaktiviert, musste ein anderes Lösungsmittelsystem gefunden werden. Bei Versuchen im Rahmen der Diplomarbeit^[24] war aufgefallen, dass in einem zweiphasigen Lösungsmittelsystem basierend auf Wasser und Cyclohexan der Katalysator stets in der organischen Phase gelöst war. Wenn also die Hydroformylierung in Methanol gehindert ist, aber dieses Lösungsmittel zur Hydrolyse benötigt wird, so sollte mit einer zweiphasigen Lösungsmittelkombination die Hydroformylierung in einer unpolaren Phase von der Hydrolyse der Zwischenprodukte in Methanol zu trennen sein.

Toluol eignet sich für eine solche Zweiphasenreaktion, weil es mit Methanol nicht mischbar ist und zur Hydroaminomethylierung häufig eingesetzt wird. Dieser Ansatz wurde mit einem Versuch zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) verfolgt (Versuch 167).

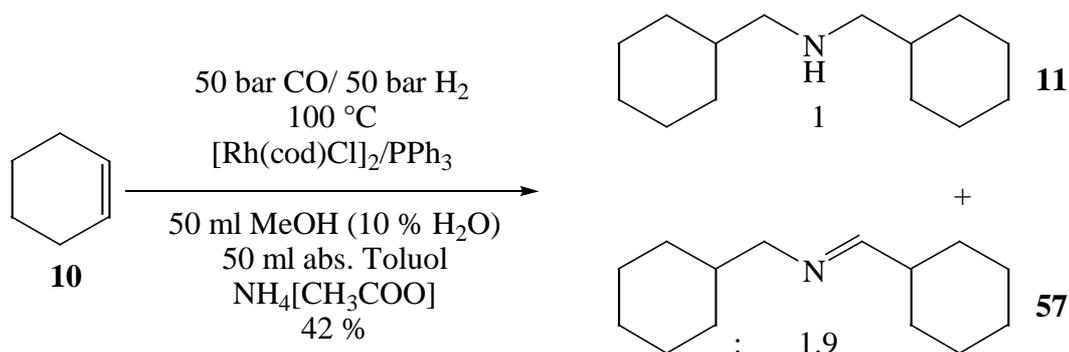


Abb. 73: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) in einer zweiphasigen Lösungsmittelkombination von Methanol (10 % H₂O) und Toluol (Versuch 167)

Dabei zeigte sich, dass der Rhodiumkatalysators mit Toluol als Cosolvens für die Hydroaminomethylierung aktiv bleibt. Allerdings stellt sich die hohe Selektivität zum primären Amin **52** nicht ein, die bei der reduktiven Aminierung mit Raney-Cobalt erzielte wurde. Daher wurde im folgenden Versuch überprüft, ob Raney-Cobalt als Cokatalysator die Selektivität der Umsetzung beeinflussen kann.

Für diese Umsetzung wurde ein geringer Wasserstoffpartialdruck gewählt, weil bei eigenen Versuchen aufgefallen war, dass ein hoher Wasserstoffpartialdruck die reduktive Aminierung mit Raney-Cobalt inhibiert (Versuch 168). Unter den hier gewählten vergleichsweise milden reduktiven Bedingungen wird das sekundäre Imin **57** als Hauptprodukt gebildet. Die Selektivität der Umsetzung kann demnach auch mit Raney-Cobalt als Cokatalysator nicht entscheidend beeinflusst werden (Versuch 168).

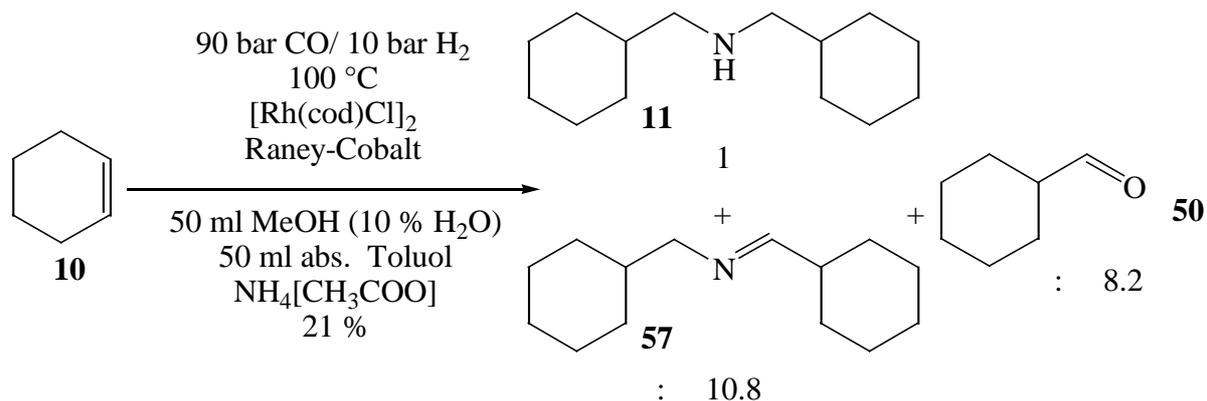
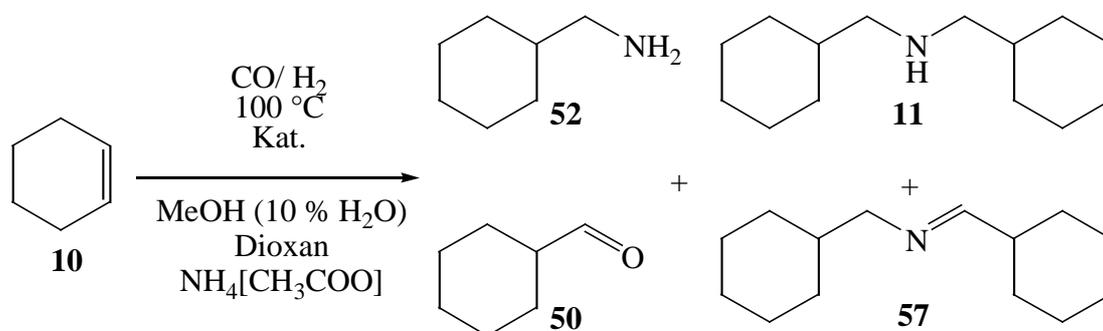


Abb. 74: Hydroaminomethylierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) in Methanol (10 % H₂O) und Toluol mit Rhodium und Raney-Cobalt als Katalysatoren (Versuch 168)

Wenn der Rhodium-Katalysator nur in der Toluolphase aktiv ist, dann wird wahrscheinlich die Verbindung bevorzugt hydriert, die in der Toluolphase in der größten Konzentration vorliegt. Dies bedeutet, dass die Reduktion des sekundären Imins **57** wesentlich wahrscheinlicher ist, als die Reduktion des primären Imins **59**, da **57** wesentlich unpolarer ist als **59**. Das Enimin **60** kann natürlich ebenfalls zu **57** hydriert werden.

Insofern sollte die Hydroaminomethylierung in einer auf Methanol basierenden Lösungsmittelkombination durchgeführt werden. Daher wurde bei den folgenden Versuchen eine Mischung von Methanol (10 % H₂O) und Dioxan als Lösungsmittel zur Hydroaminomethylierung eingesetzt.

Tab. 27: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) in Methanol (10 % H₂O)/Dioxan**



Vers.	Lösungsmittel	Kat. ^{a)}	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	50 / %	52 / %	11 / %	57 / %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%	
169	50 ml MeOH (H ₂ O)	50 ml Dioxan	[Rh]	50	50	100	3	-	17	7	76	0.34	11
170	50 ml MeOH (H ₂ O)	50 ml Dioxan	[Rh]	70	30	100	2	1	-	-	99	0.72	23 ^{b)}
171	50 ml MeOH (H ₂ O)	50 ml Dioxan	[Rh]/ [Ir]	50	50	100	1	-	23	44	33	0.34	11
172	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	[Rh]	50	50	100	3	-	23	77	-	0.55	17

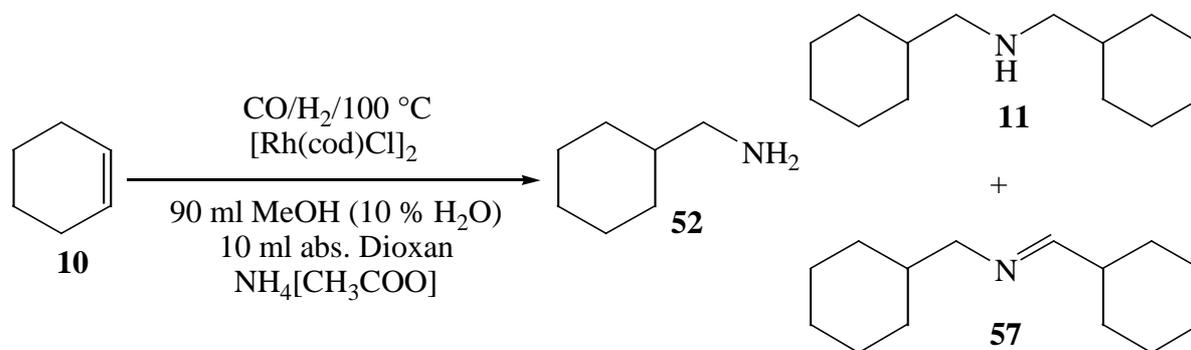
a) [Rh(cod)Cl]₂ bzw. [Ir(cod)Cl]₂, b) unselektiv, daher nur identifizierte Produkte angegeben, Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Dabei zeigte sich, dass die Hydroaminomethylierung auch mit Dioxan als Cosolvens erfolgreich verläuft und hohe Anteile am primären Amin **52** von bis zu 23 % erreicht werden.

2.8.2 Einfluss des Druckverhältnisses und der Temperatur auf die Selektivität der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Ammoniumacetat

Bei der heterogen katalysierten reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) zeigte sich, dass die Aktivität der Palladiumkatalysatoren entscheidend für die Selektivität der Umsetzungen zum primären Amin **52** war. Bei hoher Aktivität wird die Bildung des sekundärenamins **11** gefördert. Wird die Aktivität herabgesetzt, so werden größere Anteile am primären Amin **52** gebildet. Für die reduktive Aminierung ist aber nur die Hydrieraktivität des Katalysators entscheidend. Soll eine Tandem-Hydroformylierung-Aminokondensation-Reduktion, also eine Hydroaminomethylierung durchgeführt werden, so muss durch den gleichen Katalysator neben der reduktiven Aminierung auch noch die Hydroformylierung ermöglicht werden. Soll bei solchen Umsetzungen die Hydrieraktivität des Katalysators herabgesetzt werden, so kann man bei konstantem Gesamtdruck den Wasserstoffpartialdruck verringern. Die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) in einer 9:1 Mischung von Methanol (10 % H₂O) und abs. Dioxan bei unterschiedlichen Wasserstoffpartialdrücken sind in Tab. 28 zusammengefasst.

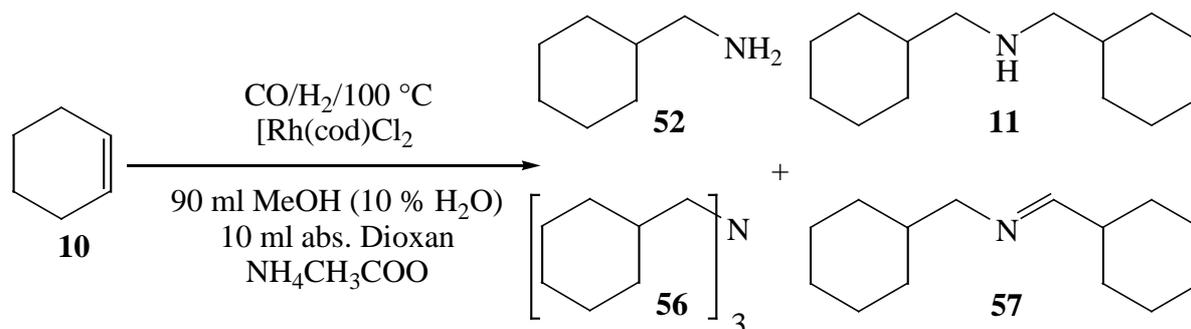
Tab. 28: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) bei verschiedenen Druckverhältnissen



Vers.	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	52 /%	11 / %	57 / %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
173	90	10	100	2	20	4	76	0.27	9
174	80	20	100	3	18	80	2	1.00	31
175	70	30	100	3	12	74	14	0.75	24
176	50	50	100	3	23	77	-	0.55	17
177	30	70	100	3	16	84	-	0.86	27
178	20	80	100	2	-	100	-	0.12	4
179	10	90	100	2	11	89	-	0.62	20

Bei fast jedem dieser Versuch wird primäres Amin **52** gebildet wird (Tab. 28). Der Anteil des primären Amins **52** an der Mischung liegt aber immer in der gleichen Größenordnung und überschreitet 23 % in keinem Versuch. Der Anteil des sekundären Amins **11** unterschreitet jedoch fast nie 74 %. Nur bei einem sehr geringen Wasserstoff-Anfangsdruck von 10 bar wird die Reduktion des sekundären Imins **57** unterdrückt (Versuch 173). Generell wird nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet. Für den $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Katalysatorvorläufer ist jedoch bekannt, dass für eine Hydroaminomethylierung eine Temperatur von mindestens 80 °C eingestellt werden muss. Da für eine schnellere Reaktion höhere Temperaturen eingestellt werden müssen, erscheint es sinnvoll, auch den Temperatureinfluss bei der Hydroaminomethylierung zu untersuchen (Tab. 29).

Tab. 29: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) bei verschiedenen Temperaturen**



Vers.	Lösungsmittel		p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	52 / % ^{d)}	11 / % ^{d)}	57 / % ^{d)}	56 / % ^{d)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
173	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	10	90	100	2	20	4	76	-	0.27	9
180	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	10	90	120	3	11	54	35	-	0.13	4
181	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	10	90	140	2	7	41	52	-	3.52 ^{a)}	quant. ^{c)}
178	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	80	20	100	2	-	100	-	-	0.12	4
182	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	80	20	120	3	-	99	-	-	3.21 ^{b)}	quant. ^{c)}
183	90 ml MeOH (H ₂ O)	10 ml Dioxan	80	20	140	2	4	75	-	21	3.55	quant. ^{c)}

a) Spuren unbekannter Verbindungen, b) Spuren bekannter und unbekannter Verbindungen, c) Die Menge des Rohproduktes liegt bis zu 13 % über der zu erwartenden Menge. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde aber verzichtet, da diese ggf. zu einer Veränderung der Produktverhältnisse führen kann. d) Ergebnisse aus ¹H-NMR-Integration

Dabei zeigt sich, dass durch eine erhöhte Temperatur der Umsatz gesteigert werden kann. Für einen geringen Kohlenmonoxidpartialdruck von 10 bar wird erst ab 140 °C ein vollständiger Umsatz erreicht. Es wird aber deutlich, dass bei steigender Temperatur auch der Anteil am sekundären Amin **11** von 4 % (Versuch 173) bei 100 °C auf 52 % (Versuch 181) ansteigt. Der Anteil an primären Amin **52** geht dabei deutlich von 20 % auf 7 % zurück. Wird die gleiche Umsetzung bei einem Partialdruck von 20 bar Wasserstoff durchgeführt, so wird schon bei 120 °C (Versuch 182) ein vollständiger Umsatz zum sekundären Amin **11** erreicht. Bei 140 °C werden neben 75 % des sekundären Amins **11** auch 21 % des tertiären Amins **56** beobachtet (Versuch 183). Hier nicht aufgeführte Versuche mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als Katalysator und mit Na_3TPPTS als Ligand bei vergleichbaren Bedingungen ergaben ähnliche Ergebnisse.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der Umsatz der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) durch eine erhöhte Temperatur gesteigert werden kann. Dadurch wird allerdings die Bildung des sekundären Amins **57** gefördert. Demnach wirkt sich also eine erhöhte Temperatur bei der Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) günstig auf den Umsatz aber ungünstig auf die Selektivität zum primären Amin **52** aus. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass die Selektivität der Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) von der Hydrieraktivität des Katalysators abhängig ist. Ist diese gering, so wird die Bildung des primären Amins **52** gefördert, während bei hoher Hydrieraktivität das sekundäre Amin **11** gebildet wird.

2.9 Zusammenfassung zur Hydroaminomethylierung und zur reduktiven Aminierung mit Ammoniak

Während durch die rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Aminen häufig sehr selektiv das gewünschte Amin erhalten werden kann, ist die Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) problematisch. Zunächst muss entweder gasförmiges Ammoniak (**2b**) in einen Druckbehälter gegeben werden, oder es muss ein Ersatz für Ammoniakgas gefunden werden. Dieses Problem konnte zum einen durch die Verwendung von Ammoniumsalzen und zum anderen durch die Installation einer einfachen und schnell vorzubereitenden Befüllungseinheit am Druckbehälter gelöst werden.

Die geringe Reaktionsgeschwindigkeit bzw. die Desaktivierung des Katalysators bei der Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) ist weiterhin problematisch. Mit reinem

Ammoniakwasser (**2c**) wird kein Umsatz beobachtet^[11] während mit sauren [Ammoniumsalzen] wie basischen Zusätzen [Calciumcarbonat] die Zersetzung des Katalysators verhindert werden konnte.

Vor allem ist aber die Selektivität der Umsetzung nur schwierig zu kontrollieren. Bei der Hydroaminomethylierung von Aminen mit Olefinen wird die Selektivität zum sekundären oder tertiären Amin i.Allg. durch die Stöchiometrie des eingesetzten Amins bzw. Olefins eingestellt. Die Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) wird aber von der Bildung des Alkohols durch Reduktion des Aldehyds begleitet, wenn der Überschuss an Ammoniak zu gering ist. Allerdings werden bei der rhodiumkatalysierten Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) auch trotz eines hohen Überschuss an Ammoniak große Anteile des sekundären Amins **11** isoliert. Das primäre Amin **52** sowie das tertiäre Amin **56** werden nur in untergeordneten Anteilen beobachtet. Diese ungewöhnliche Selektivität zum sekundären Amin **11** konnte auf der Basis verschiedener Testreaktionen mechanistisch erklärt werden (vgl. Abb. 75). Wahrscheinlich wird zunächst, abhängig vom Lösungsmittel und der zugegebenen Säuremenge, aus dem Aldehyd **50** und Ammoniak (**2**) das Diiminoaminal **58** gebildet. Ergebnisse der reduktiven Aminierung des Diiminoaminals **58** mit Ammoniumacetat (**2c**) bzw. von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) und Calciumcarbonat legen nahe, dass das Diiminoaminal **58** selbst nicht hydriert werden kann. Aus diesem wird allerdings durch Eliminierung des primären Imins **59** das Enimin **60** erzeugt. Dieses besitzt dann eine C-C-Doppelbindung und eine C-N-Doppelbindung. Durch Reduktion beider Doppelbindungen wird das sekundäre Amin **11** gebildet. Wird nur die C-C-Doppelbindung hydriert, so erhält man das sekundäre Imin **57**. Aus diesem kann durch Hydrolyse bzw. Ammonolyse das primäre Amin **52** und das primäre Imin **59** bzw. der Aldehyd **50** gebildet werden. Da freier Aldehyd **50** bzw. primäres Imin **59** wieder als Diiminoaminal **58** abgefangen werden, wird so die weitere Alkylierung des sekundären Amins **11** zum tertiären Amin **56** verhindert. Wenn die Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) also zur Bildung des primären Amins **52** optimiert werden soll, so muss die Hydrierung der C-N-Doppelbindung des sekundären Imins **57** vermieden werden. Im basischen Medium wird bei der rhodiumkatalysierten Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) in Dioxan bei geringem Wasserstoffpartialdruck selektiv das sekundäre Imin **57** gebildet.

Durch die Base wird zum einen die Aktivität des Katalysators herabgesetzt, sodass das sekundäre Imin **57** nicht hydriert wird, zum anderen wird aber das sekundäre Imin **57** im basischen Medium nicht hydrolysiert. Daher wird kein primäres Amin **52** beobachtet.

Durch den Wasserstoffpartialdruck kann eingestellt werden, ob die Reaktion auf der Stufe des sekundären Imins **57** stehen bleibt, oder ob das sekundäre Imin **57** bei höherem Wasserstoffdruck schnell zum sekundären Amin **11** hydriert wird.

Wird die Umsetzung hingegen in dem protischen Lösungsmittel Methanol mit Wasser und Dioxan als Aktivator für den Katalysator sowie mit Ammoniumacetat (**2c**) als saurem Salz durchgeführt, so wird das sekundäre Imin **57** rückgespalten und das primäre Amin **52** in Anteilen von ca. 20 % beobachtet.

Unter wenig hydrierenden Bedingungen kann auch in Methanol/Dioxan die Reduktion des sekundären Imins **57** unterdrückt werden. Diese Umsetzungen verlaufen aber i.Allg. bei sehr geringem Umsatz. Wird eine höhere Temperatur eingestellt, so kann zu Lasten der Selektivität zum primären Amin **52** ein vollständiger Umsatz zum sekundären Amin **11** erreicht werden.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch für die reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit verschiedenen heterogenen Katalysatoren festgestellt werden. Mit palladiumbasierenden Katalysatoren konnte gezeigt werden, dass die Bildung des primären Amins **52** gefördert werden kann, wenn teilvergiftete Katalysatoren verwendet werden.

Mit Raney-Metallen wird eine ungewöhnlich hohe Selektivität zum primären Amin **52** beobachtet. Das beste Ergebnis konnten mit einem cobaltbasierenden Metallkatalysator erreicht werden, der frisch auf Kieselgel gefällt wurde. Dabei konnte die reduktive Aminierung mit Ammoniak (**2**) auf ein Anteil von 90 % des primären Amins **52**, 6 % des sekundären Imins **57** und nur 4 % an weiteren Nebenprodukten optimiert werden.

3 Hydroaminomethylierung von Olefinen mit geschützten Aminfunktionen

3.1 Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid

Die Synthese von primären Aminen ausgehend von Alkylhalogeniden und Phthalimid (**74a**) bzw. Phthalimidkalium (**74b**) und anschließender Hydrolyse mit Mineralsäuren wurde von

Gabriel^[67] entwickelt. Die Alkylierung des Phthalimids (**74**) als Vorläufer für primäre Alkylamine hat den Vorteil gegenüber der direkten Alkylierung von Ammoniak (**2**), dass keine sekundären und tertiären Amine oder quartäre Ammoniumsalze gebildet werden. Die Hydrolyse erfolgt nach **Gabriel**^[67a] durch Erhitzen des Phthalimids (**74**) in Mineralsäuren oder nach der **Ing-Manske-Variante**^[68] durch Erhitzen des Phthalimids in Hydrazinhydrat. Bei ersten Versuchen zur Umsetzung von ungesättigten Phthalimiden unter Hydroformylierungsbedingungen gelang **Stille**^[69,2] mit *N*-Vinylphthalimid (**75**) die enantioselektive Synthese von *N*-Phthalylalanin (**77**) (Abb. 76).

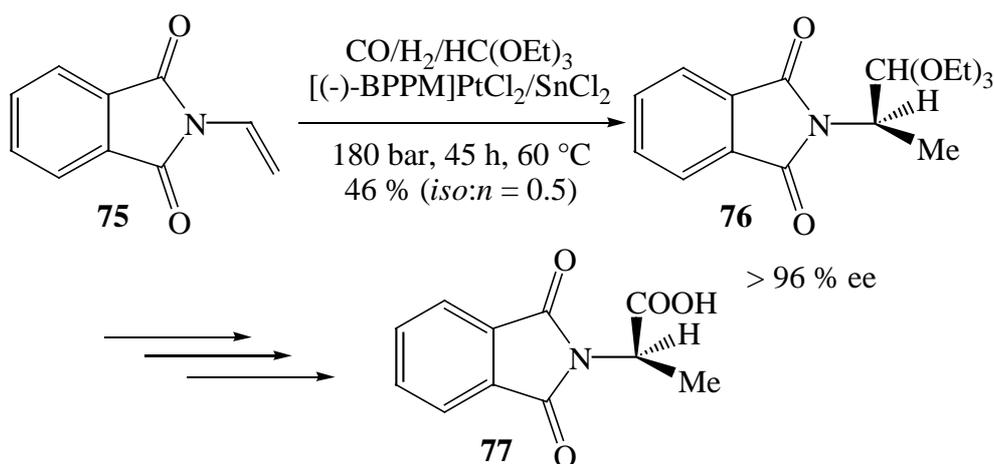


Abb. 76: Synthese von *N*-Vinylphthalylalanin (**77**)

Koç^[70] nutzte die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) als Grundlage zur Synthese von Dendrimeren auf konvergentem^[71] und divergentem^[72] Wege. **Köhling** und **Schmidt**^[73,74] gelang durch die Tandem-Hydroformylierung-Fischer-Indol-Synthese ausgehend von Phenylhydrazin (**78**) mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) und *N*-Allylphthalimid (**79**) die Synthese von Tryptamin (**80**) (R=CH₃) und seinen Derivaten (s. Abb. 77).

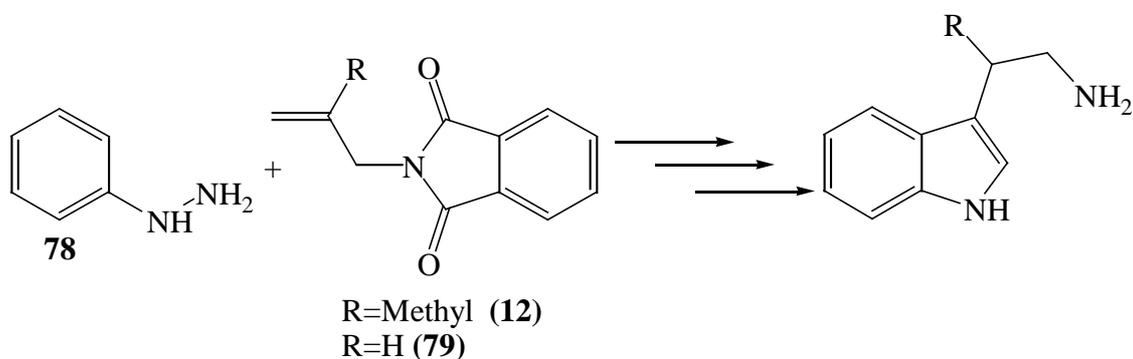


Abb. 77: Synthese von Tryptamin (**80**) durch Tandem-Hydroformylierung-Fischer-Indol-Synthese

N-Methylallylphthalimid^[75] (**12**) wurde erstmals im Rahmen der eigenen Diplomarbeit^[24] erfolgreich zur Synthese von primären Aminen durch Hydroaminomethylierung in hohen Ausbeuten verwendet. Man erhält so eine Reihe von Methylputrescinen und Dimethylhomospermidinen (Abb. 78).

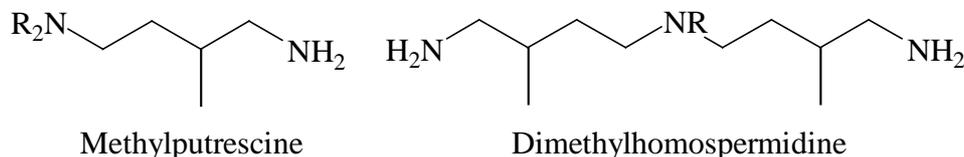


Abb. 78: Methylputrescine und Dimethylhomospermidine durch Hydroaminomethylierung

Putrescin (**82**) wie auch Cadaverin (**85**) wurden erstmals von **Brieger**^[76] in faulenden Eiweißstoffen gefunden. Diese Ptomaine, oder Leichengifte, entstehen u.a. bei der bakteriellen Decarboxylierung der Aminosäuren von Eiweißstoffen. Substituiertes Putrescin zeigt Aktivität bei der Bekämpfung von Malaria^[77] und den Malaria auslösenden Plasmodien^[78]. Vom Putrescin (**82**) leiten sich auch Spermin (**81**) und Spermidin (**83**) ab, die namensgebend erstmals im menschlichen Sperma entdeckt wurden. Da Spermidin (**83**) essenziell für das Wachstum von Zellen ist, wird versucht, mit tumorspezifischen cytotostatischen Polyaminen Erfolge in der Krebstherapie zu erzielen^[76].

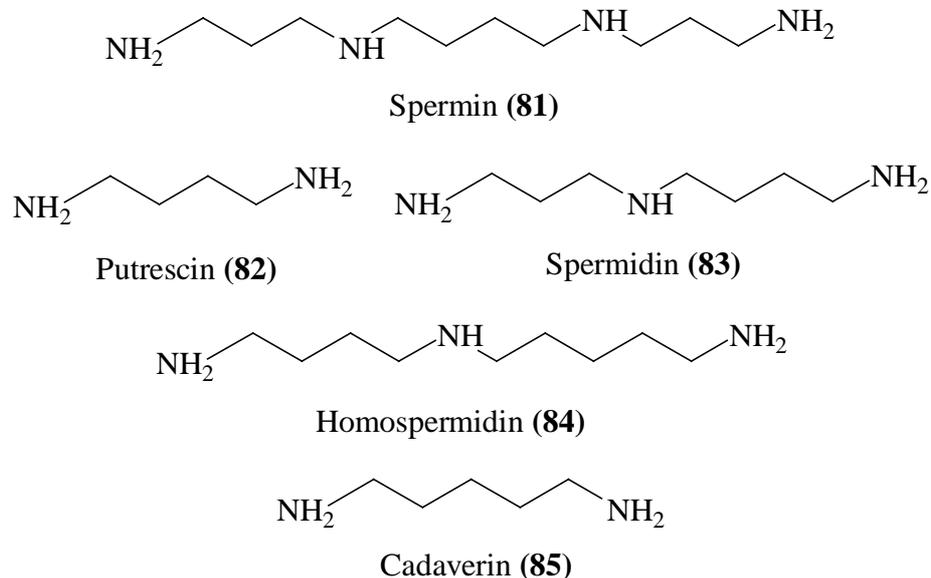


Abb. 79: Biogene niedere Polyamine

Derivate dieser Verbindungen besitzen eine potentielle pharmakologische Wirksamkeit. Die Protein-^[79] und Enzyminhibition^[80], der Einsatz als Ligand für Eisenionen in menschlichen

Zellen^[81], der Metabolismus^[82] und die Biogenese^[83], Antimalariawirkstoffe^[84], Antibiotika^[85], Gerinnungshemmer^[86], Antidiarrhoika^[87] und Cytostatika^[88] dieser und analoger Polyamine sind Felder aktueller Forschung^[89].

Die Synthese dieser Polyamine (s. Abb. 79) erfolgt häufig über Substitutionsreaktionen an primären oder sekundären Amid^[90] und Amin^[91], Reduktion von Carbonsäureamiden^[86,88b] oder Hydrierung von Nitrilen^[92] oder Aziden^[91] und erfordert häufig ein umfangreiches Schutzgruppenkonzept^[90,93].

Kranemann^[94] und **Angelovski**^[95] verwendeten ähnliche Polyamine zur Großringsynthese mit Anwendungen in der Komplexierung von Metallionen.

Die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) mit primären und sekundären Aminen ermöglicht nach der Hydrazinolyse einen einfachen selektiven Zugang zu Methylputrescinen (**86**) und Dimethylhomospermidinen (**87**). Daher wurde die allgemeine Anwendbarkeit der Methode für verschiedene primäre und sekundäre Amine untersucht.

Die Ausgangsverbindung *N*-Methylallylphthalimid (**12**) wurde nach einer Vorschrift von Gladiali^[75] durch nucleophile Substitution von Methylallylchlorid (**88**) an Phthalimid (**74a**) synthetisiert (Versuch 184).

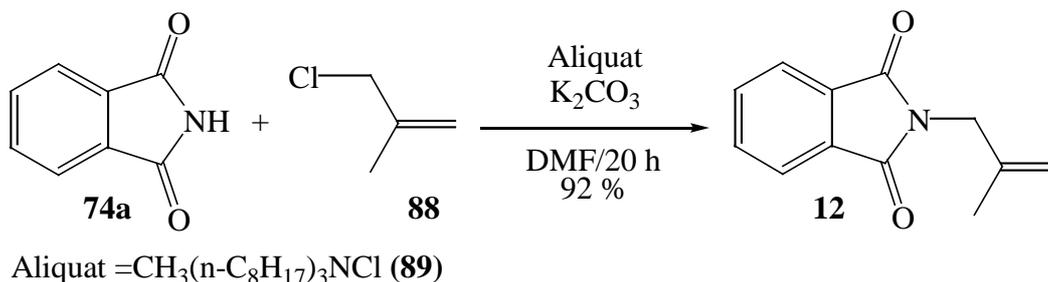
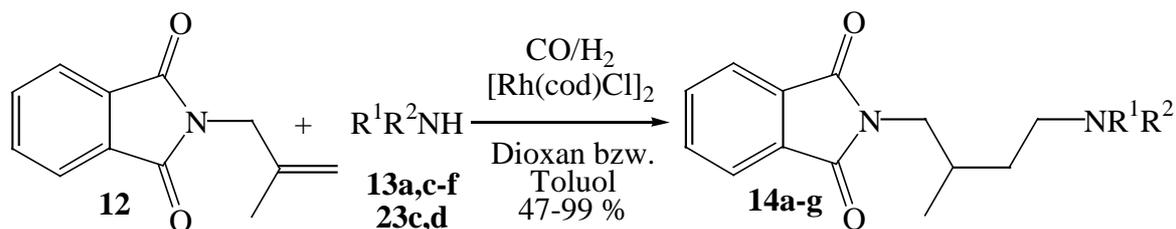


Abb. 80: Synthese von *N*-Methylallylphthalimid

Die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) mit verschiedenen primären und sekundären Aminen gelingt in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tab. 30). Eine Aufarbeitung der Reaktionsprodukte ist nur selten erforderlich, da die Produkte in hoher Reinheit anfallen. Für die sekundären Amine **13a,c-f** und das primäre Amin **23c** können die Produkte in hohen Ausbeuten zwischen 68 und 99 % gewonnen werden. Lediglich für das primäre Amin Cyclohexylamin (**23d**) wird nur eine geringere Ausbeute von 47 % beobachtet.

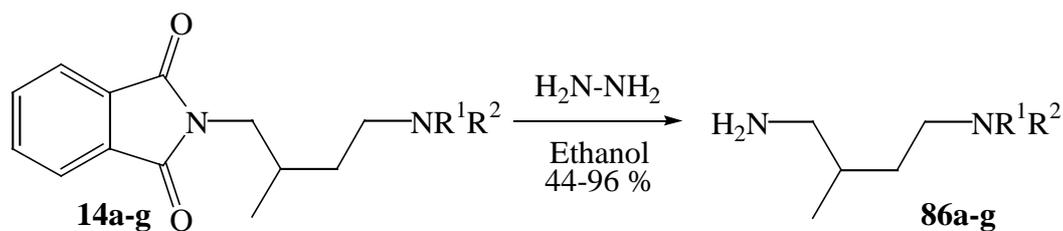
Tab. 30: Monoalkylierung von primären und sekundären Aminen durch Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**)



Versuch	Amin	Rkt.- Zeit/d	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/ °C	Produkt	Ausbeute/%
185	Dibenzylamin (13a)	1	40	40	140	14a	99
186	Morpholin (13c)	2	50	50	100	14b	96
187	Hexamethylenimin	2	50	50	100	14c	94
188	Piperidin (13e)	3	40	40	140	14d	68
189	Pyrrolidin (13f)	1	40	40	140	14e	93
190	Cyclopentylamin (23c)	1	40	40	140	14f	85
191	Cyclohexylamin (23d)	1	40	40	140	14g	47

Die Hydrolyse der Verbindungen **14a-g** erfolgt mit Hydrazin nach dem **Ing-Manske-Verfahren**^[68] mit Hydrazinhydrat in Ethanol in Ausbeuten zwischen 44 und 96 % (Tab. 31).

Tab. 31: Hydrazinolyse der Aminoalkylphthalimide



Versuch	Amin	Produkt	Ausbeute/%
192	Dibenzylamin (13a)	86a	70
193	Morpholin (13c)	86b	94
194	Hexamethylenimin (13e)	86c	96
195	Piperidin (13f)	86d	89
196	Pyrrolidin (13g)	86e	84
197	Cyclopentylamin (23c)	86f	67
198	Cyclohexylamin (23d)	86g	44

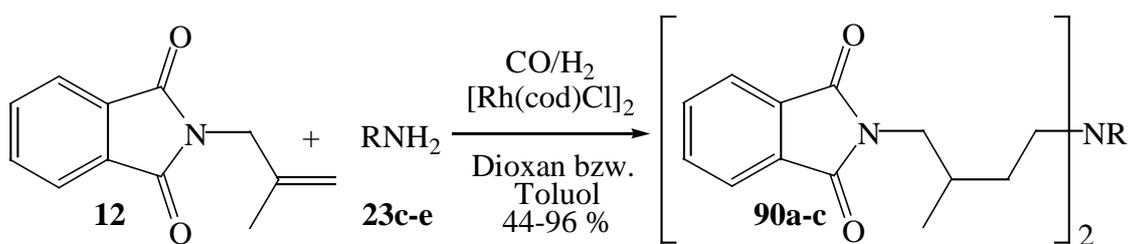
Für die primären Amine **23c** und **23d** werden wahrscheinlich durch eine unvollständige Extraktion geringere Ausbeuten beobachtet.

Die Produkte fallen auch bei der Hydrazinolyse i.Allg. sehr sauber an und müssen nicht weiter gereinigt werden. Die Gesamtausbeute für die Synthese der Putrescinderivate **86a-g** durch monoalkylierende Hydroaminomethylierung von primären und sekundären Aminen über zwei Stufen liegt für die ausgewählten Beispiele zwischen 65 % und 94 %. So wird durch die hohe Chemoaktivität der Hydroaminomethylierung und die hohen Ausbeuten bei der Hydrazinolyse ein effizienter Weg für die Synthese verschiedener Putrescinderivate **86a-g** erschlossen.

Die Bishydroaminomethylierung primärer Amine mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) führt zu den Vorläufern der primären Triamine **87**. So kann sehr einfach ohne weitere Schutzgruppenoperationen bestimmt werden, welche Alkyleinheit das mittlere Stickstoffatom des Homospermidins **87** tragen soll.

Die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) mit Cyclopentylamin (**23c**) führt lediglich eine Ausbeute von 44 % zum Phthalimid **90a**. Mit Benzylamin (**23e**) und Cyclohexylamin (**23d**) erhält man aber die Polyamine **90b** und **90c** in sehr guten Ausbeuten von 94 % und 96 % (Tab. 32).

Tab. 32: Synthese der Vorläufer für die Homospermidinderivate **87a-c** durch Hydroaminomethylierung der primären Amine **23c-e** mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**)

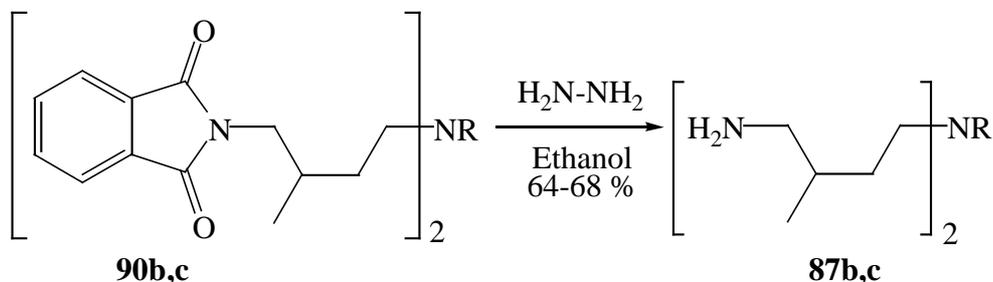


Versuch	Amin	Rkt.- Zeit/d	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/ °C	Produkt	Ausbeute/ %
199	Cyclopentylamin	2	40	40	140	90a	44
200	Cyclohexylamin (23d)	2	40	40	140	90b	96
201	Benzylamin (23e)	3	40	40	140	90c	94

Die Hydrazinolyse der Phthalimide **90a-c** führt zu sehr polaren Triaminen mit zwei primären Amineinheiten. Möglicherweise sind daher die Ausbeuten der Hydrazinolyse im Vergleich zu

denen der Putrescinderivate **86a-g** geringer, weil große Anteile der Produkte **87a** und **87b** bei der Extraktion verloren gehen. Zu den gewünschten Homospermidinderivaten **87a** und **87b** gelangt man somit in moderaten Ausbeuten von 68 % und 64 % (Tab. 33).

Tab. 33: Hydrazinolyse der Aminoalkylphthalimide



Versuch	Phthalimid aus	Produkt	Ausbeute/ %
202	Cyclohexylamin (23d)	87b	68
203	Benzylamin (23e)	87c	64

Die hier entwickelte Methode zur Synthese von Putrescin- und Homospermidinderivaten durch die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) mit verschiedenen primären und sekundären Aminen stellt einen effizienten Zugang zu dieser Verbindungsklasse dar. Man erhält die gewünschten Verbindungen mit geringem Aufwand in hohen Gesamtausbeuten über nur drei Stufen aus einfachen Ausgangsverbindungen. Durch die Hydroaminomethylierung können flexibel Alkylsubstituenten in die Putrescine und Homospermidine eingeführt werden. Falls es in Zukunft im Rahmen der Hydroaminomethylierung gelingt, *N*-Allyl- und *N*-Vinyleinheiten selektiv zum linearen Produkt umzusetzen, so wird durch dieses Verfahren die direkte Synthese der in Abb. 79 vorgestellten unverzweigten biogenen Polyamine ermöglicht.

3.2 Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on

Die im vorhergehendem Kapitel vorgestellte Methode kann auch auf andere geschützte Amine angewendet werden. Wenn auf diese Weise Polyaminoalkohole erzeugt werden sollen, so sollte der entsprechende Aminoalkohol in geschützter Form eingesetzt werden. Dazu eignet sich das Methylallyloxazolidinon (**91**), da durch Hydrolyse des Oxazolidinonringes nach der Hydroaminomethylierung die Polyaminoalkohole hergestellt werden können.

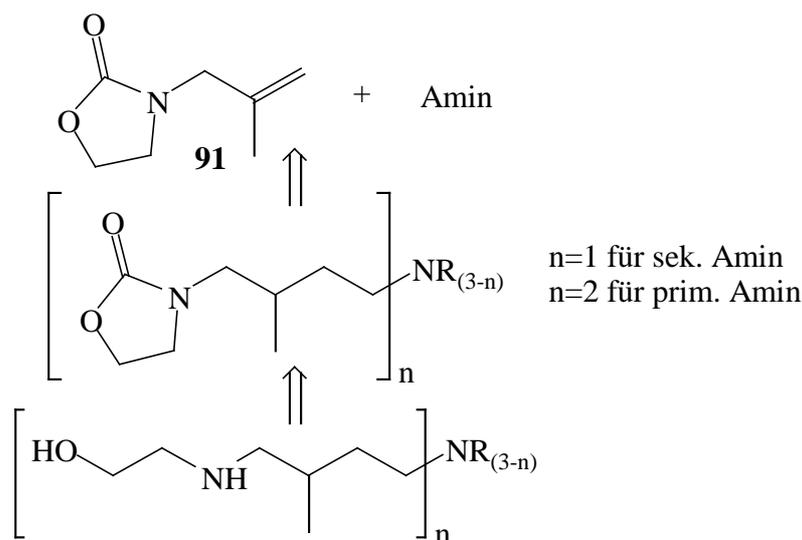


Abb. 81: Retrosynthetische Betrachtung der Produkte der Hydroaminomethylierung mit N-Methylallyloxazolidin-2-on (91)

Neben Anwendungen aufgrund der potentiellen pharmakologischen Wirksamkeit der Stoffklasse der Putrescine **82** und Homospermidine **84** (vgl. Kap. 3.1) können diese Verbindungen auch im Rahmen der Dendrimersynthese eingesetzt werden. Wird ein Dendrimer nach der Methode von Koç^[70] durch Hydroaminomethylierung von Aminen mit N-Methylallylphthalimid (**12**) aufgebaut, so kann mit N-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) eine lineare Einheit eingeführt werden. Diese kann durch das sekundäre Amin als Endgruppe durch Hydroaminomethylierung dann nur einfach alkyliert werden. Solche niederen Dendrimere mit hoher Flexibilität der Alkylkette haben sich als besonders aktiv als Träger für Katalysatoren in der homogenen Katalyse erwiesen^[96]. Die polare Hydroxyfunktion sorgt ferner für ein unterschiedliches Kern-Schale-Verhalten des Dendrimers **92** (Abb. 82). Verbindungen dieser Art sollten die Eigenschaften von Polyamindendrimern^[97] und Polyetherdendrimern^[98,99] vereinen und durch unterschiedliche Polaritäten neue Anwendungen für Dendrimere erschließen. Gerade durch die Kombination der Synthesekonzepte für Dendrimere ausgehend von N-Methylallylphthalimid (**12**) und N-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) können Dendrimere mit Hohlräumen erzeugt werden, die an der Hydroxyfunktion Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung z.B. mit Liganden für homogene Katalysatoren^[99,100] oder zur Verkapselung von Nanopartikeln^[101] bieten.

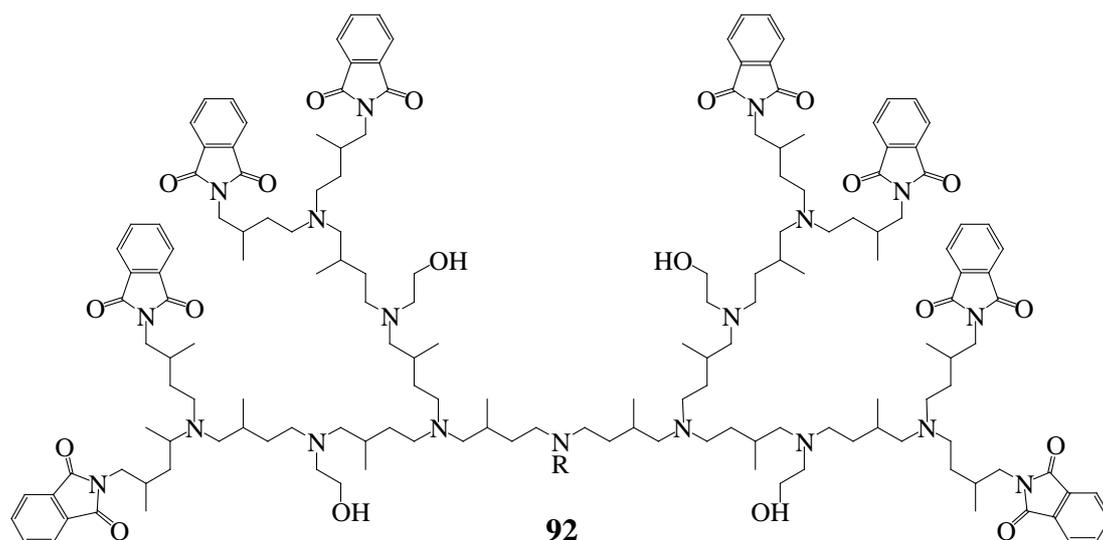


Abb. 82: Dendrimerstudie mit Hydroxyethyleinheit

Die Synthese des Oxazolidinonrings **95** erfolgt analog einer Vorschrift von **Evans**^[102] bzw. **Le Gall**^[103] durch basenkatalysierte Substitution von Diethylcarbonat (**94**) mit Ethanolamin (**93**) (Versuch 204) in einer Ausbeute von 70 % (Abb. 83).

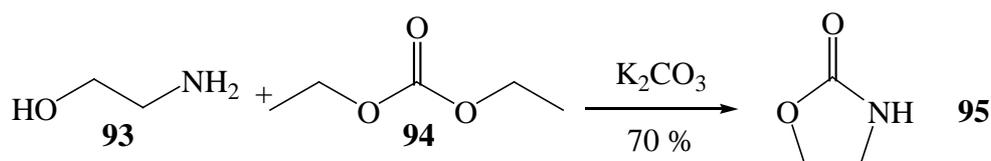


Abb. 83: Synthese von Oxazolidin-2-on (95) (Versuch 204)

Der Oxazolidinonring^[103] **95** wird dann in *N,N*-Dimethylformamid mit Natriumhydrid und Methylallylchlorid (**88**) zum *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) in einer Ausbeute von 97 % umgesetzt (Abb. 84).

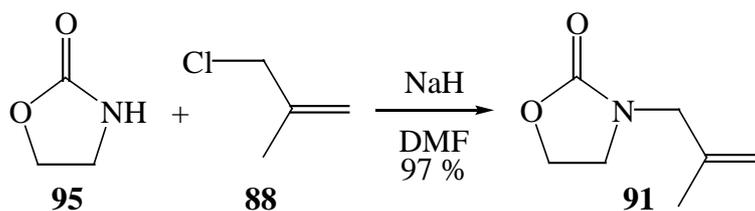
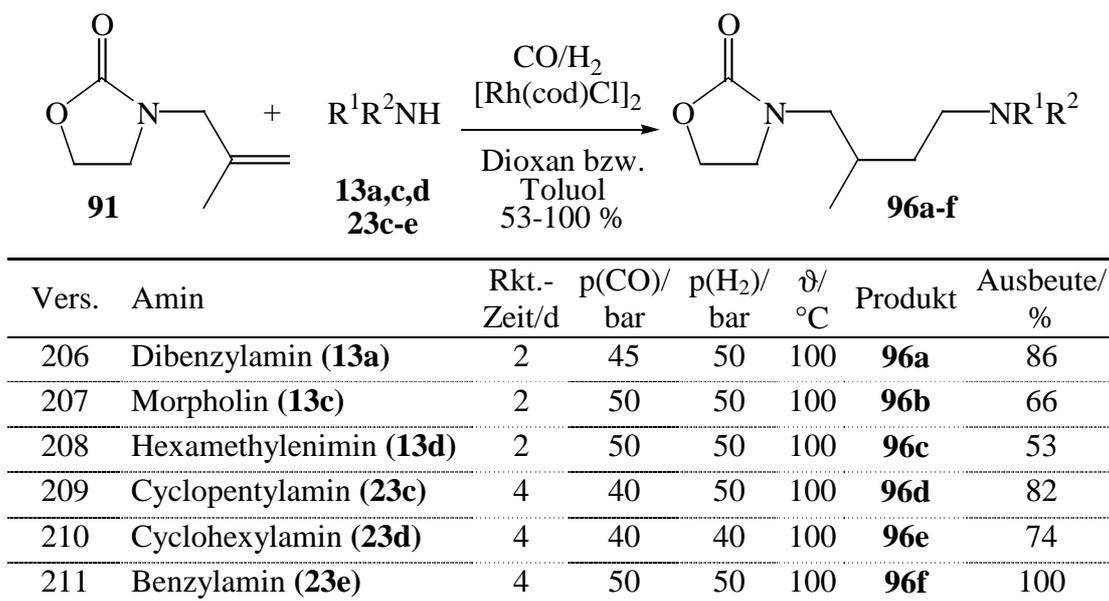


Abb. 84: Synthese von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (91) (Versuch 205)

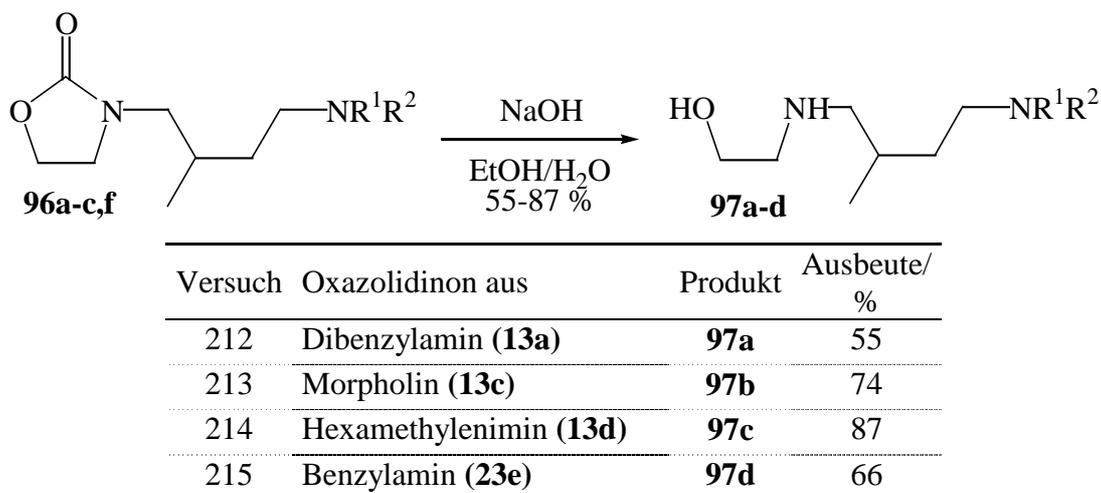
Die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) führt in moderaten bis quantitativen Ausbeuten von 53-100 % zu den gewünschten Aminen **96a-f**.

Tab. 34: Monoalkylierung von primären und sekundären Aminen durch Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (91**)**



Neben den gewünschten Produkten kann im Rohprodukt i.Allg. nur das Ausgangsmaterial **91** festgestellt werden. Durch die baseninduzierte Hydrolyse der Oxazolidinonringe der Amine **96a-c,f** mit Natronlauge in Ethanol gewinnt man die gewünschten Produkte **97a-d** in moderaten bis guten Ausbeuten zwischen 55-87 %. Nach der Hydrolyse kann in der Regel kein Ausgangsmaterial gefunden werden und die Verbindungen fallen ohne weitere Aufarbeitung analysenrein an. Die Hydrolyse wurde exemplarisch für die Oxazolidinone **96a-c,f** durchgeführt (Tab. 35).

Tab. 35: Hydrolyse der Oxazolidinone



Neben der Monoalkylierung von primären Aminen können diese auch der Bisalkylierung unterzogen werden. Die Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) mit den primären Aminen **23c-e** sind in Tab. 36 zusammengefasst. Die Synthese der Polyamine **98a-c** gelingt in hohen Ausbeuten zwischen 86-89 %.

Tab. 36: Ergebnisse zur Bisalkylierung der primären Aminen **23c-e** durch Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**)

Versuch	Amin	Rkt.- Zeit/d	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/ °C	Produkt	Ausbeute/ %
216	Cyclopentylamin (23c)	3	50	50	100	98a	89
217	Cyclohexylamin (23d)	3	50	10	100	98b	88
218	Benzylamin (23e)	4	50	50	100	98c	86

Die Hydrolyse der Verbindungen **98a-c** gelingt in guten Ausbeuten von 58-71 %. Auch diese Produkte **99a-c** können nach der Hydrolyse sehr sauber isoliert werden und bedürfen keiner weiteren Aufarbeitung (Tab. 37).

Tab. 37: Ergebnisse der Hydrolysereaktionen der Oxazolidinone **98**

Versuch	Amin	Produkt	Ausbeute/ %
219	Cyclopentylamin (23c)	99a	71
220	Cyclohexylamin (23d)	99b	62
221	Benzylamin (23e)	99c	58

Verbindungen der Art **99a-c** können zur Synthese von Dendrimeren bei der konvergenten Methode eingesetzt werden, wenn die aus dem Amin vorgegebene Alkylgruppe eine Möglichkeit zu Kupplung mit verbrückenden Molekülen bietet oder abspaltbar ist, sodass eine Kupplung der Dendriten direkt über den Kern erfolgen kann. Bei den hier gewählten Beispielen gilt das für die Benzylgruppe, welche mit Standardverfahren abgespalten werden kann und dann den Kern des Dendriten für weitere Alkylierungen freigibt. Möglich wäre auch der Einsatz von *p*-Methoxybenzylamin, welches nach dem Abspalten der Methylgruppe mit der dann freien Hydroxylgruppe gekuppelt werden können.

3.3 Zusammenfassung

Die Synthese von Polyaminen und Polyaminoalkoholen durch Hydroaminomethylierung von geschützten Aminoolefinen gelingt sowohl für *N*-Methylallylphthalimid (**12**) als auch für *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) in moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Die Produkte fallen in allen Fällen in großer Reinheit an und müssen nur in wenigen Fällen durch chromatographische Methoden oder durch Kugelrohrdestillation gereinigt werden. In vielen Fällen gelingt auch das Entschützen in hohen Ausbeuten.

Durch die Wahl des Amins kann der Substituent am zentralen Stickstoffatom der Homospermidine **87** bzw. an einem der Stickstoffatome der Putrescine **86** sehr variabel gestaltet werden.

Die Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (**12**) konnte von **F. Koç** als grundlegende Reaktion zur Synthese von Dendrimeren eingesetzt werden. Offenbar gelingt also die Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) so gut, dass sogar die Synthese von Dendrimeren durch diese Methode ermöglicht wird, bei der man insbesondere auf Reaktionen mit hoher Selektivität und hoher Ausbeute angewiesen ist, um ideale Dendrimere zu erzeugen.

Durch die Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) können ebenfalls Polyamine mit einem vergleichbaren Anwendungsspektrum synthetisiert werden..

4 Hydroaminomethylierung mit Harnstoff

4.1 Einleitung

Während Ammoniak (**2**) in den vorherigen Kapiteln direkt eingesetzt oder aus Ammoniumsalzen erzeugt wurde, kann dieser auch aus Harnstoff (**100**) hydrolytisch

freigesetzt und zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden. Harnstoff (**100**) wurde als Aminkomponente bei der Hydroaminomethylierung sowie der reduktiven Aminierung bisher nicht beschrieben.

Bekanntlich wird Harnstoff (**100**) in Wasser und verdünnten Säuren langsam, sowie in stark basischer wässriger Lösung schnell zu Ammoniak (**2**) zersetzt (Abb. 85). Wenn man berücksichtigt, dass der $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Katalysator im basischen Medium an Aktivität verliert, so erscheint eine Hydroaminomethylierung unter gleichzeitiger Hydrolyse von Harnstoff (**100**) nur unter sauren Bedingungen sinnvoll.

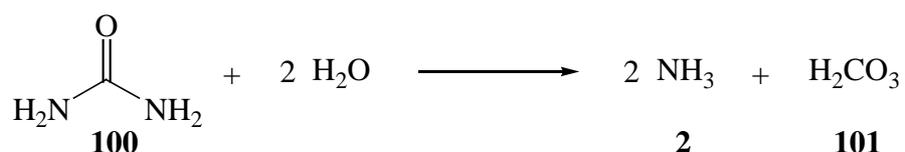


Abb. 85: Hydrolyse von Harnstoff (100)

Wenn auf diese Weise Ammoniak (**2**) in geringer Konzentration erzeugt wird, so kann dieser zur Synthese von tertiären Aminen verwendet werden. Als Nebenreaktion sollte aber die Bildung des Alkohols zu beobachten sein. Harnstoff (**100**) kann aber direkt, analog einem Amin, mit dem im Hydroformylierungsschritt gebildeten Aldehyd kondensieren.

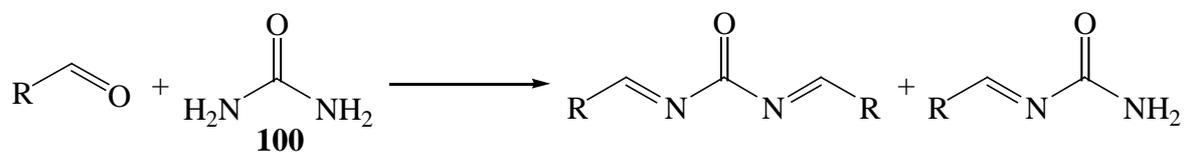


Abb. 86: Kondensation des Harnstoffs (100) mit einem Aldehyd

Dadurch wird der Aldehyd durch Harnstoff (**100**) geschützt. Es besteht aber nun die Möglichkeit, dass diese Kondensationsprodukte unter den reduktiven Bedingungen zum Alkyl- und Bisalkylharnstoff hydriert werden. Die bisalkylierten Harnstoffe sind besonders interessant, da diese Verbindungen zu Carbodiimiden oder in die entsprechenden Carbaminsäureester^[104] und das primäre Amin umgesetzt werden können.

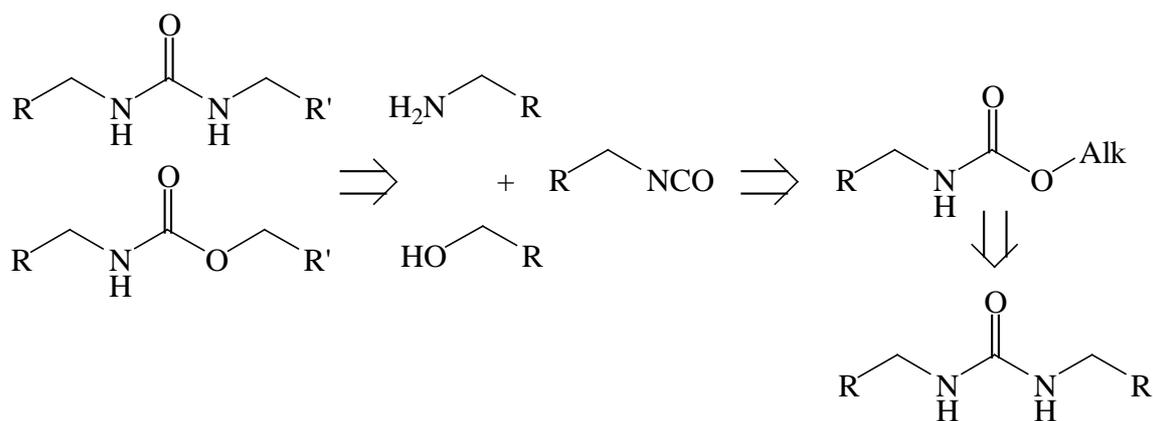


Abb. 87: Syntheseweg zu Urethanen und unsymmetrischen Harnstoffen aus bisalkyliertem Harnstoff

Die Eliminierung des Alkohols führt dann zur Bildung von Alkylisocyanaten^[105]. Gelingt die Synthese der *N,N'*-Bisalkylharnstoffe ausgehend von Diolefinen, so wäre durch diese Reaktion ein Weg zur phosgenfreien Synthese von Diisocyanaten gegeben, die mit Diolen zu Polyurethanen und mit Diaminen zu Polyharnstoffen umgesetzt werden können. Durch die vollständige Hydrolyse dieser *N,N'*-Bisalkylharnstoffe wird auch ein Weg zu primären Aminen eröffnet.

4.2 Synthese symmetrischer tertiärer Amine durch Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Harnstoff

Die Synthese der Ausgangsverbindung *N*-Methylallylmorpholin^[106] (**102**) erfolgt analog einer Vorschrift von **Ibragimov**^[107] durch baseninduzierte nucleophile Substitution von Morpholin (**13c**) mit β -Methylallylchlorid (**88**) und Benzyltriethylammoniumchlorid (**103**) als Phasentransferkatalysator (Abb. 88). Die Methylallylether **108** und **109** wurden von P. Köhling zur Verfügung gestellt.

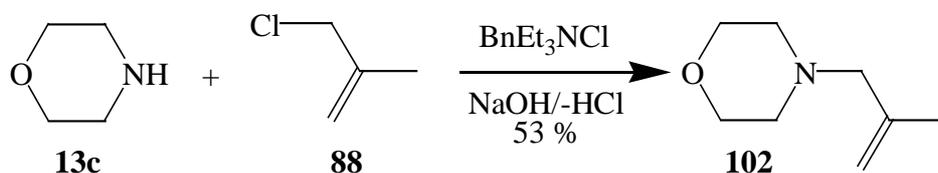
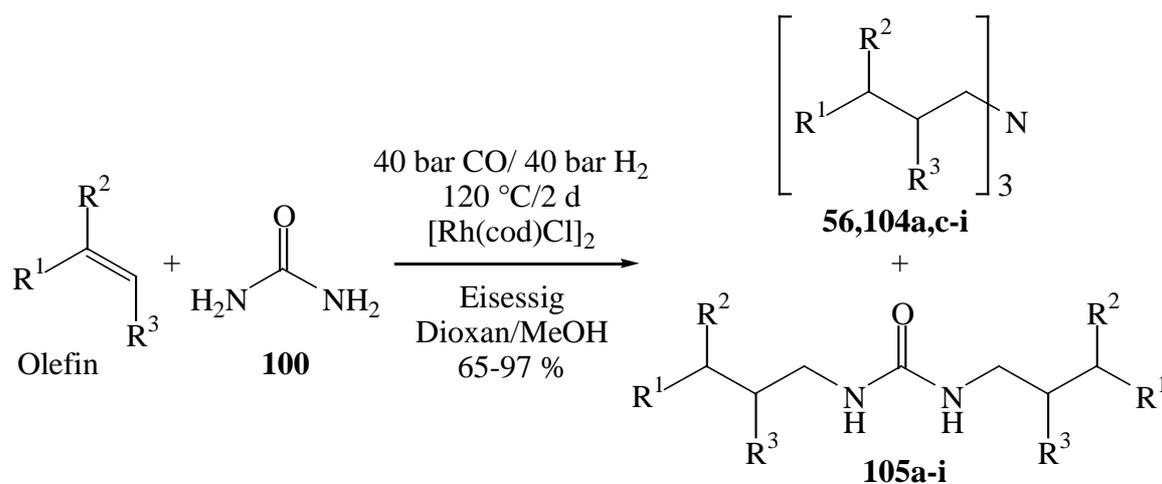


Abb. 88: Synthese von *N*-Methylallyl-morpholin (**102**)

Die Ergebnisse der Hydroaminomethylierung von verschiedenen Olefinen mit Harnstoff sind in Tab. 38 zusammengestellt. Diese Umsetzungen führen in ungewöhnlich hoher Selektivität zu den tertiären Aminen **56** und **104**. Es wird bei den gewählten Bedingungen nur in einem

einzigem Fall der *N,N'*-Bisalkylharnstoff **105** und in keinem Fall der Alkohol als Reduktionsprodukt des Aldehyds beobachtet (Tab. 38). Durch die Hydroaminomethylierung der hier verwendeten Olefine mit Harnstoff (**100**) können die gewünschten tertiären Amine **56** bzw. **104a,c-i** mit Ausnahme des Produktes aus *N*-Methylallylmorpholin (**102**) in guten bis nahezu quantitativen Ausbeuten von 58-97 % isoliert werden. Lediglich im Falle des Methylallyl-(TBDPS)-ethers (**109**) wird der entsprechende *N,N'*-Bisalkylharnstoff **105i** in einer Ausbeute von 29 % neben 65 % der tertiären Amins **104i** isoliert.

Tab. 38: Ergebnisse der Hydromaminomethylierung von verschiedenen Olefinen mit Harnstoff (**100**)



Versuch	Olefin	Produkt	Ausbeute/%	
			104	105
223	Cyclopenten (106)	104a	77	-
224	Cyclohexen (10)	56	74 ^[226,265]	-
225	Cycloocten (107)	104c	67	-
226	α -Methylstyrol (7)	104d	85	-
227	<i>N</i> -Methylallylphthalimid (12)	104e	78	-
228	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)	104f	97	-
229	<i>N</i> -Methylallylmorpholin (102)	104g	-	-
230	Methylallylbenzylether (108)	104h	94	-
231	Methylallyl-(TBDPS)-ether (109)	104i/105i	65	29

Die in hoher Selektivität gebildeten tertiären Amine **56** bzw. **104** können als sterisch anspruchsvolle Basen verwendet oder durch Quarternisierung in Phasentransferkatalysatoren umgewandelt werden. Die tertiären Amine, die aus Olefinen synthetisiert wurden, welche eine

weitere funktionelle Gruppe tragen, können als Kerne für Dendrimere oder dendritische Polymere Anwendung finden.

Wird **104e** entschützt, so gelangt man zum Tetramin **110**, welches **Koç**^[70] durch Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) in das entsprechende Dendrimer **111** in einer Ausbeute von 55 % für die gesamte Synthesesequenz umgesetzt hat (s Abb. 89).

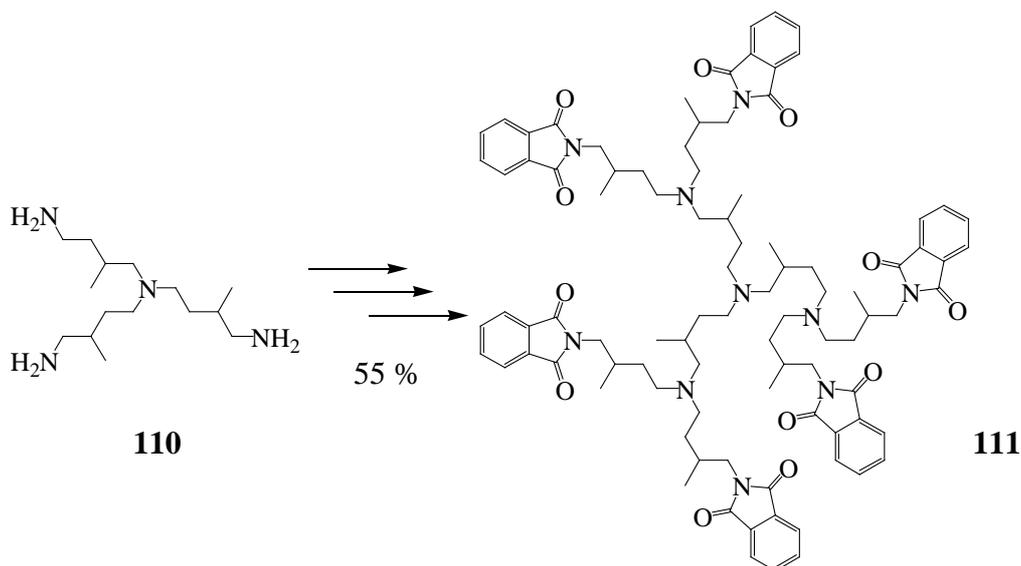


Abb. 89: Synthese des Butylaminodendrimers 112 in zweiter Generation (Koç^[70])

Frühere Untersuchungen zur Synthese des Tetramins **110** führten über das entsprechende Benzylamin **87c**, welches durch reduktive Debenzylierung mit $\text{H}_2/\text{Pd}[\text{C}]$ in das Triamin **112** umgewandelt wird. Durch weitere Hydroaminomethylierung von **112** mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) erhält man das Tetramin **104e**. Mit Harnstoff (**86**) als Ammoniakquelle konnte diese dreistufige Synthese in einem Schritt durchgeführt werden (Abb. 90).

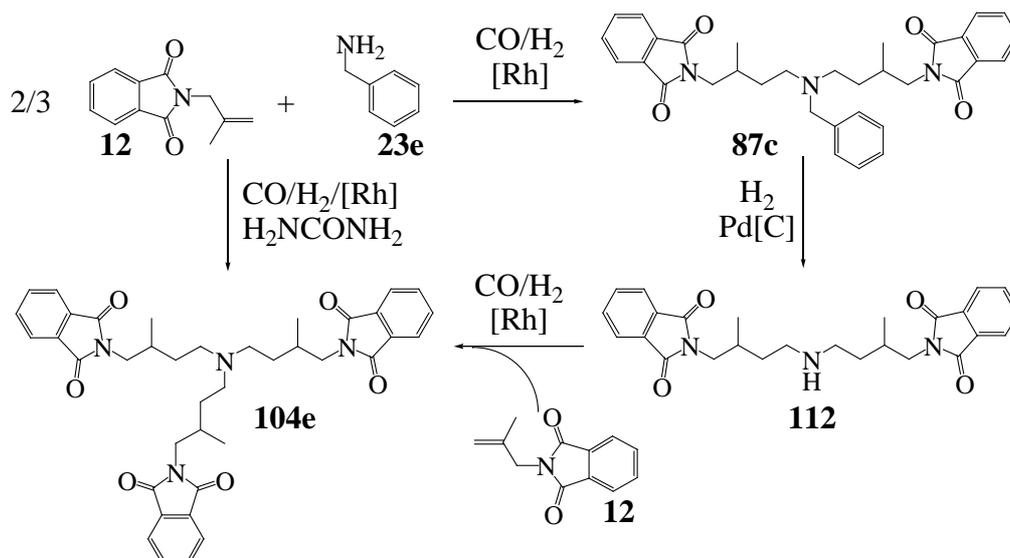


Abb. 90: Synthese des Triamins **104e** aus *N*-Methylallylphthalimid (**12**) mit Harnstoff (**100**) und mehrstufig mit Benzylamin (**23e**)

Würde das Oxazolidinon **104f** zu dem entsprechenden Aminoalkohol hydrolysiert, so könnte dieser in einer weiteren Hydroaminomethylierung zu einem Dendrimer mit interessanten Kern-Schale-Eigenschaften umgesetzt werden (vgl. Kap. 3.2). Die beiden Ether **105j** und **105k** könnten nach einer Etherspaltung ebenfalls variabel zur Synthese von Dendrimeren eingesetzt werden.

4.3 Mechanistische Überlegungen

Die Hydroaminomethylierung von Monoolefinen mit Harnstoff (**100**) führt unter den gewählten Bedingungen in hoher Selektivität zu symmetrischen tertiären Aminen **D** (Abb. 91). Diese tertiären Amine **D** werden durch Hydroaminomethylierung der Olefine mit Ammoniak (**2**) gebildet. Mit Ammoniak (**2**) im Überschuss ist allerdings üblicherweise das sekundäre Amin **C** das Hauptprodukt. Damit das tertiäre Amin **D** gebildet werden kann, müssen gleichzeitig das sekundäre Amin **C** und der Aldehyd **A** in der Lösung vorliegen. Das bedeutet aber auch, dass eine geringe Menge Ammoniak (**2**) verwendet werden muss, damit aus dem überschüssigen Aldehyd **A** nicht auch das sekundäre Amin **C** gebildet wird. Wenn aber die Ammoniakkonzentration in der Lösung gering ist, so wird bei der reduktiven Aminierung der Aldehyd **A** zum Alkohol hydriert und reagiert nicht zum Amin. Dieser Alkohol wird bei den hier gewählten Bedingungen in keinem Fall beobachtet. Als einziges Nebenprodukt kann der bisalkylierte Harnstoff **E** isoliert werden. **E** entsteht aus dem

Kondensationsprodukt **B** des Harnstoffs (**100**) mit dem Aldehyd **A** durch Reduktion der C-N-Doppelbindung. Wird **B** nicht hydriert, so dient es als Aldehydquelle für die Bildung des tertiären Amins.

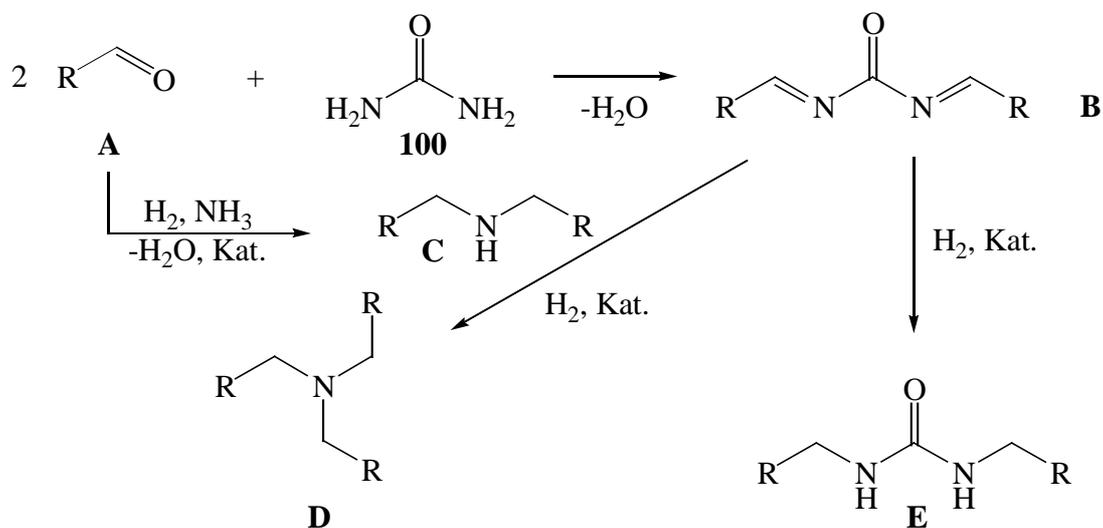


Abb. 91: Bildung des tertiären Amins **D** bzw. des *N,N'*-Bisalkylharnstoffs **E** aus einem Aldehyd **A** und Harnstoff (**100**)

Harnstoff (**100**) dient hier also nicht nur als Ammoniakquelle sondern auch als Maskierungsreagenz für den Aldehyd **A**. Aus dem Kondensationsprodukt **B** kann dann durch saure Hydrolyse der Aldehyd **A** freigesetzt werden. Dieser kondensiert dann mit dem sekundären Amin **C** zum Enimin, welches dann zum tertiären Amin **D** hydriert wird.

Das Kondensationsprodukt **B** zwischen Aldehyd **A** und Harnstoff (**100**) konnte in der Mischung eines hier nicht beschriebenen Versuchs massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Die Bildung des bisalkylierten Harnstoffs (**100**) gelingt allerdings direkt ausgehend vom Aldehyd **A** nicht.

Bei der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Harnstoff (**100**) bei sonst identischen Bedingungen zur Hydroaminomethylierung wird überhaupt keine Umsetzung beobachtet (Versuch 232).

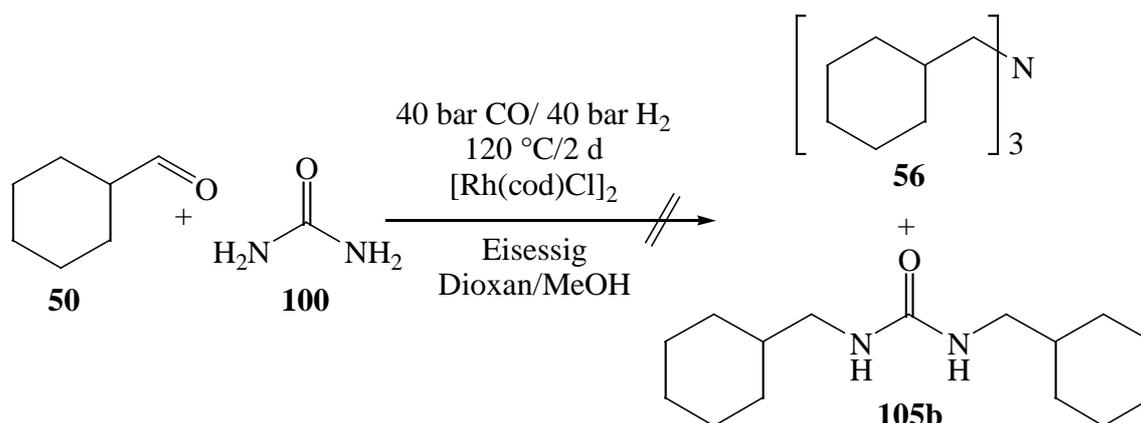


Abb. 92: Versuch zur Synthese von Triscyclohexylmethylamin (56) und 1,3-Biscyclohexylmethylharnstoff (106b) durch reduktive Aminierung

Wird hingegen eine 1:1-Mischung von Wasser und Dioxan als Lösungsmittel zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Harnstoff (**100**) eingesetzt, so kann der bisalkylierte Harnstoff als Hauptprodukt gewonnen werden.

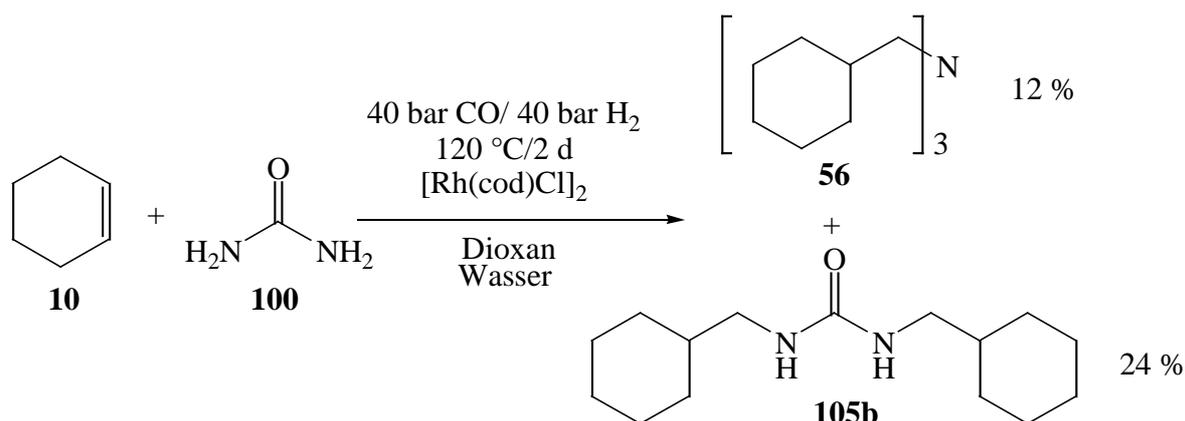


Abb. 93: Bisalkylierung von Harnstoff (100) durch Hydroaminomethylierung mit Cyclohexen (10) in Dioxan und Wasser

Die Reaktionsbedingungen wurden nicht weiter optimiert. Wenn man sich aber die Bildung der Produkte vor Augen führt, so sollte ein höherer Wasserstoffpartialdruck die Bildung des bisalkylierten Harnstoffs **105b** fördern. Falls die Löslichkeit der Produkte in Wasser für die Bildung des Produktes **105b** verantwortlich ist, so könnte ein aprotisches sehr polares Lösungsmittel die Selektivität der Umsetzung zu **105** verbessern, da dann der Harnstoff (**100**) nicht mehr hydrolysiert würde. Damit wäre das erste Verfahren erschlossen, um Harnstoff (**100**) durch direkte reduktive Aminierung/Hydroaminomethylierung zu alkylieren.

Die teilweise Alkoholyse der *N,N'*-Bisalkylharnstoffe und anschließende Eliminierung ermöglicht die phosgenfreie Synthese von Isocyanaten. Durch die Hydrolyse der *N,N'*-Bisalkylharnstoffe wäre so auch ein Zugang zu primären Aminen gegeben.

III. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit stand die Anwendung der Hydroaminomethylierung und der reduktiven Aminierung zur Synthese primärer Amine im Vordergrund. Dafür war die Entwicklung einer Anlage zur Befüllung von Druckbehältern mit Gasen (Ammoniak (**2b**)) erforderlich. Daneben sollten verschiedene Ammoniakquellen für die Hydroaminomethylierung erprobt und neue Tandem-Reaktionen zum Einsatz gebracht werden.

Mit *tert*-Butanol (**16a**) konnte erstmals ein Alkohol als Vorläufer für ein Olefin zur Hydroaminomethylierung eingesetzt werden. Bei dieser Methode wird das gasförmige Isobuten (**17a**) aus *tert*-Butanol (**16a**) in einem gesonderten Gefäß im Druckbehälter durch säurekatalysierte Eliminierung der Hydroxylgruppe gebildet und durch Diffusion in die katalysatortragende Phase überführt.

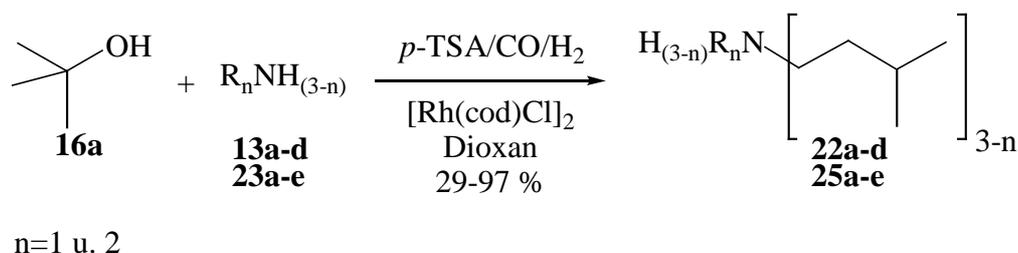


Abb. 94: Synthese tertiärer Amine durch Hydroaminomethylierung von *tert*-Butanol (**16a**) mit primären und sekundären Aminen

Die Synthese von tertiären Isopentylaminen gelang in z.T. hohen Ausbeuten von bis zu 97 %. Dieselbe Methode konnte auch zur Synthese von tertiären unsymmetrischen Isopentylaminen angewandt werden.

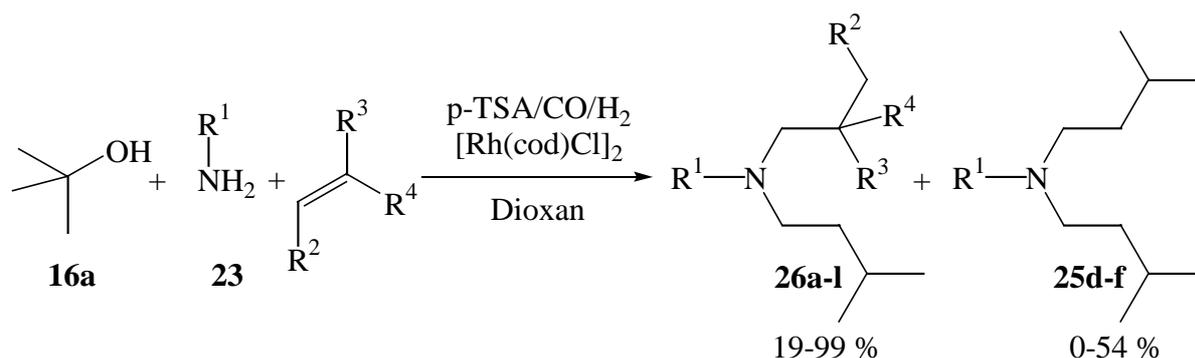


Abb. 95: Synthese tertiärer unsymmetrischen Amine durch Hydroaminomethylierung von *tert*-Butanol (**16a**) mit einem primären Amin und einem vorgegebenen Olefin

Dazu wurde ein vorgegebenes Olefin mit einem primären Amin bei Hydroaminomethylierungsbedingungen umgesetzt. Das resultierende sekundäre Amin reagiert dann mit Isobuten (**17a**) durch Hydroaminomethylierung zum tertiären Amin **26**.

In einer Eintopfvariante wurde die Eliminierung für schwerflüchtige Alkohole als Vorstufe für Olefine durch Kaliumhydrogensulfat katalysiert. Diese Methode wurde für 1-Phenylethanol (**16c**) erprobt.

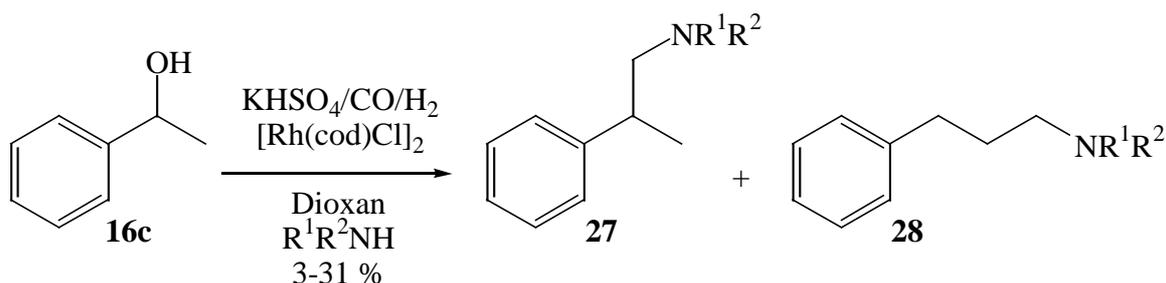


Abb. 96: Hydroaminomethylierung mit 1-Phenylethanol (**16c**) als Vorläufer für Styrol (**1**)

Die Amine können in sehr geringen Ausbeuten aber für die beiden sekundären Amine Piperidin (**13e**) und Hexamethylenimin (**13d**) in einer ungewöhnlichen Selektivität zum linearen Produkt **28** isoliert werden. Üblicherweise wird für die Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**), welches bei dieser Methode durch Eliminierung aus 1-Phenylethanol (**16c**) gebildet wird, mit Aminen ein *n:iso*-Verhältnis von 1:10 beobachtet. Daher wurde die Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (**13c**) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat untersucht. Morpholin (**13c**) diente im Rahmen verschiedener literaturbeschriebener Untersuchungen als Modellamin zur Optimierung der *n:iso*-Selektivität der Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**).

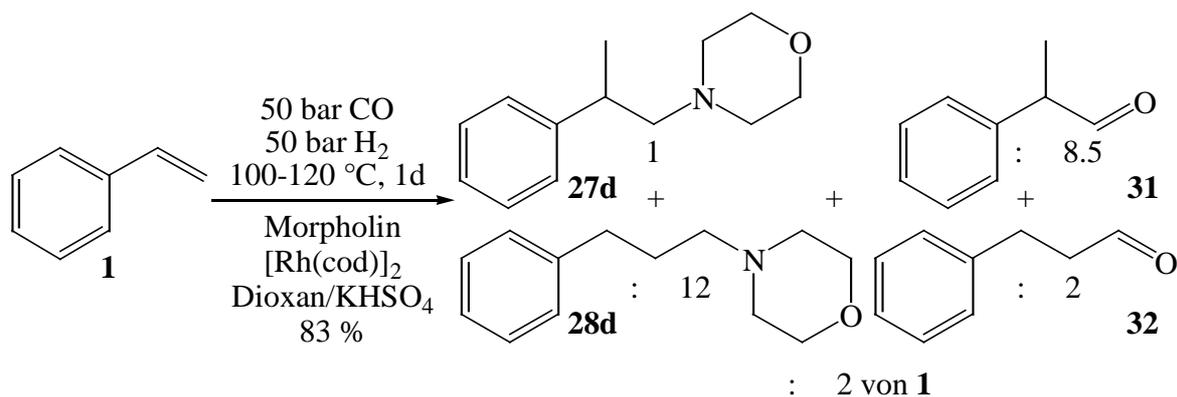


Abb. 97: *n*-Selektive rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Styrol (**1**) mit Morpholin (13c) und Kaliumhydrogensulfat

Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte durch den Zusatz von Kaliumhydrogensulfat eine höhere Selektivität zum linearen Amin **28d** erreicht werden, als dies bei vergleichbaren literaturbeschriebenen Untersuchungen mit Liganden der Fall ist. Es ist zu beachten, dass mit Kaliumhydrogensulfat offenbar nur die Bildung des linearenamins **28d** gefördert wird, denn die Hydroformylierungsprodukte **31** und **32** liegen im üblichen Verhältnis vor.

Die Untersuchungen zur Hydroaminomethylierung von Monoolefinen mit Ammoniak (**2**) bauen auf Ergebnisse der Diplomarbeit^[24] zum gleichen Thema auf. Ausgehend davon wurde ein Mechanismus der Reaktion für das Modellolefin Cyclohexen (**10**) entwickelt. Die jeweiligen Produkte aus dem Mechanismus wurden zur Aufnahme der spektroskopischen Daten einzeln synthetisiert. Darunter sind diverse Produkte, die nur durch Kondensation des Aldehyds (**50**) mit Ammoniak (**2**) entstehen, daneben aber auch solche, die einen Reduktionsschritt erfordern.

Das Hauptprodukt der Kondensation des Aldehyds (**50**) mit Ammoniak (**2**) ist das Diiminoaminal **58**. Im Rahmen der Untersuchungen zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) konnte festgestellt werden, dass es auf die Selektivität kaum einen Einfluss hat, ob der Aldehyd **50** oder das Diiminoaminal **58** eingesetzt werden. Mit dem Diiminoaminal **58** geht lediglich der Umsatz zurück, da wahrscheinlich die direkte Reduktion des Diiminoaminals **58** gehindert ist. Ein Reduktionsschritt ist wahrscheinlich erst auf der Stufe des Enimins **60** zum sekundären Imin **57** möglich. Aus diesem kann dann entweder durch Reduktion das sekundäre Amin **11** oder durch Hydrolyse/Ammonolyse das primäre Amin **52** und der Aldehyd **50** bzw. das primäre Imin **59** gebildet werden.

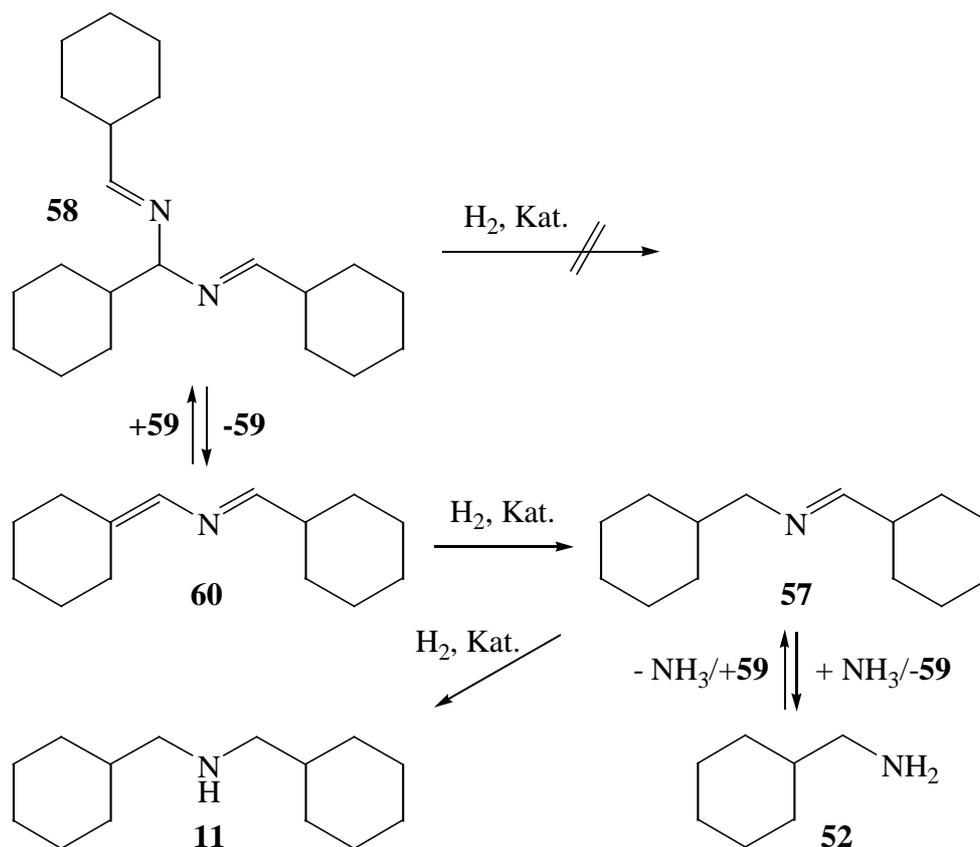


Abb. 98: Bildung des primären Amins **52** und des sekundären Amins **11** aus dem Diiminoaminal **58**

Um die Hydrolyse/Ammonolyse der intermediären Kondensationsprodukte zu erleichtern, wurden Ammoniumsalze starker Säuren zusammen mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) eingesetzt. Es konnte aber nur Produkte isoliert werden, die zwar aus einer Hydroformylierung des Cyclohexens (**10**) hervorgehen, aber keinen Hydrierschritt erfordern.

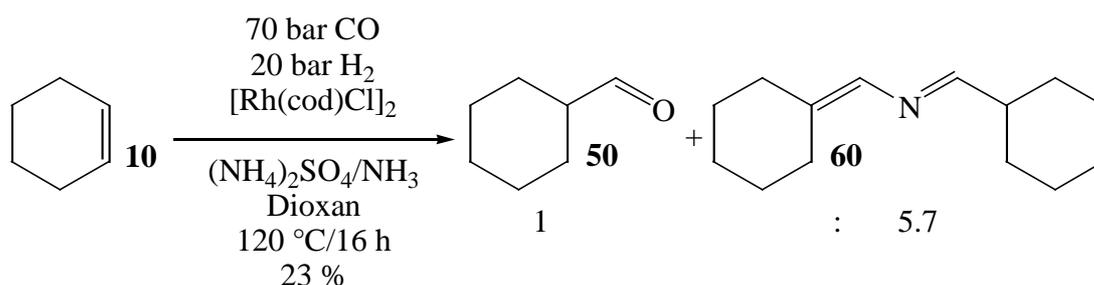


Abb. 99: Versuch zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniak (**2**) und Ammoniumsulfat (**2f**)

Mit Ammoniumacetat (**2c**) konnte hingegen bei vergleichbaren Bedingungen kein Umsatz erzielt werden.

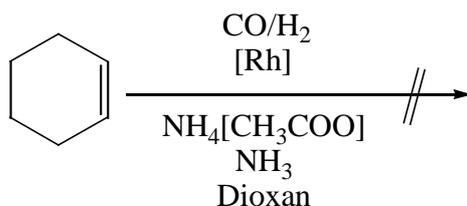


Abb. 100: Versuche zur rhodiumkatalysierten Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und zusätzlichem gasförmigen Ammoniak (**2b**)

Bei Untersuchungen zur homogenkatalysierten reduktiven Aminierung erwies sich Rhodium als Katalysator bei den angewendeten Bedingungen ohne Salzzusatz als inaktiv, während, mit Iridium schon ohne Salze Amine isoliert werden konnten. Durch Zusatz von verschiedenen Ammoniumsalzen konnte die Selektivität zum primären Amin **52** z.T. deutlich verbessert werden, wenn Iridium als Katalysator verwendet wurde. Mit Ammoniumacetat (**2c**) und zusätzlichem gasförmigen Ammoniak (**2b**) wurde mit 62 % die beste Selektivität zum primären Amin **52** bei einer vergleichsweise hohen Gesamtausbeute von 80 % beobachtet.

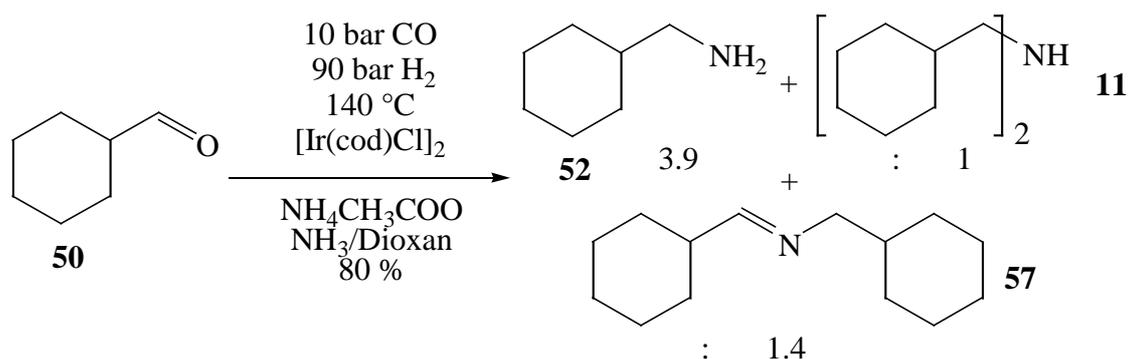


Abb. 101: Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und zusätzlichem gasförmigem Ammoniak (**2b**)

Bei sonst identischen Bedingungen wurden auch das Diiminoaminal **58** und das sekundäre Imin **57** zur reduktiven Aminierung eingesetzt. Damit konnte belegt werden, dass das Diiminoaminal **58** als Aldehydquelle fungiert und damit sehr wahrscheinlich eine Zwischenstufe bei der reduktiven Aminierung ist. Die Bildung des primären Amins **52** aus dem sekundären Imin **57** beweist, dass während der Umsetzung eine Hydrolyse des sekundären Imins **57** zum primären Amin **52** und zum Aldehyd **50**/intermediären primären Imin **59** erfolgt.

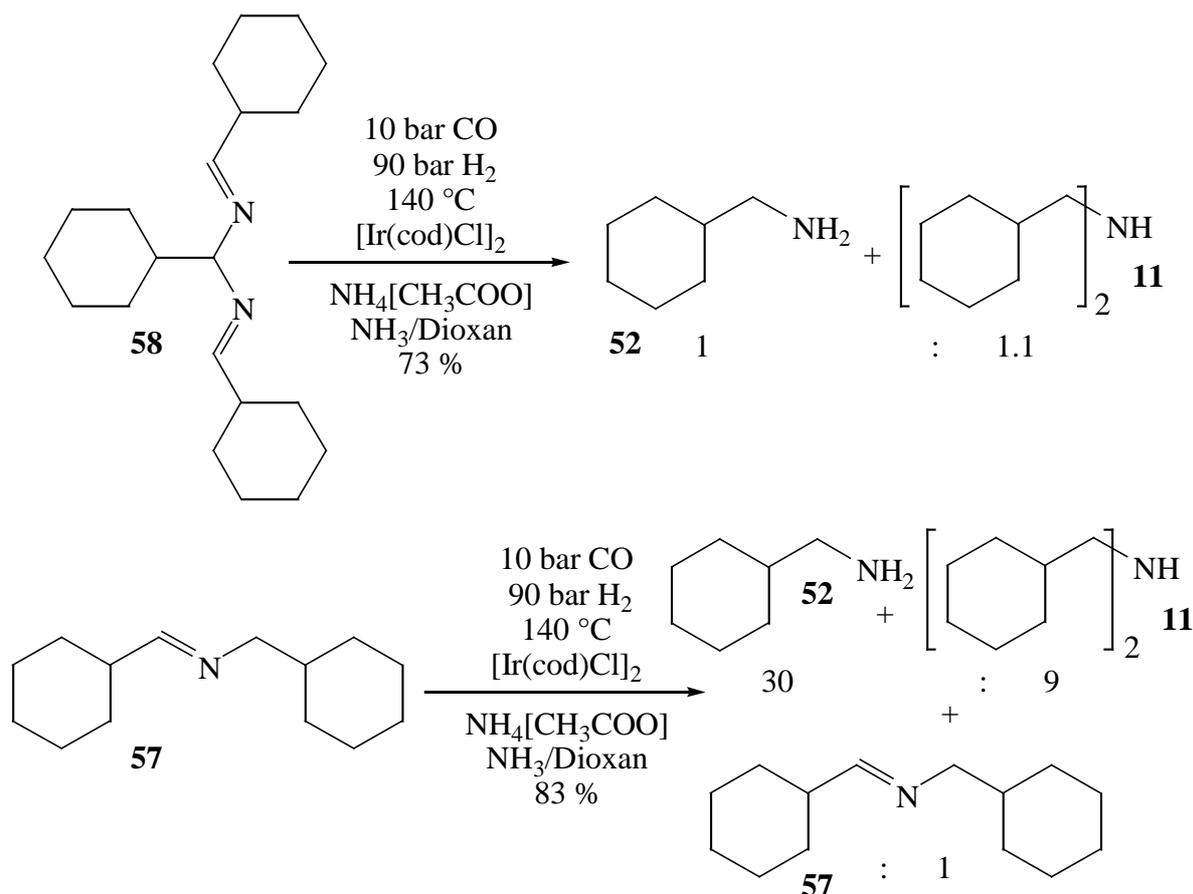


Abb. 102: Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung des Diiminoaminals **58** und des sekundären Imins **57** mit Ammoniumacetat (**2c**) und zusätzlichem gasförmigem Ammoniak (**2b**)

Die Anwendung analoger Bedingungen zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit einer Katalysatorkombination von [Rh(cod)Cl]₂ und [Ir(cod)Cl]₂ führt mit einem Anteil von bis zu 38 % zum primären Amin **52**.

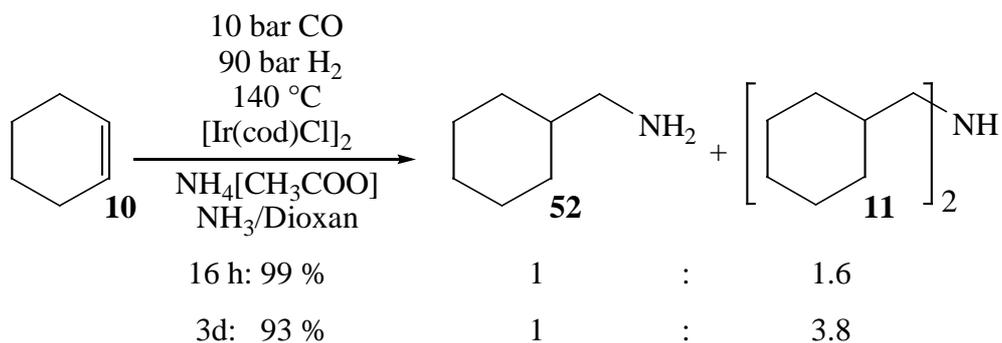


Abb. 103: Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und zusätzlichem gasförmigem Ammoniak (**2b**) mit einer Katalysatorkombination von Rhodium und Iridium

Weitere Untersuchungen zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniak (**2**) sollten Erkenntnisse liefern, wie die Selektivität der Umsetzung gesteuert werden kann. Diese Umsetzungen wurden an einer Hydrierapparatur bei einem Wasserstoffdruck von höchstens 1 bar durchgeführt. Mit Raney-Nickel und Raney-Cobalt als Hydrierkatalysatoren konnten unter optimierten Bedingungen [10 Äquivalente Ammoniumacetat (**2c**) in Methanol mit 10 % Wasser] ungewöhnlich hohe Anteile am primären Amin **52** von 61 % für Nickel und 95 % für Cobalt erzielt werden.

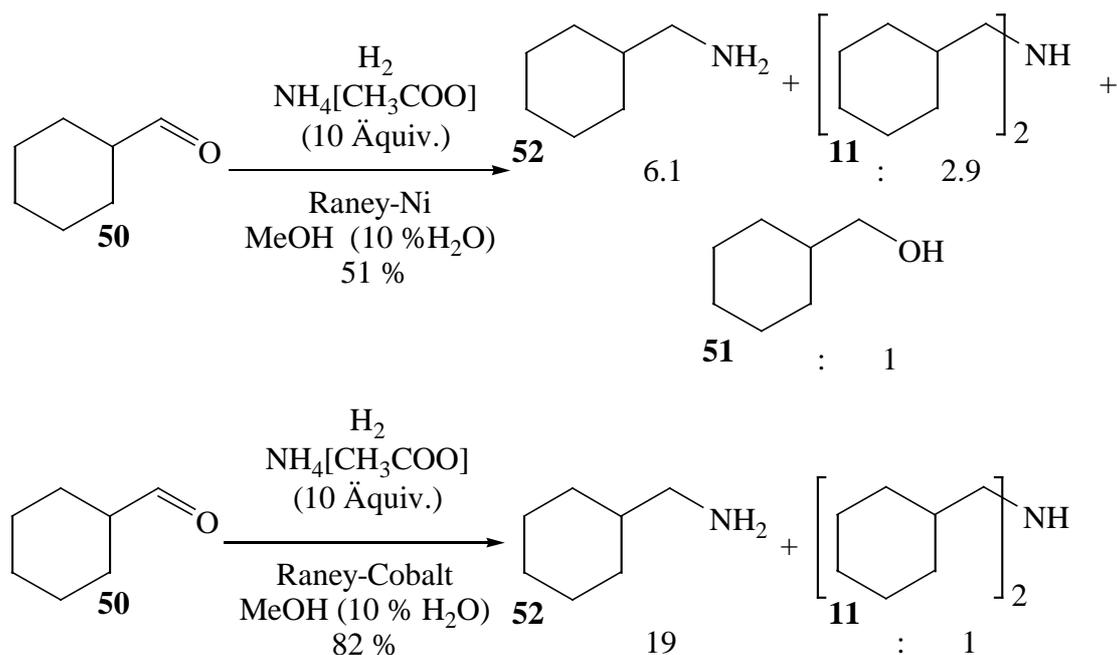


Abb. 104: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) in Methanol (10 % H_2O)**

Wird das Diiminoaminal **58** unter analogen Bedingungen zur reduktiven Aminierung mit Raney-Cobalt und Ammoniumacetat (**2c**) eingesetzt, so beobachtet man mit 96 % eine ebenso hohe Selektivität zum primären Amin **52** allerdings bei einer wesentlich geringeren Ausbeute von 36 %.

In Dioxan und wasserfreiem Methanol können die Ergebnisse der reduktiven Aminierung in Methanol nicht reproduziert werden. Dies belegt, dass für den Erfolg der reduktiven Aminierung mit Cobalt eine Lösungsmittelkombination von Methanol und Wasser besonders günstig ist.

Die Blaufärbung der Lösung während der reduktiven Aminierung mit Raney-Cobalt legte nahe, dass die Reaktion möglicherweise homogen katalysiert verläuft. Bei Versuchen zur

reduktiven Aminierung mit verschiedenen homogen gelösten Cobaltverbindungen konnten aber keine Reduktionsprodukte festgestellt werden.

Eisen, Nickel und Cobalt konnten aus deren Salzlösungen in Methanol und einem Ammoniumacetatpuffer mit Zink gefällt und dann als Katalysator eingesetzt werden. Mit Cobalt konnten abermals die besten Ergebnisse erzielt werden. Das so erhaltene Cobalt wurde aber sehr schnell in der sauren Ammoniumacetatlösung gelöst. Daher wurde der Katalysator auf Aluminiumoxid und Kieselgel fixiert. Beide Trägermaterialien erhöhen die Haltbarkeit des Cobalts gegen Auflösung, und gleichzeitig wird die Bildung des Alkohols **51** unterdrückt, der ohne Trägermaterial in vergleichsweise großen Anteilen gebildet wurde.

In Methanol mit 10 % Ammoniakwasser konnte so auch die Bildung des sekundären Amins **11** fast vollständig unterdrückt werden, sodass das primäre Amin **52** in hoher Selektivität erhalten wurde

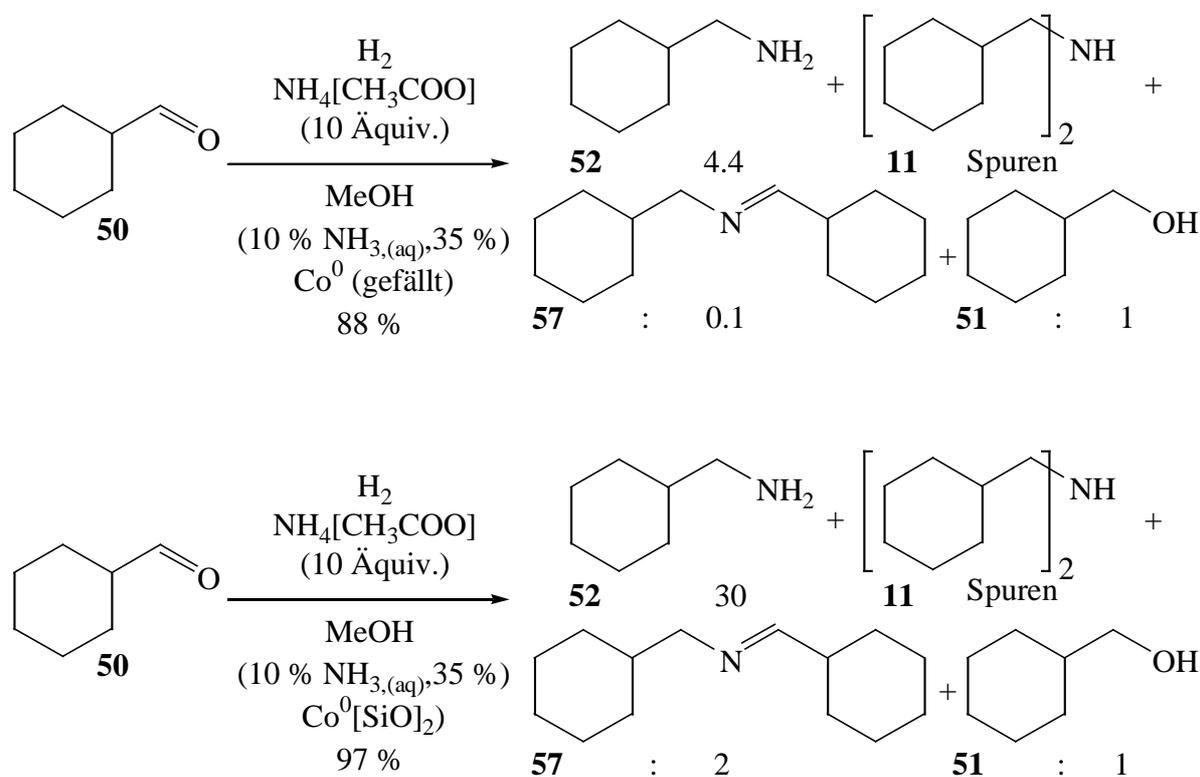


Abb. 105: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit gefälltem Cobalt und Cobalt auf Kieselgel

Mit dem reinen gefällten Cobaltkatalysator wurde der Konzentrations-Zeit-Verlauf für die reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**52**) mit Ammoniumacetat (**2c**)

untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass im Beobachtungszeitraum kein sekundäres Amin **11** gebildet wird.

Beim Vergleich von verschiedenen heterogenen Palladiumkatalysatoren bei der reduktiven Aminierung konnte gezeigt werden, dass die Selektivität zum primären Amin **52** abhängig von der Aktivität des Katalysators ist. Teilvergiftete Katalysatoren ergaben die besten Ergebnisse. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich auch, dass der Zusatz sowohl von Essigsäure, als auch von Ammoniakwasser die Bildung des primärenamins **52** fördern.

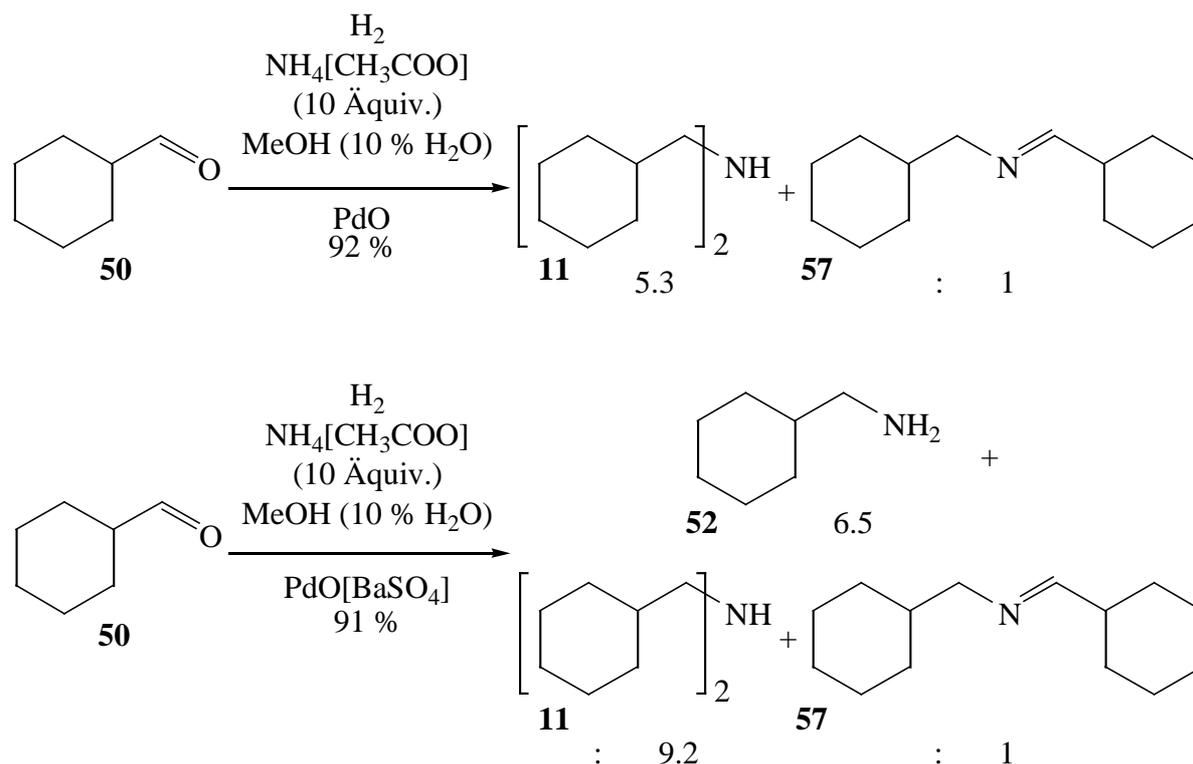


Abb. 106: Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) und Ammoniumacetat (**2c**) mit PdO und $\text{PdO}[\text{BaSO}_4]$

Bei der Hydroaminomethylierung wurde die Aktivität des Rhodiumkatalysators mit Calciumcarbonat herabgesetzt. Bei optimierten Bedingungen konnte bei geringem Umsatz selektiv das sekundäre Imin **57** durch Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) synthetisiert werden.

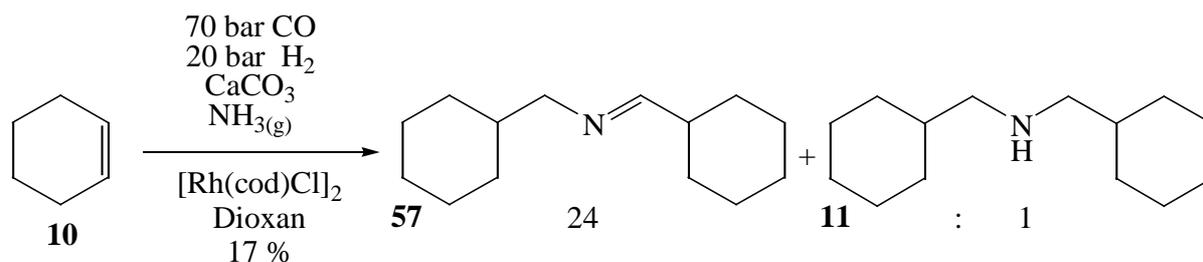


Abb. 107: Synthese des sekundären Imins 57 durch Hydroaminomethylierung

Mit Methanol und Wasser als Lösungsmittel konnte für die rhodiumkatalysierte Hydroformylierung von Cyclohexen (**10**) kein Umsatz zum Aldehyd **50** festgestellt werden. Erst mit einem Cosolvens gelingt die Hydroaminomethylierung. Bei Untersuchungen zum Einfluss des Wasserstoffpartialdruckes auf die Selektivität der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (**10**) mit Ammoniumacetat (**2c**) in einer 9:1 Mischung von Methanol (10% H₂O) und Dioxan konnte die Hydrierung des sekundären Imins **57** bei geringem Umsatz weitgehend unterdrückt werden. Wird die Umsetzung bei vergleichbaren Bedingungen bei erhöhter Temperatur durchgeführt, so wird bei vollständigem Umsatz allerdings die Bildung des sekundären Amins **11** gefördert.

Durch die vorliegenden Untersuchungen konnten die Grundlagen für das Verständnis der Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (**2**) gelegt werden. Falls es gelingt, die Hydrierung der Imindoppelbindung des sekundären Imins **57** zu unterdrücken und die Aktivität des Katalysators zu erhalten, so wird durch die Rückspaltung des sekundären Imins **57** das primäre Amin **52** gebildet. Weitere umfangreiche Untersuchungen der ligandenkontrollierten Hydroaminomethylierung mit Ammoniumacetat (**2c**) oder zu effektiveren Katalysatoren sollten letztlich die selektive Synthese primärer Amine ermöglichen.

Im Rahmen der Diplomarbeit^[24] wurde an zwei Beispielen gezeigt, dass die Hydroaminomethylierung mit *N*-Methylallylphthalimid (**12**) zur Synthese von primären Aminen analog der Gabriel-Synthese^[67] eingesetzt werden kann. Durch Hydrazinolyse der resultierenden Phthalimide können primäre Polyamine hergestellt werden. *N*-Methylallylphthalimid (**12**) wurde von Koç^[70] im Rahmen einer Dissertation zur Synthese von Dendrimeren durch Hydroaminomethylierung verwendet. Eigene Untersuchungen zeigten, dass die Methode einen breiten Zugang zu höheren Polyaminen bietet. So konnten

die potentiell pharmakologisch aktiven Dimethylhomospermidine **87** und Methylputrescine **86** in z.T. hoher Ausbeute hergestellt werden.

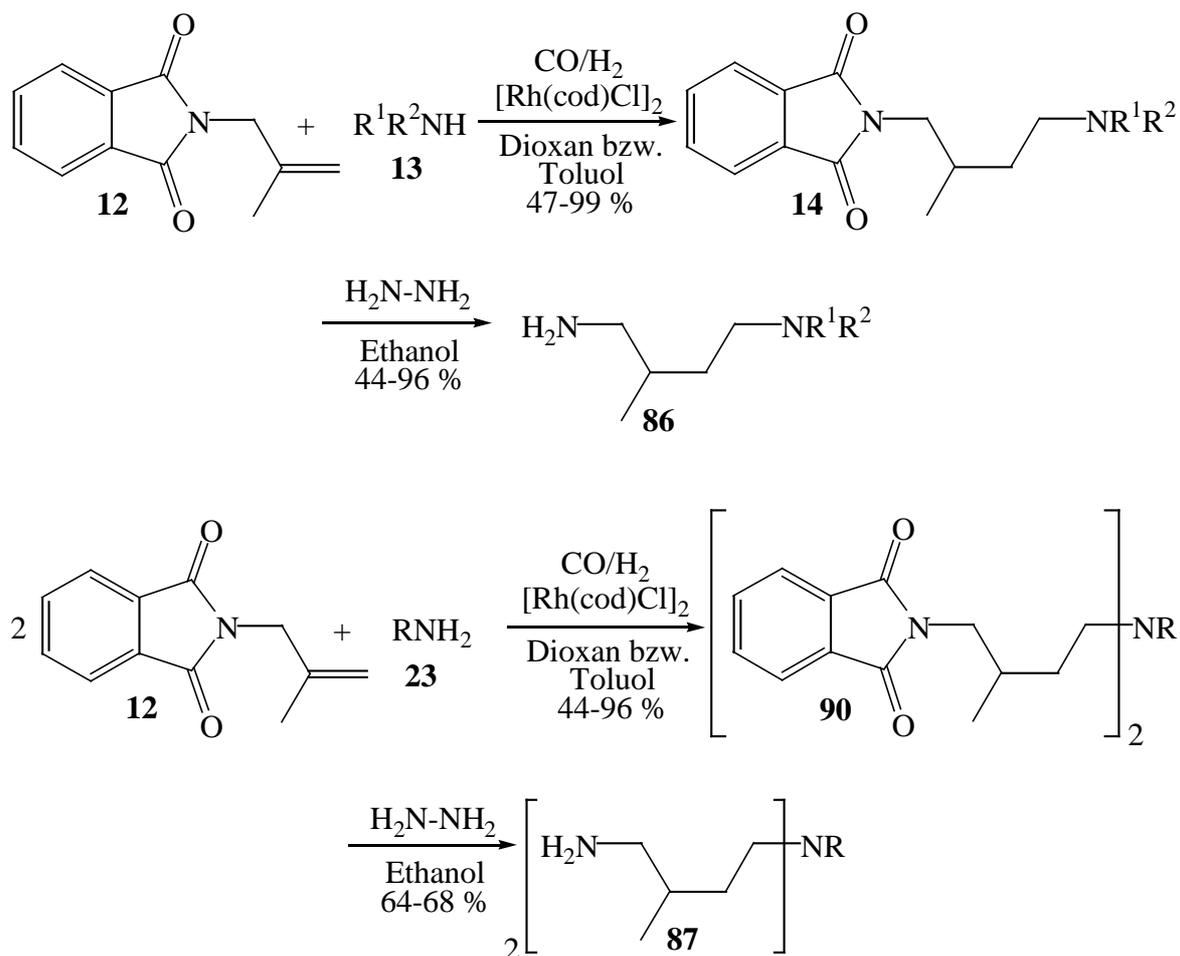


Abb. 108: Synthese von Methylputrescinen und Dimethylhomospermidinen durch Hydroaminomethylierung

Verbindungen dieser Art können auch Anwendung als Kern für Polyamindendrimere finden. Wird dieses Schutzgruppenkonzept auf *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) angewandt, so können entsprechende Aminoalkohole synthetisiert werden. Auch diese Polyamine sollten Aufgrund ihrer Struktur eine potentielle pharmakologische Wirksamkeit besitzen.

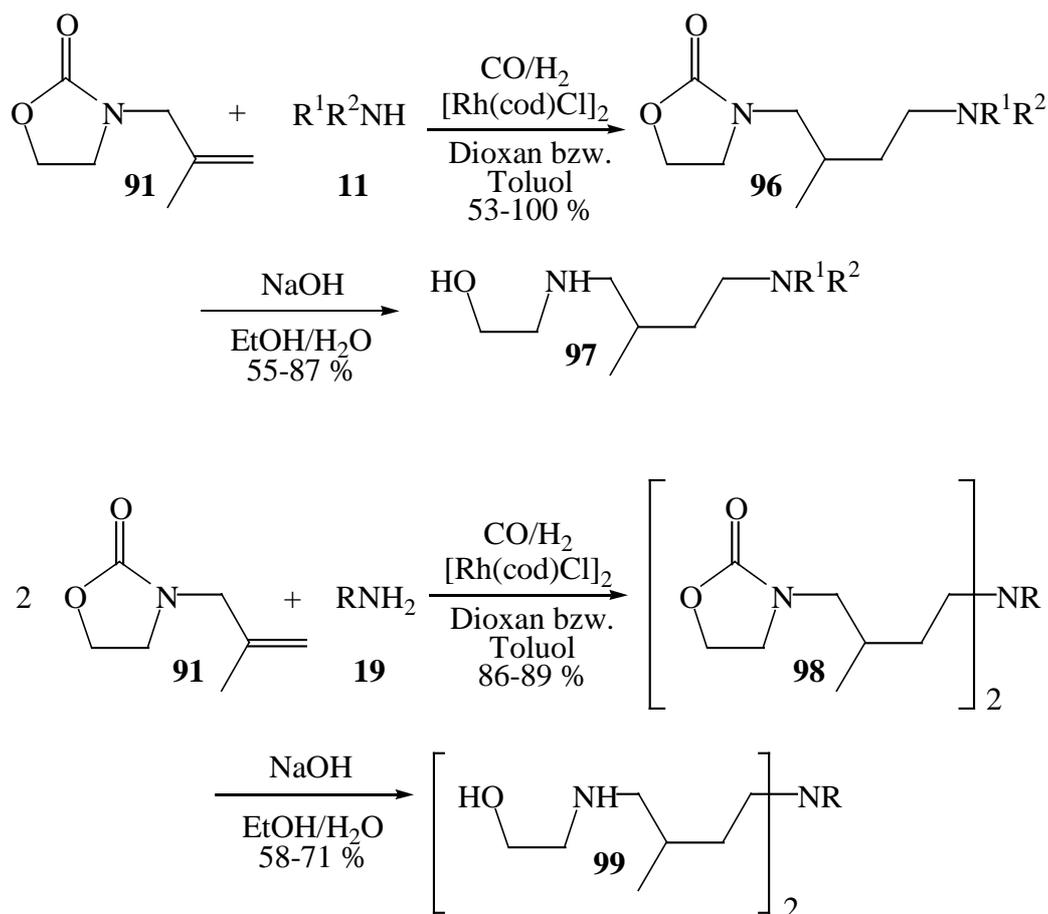


Abb. 109: Verwendung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (91) zur Synthese von Polyaminoalkoholen

Durch die Anwendung dieser Methode auf die Synthese von Dendrimern könnten dendritische Polyamine mit interessanten Kern-Schale-Eigenschaften, hervorgerufen durch die freie Hydroxylgruppe, synthetisiert werden.

Die Synthese von Polyaminen zur Dendrimersynthese und zur Synthese von Azamakroheterocyclen ist weiterhin Gegenstand intensiver Untersuchungen im Arbeitskreis.

Bei Untersuchungen zum Einsatz von Ammoniakersatzstoffen konnte Harnstoff (**100**) erstmals als Ammoniakquelle bzw. Aminkomponente eingesetzt werden. Abhängig vom Lösungsmittel erhält man entweder selektiv die tertiären Amine **104** oder bisalkylierten Harnstoff **105**. Wird eine Mischung von Dioxan und Methanol im Verhältnis 9:1 mit einem Prozent Eisessig versetzt, so erhält man bei fast allen Beispielen das gewünschte tertiäre Amin. Diese Methode konnte von **Koç** für die Synthese von Dendrimerkernen eingesetzt werden.

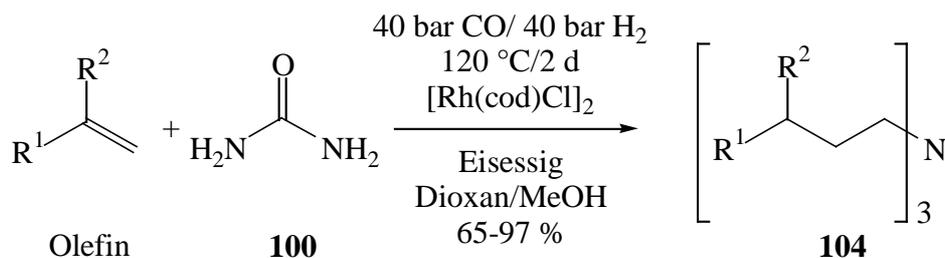


Abb. 110: Hydroaminomethylierung von Olefinen mit Harnstoff (100) zur Synthese tertiärer Amine

Wird hingegen Dioxan mit Wasser als Lösungsmittel verwendet, so wird durch direkte Alkylierung von Harnstoff (100) der *N,N'*-Bisalkylharnstoff 105 als Hauptprodukt erhalten.

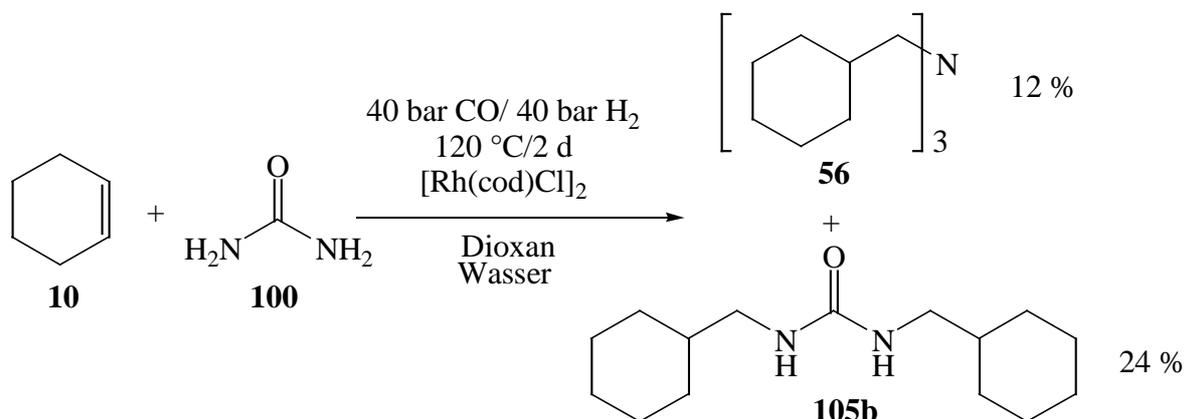


Abb. 111: Synthese des *N,N'*-Bis-cyclohexyl-methyl-harnstoffs 105b durch Hydroaminomethylierung

Durch diese Methode konnte erstmals Harnstoff (100) durch reduktive Aminierung/Hydroaminomethylierung alkyliert werden. Weder die reduktive Aminierung, noch die Hydroaminomethylierung mit Harnstoff (100) als Aminkomponente oder als Ammoniakquelle wurden bisher beschrieben. Weiter Optimierungen sollten einen selektiven Zugang zu diesen *N,N'*-Bisalkylharnstoffen 105 ermöglichen. Die Reaktionsfolge könnte zur Synthese von Vorstufen von Isocyanaten eingesetzt werden, die bei großtechnischen Synthesen z.B. bei der Polymersynthese eingesetzt werden können. Durch die vollständige Hydrolyse der Verbindungen vom Typ 105 ist auch ein Zugang zu primären Aminen gegeben.

Die vorliegenden Untersuchungen konnten eine Reihe von Möglichkeiten zur Synthese primärer Amine durch Hydroaminomethylierung und reduktive Aminierung aufzeigen. Für die Hydroaminomethylierung mit Ammoniak (2) konnten Wege gezeigt werden, wie durch eine weitere Optimierung der Bedingungen die Synthese der primären Amine selektiver

gestaltet werden kann. Mit der heterogen katalysierten reduktiven Aminierung mit metallischem Cobalt konnten für das Modellsubstrat Cyclohexancarbaldehyd (**50**) hohe Ausbeuten am primären Cyclohexylmethylamin (**52**) erzielt werden. Durch die Hydroaminomethylierung von geschützten Aminoolefine wurden eine Reihe von primären Polyaminen und Polyaminoalkoholen hergestellt, welche ein breites Anwendungsspektrum im pharmakologischen Bereich und zur Synthese von Dendrimeren besitzen. Mit Harnstoff (**100**) als Ammoniakquelle konnte ein effektives Verfahren zur Synthese von symmetrischen tertiären Aminen erschlossen werden. Die direkte Alkylierung von Harnstoff (**100**) durch Hydroaminomethylierung ermöglicht aber letztlich auch einen phosgenfreien Zugang zu *N,N'*-Bisalkylharnstoffen, die durch weitere Umwandlung in Isocyanate, aber auch durch Hydrolyse in primäre Amine umgesetzt werden können.

IV. Experimenteller Teil

1 Erläuterungen

1.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die in dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen werden in handelsüblichen Glas-Normschliff-Apparaturen durchgeführt. Werden luft- oder hydrolyseempfindliche Substanzen verwendet, so werden diese Umsetzungen in einer ausgeheizten und mit Argon 4.6 gespülten Apparatur durchgeführt.

Die verwendeten **Lösungsmittel** werden nach den üblichen Methoden getrocknet und aufbewahrt. Falls erforderlich werden die eingesetzten Ausgangssubstanzen durch Destillation, Umkristallisation oder Säulenchromatographie getrocknet bzw. gereinigt. Der **Katalysatorvorläufer** $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ wird nach einer Vorschrift von **Crabtree**^[108] aus $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und cis,cis-1,5-Cyclooctadien synthetisiert.

Die **Druckreaktionen** werden in Druckbehältern der Fa. Berghoff (Typ A, 250 ml, PTFE-Einsatz), der Fa. Parr (Typ Parr 4560, 300 ml, mit Gasdurchmischungsrührer und Heizmanschette der Fa. Horst mit Temperaturregler HT MC1) oder in Edelstahlreaktoren aus der Werkstatt der Universität Dortmund (100 ml, Edelstahl) durchgeführt. Die Befüllung des Druckbehälters mit Synthesegas erfolgt nach vorherigem Spülen mit Argon und der Prüfung auf Konstanz des Innendrucks. Die Druckangaben beziehen sich auf die Druckeinstellung vor der Aufheizphase mit eingeschaltetem Rührer. Die Temperatureinstellung erfolgt durch Messung an einer Heizkalotte (Berghoff bzw. Edelstahl) oder einer Heizmanschette (Parr). Die gemessenen Außentemperaturen können ca. 10 °C von der angegebenen Temperatur abweichen.

Nach der Umsetzung werden die Druckbehälter an der Luft abgekühlt und dann entspannt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischungen ist im Einzelnen bei den jeweiligen Versuchen beschrieben.

Bei einer **Kapillarfüllung** $\text{NH}_{3(\text{g})}$ werden nach Titrationsexperimenten ca. 60 mmol gasförmigen Ammoniaks in den Druckbehälter überführt. Für die Befüllung des Druckbehälters mit Ammoniak (**2b**) wird eine Edelstahlkapillare bei Normaldruck mit

Ammoniak gespült und anschließend mit einer Mischung vom Isopropanol und Trockeneis eingekühlt. Daraufhin wird Ammoniak in die Kapillare kondensiert. Nachdem sich die Kapillare wieder auf Raumtemperatur erwärmt hat, wird das Ammoniak mit mehr als 20 bar Argon in den Druckbehälter gepresst, bis der Druckbehälter einen Gesamtdruck von 20 bar erreicht hat.

Hydrierungen werden in 250 ml Normschliffkolben bei einem Überdruck von unter 1 bar durchgeführt. Der Kolben wird durch abwechselndes Evakuieren und Befüllen mit Wasserstoff für die Umsetzung vorbereitet. Nachdem sich ein Druckgleichgewicht zwischen Kolben und Vorratsgefäß gebildet hat, wird die Reaktion durch Anstellen des Magnetrührers gestartet.

Verhältnisse in Produktmischungen werden entweder direkt aus unkorrigierten gaschromatographischen Daten oder durch Integration von $^1\text{H-NMR}$ -Daten entnommen. Ansonsten entsprechen die Angaben den isolierten Ausbeuten von Produkten. **Ausbeuten von Mischungen** bei der Hydroaminomethylierung und reduktiven Aminierung mit Ammoniak und Äquivalenten werden bezogen auf die isolierten Aldehydäquivalente angegeben. Dazu wird eine durchschnittliche molare Masse der Mischung gewichtet auf die verschiedenen Komponenten und den Aldehydanteil in der jeweiligen Verbindung berechnet, aus der dann die Ausbeute folgt.

$$\eta = \frac{\sum_i \frac{m \cdot x_i}{M_i} \cdot Z_i}{n_0} \cdot 100$$

η : Ausbeute; m : isolierte Menge an Rohprodukt; x_i : molarer Anteil der Komponente i ; M_i : molare Masse der Komponente i ; Z_i : Aldehydäquivalente in Komponente i ; n_0 : eingesetzte Stoffmenge an Olefin/Aldehyd

1.2 Spektroskopische Methoden

IR-Spektren werden mit einem Nicolet Impact 400D (FT-IR) aufgenommen. Flüssigkeiten werden als Film zwischen NaCl-Platten vermessen. Falls möglich wird auch von Feststoffen ein Film aus einer Lösung durch Verdampfen des entsprechenden Lösungsmittels hergestellt,

der wie eine Flüssigkeit vermessen wird. Feststoffe, von denen kein Film hergestellt werden kann, werden in Form eines KBr-Presslings zur IR-Messung vorbereitet.

Für **Massenspektren** wird neben einem MAT CH5 auch ein Jeol JMX-SX102A verwendet. Am letztgenannten Gerät werden auch die **hochauflösenden Massenspektren** im EI- oder FAB-Modus aufgenommen. Als Matrix bei den hochauflösenden Messungen im FAB-Modus findet 3-Nitrobenzylalkohol Verwendung. **ESI-Massenspektren** werden an einem Gerät von Finnigan (LC-Q) gemessen. **GC-MS gekoppelte Versuche** an einem Ion Trap Modell 800 oder an einem Thermoquest Polaris GC Q plus jeweils gekoppelt mit einem Gaschromatographen durchgeführt.

NMR-spektroskopische Untersuchungen erfolgen an Geräten von Varian (200 MHz) oder an dem Spektrometer von Bruker (400 MHz, 500 MHz). Die verwendeten Lösungsmittel sind den jeweiligen Experimenten zu entnehmen. Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt ^1H -breitbandenkoppelt, die Multiplizitäten werden mit Hilfe von DEPT 135 bzw. mit APT-Pulsfolgen aufgenommen. Zur Verringerung der Messzeit wird die Aufnahme des FID verkürzt. Durch unterschiedliche Relaxationszeiten von Kernen mit verschiedener chemischer Umgebung kann daher die Integration der Signale fehlerbehaftet sein.

Für die Ausführung von **Elementaranalysen** findet ein CHNS-932 der Fa. Leco bzw. ein Elemental Analyser Mod. 1106 der Fa. Carlo Erba Verwendung.

Die Messung von **Schmelzpunkten** erfolgt an einer Schmelzpunktapparatur der Marke Büchi 510.

1.3 Chromatographische Methoden

Gaschromatographische Untersuchungen werden mit Gaschromatographen der Fa. Fison (Modell GC 8130 und GC 9130) durchgeführt. Es werden CP-SIL-5 (CB)- sowie CP-SIL-19 (CB)-Kapillaren der Fa. Chrompack eingesetzt. Die Detektion der Verbindungen erfolgt an allen Geräten mit einem Flammenionisationsdetektor (FID).

Als stationäre Phase bei der **Säulenchromatographie** wird entweder Kieselgel 60 der Fa. Macherei-Nagel oder Aluminiumoxid N (Akt. III) der Fa. ICN Biochemicals, Eschwege verwendet. Die Aktivität des Aluminiumoxids wird durch Zugabe der vom Hersteller angegebenen Menge Wasser eingestellt. 24 h nach der Wasserzugabe kann das Aluminiumoxid verwendet werden.

Zur **analytischen Dünnschichtchromatographie** stehen Kieselgelplatten der Fa. Merck und Aluminiumoxid-(N)-Platten der Fa. Macherei-Nagel zur Verfügung. DC-Fertigplatten werden für Amine mittels einer Lösung von 3 g Ammoniumrhodanid und 1 g Cobaltchlorid in 100 ml Wasser entwickelt. Alle anderen Verbindungen werden mit Hilfe einer Lösung von Molybdophosphorsäure in Ethanol und anschließendem Erhitzen sichtbar gemacht.

2 Versuche mit 2-Propanol (16b) und *tert*-Butanol (16a)

2.1 Hydroaminomethylierung mit Ammoniumacetat (2a)

Allgemeine Arbeitsvorschrift I (AAV I) zur Hydroaminomethylierung mit *tert*-Butanol (16a) und 2-Propanol (16b) als Vorstufe zum Olefin

In einem 10 ml Schraubdeckelgefäß werden 3.00 g des Alkohols, 1.00 g (5.8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure (**15a**) und 1.00 g Kieselgel und ein Magnetrührkern zur Eliminierung eingefüllt. Das Schraubdeckelgefäß hat eine kleine Öffnung im Deckel, damit das gasförmige Olefin entweichen kann. In den Druckbehälter werden 3.5 mmol des Amins, ggf. 3.5 mmol des Olefins, 10 ml Dioxan und 15 mg (1.3 mol-%) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator und ein Magnetrührkern gegeben. Es wird ein 25 ml Becherglas umgekehrt in den Druckbehälter gestellt und das Schraubdeckelgefäß darüber platziert. Der Druckbehälter wird mit Synthesegas befüllt und für die angegebene Zeit auf die vorgegebene Temperatur erhitzt. Nach dem Entspannen wird die erhaltene Reaktionsmischung über Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und die kurze Säule wird mit 100 ml Diethylether gespült. Die erhaltene Rohmischung wird durch Säulenchromatographie mit einer Mischung aus Cyclohexan und MTBE über Aluminiumoxid N (Akt. III) gereinigt. Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift sind jeweils bei den Versuchsbeschreibungen angegeben.

1 Darstellung von Triisopentylamin (21)Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	7.71 g (10 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Zugabe von 10 ml konz. Natronlauge, Extraktion mit Diethylether und anschließende Destillation	
<u>Ausbeute:</u>	1.26 g (5.5 mmol, 41 %) Triisopentylamin (21) als gelbes Öl	

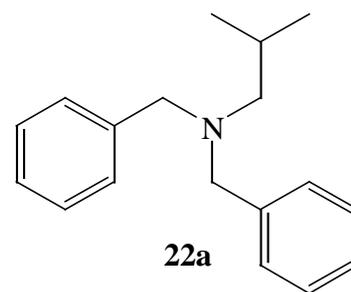
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein^[109].

2.2 Hydroaminomethylierung von primären und sekundären Aminen mit *tert*-Butanol (16a)**2 Darstellung von Dibenzyl-(2-methyl-propyl)-amin (22a)**Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (50 mmol)	2-Propanol (13b)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.69 g (3.5 mmol)	Dibenzylamin (13a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.37 g (2.2 mmol, 63 %) Dibenzyl-(2-methyl-propyl)-amin (22a) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *Dibenzyl-(2-methyl-propyl)-amin*^[26] (**22a**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.04 (6H, d, ³J=6.8 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.41 (2H, m, N-CH₂-CH), 2.92 (1H, m, N-CH₂-CH), 3.55 (4H, s, N-CH₂-Ph), 7.15-7.20 (2H, PhH), 7.25-7.29 (4H, PhH), 7.36-7.39 (4H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (2C, CH₃, CH-(CH₃)₂), 26.9 (1C, CH₂, N-CH₂-CH), 31.2 (1C, CH, N-CH₂-CH), 53.2 (2C, CH₂, N-



CH₂-Ph), 126.5 (2C, PhH), 128.1 (4C, PhH), 128.4 (4C, PhH), 141.0 (2C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3085 (m), 3026 (m), 2963 (s), 2929 (m), 2796 (w), 1493 (s), 1453 (s), 1363 (m), 1167 (s), 1074 (m), 724 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (M⁺, 3), 210 (39), 181 (27), 162 (6), 91 (100), 65 (18).

3 Darstellung von Dibenzyl-(3-methylbutyl)-amin (**22b**)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.69 g (3.5 mmol)	Dibenzylamin (13a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

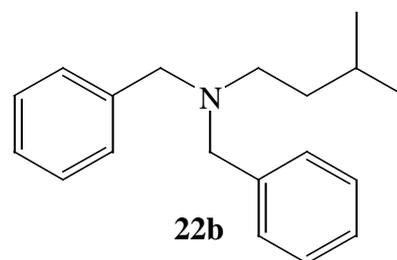
Durchführung: analog AAV I (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 4d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

Ausbeute: 0.54 g (2.0 mmol, 56 %) Dibenzyl-(3-methylbutyl)-amin (**22b**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: *Dibenzyl-(3-methylbutyl)-amin*^[27] (**22b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.78 (6H, d, ³J=6.5 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.38 (2H, m, CH₂-CH), 1.59 (1H, m, CH-(CH₃)₂), 2.41 (2H, t, ³J=7.3 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.53 (4H, s, N-CH₂-Ph), 7.17-7.21 (2H, PhH), 7.26-7.30 (4H, PhH), 7.34-7.36 (4H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.7 (2C, CH₃, CH-(CH₃)₂), 26.0 und 26.2 (1C, CH,



CH-(CH₃)₂), 36.0 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 51.5 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 58.3 (2C, CH₂, Ph-CH₂-N), 126.7 (2C, PhH), 128.1 (4C, PhH), 128.8 (4C, PhH), 140.0 (2C, PhC_q). **IR**

(NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3085 (m), 3062 (m), 3027 (m), 2954 (s), 2926 (s), 2793 (m), 1494 (m), 1453 (m), 1383 (w), 1366 (m), 1260 (w), 1120 (w), 1088 (m), 1075 (m), 1068 (m), 1028 (s), 800 (s), 743 (vs), 733 (vs), 698 (vs). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 ($\text{M}+\text{H}^+$, 24), 210 (73), 190 (9), 176 (9), 91 (100), 85 (12).

4 Darstellung von 1,4-Bis-(3-methylbutyl)-piperazin (22c)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.31 g (3.6 mmol)	Piperazin (13b)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 120 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.47 g (2.1 mmol, 58 %) 1,4-Bis-(3-methylbutyl)-piperazin (22c) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: 1,4-Bis-(3-methylbutyl)-piperazin^[28] (**22c**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86

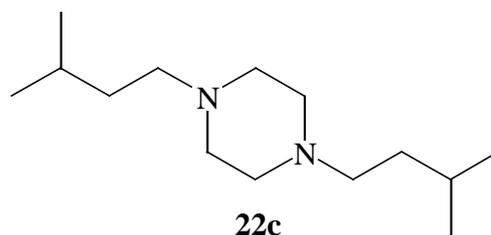
(12H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.32-1.40 (4H, N-CH₂-CH₂), 1.57 (2H, m, CH₂-CH-CH₃), 2.29 (4H, N-CH₂-CH₂), 2.44 (8H, bs, N(CH₂)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.7 (4C, CH₃, CH₃-CH),

26.7 (2C, CH, CH₃-CH), 35.9 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 53.3 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH), 57.1

(4C, CH₂, N-(CH₂)₂). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 (vs), 2929 (s), 2871 (m), 2815 (m),

1467 (m), 1162 (m), 909 (vs), 735 (vs). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 227 ($\text{M}+\text{H}^+$, 58), 169 (76), 141 (9), 113 (15), 99 (12), 84 (12), 33 (100), 56 (21).



5 Darstellung von 4-(3-Methylbutyl)-morpholin (22d)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.21 g (3.5 mmol)	Morpholin (13c)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 10 ml Dioxan

Durchführung:

analog AAV I (40 bar H₂ / 40 bar CO / 100 °C / 2d)

Aufarbeitung:

abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

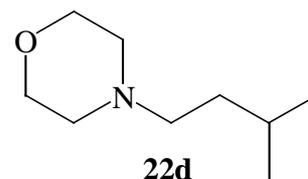
Ausbeute:

0.46 g (2.9 mmol, 84 %) 4-(3-Methylbutyl)-morpholin (**22d**)
 als farbloses Öl

Spektroskopische Daten:

4-(3-Methylbutyl)-morpholin^[29] (**22d**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.83 (6H, d, ³J=6.6 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.28 (2H, m, CH₂-CH), 1.53 (1H, m, CH-(CH₃)₂), 2.27 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 2.36 (4H, m, N-(CH₂)₂), 3.64 (4H, t, ³J=4.7 Hz, (CH₂)₂O). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =



22.6 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.5 (1C, CH, CH₂-CH), 35.5 (1C, CH₂, CH₂-CH), 53.8 (2C, CH₂, N-(CH₂)), 57.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 66.9 (2C, CH₂, (CH₂)₂O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs), 2868 (vs), 2855 (vs), 2807 (vs), 2767 (s), 2735 (m), 1467 (vs), 1449 (s), 1384 (m), 1367 (m), 1367 (m), 1359 (m), 1306 (m), 1275 (m), 1151 (vs), 1120 (vs), 1071 (m), 1005 (vs), 913 (m), 869 (vs). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 157 (M⁺, 8), 100 (100), 70 (14), 56 (6).

6

Darstellung von 1-(3-Methylbutyl)-azepan (22e)

Ansatz:

Eliminierung:

3.00 g (40 mmol) *tert*-Butanol (**16a**)
 1.00 g (5.8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure (**15a**)
 1.00 g Kieselgel

Hydroaminomethylierung:

0.38 g (3.5 mmol) Hexamethylenimin (**13d**)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 10 ml Dioxan

Durchführung:

analog AAV I (40 bar H₂ / 40 bar CO / 100 °C / 4d)

Aufarbeitung:

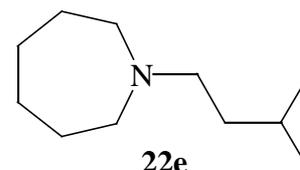
abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

Ausbeute:

0.34 g (2.2 mmol, 62 %) 1-(3-Methylbutyl)-azepan (**22e**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: *1-(3-Methylbutyl)-azepan*^[30] (**22e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.89 (6H, d, ³J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.35 (2H, m, CH₂-CH), 1.53-1.63 (9H, Ring-CH₂, CH(CH₃)₂), 2.46 (2H, m, N-CH₂), 2.61 (4H, t, ³J=6.0 Hz, N-(CH₂)₂).



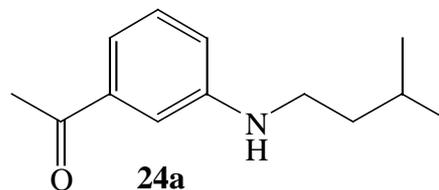
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.6 (2C, CH₃, CH-(CH₃)₂), 26.5 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 26.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 36.4 (1C, CH₂, CH₂-CH), 55.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 56.5 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (s), 2926 (vs), 2866 (s), 2854 (s), 2809 (m), 1695 (w), 1468 (m), 1396 (w), 1118 (m). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 170 (M+H⁺, 36), 112 (100), 84 (6), 70 (3), 58 (48).

7 Darstellung von 1-[3-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (24a**)**Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.47 g (3.5 mmol)	<i>m</i> -Aminoacetophenon (23a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1) Parallelreaktion (mit 4 weiteren Aminen in verschiedenen offenen Glasgefäßen)	
<u>Ausbeute:</u>	0.81 g (2.9 mmol, 84 %) 1-[3-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (24a) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: *1-[3-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon* (**24a**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.95 (6H, d, ³J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.52 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 1.72 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.56 (3H, s, C=O-CH₃), 3.15 (2H, t, ³J=7.4 Hz, N-CH₂), 3.76 (1H, bs, NH), 6.79 (1H, m, PhH), 7.17-7.26 (3H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃,



20 °C): δ [ppm] = 22.5 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 25.9 (1C, CH₃, C=O-CH₃), 26.7 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 38.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 42.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 111.2 (1C, PhH), 117.4 (1C, PhH), 117.4 (1C, PhH), 129.2 (1C, PhH), 138.0 (1C, PhC_q), 148.6 (1C, PhC_q), 198.7

(1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3390 (m), 2956 (s), 1682 (s), 1603 (s), 1585 (s), 1489 (m), 1469 (m), 1385 (m), 1277 (m), 1236 (m), 1078 (m), 779 (m), 688 (m). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (M+H⁺, 82), 148 (100), 120 (9), 106 (12), 91 (9), 77 (6), 65 (3), 55 (3). C₁₃H₁₉NO **Theor.** [%]: C: 76.1; H: 9.3; N: 6.8. **Gef.** [%]: C: 76.4; H: 9.3; N: 6.6.

8 Darstellung von 1-{3-[Bis-(3-methylbutyl)-amino]-phenyl}-ethanon (**25a**)

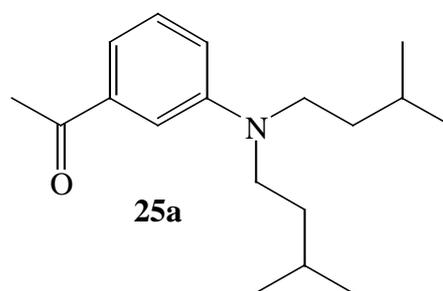
Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.47 g (3.5 mmol)	<i>m</i> -Aminoacetophenon (23a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Säulenchr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.37 g (1.4 mmol, 39 %) 1-{3-[Bis-(3-methylbutyl)-amino]-phenyl}-ethanon (25a) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten:

1-{3-[Bis-(3-methylbutyl)-amino]-phenyl}-ethanon (**25a**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.97 (12H, d, ³J=6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.48 (4H, m, N-CH₂-CH₂), 1.63 (2H, m, CH(CH₃)₂), 2.57 (3H, s, C=O-CH₃), 3.31 (4H, t, ³J=7.9 Hz, N-CH₂), 6.81 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=8.2 Hz, PhH), 7.17-7.28 (3H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.6 (4C, CH₃,



CH(CH₃)₂), 26.2 (2C, CH, CH(CH₃)₂), 26.7 (1C, CH₃, C=O-CH₃), 35.8 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 49.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 110.7 (1C, PhH), 115.5 (1C, PhH), 116.2 (1C, PhH), 129.2 (1C, PhH), 138.1 (1C, PhC_q), 148.1 (1C, PhC_q), 199.0 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs), 2931 (s), 2870 (s), 1683 (vs), 1597 (vs), 1574 (m), 1495 (m), 1468 (m), 1448 (m), 1365 (m), 1294 (w), 1255 (m), 771 (w), 686 (w), 590 (w). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 ((M⁺), 14), 218 (29), 162 (100), 148 (12), 91 (3). C₁₈H₂₉NO **Theor.** [%]: C: 78.5; H: 10.6; N: 5.1. **Gef.** [%]: C: 78.6; H: 10.6; N: 4.7.

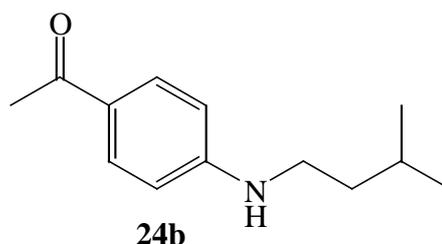
9 Darstellung von 1-[4-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (24b)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.47 g (3.5 mmol)	<i>p</i> -Aminoacetophenon (23b)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung:analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 1d)Aufarbeitung:abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1)Ausbeute:0.20 g (1.0 mmol, 29 %) 1-[4-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (**24b**) als gelbes ÖlSpektroskopische Daten:*1*-[4-(3-Methyl-butylamino)-phenyl]-ethanon (**24b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.93 (6H, d, ³J=6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.50 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 1.70 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.47 (3H, s, C=O-CH₃), 3.16 (2H, m, N-CH₂), 4.39 (1H, bs, NH), 6.53 (2H, d, ³J=8.5 Hz, PhH), 7.80 (2H, d, ³J=8.5 Hz, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.4 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂),



25.8 (1C, CH₃, C=O-CH₃), 25.8 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 38.0 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 41.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 111.0 (2C, CH, PhH), 126.0 (1C, C_q, PhC_q), 130.7 (2C, CH, PhH), 152.4 (1C, C_q, PhC_q), 196.2 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3359 (s), 2958 (vs), 2927 (s), 2870 (s), 1655 (vs), 1597 (vs), 1531 (s), 1477 (s), 1423 (s), 1358 (vs), 1308 (s), 1276 (vs), 1180 (vs), 957 (s), 825 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 205 (M, 38), 190 (14), 148 (100), 120 (7), 106 (21), 91 (3), 65 (1). C₁₃H₁₉NO **Theor.** [%]: C: 76.1; H: 9.3; N: 6.8. **Gef.** [%]: C: 76.1; H: 9.4; N: 6.7.

10 Darstellung von Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25c)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.30 g (3.5 mmol)	Cyclopentylamin (23c)

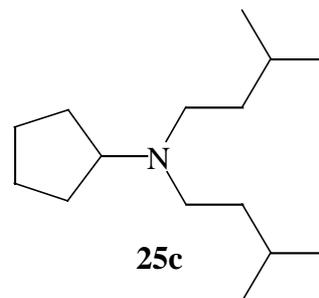
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.23 g (1.0 mmol, 29 %) Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25c) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25c**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86 (12H, d, ³J=6.4 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.24-1.39 (6H, CH₂-CH), 1.40-1.56 (4H, Ring-CH₂), 1.58-1.68 (2H, Ring-CH₂), 1.70-1.86 (2H, Ring-CH₂), 2.43-2.47 (4H, m, N-CH₂-CH₂-CH), 2.91 (1H, m, Ring-CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 (4C, CH₃, CH(CH₃)₂), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.7 (2C, CH, CH(CH₃)₂), 30.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 35.4 (2C, CH₂, CH-CH₂), 49.6 (2C, CH₂, N-CH₂), 63.7 (1C, CH, Ring-CH).

IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (vs), 2869 (s), 2806 (s), 1383 (m), 1366 (m), 1303 (m), 1180 (m), 1169 (m), 1129 (m), 1093 (m), 937 (m), 907 (m), 734 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 (M+H⁺, 26), 168 (88), 112 (100), 84 (4), 70 (5), 56 (5). C₁₅H₃₁N **Theor.** [%]: C: 79.9; H: 13.9; N: 6.2. **Gef.** [%]: C: 80.0; H: 13.7; N: 6.4.

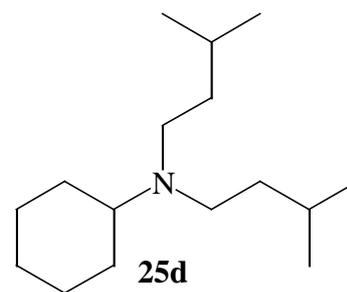


11 Darstellung von Cyclohexyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25d**)

<u>Ansatz:</u>		
<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.47 g (3.5 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 120 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.35 g (1.5 mmol, 41 %) Cyclohexyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25d) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25d**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.88 (12H, d, ³J=6.8 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.03-1.15 (2H, CH-(CH₃)₂), 1.15-1.25 (2H, N-CH-(CH₃)), 1.27-1.33 (4H, N-CH₂-CH₂), 1.40-1.70 (6H, Ring-CH₂), 1.76-1.78 (2H, N-CH-(CH₃)), 2.43 (1H, m Ring-CH), 2.43 (4H, t, ³J=7.8 Hz, N-CH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 (4C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.7 (2C,



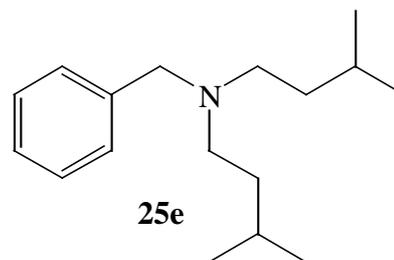
CH₂, Ring-CH₂), 26.9 (2C, CH, CH(CH₃)₂), 27.3 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 38.6 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 49.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 60.4 (1C, CH, Ring-CH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (vs), 2928 (vs), 2968 (vs), 2855 (vs), 2808 (m), 2668 (m), 1467 (m), 1450 (m), 1382 (m), 1366 (m), 1169 (w), 1082 (w), 907 (s), 735 (vs). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 (M+H⁺, 36), 196 (24), 182 (100), 168 (6), 140 (3), 126 (88), 112 (9), 84 (6), 70 (9), 55 (21). C₁₆H₃₃N **Theor.** [%]: C: 80.3; H: 13.9; N: 5.9. **Gef.** [%]: C: 80.6; H: 13.8; N: 5.9.

12 Darstellung von Benzyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25e)Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.38 g (3.5 mmol)	Benzylamin (23e)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.84 g (3.4 mmol, 97 %) Benzyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25e) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Benzyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.84 (12H, d, ³J=6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 1.36 (4H, N-CH₂-CH₂), 1.57 (2H, m, CH-CH₃), 2.41 (4H, t, ³J=7.5 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.52 (2H, s, N-CH₂-Ph), 7.18-7.36 (5H, PhH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 (4C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.3 (2C, CH, CH(CH₃)₂), 36.0 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂),



51.9 (2C, CH₂, N-CH₂), 58.5 (1C, CH₂, N-CH₂-Ph), 126.6 (1C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 140.2 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3086 (m), 3064 (m), 3028 (m), 2956 (vs), 2928 (vs), 2869 (vs), 2799 (s), 2717 (m), 1494 (m), 1467 (s), 1454 (s), 1384 (m), 1366 (m), 1168 (m), 909 (vs), 800 (m), 734 (vs). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 (M+H⁺, 67), 190 (100), 170 (12), 134 (76), 114 (12), 92 (18), 58 (39). C₁₇H₂₉N **Theor.** [%]: C: 82.5; H: 11.8; N: 5.7. **Gef.** [%]: C: 82.4; H: 11.9; N: 5.5.

2.3 Synthese tertiärer unsymmetrischer Amine durch Hydroaminomethylierung von primären Aminen mit *tert*-Butanol (16a) und einem Olefin

13 Darstellung von Benzyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26a)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.38 g (3.5 mmol)	Benzylamin (23e)
	0.37 g (3.5 mmol)	Styrol (1)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung: analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

Ausbeute: 1.02 g (3.5 mmol, 99 %) Benzyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (**26a**) als farbloses Öl

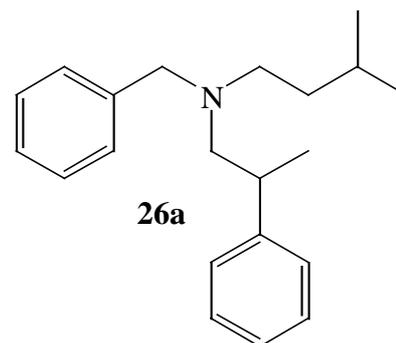
Spektroskopische Daten: Benzyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (**26a**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.77 und 0.79

(3H, d, ³J=6.4 Hz, Ph-CH-CH₃), 0.89 (6H, d, ³J=6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.31 (2H, m, N-CH₂-CH₂-CH), 1.55 (1H, m, N-CH₂-CH₂-CH), 2.27-2.62 (4H, m, 2 x N-CH₂), 2.89 (1H, m, Ph-CH) 3.52 (2H, m, N-CH₂-Ph), 7.11-7.33 (10H, m, PhH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 19.8 (1C, CH₃, Ph-CH-CH₃), 22.8 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.0 und 26.6

(1C, CH, N-CH₂-CH), 35.9 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 38.4 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 52.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.1 (1C, CH₂, N-CH₂) 62.1 (1C, CH₂, N-CH₂-Ph), 125.9 (2C, PhH), 126.5 (1C, PhH), 127.3 (2C, PhH), 127.9 (1C, PhH), 128.1 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 140.2 (1C, PhC_q), 146.3 (1C, PhC_q). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (M+H⁺, 30), 238 (45), 190 (36), 134 (100), 91 (60), 65 (15). **IR (NaCl/Film)**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3085 (vw), 3062 (w), 3027 (w), 2960 (s), 2868 (m), 1453 (m), 1374 (m), 1364 (m), 745 (m). C₂₁H₂₉N **Theor.** [%]: C: 85.4; H: 9.9; N: 4.7. **Gef.** [%]: C: 85.4; H: 10.2; N: 5.3.



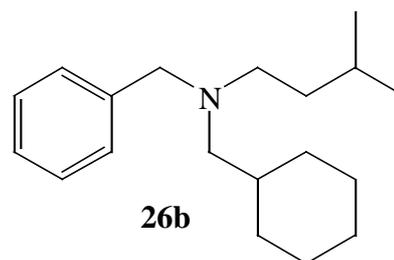
14 Darstellung von Benzyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26b)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.39 g (3.6 mmol)	Benzylamin (23e)
	0.30 g (3.6 mmol)	Cyclohexen (10)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.42 g (1.5 mmol, 42 %) Benzyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26b) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Benzyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (**26b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.82 (6H, d, ³J=6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 1.11-1.24 (3H, Ring-CH₂, (CH₃)₂CH), 1.30-1.43 (2H, N-CH₂-CH₂), 1.44-1.62 (4H, Ring-CH₂), 1.62-1.68 (3H, Ring-CH₂, Ring-CH), 1.79-1.82 (2H, Ring-CH₂), 2.15 (2H, d, ³J=7.0 Hz, N-CH₂-CH), 2.35 (2H, t, ³J=7.4 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.49 (2H, s, N-CH₂-Ph),

**26b**

7.18–7.32 (5H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.7 (2C, CH₃, CH-(CH₃)₂), 26.1 (1C, CH, CH-(CH₃)₂), 26.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.9 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 31.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂) 36.1 (1C, CH, N-CH₂-CH), 36.2 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 52.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 59.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH), 61.4 (1C, CH₂, N-CH₂-Ph), 126.5 (1C, CH, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 140.6 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963 (m), 2927 (w), 2869 (w), 2361 (w), 1261 (vs), 1093 (vs), 1020 (vs), 799 (vs). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (M, 5), 190 (100), 134 (100), 91 (84), 65 (7). C₁₉H₃₁N Theor. [%]: C: 83.5; H: 11.4; N: 5.1. Gef. [%]: C: 83.4; H: 11.7; N: 5.0.

15 Darstellung von Benzyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26c)Ansatz:

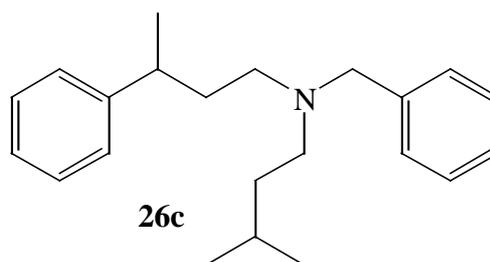
<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.38 g (3.5 mmol)	Benzylamin (13e)
	0.41 g (3.5 mmol)	α -Methylstyrol (7)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung: analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

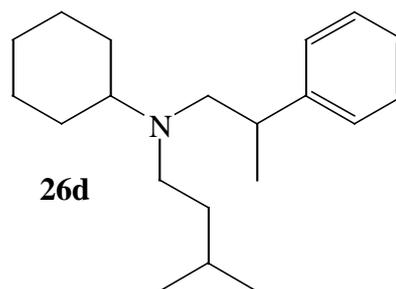
Ausbeute: 0.92 g (1.5 mmol, 83 %) Benzyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (**26c**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten:*Benzyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26c)*¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =0.77-0.83 (6H, CH-(CH₃)₂), 0.85-1.41 (6H, CH-CH₃, (CH₃)₂-CH-CH₂, CH(CH₃)₂), 1.47-1.81 (2H, Ph-CH-CH₂), 2.19-2.43 (4H, 2 x N-CH₂), 2.70 (1H, m Ph-CH), 3.44 (2H, m, Ph-CH₂-N), 7.09-7.38¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ[ppm] = 22.4 und 22.7 (2C, CH₃,CH(CH₃)₂), 26.2 (1C, CH₃, CH-CH₃), 30.0 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 35.4 (1C, CH₂, CH₂-CH-Ph), 35.9 (1C, CH₂, CH₂-CH(CH₃)₂), 37.7 (1C, CH, Ph-CH), 51.8 (2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 58.5 (1C, CH₂, N-CH₂-Ph), 125.8 (1C, PhH), 126.6 (1C, PhH), 126.9 (2C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.2 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 140.0 (PhC_q), 147.6 (PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062 (m), 3026 (m), 2954 (vs), 2925 (s), 2868 (s), 2798 (m), 1493 (2), 1464 (m), 1452 (s), 1365 (m), 1072 (m), 1028 (m), 762 (m), 735 (s), 689 (vs). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 309 (M, 3), 252 (13), 190 (27), 134 (100), 91 (70), 65 (5). C₂₂H₃₁N **Theor. [%]:** C: 85.4; H: 10.1; N: 4.5. **Gef. [%]:** C: 85.6; H: 10.2; N: 4.4.**16 Darstellung von Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26d)**Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.36 g (3.6 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	0.38 g (3.6 mmol)	Styrol (1)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.81 g (2.8 mmol, 78 %) Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26d) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (**26d**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.87 (6H, m, CH(CH₃)₂), 0.92-1.75 (13H, Ring-CH₂, (CH₃)₂CH-CH₂, (CH₃)₂CH), 1.25 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 2.38-2.62 (5H, N-CH, 2 x N-CH₂), 2.76 (1H, m, Ph-CH), 7.15-7.29 (5H, PhH).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 19.4 (1C, CH₃, CH-CH₃), 22.7 und 23.0 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.1 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 26.3 und 26.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 30.0 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 38.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 39.7 (1C, CH, Ph-CH), 49.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.05 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.9 (1C, CH, Ring-CH), 125.8 (1C, PhH), 127.3 (2C, PhH), 128.1 (2C, PhH), 146.8 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3028 (w), 2927 (vs), 1602 (w), 1495 (m), 1450 (s), 1383 (m), 1365 (m), 1261 (s), 1167 (m), 1090 (vs), 1014 (vs), 800 (m), 758 (m), 698 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (M+H⁺, 28), 182 (100), 126 (88), 92 (5), 83 (5), 55 (30). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 288 (M+H⁺, 28), 230 (7), 204 (6), 182 (100), 147 (8), 126 (7), 91 (27), 73 (22), 56 (15), 45 (12). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 288.2696 (M+H⁺, 100) (+0.5 mmu), 286.2525 (M-H⁺, 85) (-0.9 mmu).

17 Darstellung von Cyclohexyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26e)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.36 g (3.6 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	0.30 g (3.6 mmol)	Cyclohexen (10)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

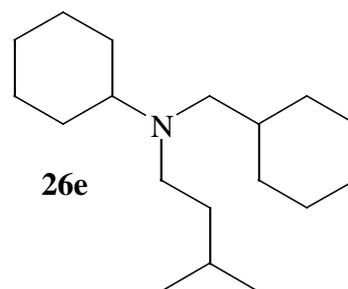
Durchführung: analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

Ausbeute: 0.37 g (1.4 mmol, 38 %) Cyclohexyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (**26e**) als farbloses Öl
0.33 g (1.4 mmol, 39 %) Cyclohexyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25e**) als farbloses Öl (spektroskopische Daten s. Versuch 11)

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (**26e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.73-0.81 (2H, Ring-CH₂), 0.87 (6H, d, ³J=6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.03-1.31 (11H, Ring-CH₂, CH(CH₃)₂, CH-CH₂), 1.54-1.79 (12H, Ring-CH₂, Ring-CH), 2.15 (2H, d, ³J=7.0 Hz, N-CH₂-CH), 2.37-2.40 (3H, N-CH₂-CH₂, N-CH).



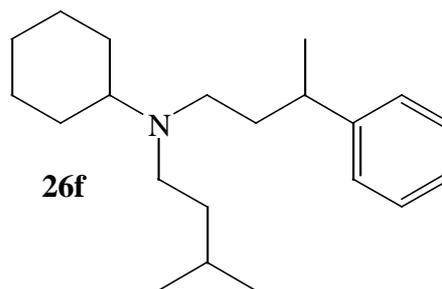
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.9 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.2 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.6 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 27.0 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 28.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 32.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 37.4 (1C, CH, Ring-CH), 38.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 49.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 57.8 (1C, CH₂, N-CH₂-CH), 59.8 (1C, CH, N-CH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925 (vs), 2852 (vs), 2802 (m), 1464 (m), 1450 (s), 1382 (m), 1365 (m), 1261 (m), 1169 (m), 1093 (m), 891 (w). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (M⁺, 2), 252 (2), 238 (3), 222 (5), 208 (10), 182 (79), 126 (100), 124 (3), 112 (3), 98 (3), 84 (4), 70 (3), 55 (7). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 266 (M+H⁺, 65), 238 (12), 208 (45), 182 (100). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 266.2823 (M+H⁺, 100) (-2.5 mmu).

18 Darstellung von Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26f)Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.36 g (3.6 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	0.47 g (3.6 mmol)	α -Methylstyrol (7)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.91 g (3.0 mmol, 83 %) Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26f) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (**26f**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.89 (6H, d, ³J=6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 0.99-1.03 (1H, CH(CH₃)₂), 1.23 (3H, d, ³J=7.5 Hz, CH-CH₃), 1.28-1.32 (2H, (CH₃)₂CH-CH₂), 1.46-1.64 (6H, Ring-CH₂), 1.68-1.77 (6H, Ring-CH₂, Ph-CH-CH₂), 2.37-2.44 (5H, 2 x N-CH₂, Ph-CH), 2.72 (1H, m, N-CH), 7.14-7.19 (3H,



PhH), 7.24-7.29 (2H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.7 (1C, CH₃, CH-CH₃), 22.8 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.4 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 30.0 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 37.5 (1C, CH₂), 38.0 (1C, CH, Ph-CH), 38.2 (1C, CH₂), 48.7 (2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 60.1 (1C, CH, N-CH), 125.7 (1C, PhH), 126.9 (2C, PhH), 128.2 (2C, PhH), 147.7 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (vs), 2927 (vs), 2854 (s), 1603 (w), 1493 (w), 1466 (m), 1450 (s), 1365 (m), 1261 (w), 1168 (w), 1082 (m), 891 (w), 760 (m), 698 (s). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301 (M⁺, 4), 258 (7), 244 (17), 230 (14), 182 (38), 140 (4), 126 (100), 112 (10), 105 (7), 91 (7), 84 (14), 55 (4). C₂₁H₃₅N Theor. [%]: C: 83.7; H: 11.7; N: 4.7. Gef. [%]: C: 82.8, H: 11.9; N: 4.8.

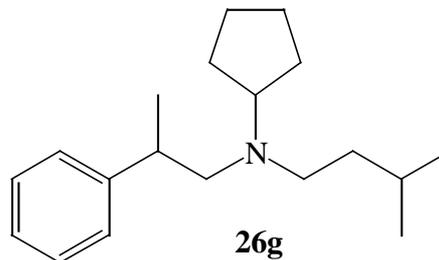
19 Darstellung von Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26g)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.31 g (3.6 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	0.38 g (3.6 mmol)	Styrol (1)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2 d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan)	
<u>Ausbeute:</u>	0.65 g (2.4 mmol, 66 %) Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26g) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-
amin (**26g**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.95 und 0.87 (6H, d, ³J=9.0 Hz, CH-(CH₃)₂), 1.21-1.74 (11H, Ph-CH₂-CH, Ring-CH₂), 1.26 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 2.43-2.59 (4H, N-CH, N-CH₂-CH₂, Ph-CH), 2.85 (1H, m, N-CHH-CH), 3.03 (1H, m, N-CHH-CH), 7.13-7.29 (5H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20



°C): δ [ppm] = 19.9 (1C, CH₃, CH-CH₃), 22.7 und 22.9 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.5 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 28.57 und 29.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 35.6 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 39.0 (1C, CH, Ph-CH), 50.5 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 59.8 (1C, CH₂, N-CH₂-CH), 63.7 (1C, CH, Ring-CH), 125.9 (1C, PhH), 127.3 (2C, PhH), 128.2 (2C, PhH), 146.8 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 (w), 3060 (m), 3038 (m), 2956 (vs), 2868 (s), 1495 (m), 1466 (s), 1452 (s), 1383 (m), 1365 (s), 1169 (m), 1086 (m), 1070 (m), 1014 (m), 759 (s), 698 (vs). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (M⁺, 23), 169 (73), 112 (100). C₁₉H₃₁N
Theor. [%]: C: 83.5; H: 11.4; N: 5.1. Gef. [%]: C: 83.4; H: 11.5; N: 5.5.

20 Darstellung von Cyclohexylmethyl-cyclopentyl-(3-methylbutyl)-
amin (**26h**)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.30 g (3.6 mmol)	Cyclohexen (10)
	0.31 g (3.6 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 20:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.68 g (2.7 mmol, 75 %) Cyclohexylmethyl-cyclopentyl-(3-methylbutyl)-amin (26h) als farbloses Öl	
	0.20 g (0.9 mmol, 25 %) Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25e) als farbloses Öl (spektroskopische Daten s. Versuch 10)	

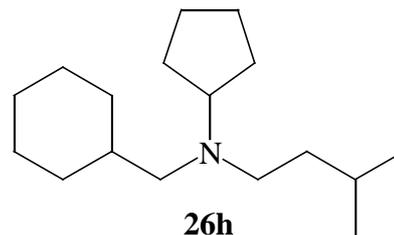
Spektroskopische Daten: Cyclohexylmethyl-cyclopentyl-(3-methylbutyl)-amin (**26h**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.87 (6H, d, ³J=6.5 Hz, CH-CH₃), 1.04-1.79 (22H, Ring-CH₂, Ring-C, N-CH₂-CH₂-CH), 2.16 (2H, d, ³J=6.8 Hz, N-CH₂-CH), 2.45 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 2.99 (1H, m, N-CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 24.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.5 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 26.9 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 32.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 35.6 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 37.0 (1C, CH, N-CH₂-CH), 50.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 63.8 (1C, CH, N-CH).

IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2958 (vs), 2868 (vs), 2852 (vs), 1465 (s), 1448 (s), 1383 (s), 1365 (s), 1178 (m), 1099 (m), 887 (w).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (M⁺, 3), 194 (14), 168 (54), 112 (100).



21 Darstellung von Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (26i**)**

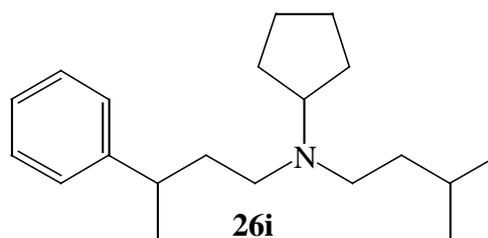
Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.43 g (3.6 mmol)	α -Methylstyrol (7)
	0.31 g (3.6 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung: analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1)

Ausbeute: 0.67 g (2.3 mmol, 64 %) Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (**26i**) als farbloses Öl
0.15 g (0.6 mmol, 18 %) Cyclopentyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25e**) als farbloses Öl (spektroskopische Daten s. Versuch 10)

Spektroskopische Daten: Cyclopentyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (**26i**)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =0.78-0.83 (6H, m, CH(CH₃)₂), 1.12-1.18 (5H, CH-CH₃, (CH₃)₂-CH-CHH), 1.21-1.29 (1H, (CH₃)₂-CH-CHH), 1.31-1.45 (4H, Ring-CH₂), 1.60-1.73 (6H, Ph-CH-CH₂, Ring-CH₂), 2.23-2.29 (1H, Ring-CH),2.33-2.45 (3H, Ph-CH₃, N-CH₂-CH₂-CH-Ph), 2.54-2.62 (1H, Ph-CHH), 2.78-2.85 (1H, Ph-CHH), 7.06-7.22 (5H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.7 (1C, CH₃, CH-CH₃), 22.8 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.6 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 30.1 und 30.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 34.9 (1C, CH₂), 35.5 (1C, CH₂), 38.3 (1C, CH, Ph-CH), 49.7 (2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 63.7 (1C, CH, Ring-CH), 125.8 (1C, PhH), 126.9 (2C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 147.5 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3026 (w), 2954 (vs), 2868 (s), 2804 (m), 1493 (m), 1466 (m), 1452 (m), 1365 (m), 1090 (m), 1028 (w), 760 (m), 700 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 287 (M⁺, 2), 230 (9), 168 (21), 112 (100), 105 (5), 91 (3) 79 (2). C₂₀H₃₃N **Theor.** [%]: C: 83.6; H: 11.6; N: 4.9. **Gef.** [%]: C: 83.9; H: 11.4; N: 5.1.**22 Darstellung von tert-Butyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (**26j**)**Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

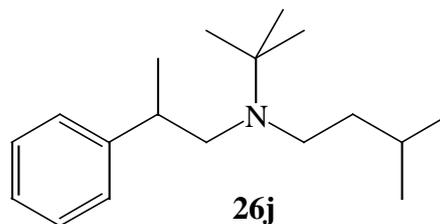
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.38 g (3.6 mmol)	Styrol (1)
	0.26 g (3.6 mmol)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung: analog AAV I (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 30:1)

Ausbeute: 0.20 g (0.8 mmol, 21 %) *tert*-Butyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (**26j**) als farbloses Öl
0.20 g (1.0 mmol, 26 %) *tert*-Butyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25f**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: *tert-Butyl-(3-methylbutyl)-(2-phenylpropyl)-amin (26j)*

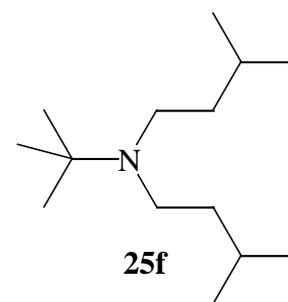
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.80 und 0.81 (6H, d, ³J=6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.20 (3H, d, ³J=7.0 Hz, CH-CH₃), 1.23 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 1.41 (1H, m, CH(CH₃)), 2.33 (1H, m, N-CHH-CH), 2.45 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 2.48 (1H, m, N-CHH-CH), 2.68 (1H, m, Ph-CH), 7.09-7.12 (3H, PhH), 7.16-7.22 (2H, PhH).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 19.1 (1C, CH₃, Ph-CH-CH₃), 22.9 (2C, CH₃, CH₂-CH(CH₃)₂), 26.7 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 27.4 (3C, CH₃, C(CH₃)₃), 40.6 (1C, CH, Ph-CH), 41.1 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 49.8 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 54.7 (1C, C_q, N-C_q), 59.3 (1C, CH₂, N-CH₂-CH), 125.8 (2C, PhH), 127.4 (1C, PhH), 128.1 (2C, PhH), 147.0 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 (vw), 3062 (w), 3027 (m), 2958 (vs), 2931 (s), 2870 (s), 1604 (w), 1495 (m), 1468 (m), 1452 (m), 1390 (m), 1363 (m), 1261 (s), 1216 (m), 1198 (m), 1099 (m), 1020 (s), 806 (m), 757 (m), 689 (s), 553 (w). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 261 (M, 2), 246 (100), 204 (43), 194 (22), 156 (30), 100 (17), 91 (28), 86 (22), 71 (9). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 262 (M+H⁺, 31), 246 (17), 204 (32), 156 (100). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 262.2544 (M+H⁺, 100) (+0.9 mmu), 260.2386 (M-H⁺, 34) (+0.8 mmu).

Spektroskopische Daten: *tert-Butyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25f)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.81 (12H, d, ³J=6.5 Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.23 (4H, m, N-CH₂-CH₂), 1.46 (2H, m, CH(CH₃)₂), 2.37 (4H, m, N-CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 (4C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.9 (2C, CH, CH(CH₃)₂), 27.2 (3C, CH₃, C(CH₃)₃), 40.7 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 48.6 (2C, CH₂, N-CH₂), 59.4 (1C, C_q, N-C_q).



IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs), 2931 (s), 2868 (m), 2808 (w), 1468 (m), 1360 (m), 1261 (m), 1211 (m), 1105 (m), 1020 (m), 800 (m), 698 (m). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 214 (M+H⁺, 100), 198 (91), 153 (26), 100 (35), 86 (43), 72 (19), 59 (43). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 214.2518 (M+H⁺, 5) (-1.6 mmu).

23 Darstellung von *tert*-Butyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (26k)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.30 g (3.6 mmol)	Cyclohexen (10)
	0.26 g (3.6 mmol)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan

Durchführung: analog AAV I (40 bar H₂ / 40 bar CO / 140 °C / 3d)

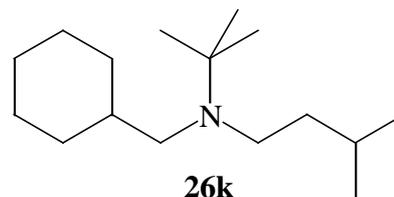
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1)

Ausbeute: 0.16 g (0.7 mmol, 19 %) *tert*-Butyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (**26k**) als farbloses Öl
0.13 g (0.6 mmol, 17 %) *tert*-Butyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (**25f**) als farbloses Öl (spektroskopische Daten s. Versuch 22)

Spektroskopische Daten: *tert*-Butyl-cyclohexylmethyl-(3-methylbutyl)-amin (**26k**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.71-0.79

(2H, Ring-CH₂), 0.89 (6H, m, CH(CH₃)₂), 1.01 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.96-1.31 (8H, N-CH₂-CH₂-CH, N-CH₂-CH, Ring-CH₂), 1.68-1.83 (4H, Ring-CH₂), 2.19 (2H, d, ³J=7.0 Hz, N-CH₂-CH), 2.44 (2H, m, N-CH₂-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz,



CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.9 (2C, CH₃, CH(CH₃)₂), 26.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.7 (1C, CH, CH(CH₃)₂), 27.1 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 27.4 (3C, CH₃, C(CH₃)₃), 30.1 (1C, CH, Ring-CH), 32.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 38.2 und 39.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 49.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.52 (1C, CH₂, N-CH₂) 58.0 (1C, C_q, N-C_q). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 240 (M+H⁺, 100), 212 (13), 184 (18), 56 (8). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 240.2689 (M+H⁺, 27) (-0.3 mmu).

24 Darstellung von *tert*-Butyl-(3-methyl-butyl)-(3-phenyl-butyl)amin (26l)

Ansatz:

<u>Eliminierung:</u>	3.00 g (40 mmol)	<i>tert</i> -Butanol (16a)
	1.00 g (5.8 mmol)	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure (15a)
	1.00 g	Kieselgel

<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.43 g (3.6 mmol)	α -Methylstyrol (7)
	0.26 g (3.6 mmol)	<i>tert</i> -Butylamin (23f)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV I (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 120 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.38 g (1.4 mmol, 38 %) <i>tert</i> -Butyl-(3-methyl-butyl)-(3-phenyl-butyl)-amin (26l) als farbloses Öl	
	0.42 g (0.2 mmol, 54 %) <i>tert</i> -Butyl-bis-(3-methylbutyl)-amin (25f) als farbloses Öl (spektroskopische Daten s. Versuch 22)	

Spektroskopische Daten: *tert*-Butyl-(3-methylbutyl)-(3-phenylbutyl)-amin (**26l**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.78

und 0.79 (6H, d, ³J=6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 0.92 (9H, s,

C(CH₃)₃), 1.16 (3H, d, ³J=7.0 Hz, CH-CH₃), 1.41

(1H, m, CH(CH₃)₂), 1.57-1.72 (4H, CH₂-CH-Ph,

CH₂-CH(CH₃)₂), 2.19 (1H, m, N-CHH-CH₂-CH-

Ph), 2.26-2.36 (3H, N-CHH-CH₂-CH-Ph, N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.59 (1H, m, Ph-CH),

7.05-7.22 (5H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.8 und 22.9 (2C,

CH₃, CH(CH₃)₂), 26.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 27.2 (3C, CH₃, C(CH₃)₃), 30.0 (1C, CH,

CH(CH₃)₂), 38.3 (1C, CH, Ph-CH), 39.9 (1C, CH₂-CH-Ph), 40.5 (1C, CH₂, (CH₃)₂CH-CH₂).

48.6 (1C, CH₂, N-CH₂), 48.6 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.9 (1C, C_q, N-C(CH₃)₃), 125.8 (1C, PhH),

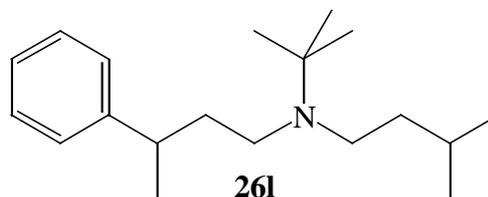
127.0 (2C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 147.6 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs),

2927 (vs), 2868 (vs), 1466 (s), 1452 (s), 1382 (m), 1365 (s), 1217 (w), 1192 (w), 1097 (m),

1020 (m), 806 (m), 762 (m), 700 (s). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 276 (M+H⁺,

100), 260 (20), 220 (81), 190 (8), 71 (129, 42 (20)). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%)

= 276.2699 (M+H⁺, 97) (+0.8 mmu).



3 Versuche mit benzylichen Alkoholen

3.1 Verwendung von 1-Phenylethanol (16c) als Vorläufer für Styrol (1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift II (AAV II) zur Hydroaminomethylierung mit Benzylalkoholen als Vorstufe zum Olefin

In den Druckbehälter werden 3.6 mmol des Alkohols, 3.6 mmol des Amins, 10 ml Dioxan und 15 mg (1.3 mol-%) $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Katalysator gegeben. Der Druckbehälter wird mit Synthesegas befüllt und für die angegebene Zeit auf die vorgegebene Temperatur erhitzt. Nach dem Entspannen wird die erhaltene Reaktionsmischung mit 10 ml konz. Natronlauge und ggf. bis zum Auflösen des Salzes mit Wasser versetzt. Die Mischung wird mit Diethylether oder Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Die erhaltene Rohmischung wird durch Säulenchromatographie mit einer Mischung aus Cyclohexan und MTBE über Aluminiumoxid N (Akt. III) oder Kieselgel gereinigt. Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift sind jeweils bei den Versuchsbeschreibungen angegeben.

25 Versuch zur Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a) und Dibenzyl-(3-phenylpropyl)-amin (27b)

<u>Ansatz:</u>		
<u>Eliminierung:</u>	0.44 g (3.6 mmol)	1-Phenylethanol (16c)
	3.00 g	Kieselgel
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.71 g (3.6 mmol)	Dibenzylamin (13a)
	15 mg	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV II (50 bar H_2 / 50 bar CO / 100 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	1.08 g Startmaterial, Mischung von 1-Phenylethanol (16c) und Dibenzylamin (13a)	

26 Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a)

<u>Ansatz:</u>		
<u>Eliminierung:</u>	0.44 g (3.6 mmol)	1-Phenylethanol (16c)
	4.90 g (36 mmol)	KHSO_4
<u>Hydroaminomethylierung:</u>	0.71 g (3.6 mmol)	Dibenzylamin (13a)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 10 ml Dioxan

Durchführung:

analog AAV II (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 1d)

Aufarbeitung:

Säulenchr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

Ausbeute:

0.35 g (1.1 mmol, 31 %) Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (**27a**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten:

Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.20

(3H, d, ³J=7.0 Hz, CH-CH₃), 2.52 (2H, m, N-CH₂-CH),

2.98 (1H, m, Ph-CH), 2.53 (4H, m, N-CH₂-Ph), 7.01-

7.40 (15H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C):

δ [ppm] = 19.8 (1C, CH₃, CH-CH₃), 38.1 (1C, CH, CH-

CH₃), 58.7 (2C, CH₂, N-CH₂-Ph), 61.5 (1C, CH₂, N-

CH₂), 126.0 (1C, PhH), 126.7 (2C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.1 (4C, PhH), 128.2 (2C,

PhH), 128.8 (4H, PhH), 139.7 (2C, PhC_q), 146.0 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

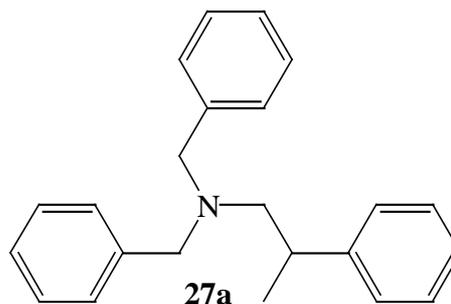
3084 (w), 3060 (m), 3026 (s), 2927 (s), 2794 (s), 1603 (m), 1495 (vs), 1452 (vs), 1367 (s),

1124 (m), 1083 (s), 1070 (s), 1028 (s), 744 (vs), 698 (vs). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316

(M⁺, 18), 210 (100), 91 (100), 65 (30). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 315 (M+H⁺,

15), 210 (100), 92 (96). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 316.2052 (M+H⁺, 29) (-

1.3 mmu), 315.1951 (M, 25), (-3.6 mmu), 314.1917 (M-H⁺, 91) (+0.8 mmu).



27

Darstellung von Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (27a)

Ansatz:

Eliminierung:

0.44 g (3.6 mmol) 1-Phenylethanol (**16c**)

4.90 g (36 mmol) KHSO₄

Hydroaminomethylierung:

0.71 g (3.6 mmol) Dibenzylamin (**13a**)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂

10 ml Dioxan

Durchführung:

analog AAV II (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)

Aufarbeitung:

Säulenchr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1)

Ausbeute:

0.06 g (0.2 mmol, 18 %) Dibenzyl-(2-phenylpropyl)-amin (**27a**) als farbloses Öl, die spektroskopischen Daten entsprechen denen von Versuch 26.

0.38 g als 1:1 Gemisch aus 1-Phenylalkohol (**16c**) und Dibenzylamin (**13a**)

28 Darstellung von 1-(3-Phenylpropyl)-piperidin (28b)

Ansatz:

Eliminierung: 0.44 g (3.6 mmol) 1-Phenylethanol (**16c**)

4.90 g (3.6 mmol) KHSO₄

Hydroaminomethylierung: 0.30 g (3.6 mmol) Piperidin (**13e**)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂

10 ml Dioxan

Durchführung: analog AAV II (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)

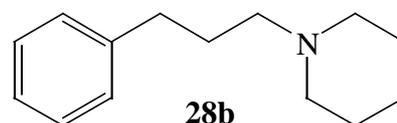
Aufarbeitung: Säulenchr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 20:1)

Ausbeute: 0.02 g (0.1 mmol, 3 %) 1-(3-Phenylpropyl)-piperidin (**28b**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: 1-(3-Phenylpropyl)-piperidin^[31,32] (**28b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.38-1.47

(2H, Ring-CH₂), 1.58 (4H, m, Ring-CH₂), 1.83 (2H, m, Ph-CH₂-CH₂), 2.31-2.42 (6H, Ring-CH₂, Ph-CH₂), 2.61 (2H, t,



³J=7.8 Hz, N-CH₂-CH₂), 7.15-7.31 (5H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 24.5 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 28.6 (1C, CH₂, Ph-CH₂-CH₂), 33.9 (1C, CH₂, Ph-CH₂), 54.6 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 58.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 125.7 (1C, PhH), 128.2 (2C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 142.3 (1C, PhC_q). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 204 (M+H⁺, 100), 99 (21), 92 (22), 85 (8). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 204.1762 (M+H⁺, 100) (+0.9 mmu), 203.1671 (M, 17) (-0.3 mmu).

29 Darstellung von 1-(3-Phenylpropyl)-azepan (28c)

Ansatz:

Eliminierung: 0.44 g (3.6 mmol) 1-Phenylethanol (**16c**)

4.90 g (3.6 mmol) KHSO₄

Hydroaminomethylierung: 0.36 g (3.6 mmol) Hexamethylenimin (**13d**)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂

10 ml Dioxan

Durchführung: analog AAV II (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)

Aufarbeitung: Säulenchr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 20:1)

Ausbeute: 0.13 g (0.1 mmol, 16 %) 1-(3-Phenylpropyl)-azepan (**28c**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: *1-(3-Phenylpropyl)-azepan*^[32] (**28c**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.52-1.56

(8H, Ring-CH₂), 1.79 (2H, m, Ph-CH₂-CH₂), 2.50 (2H, t,

³J=7.5 Hz, Ph-CH₂), 2.60-2.63 (6H, N-CH₂, Ring-CH₂), 7.15-

7.29 (5H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ

[ppm] = 27.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 28.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.4 (1C, CH₂, Ph-CH₂-CH₂),

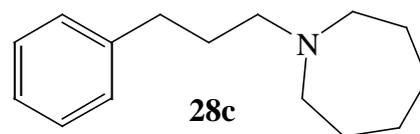
37.7 (1C, CH₂, Ph-CH₂), 55.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 57.7 (1C, CH₂, N-CH₂), 125.6 (1C,

PhH), 128.2 (2C, PhH), 128.4 (2C, PhH), 142.5 (1C, PhC_q). IR (NaCl/Film): ν/cm⁻¹ = 3084

(w), 3062 (w), 3026 (w), 2925 (vs), 2852 (m), 2810 (w), 2773 (w), 1495 (m), 1454 (s), 1126

(m), 1084 (m), 1030 (m), 744 (m), 698 (s). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 217 (M⁺, 9), 160

(4), 112 (100), 91 (17), 58 (91).



30 Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol^[33] (**29**)

3.65 g (0.10 mol) Magnesiumspäne werden mit abs. THF überschichtet und mit wenigen Tropfen Methylallylchlorid versetzt. Das Gemisch wird kurz erwärmt, bis die Reaktion gestartet ist. Anschließend werden 13.58 g (0.15 mol) Methylallylchlorid in 100 ml abs. THF gelöst und langsam bei 0°C zugetropft. Nach beendeter Zugabe werden 10.61 g (0.10 mol) Benzaldehyd in 100 ml abs. THF gelöst und bei 0°C zum Grignard-Reagenz getropft. Man rührt für eine Stunde und hydrolysiert dann mit 40 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung. Es wird mit Diethylether extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgetrennt. Nach Kugelrohrdestillation erhält man 2.81 g (17 mmol) 3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol in einer Ausbeute von 17 %.

Spektroskopische Daten: *3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol*^[33] (**29**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.77 (3H, s, C-

CH₃), 2.28 (1H, d, ³J=2.3 Hz, CH₂-CH-Ph), 2.40 (1H, s, OH), 2.40

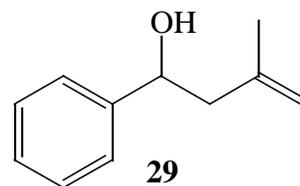
(1H, d, ³J=3.5 Hz, CH₂-CH-Ph), 4.77 (1H, m, Ph-CH), 4.83 (1H,

s, C-CH₂), 4.90 (1H, s, CH₂), 7.22-7.43 (5H, PhH). ¹³C-NMR

(125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.3 (1C, CH₃, C-CH₃), 48.3

(CH₂, C-CH₂-CH), 71.4 (1C, CH, Ph-CH), 114.0 (1C, CH₂, CH-C-CH₂), 125.7 (2C, PhH),

127.4 (1C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 142.3 (1C, C_q, CH₃-C_q), 144.0 (1C, PhC_q). IR



(NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3418 (vs), 3074 (s), 3030 (s), 3004 (m), 1969 (s), 1936 (vs), 2914 (vs), 1647 (s), 1603 (m), 1580 (m), 1494 (s), 1453 (vs), 1376 (s), 1082 (s), 1055 (vs), 1027 (vs), 892 (vs), 756 (vs), 700 (vs), 627 (s), 605 (s).

31 Darstellung von 4-(3-Methyl-5-phenyl-pent-4-enyl)-morpholin (30)

Ansatz:

Eliminierung: 0.59 g (3.6 mmol) 3-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (**29**)

4.90 g (3.6 mmol) KHSO₄

Hydroaminomethylierung: 0.36 g (3.6 mmol) Hexamethylenimin (**13d**)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂

10 ml Dioxan

Durchführung: analog AAV II (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 4d)

Aufarbeitung: Säulenchr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 5:1)

Ausbeute: 0.35 g (1.4 mmol, 40 %) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pent-4-enyl)-morpholin (**30**) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: 4-(3-Methyl-5-phenyl-pent-4-enyl)-morpholin^[33] (**30**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.10

(3H, d, 6.77 Hz, CH-CH₃), 1.51-1.65 (3H, CH-

CH₂), 2.30-2.43 (6H, 3 x N-CH₂), 3.71 (4H, t,

³J=4.7 Hz, O(CH₂)₂), 6.07 (1H, dd, ³J=15.8 Hz,

³J=8.0 Hz, Ph-CH=CH), 6.52 (1H, d, ³J=16.1 Hz, Ph-CH), 7.15-7.35 (5H, PhH). ¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 20.9 (1C, CH₃, CH-CH₃), 33.7 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂),

35.7 (1C, CH, CH-CH₃), 53.8 (2C, CH₂, N(CH₂)₂), 57.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 66.9 (2C, CH₂,

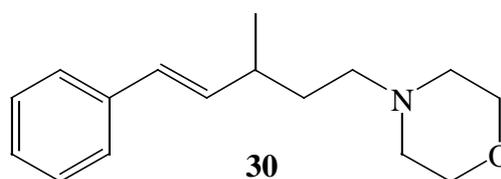
O(CH₂)₂), 125.9 (2C, PhH), 126.9 (1C, PhC_q), 128.4 (3C, PhH, Ph-CH), 136.0 (1C, CH, Ph-

CH-CH), 137.6 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3081 (m), 3059 (m), 3025 (m), 2956

(s), 2926 (s), 2893 (m), 2854 (s), 2808 (m), 2768 (m), 2735 (m), 1449 (m), 1274 (m), 1119

(s), 1070 (m), 1002 (m), 967 (m), 914 (m), 867 (m), 748 (m), 694 (m). **ESI-MS** (m/z): 245.7

(M+H⁺). C₁₆H₂₃NO **Theor.** [%]: C: 78.3; H: 9.5; N: 5.7. **Gef.** [%]: C: 78.1; H: 9.7; N: 6.0.



3.2 *n*-Selektive Hydroaminomethylierung von Styrol (1)

32-35 Hydroaminomethylierung von Styrol (1) mit Morpholin (13c) in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat

<u>Ansatz:</u>	1.04 g (10 mmol)	Styrol (1)
	0.87 g (10 mmol)	Morpholin (13c)
	13.61 g (100 mmol)	KHSO ₄
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV II (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C bzw. 120 °C / 1 bzw. 3 Tage)	
<u>Aufarbeitung:</u>	GC, dann Säulenchr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 1:1) zur Identifizierung der Produkte	

Versuch	Säure	θ/ °C	t/d	Produktanteile					Rohpr./ g	<i>n:iso</i> Amin	<i>n:iso</i> Aldehyd
				1/%	27d/%	28d/%	31/%	32/%			
32	-	120	1	15	62	23	-	-	2.10	0.4:1	-
33	KHSO ₄	120	1	17	19	36	9	19	1.83	2:1	1:2
34	KHSO ₄	100	1	7	4	52	3	34	1.60	12:1	1:4
35	KHSO ₄	100	3	-	22	30	10	38	1.47	1.4:1	1:4

Vgl. Tab. 6, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[110,34] überein.

4 Hydroaminomethylierung und reduktive Aminierung mit Ammoniak (2)

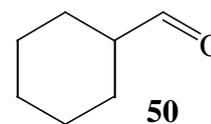
4.1 Synthese der Amine und Intermediate der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2)

36 Darstellung von Cyclohexancarbaldehyd (50)

7.38 g (90 mmol) Cyclohexen (10) werden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 15 mg (0.03 mol-%) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator und 48 mg (0.2 mmol) Triphenylphosphin für 2 d bei 50 bar H₂ und 50 bar CO und 100 °C umgesetzt. Nach Abtrennen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck und Kugelrohrdestillation erhält man 10.06 g (90 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50) in einer Ausbeute von 100 %.

Spektroskopische Daten: Cyclohexancarbaldehyd^[45,46] (**50**)

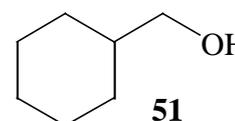
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.16-1.37 (5H, Ring-CH₂), 1.58-1.66 (1H, Ring-CH₂), 1.69-1.75 (2H, Ring-CH₂), 1.81-1.88 (2H, Ring-CH₂), 2.17-2.22 (1H, Ring-CH), 9.57 (1H, m, O=C-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 24.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 25.8 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 25.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 49.8 (1C, CH, Ring-CH), 204.9 (1C, CH, O=C-H).

**37** **Darstellung von Cyclohexylmethanol (51)**

8.22 g (0.1 mmol) Cyclohexen (**10**) werden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 15 mg (0.03 mol-%) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator und 2 ml Tributylamin für 2 d bei 50 bar H₂ und 50 bar CO und 100 °C umgesetzt. Nach Abtrennen des Lösungsmittels wird die Rohmischung über Kieselgel 60 mit einer Mischung von Cyclohexan und MTBE im Verhältnis 10:1 filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält 11.21 g (98 mmol) Cyclohexylmethanol (**51**) in einer Ausbeute von 98 %.

Spektroskopische Daten: Cyclohexylmethanol (**51**)

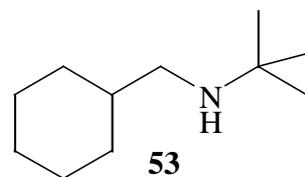
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86-0.94 (2H, Ring-CH₂), 1.10-1.28 (3H, Ring-CH₂), 1.40-1.48 (1H, Ring-CH), 1.64-1.74 (5H, Ring-CH₂), 1.91 (1H, bs, OH), 3.40 (2H, d, ³J=6.5 Hz, CH₂-OH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 25.8 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 40.4 (1C, CH, Ring-CH), 58.6 (1C, CH₂, O-CH₂).

**38** **Darstellung von tert-Butyl-cyclohexylmethyl-amin (53)**

2.05 g (25 mmol) Cyclohexen (**10**), 2.74 g (37.5 mmol) tert-Butylamin (**23f**) und 15 mg (0.12 mmol) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator werden in 10 ml Dioxan gelöst und bei 50 bar H₂ und 50 bar CO und 100 °C für 20 h umgesetzt. Die Rohmischung wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und die Säule wird mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgetrennt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Aluminiumoxid N (Akt. III) und einer 10:1-Mischung aus Cyclohexan und Methyl-tert-butylether erhält man 2.19 g (14 mmol) tert-Butyl-cyclohexylmethyl-amin (**53**) in einer Ausbeute von 56 %.

Spektroskopische Daten: *tert*-Butyl-cyclohexylmethyl-amin^[48] (**53**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.83-0.92 (2H, Ring-CH₂), 1.05 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.08-1.29 (4H, Ring-CH₂), 1.33 (1H, m, Ring-CH), 1.62-1.73 (4H, Ring-CH₂), 2.33 (2H, d, ³J=6.7 Hz, CH₂-N). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.1



(2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.7 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.0 (3C, CH₃, C(CH₃)₃), 31.7 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 38.8 (1C, CH, Ring-CH), 49.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.0 (1C, C_q, C(CH₃)₃). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2964 (s), 2923 (vs), 2852 (s), 1479 (w), 1448 (m), 1232 (m), 1111 (w), 1098 (w), 1023 (w), 704 (m). **GC-MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 170 (M+H⁺, 74), 154 (52), 142 (38), 100 (43), 86 (67), 70 (10), 58 (100), 55 (48).

39-42 Hydrolyse^[47] von *tert*-Butyl-cyclohexylmethyl-amin (**53**)

Die in der Tabelle angegebene Menge *tert*-Butylcyclohexylmethylamin (**53**) wird mit 8 ml konz. Salzsäure (**15b**) bzw. mit 3 ml der Schwefelsäure (**15c**) mit der vorgegebenen Konzentration für 20 h bei 100 °C erhitzt. Die Rohmischung wird mit konz. Natronlauge basisch gemacht und über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) und Diethylether als Laufmittel filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Versuch	Säure	Ansatz 53	Produkte /% (GC-Anteile)			Rohprodukt/g
			53	51	11	
39	HCl (konz.) (15b)	2.20 g (13.8 mmol)	100	-	-	1.67
40	H ₂ SO ₄ (10 %) (15c)	1.00 g (6.3 mmol)	81	4	15	0.95
41	H ₂ SO ₄ (25 %) (15c)	1.00 g (6.3 mmol)	83	2	15	0.95
42	H ₂ SO ₄ (50 %) (15c)	1.00 g (6.3 mmol)	76	1	23	0.95

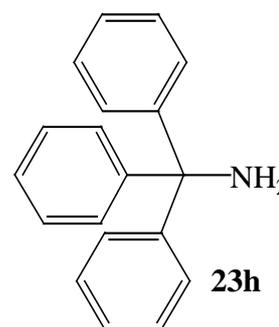
Vgl. Tab. 7, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten von **11** entsprechen denen von Versuch 47. Die spektroskopischen Daten von **51** entsprechen denen von Versuch 37.

43 Darstellung von Tritylamin^[50] (**23h**)

Analog einer Vorschrift von **Dugat et al.**^[50] 27.88 g (0.10 mol) Tritylchlorid (**54**) werden in 200 ml (4.1 mol) konz. Ammoniaklösung (**2a**) für 20 h bei 20 °C gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 5 ml Wasser versetzt und eingeeengt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 22.25 g (0.86 mol) Tritylamin (**23h**) in einer Ausbeute von 86 %.

Spektroskopische Daten: Tritylamin^[50] (**23h**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 2.14 (2H, s, NH₂), 7.11-7.20 (15H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 70.8 (1C, C_q, Ph₃C_q), 126.6 (3C, PhH), 127.9 (6C, PhH), 128.1 (6C, PhH), 148.6 (3C, PhC_q).



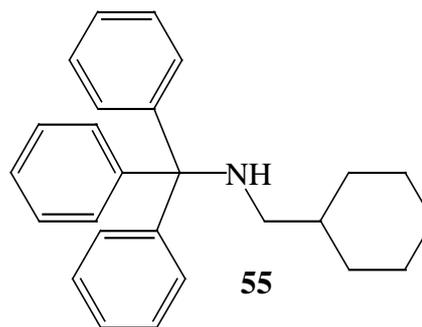
44 Darstellung von Cyclohexylmethyl-trityl-amin (**55**)

1.23 g (15 mmol) Cyclohexen (**10**), 3.89 g (15 mmol) Tritylamin (**23h**) und 15 mg (0.2 mol-%) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator werden in 20 ml Dioxan gelöst und bei 50 bar CO und 50 bar H₂ und 100 °C für 3 d umgesetzt. Die Rohmischung wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und die Säule wird mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abgetrennt und nach säulenchromatographischer Aufarbeitung der Rohmischung mit Aluminiumoxid N (Akt. III) mit einer 10:1-Mischung aus Cyclohexan und Methyl-*tert*-butylether erhält man 4.33 g (12.2 mmol) Cyclohexylmethyl-trityl-amin (**55**) in einer Ausbeute von 81 % und 0.19 g (0.6 mmol) Tris-cyclohexyl-methyl-amin (**56**) in einer Ausbeute von 13 %.

Spektroskopische Daten: *Cyclohexylmethyl-trityl -amin (55)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.09-1.22 (2C, Ring-CH₂), 1.35-1.56 (3C, Ring-CH₂), 1.76 (1H, Ring-CH), 1.91-1.98 (3H, Ring-CH₂), 2.07-2.10 (2H, Ring-CH₂), 2.28 (2C,d, ³J=6.5 Hz, N-CH₂), 7.37-7.41 (4H, PhH), 7.42-7.51 (6H, PhH), 7.78-7.80 (5H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.7 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 31.6 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 39.1 (1C, CH, Ring-CH), 50.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 70.6 (1C, C_q; N-C_q), 126.1 (3C, PhH), 127.7 (6C, PhH), 128.7 (6C, PhH), 146.4 (3C, PhC_q).



IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3083 (m), 3030 (m), 2922 (vs), 2848 (vs), 1597 (m), 1491 (s), 1448 (vs), 1207 (m), 1109 (m), 1032 (m), 901 (m), 768 (s), 744 (s), 733 (s), 707 (vs). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 355 ((M⁺), 9), 278 (55), 243 (100), 222 (54), 56 (15). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 356.2365 (M+H⁺, 16) (-1.3 mmu), 355.2288 (M, 14) (-1.2 mmu). C₂₆H₂₉N **Theor.** [%]: C: 87.8; H: 8.2; N: 3.9. **Gef.** [%]: C: 87.3; H: 8.5; N: 3.6.

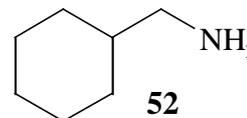
Die spektroskopischen Daten von Tris-cyclohexyl-methyl-amin (**56**) entsprechen denen von Versuch 224.

45 Versuch zur Abspaltung der Tritylgruppe des Cyclohexylmethyl-trityl-amins (55) zur Synthese von Cyclohexylmethylamin (52)

1.10 g (3.2 mmol) Cyclohexylmethyl-trityl-amin (**55**) werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.78 g (12.9 mmol) Eisessig versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt und die resultierende Mischung mit 100 ml Wasser versetzt. Es wird mit 10 ml konz. NaOH basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält 0.56 g eines braunen Feststoffes unbekannter Zusammensetzung.

Spektroskopische Daten von Cyclohexylmethylamin^[111] (52)

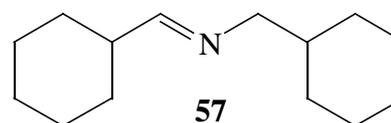
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.78-0.88 (2H, Ring-CH₂), 1.03-1.37 (5H, Ring-CH₂, Ring-CH), 1.61 (4H, Ring-CH₂), 2.46 (2H, d, ³J=6.5 Hz, N-CH₂). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.6 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 30.7 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 41.2 (1C, CH, Ring-CH), 48.9 (1C, CH₂, N-CH₂). **IR (NaCl/Film):** ν/cm⁻¹ = 3375 (m), 3296 (m), 2933 (vs), 2850 (vs), 2663 (m), 1614 (m), 1448 (s), 1385 (m), 1261 (w), 1036 (m), 958 (m), 890 (s), 816 (s), 768 (s). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 113 (M⁺, 4), 94 (6), 79 (100), 67 (56), 55 (88).


46 Darstellung von Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylenamin^[51] (57)

0.57 g (50 mmol) Cyclohexylmethylamin (**52**) und 0.56 g (50 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) werden in 50 ml Toluol gelöst und bei vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält 1.03 g (50 mmol) Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (**57**) in einer Ausbeute von 100 %.

Spektroskopische Daten: Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin^[51] (**57**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.80-0.90 (2H, Ring-CH₂), 1.06-1.33 (8H, Ring-CH₂), 1.51-1.79 (11H, Ring-CH₂, Ring-CH), 2.14 (1H, m, Ring-CH₂), 3.18 (2H, d, ³J=6.5 Hz, N-CH₂), 7.39 (1H, d, ³J=5.3 Hz, N-CH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 25.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.0 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.6 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 38.5 (1C, CH, Ring-CH), 43.4 (1C, CH, Ring-CH), 68.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 168.9 (1C, CH, N-CH). **IR (NaCl/Film):** ν̃ [cm⁻¹] = 2933 (vs), 2854 (vs), 2810 (m), 2706 (m), 1728 (vs), 1450 (s), 1394 (w), 1361 (w), 1300 (w), 1232 (w), 1124 (m), 1093 (m), 1030 (m), 957 (m), 916 (m), 892 (w), 677 (w). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (M, 37), 152 (9), 124 (100), 95 (17), 73 (14), 67 (20), 55 (66).

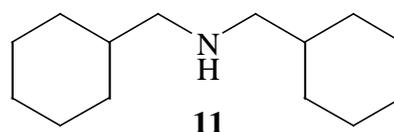


47 **Darstellung von Biscyclohexylmethylamin (11)**

0.99 g (48 mmol) Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (**57**) werden in 50 ml Toluol mit 200 mg Pd[C] versetzt und für 16 h bei 1 bar Wasserstoff an der Hydrierapparatur gerührt. Die Rohmischung wird über eine Mischung aus Kieselgur und Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert. Die Filtriersäule wird mit 20 ml Ethylacetat gespült und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt. Man erhält 1.00 g (48 mmol) Bis-cyclohexyl-methylamin (**11**) in einer Ausbeute von 99 %.

Spektroskopische Daten: Biscyclohexylmethylamin^[12c,22b,51b,112] (**11**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.83-0.91 (4H, Ring-CH₂), 1.11-1.26 (6H, Ring-CH₂), 1.44 (2H, m, Ring-CH), 1.63-1.72 (10H, Ring-CH₂), 2.38 (4H, d, ³J=6.7



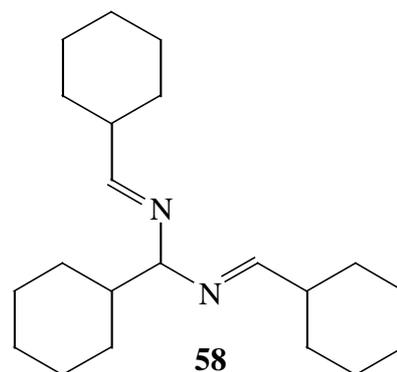
Hz, N-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.1 (4C, CH₂, Ring-CH₂), 26.7 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.5 (4C, CH₂, Ring-CH₂), 37.9 (2C, CH, Ring-CH), 57.0 (2C, CH₂, N-CH₂). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962 (s), 2923 (vs), 2851 (vs), 2799 (m), 2729 (w), 1449 (s), 1386 (w), 1360 (m), 1278 (m), 1261 (m), 1245 (m), 1116 (m). GC-MS (EI, 70 eV, m/z (%)): 210 (M⁺, 75), 169 (4), 147 (4), 128 (4), 110 (7), 96 (10), 84 (7), 73 (18), 58 (100).

48 **Darstellung von C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin^[52] (58)**

Analog einer Vorschrift von **Issleib**^[52] werden 1.60 g (15 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) langsam in 100 ml konz. wässrige Ammoniaklösung (**2a**) gegeben. Es wird 2 h kräftig gerührt, und für weitere 18 h im Kühlschrank stehen gelassen. Der Feststoff wird abfiltriert und mit einigen Tropfen Diethylether gewaschen. Man trocknet im Vakuum und man erhält 1.49 g (4.7 mmol) C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**) in einer Ausbeute von 94 %

Spektroskopische Daten:*C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-*diamin* (**58**)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.79-0.87(2H, Ring-CH₂), 1.03-1.30 (13H, Ring-CH₂, Ring-CH), 1.54-1.79 (16H, Ring-CH₂), 2.08-2.53 (2H, Ring-CH₂), 3.83 (1H,d, ³J=6.0 Hz, Ring-CH-CH(N)₂), 7.43 (2H, d, ³J=5.0 Hz,N=CH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =25.4 (4C, Ring-CH₂), 25.9 (2C, Ring-CH₂), 26.1 (2C, Ring-CH₂), 26.5 (1C, Ring-CH₂), 28.7 (2C, Ring-CH₂), 29.7 und29.8 (4C, Ring-CH₂), 43.3 (CH), 43.6 (CH), 96.5 (1C, CH,N-CH-N), 167.7 (2C, CH, N=CH-CH). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2922 (vs), 2852 (vs),1128 (w), 1662 (w), 1464 (m), 1450 (m), 1059 (m), 887 (w), 760 (w). C₂₁H₂₅N₂ Theor. [%]:

C: 79.69; H: 11.46; N: 8.85. Gef. [%]: C: 79.3; H: 11.4; N: 8.6.

**49-58** Hydrolyse von *C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**)

300 mg (0.9 mmol) *C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**) werden in ein Reagenzglas gegeben, mit jeweils 3.0 g des angegebenen Lösungsmittels gemischt und 15 min geschüttelt. Das Gemisch wird dann ohne Rückflusskühler 15 min auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird die Mischung abgekühlt.

Versuch	Lösungsmittel	Menge
49	Wasser	3.0 g
50	Methanol	3.0 g
51	Ethanol	3.0 g
52	Eisessig	3.0 g
53	Essigsäure (10 %)	3.0 g aus 9.0 g Wasser und 1.0 g Eisessig
54	Natronlauge (konz.)	3.0 g der gesättigten Lösung
55	Natronlauge (10 %)	3.0 g aus 9.0 g Wasser und 1.0 g NaOH
56	Dioxan	3.0 g
57	Methanol/(10 % Essigsäure)	3.0 g aus 9.0 g Methanol und 1.0 g Eisessig
58	Methanol/(10 % NaOH d. gesättigten Lösung)	3.0 g aus 9.0 g Methanol und 1.0 g gesättigter Natronlauge

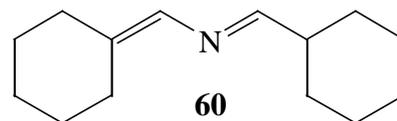
Die Ergebnisse der Löslichkeitsversuche sind identisch mit den Angaben im theoretischen Teil (vgl. Tab. 8).

59 **Darstellung von Cyclohexyldenmethyl-cyclohexylmethylen-amin (60)**

1.58 g (5.0 mmol) *C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**) werden im vollen Membranpumpenvakuum für 30 min auf 80 °C erhitzt. Man erhält 1.37 g (6.7 mmol) Cyclohexyldenmethyl-cyclohexylmethylen-amin (**60**).

Spektroskopische Daten: Cyclohexyldenmethyl-cyclohexylmethylen-amin^[52] (**60**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.05-1.37 (8H, Ring-CH₂), 1.64-1.83 (8H, Ring-CH₂), 2.10 (2H, m, Ring-CH₂), 2.22 (1H, m, Ring-CH), 2.56 (2H, m, Ring-CH₂),



6.32 (1H, s, N-CH-C_q), 7.41 (1H, d, ³J=5.5 Hz, N-CH-CH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 25.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.8 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 27.4 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 28.2 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 28.3 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.8 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 33.8 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 43.5 (1C, CH, Ring-CH), 134.5 (1C, CH, N-CH-C_q), 140.1 (1C, C_q, Ring-C_q), 166.7 (1C, CH, N-CH-CH). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2924 (vs), 2851 (vs), 2819 (m), 2667 (w), 1664 (s), 1449 (s), 1261 (m), 1085 (m), 1027 (m). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 205 (M, 5), 162 (5), 150 (9), 137, (48), 122 (100), 95 (9), 94 (30), 80 (27), 67 (27).

60 **Darstellung von Cyclohexancarbonitril^[54] (61)**

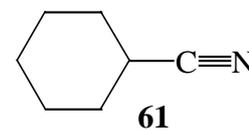
Analog einer Vorschrift von Fang^[54] werden 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Es werden 100 ml wässrige konz. Ammoniaklösung (**2a**) zugegeben. Anschließend werden insgesamt 2.80 g (11 mmol) Iod portionsweise jeweils nach dem Entfärben der braunen Lösung zugesetzt. Anschließend wird überschüssiges Iod mit 3 ml einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung zerstört. Das Tetrahydrofuran wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und die verbleibende Lösung mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat erhält man nach Abtrennen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck 0.77 g (7.1 mmol) Cyclohexancarbonitril^[54] (**61**) in einer Ausbeute von 71 %.

Sicherheitshinweis: Es ist zu vermeiden, einen zu großen Überschuss an Iod zuzugeben, da sich dann schwarzes NI₃·NH₃ bilden kann. Der trockene Feststoff zersetzt sich spontan bei mechanischer Beanspruchung, Bestrahlung oder Erhitzen. Dieser schwarze Feststoff wurde

allerdings weder bei dieser Umsetzung, noch bei denen der Arbeitsgruppe Fang^[54] beobachtet.

Spektroskopische Daten: Cyclohexanarbonitril^[54] (**61**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.40-1.64 (4H, Ring-CH₂), 1.64-1.83 (6H, Ring-CH₂), 2.60 (1H, m, Ring-CH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.0 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 25.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.9 (1C, CH, Ring-CH), 29.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 122.5 (1C, C_q, CH-C_q).



61 Versuch zur Reduktion von Cyclohexanarbonitril^[55] (61**)**

0.55 g (5 mmol) Cyclohexanarbonitril (**61**) werden bei -78 °C (Isopropanol/Trockeneis) in einer ausgeheizten Apparatur in Argonatmosphäre in 20 ml abs. Cyclohexan gelöst und tropfenweise mit 3.0 ml 4.5 molarer DIBAL-H Lösung (10 mmol) versetzt. Es wird für ½ h bei -78 °C und weitere zwei Stunden ohne Kühlung gerührt. Anschließend wird überschüssiges DIBAL-H mit 5 ml Methanol zerstört. Mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Na-K-Tatrat wird neutralisiert, es wird vom Feststoff abgesaugt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und man erhält 0.38 g einer Rohmischung mit unbekannter Zusammensetzung.

62 Versuch zur Synthese von C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylmethandiamin (62**)**

20 mg (0.18 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) und 40 mg (0.35 mmol) Cyclohexylmethylamin (**52**) werden in 3 ml Toluol gelöst und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck langsam abgetrennt. Man erhält 56 mg einer Mischung von Cyclohexylmethylamin (**52**) und Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (**57**) im äquimolaren Verhältnis. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 36 und Versuch 46 überein.

63 Versuch zur Synthese von C-Cyclohexyl-N-cyclohexylmethylmethylenmethan-amin (63**)**

18 mg (0.09 mmol) Cyclohexylidenmethyl-cyclohexylmethylen-amin (**61**) werden mit 9 mg (0.08 mmol) Cyclohexylmethylamin (**51**) in 3 ml Toluol gelöst und das Lösungsmittel wird

langsam bei vermindertem Druck abgetrennt. Durch eine Hydrolyse mit Wasserspuren erhält man 33 mg einer Mischung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) und Cyclohexylmethylcyclohexylmethylen-amin (**57**) im äquimolaren Verhältnis. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 36 und Versuch 46 überein.

4.2 Hydroaminomethylierung/reduktive Aminierung mit Ammoniak (2) und verschiedenen sauren Salzzusätzen

64–68 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2) und Ammoniumsulfat (2d)

1.23 g (15 mmol) Cyclohexen (**10**) werden in einem Druckbehälter mit 7.93 g (60 mmol) Ammoniumsulfat (**2d**), 15 mg (0.2 mol-%) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator und der angegebenen Menge Ammoniakwasser (**2a**) (25 %) bzw. einer Kapillarfüllung Ammoniak (**2b**) und der angegebenen Menge Dioxan gelöst. Der Druckbehälter wird mit den angegebenen Drücken an Wasserstoff und Kohlenmonoxid befüllt und für eine definierte Zeit auf die angegebene Temperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Druckbehälter entspannt, das Rohgemisch über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgetrennt und das Rohprodukt wird gaschromatographisch analysiert.

Vers.	Cyclohexen (10)	NH ₃ -Quelle	Lösungsmittel	p(CO)/bar	p(H ₂)/bar	ϑ/°C	t/h	50 / %	60 / %	Rohpr./ g	Ausb./ %
64	0.12 g (1.5 mmol)	20 ml NH _{3(aq)} (2a)	50 ml Dioxan	50	50	100	8	-	-	-	-
65	1.23 g (15 mmol)	5 ml NH _{3(aq)} (2a)	10 ml Dioxan	30	70	100	40	-	-	0.07	-
66	1.23 g (15 mmol)	NH _{3(g)} (2b)	100 ml Dioxan	70	30	100	16	-	-	-	-
67	1.23 g (15 mmol)	NH _{3(g)} (2b)	100 ml Dioxan	70	20	120	16	15	85	0.37	23
68	1.23 g (15 mmol)	NH _{3(g)} (2b)	100 ml Dioxan	20	70	120	16	-	-	0.49	-

Vgl. Tab. 9, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein. Das Produktverhältnis bei Vers. 67 wurde gaschromatographisch bestimmt.

69–75 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und zusätzlichem Ammoniak (2)

1.23 g (15 mmol) Cyclohexen (10) werden in einem Druckbehälter mit 4.63 g (60 mmol) Ammoniumacetat (2c), dem jeweiligen Katalysatorsystem, einer Kapillarfüllung gasförmigen Ammoniaks (2b) und ggf. 10 ml Ammoniakwasser (2a) (25 %) in 100 ml Dioxan gelöst. Der Druckbehälter wird mit den vorgegeben Drücken von H₂ und CO befüllt und für 16 h auf die angegebene Temperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Druckbehälter entspannt, das Rohgemisch über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgetrennt.

Vers.	Katalysator	zusätzliche NH ₃ -Quelle	p(CO)/ bar	p/(H ₂)/ bar	ϑ/°C	Rohpr./ g	Ausb. /%
69	15 mg [Rh(cod)Cl] ₂	10 ml NH _{3(aq)} (2a) 1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	5	75	100	-	-
70	12 mg [Rh(acac)(CO) ₂]	10 ml NH _{3(aq)} (2a) 1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	-	-
71	15 mg [Rh(cod)Cl] ₂	1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	-	-
72	12 mg [Rh(acac)CO ₂]	1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	-	-
73	15 mg [Rh(cod)Cl] ₂ 47 mg PPh ₃	1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	60	60	-	-
74	15 mg [Rh(cod)Cl] ₂ 47 mg PPh ₃	1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	60	100	-	-
75	12 mg [Rh(acac)(CO) ₂] 47 mg PPh ₃	1 Kap. NH _{3(g)} (2b)	10	70	100	-	-

Vgl. Tab. 10, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

76 u. 77 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2) und Palladium auf Aktivkohle

Der Aldehyd 50 wird im jeweiligen Lösungsmittel gelöst und 0.30 g Pd[C] werden zugegeben. Der Druckbehälter wird mit gasförmigem Ammoniak und Wasserstoff befüllt und es wird für einen Tag bei der angegebenen Temperatur gerührt. Man lässt ggf. auf Raumtemperatur abkühlen und entspannt den Druckbehälter.

Die Suspension wird über Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und die Säule mit Diethylether nachgespült. Nach Abtrennen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man das jeweilige Rohprodukt.

Versuch	Aldehyd 50	Katalysator	Lösungs- mittel	p/H ₂ / bar	ϑ/°C	Rohpr./ g	Ausbeute /%
76	1.68 g (15 mmol)	0.30 g Pd[C]	100 ml Ethanol	50	20	1.35	Aldehyd 50
77	0.67 g (6 mmol)	0.30 g Pd[C]	100 ml Dioxan	80	120	0.58	spuren des sek. Imins 57

Vgl. Tab. 11, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

78–83 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) und Ammoniak (2b) mit Komplexen des Rhodiums und Iridiums und verschiedenen Zusätzen

Die jeweilige Menge Cyclohexancarbaldehyd (**50**) wird in einem Druckbehälter mit dem angegebenen Zusatz und dem Katalysatorsystem sowie einer Kapillarfüllung gasförmigem Ammoniaks (**2b**) in 100 ml Dioxan gelöst. Der Druckbehälter wird mit 10 bar Kohlenmonoxid und 90 bar Wasserstoff gefüllt und für 2 h bzw. 16 h auf 120 °C bzw. auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Druckbehälter entspannt und das Lösungsmittel abgetrennt. Das Rohprodukt wird mit 20 ml konzentrierter Natronlauge basisch eingestellt und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgetrennt. Das Rohprodukt wird NMR-spektroskopisch untersucht.

Vers.	Katalysator	Cyclohexan-carbaldehyd (50)	NH _{3(g)} (2b) und Zusatz	t/h θ/° C	52 / % ^{a)}	11 / % ^{a)}	57 / % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv. /%
78	15 mg [Rh(cod)Cl] ₂	0.67 g (6.0 mmol)	-	16 120	-	-	-	0.74	-
79	15 mg [Ir(cod)Cl] ₂	0.50 g (4.5 mmol)	-	16 140	-	35	65	0.39	84
80	15 mg [Ir(cod)Cl] ₂	0.50 g (4.5 mmol)	4.63 g (60 mmol) NH ₄ CH ₃ COO (2c)	16 140	62	16	22	0.39	80
81	15 mg [Ir(cod)Cl] ₂	0.50 g (4.5 mmol)	5.17 g (30 mmol) <i>p</i> -Toluol- sulfonsäure (15a)	2 140	-	52	48	0.39	85
82	15 mg [Ir(cod)Cl] ₂	0.50 g (4.5 mmol)	3.60 g (60 mmol) CH ₃ COOH (68)	2 140	18	32	50	0.41	86
83	15 mg [Ir(cod)Cl] ₂	0.50 g (4.5 mmol)	4.92 g (60 mmol) NaCH ₃ COO (67c)	2 140	-	-	-	0.46	-

Vgl. Tab. 12, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

84 Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung von *C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Ammoniak (**2b**)

<u>Ansatz:</u>	0.50 g (1.6 mmol)	<i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (58)
	4.63 g (60 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	15 mg	[Ir(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog der Versuche 78-83 (90 bar H ₂ / 10 bar CO / 140 °C / 16 h)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Extraktion mit Ethylacetat	
<u>Ausbeute:</u>	0.37 g (73 % Aldehydäquivalente) 48 % Cyclohexyl-methyl-amin (52), 52 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (11). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.	

85 Iridiumkatalysierte reduktive Aminierung des sekundären Imins (57) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b)

<u>Ansatz:</u>	0.47 g (2.3 mmol)	Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (57)
	4.63 g (60 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	15 mg	[Ir(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog der Versuche 78-83 (90 bar H ₂ / 10 bar CO / 140 °C / 16 h)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Extraktion mit Ethylacetat	
<u>Ausbeute:</u>	0.47 g (83 % Aldehydäquivalente) 60 % Cyclohexyl-methyl-amin (52), 36 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (11), 4 % Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (57). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.	

86 Iridium- und rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b)

<u>Ansatz:</u>	0.37 g (4.5 mmol)	Cyclohexen (10)
	4.63 g (60 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	15 mg	[Ir(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog der Versuche 78-83 (90 bar H ₂ / 10 bar CO / 140 °C / 16 h)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Extraktion mit Ethylacetat	
<u>Ausbeute:</u>	0.48 g (99 % Aldehydäquivalente) 38 % Cyclohexyl-methyl-amin (52), 62 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (11). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.	

87 Iridium- und rhodiumkatalysierte Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) und Ammoniak (2b)

<u>Ansatz:</u>	0.37 g (4.5 mmol)	Cyclohexen (10)
	4.63 g (60 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)

15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
15 mg	[Ir(cod)Cl] ₂
100 ml	abs. Dioxan

Durchführung: analog der Versuche 78-83
(90 bar H₂ / 10 bar CO / 140 °C / 3 d)

Aufarbeitung: Extraktion mit Ethylacetat

Ausbeute: 0.45 g (93 % Aldehydäquivalente)
21 % Cyclohexyl-methyl-amin (**52**), 79 % Bis-cyclohexyl-
methyl-amin (**11**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit
denen in Kapitel 4.1 überein.

4.3 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniak (**2**) und verschiedenen Zusätzen und Anwendung auf die Hydroaminomethylierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift III (AAV III) zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniak (**2**)

1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) und 7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (**2c**) werden bei 1 bar Wasserstoffdruck mit dem angegebenen Katalysatorsystem in 100 ml Methanol (10 % H₂O) bei Raumtemperatur für 20 h gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgt durch Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck, Zugabe von 20 ml konz. NaOH und 10 ml VE-Wasser. Nach Extraktion mit 200 ml Ethylacetat, Trocknen mit Natriumsulfat und Abtrennen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die jeweilige Rohmischung. Die Analyse erfolgt NMR-spektroskopisch. Änderungen an der Versuchsvorschrift sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben. Relative Mengenangaben der Ausgangsmaterialien beziehen sich auf die Menge des eingesetzten Aldehyds.

88-91 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) mit Ammoniumacetat (**2c**) und Raney-Nickel mit Wasserstoff

<u>Ansatz:</u>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 % Wasser)
<u>Durchführung:</u>	analog AAV III	

Versuch	Katalysator	NH ₄ [CH ₃ COO] (2c)	t/h	52 / %	11 / %	57 / %	51 / %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
88	0.50 g Raney-Nickel	7.71 g (100 mmol)	16	61	29	-	10	0.57	51
89	0.50 g Raney-Nickel	3.85 g (50 mmol)	16	47	31	10	12	0.81	74
90	0.50 g Raney-Nickel	1.93 g (25 mmol)	16	20	24	17	38	0.30	27
91	0.50 g Raney-Nickel	0.77 g (10 mmol)	16	6	45	10	39	0.30	27

Vgl. Tab. 13, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

92-95 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Raney-Cobalt in Methanol

<i>Ansatz:</i>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 % Wasser)
<i>Durchführung:</i>	analog AAV III	

Versuch	NH ₄ [CH ₃ COO] (2c)	Katalysator	t/h	52 / %	11 / %	51 / %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
92	7.71 g (100 mmol)	0.50 g Raney-Cobalt	16	95	5	-	0.93	82
93	3.85 g (50 mmol)	0.50 g Raney-Cobalt	16	80	20	-	0.87	78
94	1.93 g (25 mmol)	0.50 g Raney-Cobalt	16	81	19	-	0.83	74
95	0.77 g (10 mmol)	0.50 g Raney-Cobalt	16	18	32	50	0.79	71

Vgl. Tab. 14, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

96 Synthese von Cyclohexylmethylamin (52) durch reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50)

<i>Ansatz:</i>	11.20 g (0.1 mol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	77.08 g (1 mol)	Ammoniumacetat (2c)
	5.00 g	Raney-Cobalt
	1000 ml	Methanol (10 % H ₂ O)

Durchführung: analog AAV III (3 d)
Aufarbeitung: Kugelrohrdestillation
Ausbeute: 8.00 g (71 mmol, 71 %) Cyclohexyl-methyl-amin (**52**) als farblose Flüssigkeit. Vgl. Tab. 14, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

97 Reduktion von C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (58) mit Raney-Cobalt in Methanol (10 % H₂O)

Ansatz: 1.05 g (3.3 mmol) C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**)
 0.50 g Raney-Cobalt
 100 ml Methanol (10 % H₂O)
Durchführung: analog AAV III (1 d)
Aufarbeitung: -
Ausbeute: 0.66 g (60 % Aldehydäquivalente)
 21 % Cyclohexancarbaldehyd (**52**), 26 % Cyclohexyl-methanol (**51**), 31 % Cyclohexylmethyl-cyclohexyl-methylen-amin (**57**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

98 Reduktive Aminierung von C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (58) mit Ammoniumacetat (2c) und Raney-Cobalt in Methanol (10 % H₂O)

Ansatz: 1.05 g (3.3 mmol) C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (**58**)
 7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (**2c**)
 0.50 g Raney-Cobalt
 100 ml Methanol (10 % H₂O)
Durchführung: analog AAV III (1 d)
Aufarbeitung: -
Ausbeute: 0.41 g (36 % Aldehydäquivalente)
 96 % Cyclohexylmethylamin (**52**), 4 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (**11**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

99 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Raney-Cobalt in abs Dioxan

Ansatz: 1.05 g (3.3 mmol) C-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (**58**)
 7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (**2c**)
 0.50 g Raney-Cobalt
 100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III (1 d)

Aufarbeitung: -

Ausbeute: 0.82 g Gemisch z.T. unbekannter Verbindungen mit Cyclohexylmethyl-cyclohexyl-methylen-amin (**57**) als Hauptkomponente. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

100-108 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und verschiedenen Hydrierkatalysatoren

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**)
 7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (**2c**)
 100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III

Versuch	Katalysator	t/h	52/ %	11/ %	57/ %	51/ %	Rohpr./ g	Aldehy- äquivalente/%
100	0.20 g Pd[C]	16	7	93	-	-	0.88	83
101	0.20 g Pd[BaSO ₄]	16	18	75	3	4	0.89	83
102	10 mg Pd _{black}	16	3	47	50	-	0.79	75
103	10 mg Pd _{black}	64	-	48	47	5	0.60	58
104	10 mg Pd _{Schwamm}	16	-	-	-	-	0.48	-
105	0.20 g Pd[BaSO ₄]	16	-	-	-	-	0.25	-
106	0.10 g Pd(OH) ₂ [C]	16	14	83	3	-	0.99	93
107	12 mg PdO	16	-	84	15	-	0.96 ^{a)}	92
108	0.20 g PdO[BaSO ₄]	16	39	55	6	-	0.98	91

a) 1 % Cyclohexancarbaldehyd. Vgl. Tab. 15, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

109-117 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren und Zusatz von Cobalt(II)-Salzen

<i>Ansatz:</i>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (52)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 % H ₂ O)
<i>Durchführung:</i>	analog AAV III	

Versuch	Katalysator	t/h	52/ % ^{a)}	11/ % ^{a)}	57/ % ^{a)}	51/ % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehy- äquivalente/%
109	0.50 g Raney-Cobalt	64	90	4	<1	5	0.53	47
110	0.50 g Raney-Cobalt 89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	64	75	3	16	6	0.82	73
111	0.50 g Raney-Cobalt 1.78 g Co(CH ₃ COO) ₂	64	83	4	3	10	0.83	73
112	0.20 g Pd[C] 0.12 g CoCl ₂ ·6 H ₂ O	16	16	-	84	-	0.84	79
113	0.20 g Pd[C] 89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	16	18	76	6	-	0.77	72
114	0.20 g Pd[C] 2.36 g CoCl ₂ ·6H ₂ O	16	24	70	6	-	0.67	72
115	0.20 g Pd[C] 1.78 g Co(CH ₃ COO) ₂	16	24	69	7	-	0.78	78
116	0.20 g PdO[BaSO ₄] 89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	16	18	77	2	3	0.72	67
117	0.20 g PdO[BaSO ₄] 1.78 g Co(CH ₃ COO) ₂	16	23	73	2	2	0.66	57

Vgl. Tab. 16, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

118-120 Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) ohne Wasserstoff mit Raney-Cobalt bzw. Pd[C] als Hydrierkatalysatoren

<i>Ansatz:</i>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 % H ₂ O)
<i>Durchführung:</i>	analog AAV III, das in Versuch 119 eingesetzte Raney-Cobalt wird vor dem Gebrauch bei 1 bar H ₂ in Methanol (10 % H ₂ O) für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.	

Versuch	Katalysator	t/h	Rohpr./g	Aldehyd-äquivalente/%
118	0.50 g Raney-Cobalt	16	0.18	-
119	0.50 g Raney-Cobalt (mit Wasserstoff aktiviert)	16	0.17	-
120	0.20 g Pd[C]	16	0.91	-

Vgl. Tab. 17, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

121-125 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumformiat (2g) ohne Wasserstoff mit verschiedenen Hydrierkatalysatoren

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50)
 6.31 g (100 mmol) Ammoniumformiat (2g)
 100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III ohne Wasserstoff

Versuch	Katalysator	t/h	50/%	11/%	Rohpr./g	Aldehyd-äquivalente/%
121	0.50 g Raney-Cobalt	16	-	-	0.29	-
122	0.12 g Pd(PPh ₃) ₄	16	-	-	1.19	-
123	0.10 g Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	16	-	-	1.01	-
124	0.20 g Pd[C]	16	9	91	0.91	87
125	0.10 g Pd(OH) ₂ [C]	16	2	98	0.87	83

Vgl. Tab. 18, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

126-129 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumformiat (2g) ohne Wasserstoff mit Raney-Cobalt bzw. Pd[C] und Cobalt(II)acetat

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50)
 6.31 g (100 mmol) Ammoniumformiat (2g)
 100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III ohne Wasserstoff

Versuch	Katalysator	t/h	52/ % ^{a)}	11/ % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
126	0.50 g Raney-Cobalt 89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	16	-	-	0.36	-
127	0.50 g Raney-Cobalt 1.77 g Co(CH ₃ COO) ₂	16	-	-	0.19	-
128	0.20 g Pd[C] 89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	16	13	87	0.84	79
129	Pd[C] 1.77 g Co(CH ₃ COO) ₂	16	8	92	0.81	77

Vgl. Tab. 19, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

130-137 Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit homogenen Cobalt- und Palladiumverbindungen

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50)
6.31 g (100 mmol) Ammoniumformiat (2g)
100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III ohne Wasserstoff, 5 mol % für Cobaltverbindungen und 1 mol-% für Palladiumverbindungen

Versuch	Katalysator	t/h	52/ %	11/ %	57/ %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
130	0.12 g CoCl ₂ ·6H ₂ O	16	-	-	-	0.79	-
131	0.12 g CoCl ₂ ·6H ₂ O + 20 mg KCN	16	-	-	-	0.62	-
132	77 mg CoSO ₄ (5 mol-%)	16	-	-	-	0.51	-
133	89 mg Co(CH ₃ COO) ₂	16	-	-	-	0.40	-
134	72 mg Co(acac) ₂	16	-	-	-	0.41	-
135	0.86 g Co ₂ (CO) ₈	16	-	-	-	0.79	-
136	0.12 g Pd(PPh ₃) ₄	16	-	-	-	0.87	-
137	0.10 g Pd(dba) ₃ ·CHCl ₃	16	19	75	6	1.01	95

Vgl. Tab. 20, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

138-142 Versuche zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und heterogenen Palladiumkatalysatoren mit Säure oder Basezusatz

<i>Ansatz:</i>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 Gew.-% Zusatz)
<i>Durchführung:</i>	analog AAV III	

Versuch	Katalysator	Zusatz	t/h	52/ %	11/ %	57/ %	51/ %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquiv./%
138	0.20 g Pd[C]	NH _{3,aq} (35 %) (2a)	16	38	58	-	4	0.68	63
139	0.20 g Pd[C]	CH ₃ COOH (68)	16	17	83	-	-	0.79	74
140	0.20 g PdO[BaSO ₄]	NH _{3,aq} (35 %) (2a)	16	23	15	57	5	0.73	68
141	0.20 g PdO[BaSO ₄]	NH _{3,aq} (35 %) (2a)	40	43	53	-	4	0.73	67
142	0.20 g PdO[BaSO ₄]	CH ₃ COOH (68)	16	29	66	-	-	0.70 ^{a)}	65

Vgl. Tab. 21, Theoretischer Teil. a) 5 % tertiäres Amin **56**. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

143-147 Einsatz frisch gefällter Metalle der 8. Nebengruppe als Hydrierkatalysator zur reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50)

Vorbereitung der aus den Lösungen der Salze gefällten Metallkatalysatoren

Zu einer Lösung von 7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (**2c**) und 20 mmol des Metallsalzes, sowie im Falle von trägerfixiertem Metall, 10 g Trägermaterial in 100 ml Methanol (10 % Wasser) werden portionsweise drei mal je 2 g (je 31 mmol) Zinkstaub gegeben und bei Raumtemperatur jeweils 10 min gerührt, bis der Zinkstaub gelöst ist. Der so erzeugte metallische Feststoff wird mit Hilfe eines Magneten aus der Lösung entfernt und zweimal in 5 %iger Essigsäure und einmal in Wasser suspendiert. Das Material wird dann unter VE-Wasser aufbewahrt und ungetrocknet eingewogen. Wenn kein magnetisches Material erhalten wird, so werden 10 ml Ammoniakwasser (**2a**) zugegeben.

<i>Ansatz:</i>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	100 ml	Methanol (10 % H ₂ O)

Durchführung: analog AAV III, Versuch 147 mit abs. Methanol

Versuch	Katalysator	t/h	52/ %	11/ %	57/ %	51/ %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
143	0.50 g Fe ⁰ (gefällt)	16	32	4	28	36	0.81	73
144	0.50 g Ni ⁰ (gefällt)	16	64	21	10	5	0.22	20
145	0.50 g Co ⁰ (gefällt) ^{b)}	16	-	-	92	8	0.45	43
146	1.00 g Co ⁰ (gefällt) ^{c)}	16	79	1	2	18	1.00	88
147	1.00 g Co ⁰ (gefällt) ^{c)d)}	16	-	-	-	-	0.95	-

Vgl. Tab. 22, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

148-150 Versuche zur Reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit elementarem Cobalt auf einem sauren oder basischen Träger

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50)
7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (2c)
100 ml Methanol (10 % H₂O)

Durchführung: analog AAV III, Versuch 150 mit 10 % Ammoniakwasser (35 %)

Versuch	Katalysator	t/h	52/ % ^{a)}	11/ % ^{a)}	57/ % ^{a)}	51/ % ^{a)}	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
148	5.00 g Co ⁰ [Al ₂ O ₃]	16	91	<1	<1	8	0.46	41
149	5.00 g Co ⁰ [SiO ₂]	16	90	<1	-	9	0.96	84
150	5.00 g Co ⁰ [SiO ₂]	16	90	<1	6	3	1.09	97

Vgl. Tab. 23, bzw. Abb. 66 Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

151 Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Pd[C]

Ansatz: 1.12 g (10 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (50)
7.71 g (100 mmol) Ammoniumacetat (2c)
0.20 g Pd[C]
100 ml Methanol (10 Gew.-% Zusatz)

Durchführung: analog AAV III

Es werden drei Proben nach jeweils 40 Minuten und sechs Proben nach jeweils 60 Minuten entnommen. Die Probenentnahme erfolgt durch einen Schliffhahn, der mit einem Septum nach außen abgeschlossen ist. Es werden jeweils 2 ml (2 % der Probe) entnommen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgetrennt, die Mischung wird mit 0.5 ml konz. Natronlauge versetzt, und mit 5 g Natriumsulfat getrocknet. Der Feststoff wird mit Ethylacetat gespült und das Lösungsmittel wiederum bei vermindertem Druck abgetrennt. Die resultierende Mischung wird gaschromatographisch untersucht und die Flächenprozentage werden ins Verhältnis gesetzt. Die Mischung wird nach 4 Tagen nach AAV III aufgearbeitet und NMR-spektroskopisch untersucht.

Anteile/ %	Rkt.- Zeit/min									4 Tage
	0	80	120	180	240	300	360	480		
50	100	43	15	9	2	5	1	-	-	
52	-	-	-	-	-	-	-	12	36	
57	-	9	25	48	52	47	48	5	2	
11	-	48	60	43	46	48	51	83	62	

Vgl. Tab. 24, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein. Für die Probenentnahmen bei 40 und 420 Minuten stehen keine Daten zur Verfügung, da die Produkte während der Aufarbeitung verloren gingen.

152 **Konzentrations-Zeit-Verlauf der reduktiven Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniumacetat (2c) und Co⁰**

<u>Ansatz:</u>	1.12 g (10 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	7.71 g (100 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	0.20 g	Co ⁰
	100 ml	Methanol (10 Gew.-% Zusatz)
<u>Durchführung:</u>	analog AAV III, bzw. Versuch 151	

Anteile/ %	Rkt.- Zeit/min									4 Tage
	0	40	80	120	180	240	300	420		
50	100	86	71	69	52	32	21	15	-	
52	-	-	-	-	-	-	-	-	88	
57	-	14	29	31	48	68	79	85	12	
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Vgl. Tab. 25, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein. Für die Probenentnahmen bei 160 und 360 Minuten stehen keine Daten zur Verfügung, da die Produkte während der Aufarbeitung verloren gingen.

4.4 Hydroaminomethylierung und reduktive Aminierung mit Ammoniak (2) und Calciumcarbonat als basischem Zusatz

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV (AAV IV) zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen mit Calciumcarbonat

8.92 g (100 mmol) Cyclohexen (**10**) werden mit 6.02 g (60 mmol) Calciumcarbonat in 100 ml Dioxan im Parr-Druckbehälter suspendiert. Der Druckbehälter wird mit gasförmigem Ammoniak (**2b**) und bis auf 20 bar mit Argon sowie zusätzlich mit den vorgegebenen Drücken von H₂ und CO befüllt. Es wird auf die jeweilige Temperatur für die angegebene Zeit erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird der erkaltete Druckbehälter entspannt und die Suspension über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) unter Anwendung eines leichten Überdrucks filtriert. Das Rohprodukt erhält man durch Einengen des Filtrats bei vermindertem Druck. Die Rohmischung wird NMR-spektroskopisch und gaschromatographisch untersucht. Abweichungen von der Vorschrift sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

153 Darstellung von C-Cyclohexyl-N,N'-bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (**58**)

In einem Druckbehälter wird zu 6.72 g (60 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**) und 18.06 g (180 mmol) Calciumcarbonat in 100 ml Dioxan eine Kapillarfüllungen (ca. 60 mmol) Ammoniak (**2b**) gegeben und die Mischung wird für 2 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Mischung über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats erhält man 1.80 g

(5.7 mmol) *C*-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin^[52] (**58**) als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 28 %. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 48 überein.

154 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Pd[C]

<u>Ansatz:</u>	0.67 g (6 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	0.30 g	Pd[C]
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IV (80 bar H ₂ / 120 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III))	
<u>Ausbeute:</u>	0.58 g <i>C</i> -Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methan-diamin (58) als farbloser Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 48 überein.	

155 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit wässrigem Ammoniak (2a) und Calciumcarbonat

<u>Ansatz:</u>	1.23 g (15 mmol)	Cyclohexen (10)
	5 ml	NH _{3(aq, 35 %)} (2a)
	6.02 g (60 mmol)	Calciumcarbonat
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IV (70 bar H ₂ / 30 bar CO / 120 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III))	
<u>Ausbeute:</u>	0.47 g Rohprodukt, Mischung von 6 Hauptkomponenten und vielen weiteren Nebenkomponenten	

Vgl. Tab. 26, Theoretischer Teil. Im Gaschromatogramm sind neben kleinen Anteilen von Cyclohexancarbaldehyd (**50**) eine Reihe von nicht identifizierten Verbindungen zu erkennen. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

156–159 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2a) und Calciumcarbonat

<u>Ansatz:</u>	8.92 g (100 mmol)	Cyclohexen (10)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	6.02 g (60 mmol)	Calciumcarbonat

	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IV (120 °C)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III))	

Versuch	p(H ₂)	p(CO)	t/d	50/%	57/%	11/%	Rohprodukt/ g	Aldehyd- äquivalente/%
156	10	70	1	-	-	-	-	-
157	40	40	1	34	34	32	1.44	22
158	20	70	2	-	96	4	1.76	28
159	20	70	6	-	91	9	0.72	12

Vgl. Tab. 26, Theoretischer Teil. Die Anteile der Komponenten der Mischung sind GC-Daten der Rohmischung entnommen. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

160 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat

<u>Ansatz:</u>	0.89 g (10 mmol)	Cyclohexen (10)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	6.02 g (60 mmol)	Calciumcarbonat
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IV (20 bar H ₂ / 70 bar CO / 120 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III))	
<u>Ausbeute:</u>	0.91 g Rohprodukt	

Vgl. Tab. 24 Theoretischer Teil. Neben großen Anteilen von höheren Kondensationsprodukten können 14 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (11), 6 % Cyclohexylmethyl-cyclohexylmethylen-amin (57) und 5 % Cyclohexylidenmethyl-cyclohexylmethylmethylen-amin (60) im GC detektiert werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

161 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat

<u>Ansatz:</u>	8.92 g (100 mmol)	Cyclohexen (10)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	1.00 g (10 mmol)	Calciumcarbonat

15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 100 ml abs. Dioxan

Durchführung: analog AAV IV (20 bar H₂ / 70 bar CO / 120 °C / 2d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III))

Ausbeute: 0.14 g Rohprodukt

Vgl. Tab. 26, Theoretischer Teil. Neben 40 % nicht identifizierten leichter siedenden Komponenten können 60 % des sekundären Imins **57** im GC detektiert werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

162 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) mit [Rh(cod)Cl]₂

Ansatz: 0.67 g (6 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**)
 1 Kapillare gasförmiges Ammoniak (**2b**)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 100 ml abs. Dioxan

Durchführung: analog AAV IV (80 bar H₂ / 120 °C / 1d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III))

Ausbeute: 0.74 g C-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (**58**) mit Spuren von Cyclohexylmethylen-cyclohexylmethylen-amin (**57**) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 48 überein.

163 Reduktive Aminierung von Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat unter Hydroaminomethylierungsbedingungen

Ansatz: 0.67 g (6 mmol) Cyclohexancarbaldehyd (**50**)
 1 Kapillare gasförmiges Ammoniak (**2b**)
 6.02 g (60 mmol) Calciumcarbonat
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 100 ml abs. Dioxan

Durchführung: analog AAV IV (20 bar H₂ / 70 bar CO / 120 °C / 2d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III))

Ausbeute: 0.95 g C-Cyclohexyl-*N,N'*-bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (**58**) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 48 überein.

164 Versuch zur Umsetzung von Cyclohexen (10) und Cyclohexancarbaldehyd (50) mit Ammoniak (2b) und Calciumcarbonat

<u>Ansatz:</u>	0.67 g (6 mmol)	Cyclohexancarbaldehyd (50)
	0.50 g (6 mmol)	Cyclohexen (10)
	1 Kapillare	gasförmiges Ammoniak (2b)
	6.02 g (60 mmol)	Calciumcarbonat
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	100 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IV (20 bar H ₂ / 70 bar CO / 120 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III))	
<u>Ausbeute:</u>	0.77 g C-Cyclohexyl- <i>N,N'</i> -bis-cyclohexylmethylen-methandiamin (58) als farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 48 überein.	

4.5 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2a) in Methanol
Allgemeine Arbeitsvorschrift V (AAV V) zur Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c) in Methanol

Die jeweilige Menge Cyclohexen (10) wird in einem Druckbehälter mit dem angegebenen Zusatz und dem Katalysatorsystem in 100 ml Methanol (10 % H₂O), bzw. 100 ml einer Kombination von Methanol (10 % H₂O) mit Dioxan oder Toluol gelöst. Der Druckbehälter wird mit CO und H₂ befüllt und für die entsprechende Zeit auf die vorgegebene Temperatur erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Druckbehälter entspannt und das Lösungsmittel abgetrennt. Das Rohprodukt wird mit 20 ml konzentrierter Natronlauge basisch gemacht und die Mischung mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgetrennt. Das Rohprodukt wird NMR-spektroskopisch untersucht. Abweichungen von der Vorschrift sind im einzelnen bei den Versuchen vermerkt.

165 Versuch zur Hydroformylierung von Cyclohexen (10) mit [Rh(cod)Cl]₂ in Methanol (10 % H₂O)

<u>Ansatz:</u>	1.23 g (15 mmol)	Cyclohexen (10)
	48 mg	Triphenylphosphin
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	100 ml	Methanol (10 % H ₂ O)

Durchführung: analog AAV V (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III))
Ausbeute: -

166 Versuch zur Hydroformylierung von Cyclohexen (10) mit Co₂(CO)₈ in Methanol (10 % H₂O)

Ansatz: 9.45 g (115 mmol) Cyclohexen (10)
 226 mg Cobaltoctacarbonyl
 100 ml Methanol (10 % H₂O)
Durchführung: analog AAV V (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III))
Ausbeute: -

167 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) mit [Rh(cod)Cl]₂ in Methanol (10 % H₂O) und Toluol

Ansatz: 2.46 g (30 mmol) Cyclohexen (10)
 23.12 g (300 mmol) Ammoniumacetat (2c)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 50 ml abs. Toluol
 50 ml Methanol (10 % Wasser)
Durchführung: analog AAV V (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)
Aufarbeitung: -
Ausbeute: 1.30 g (42 % Aldehydäquivalente)
 34 % Bis-cyclohexyl-methyl-amin (11), 66 % Cyclohexyl-methyl-cyclohexylmethyl-amin (57). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

168 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) mit [Rh(cod)Cl]₂ und Raney-Cobalt in Methanol (10 % H₂O) und Toluol

Ansatz: 2.46 g (30 mmol) Cyclohexen (10)
 23.12 g (300 mmol) Ammoniumacetat (2c)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 0.50 g Raney-Cobalt
 50 ml abs. Toluol
 50 ml Methanol (10 % Wasser)
Durchführung: analog AAV V (10 bar H₂ / 90 bar CO / 100 °C / 2d)

Aufarbeitung: -
Ausbeute: 0.68 g (21 % Aldehydäquivalente)
 41 % Cyclohexancarbaldehyd (**50**), 5 % Bis-cyclohexylmethylamin (**11**), 54 % Cyclohexylmethylcyclohexylmethylenamin (**57**). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

169-172 Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) und Ammoniumacetat (2c) in Methanol (10 % H₂O) und Dioxan

Ansatz: 2.46 g (30 mmol) Cyclohexen (**10**)
 23.12 g (300 mmol) Ammoniumacetat (**2c**)
Durchführung: analog AAV V
Aufarbeitung: -

Vers.	Lösungsmittel		Kat. ^{a)}	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	50/ %	52/ %	11/ %	57/ %	Rohpr./ g	Ausb. /%
169	50 ml MeOH ^{b)}	50 ml Dioxan	15 mg [Rh]	50	50	100	3	-	17	7	76	0.34	11
170	50 ml MeOH ^{b)}	50 ml Dioxan	15 mg [Rh]	70	30	100	2	1	-	-	99	0.72	23 ^{c)}
171	50 ml MeOH ^{b)}	50 ml Dioxan	15 mg [Rh]/ 12 mg [Ir]	50	50	100	1	-	23	44	33	0.34	11
172	90 ml MeOH ^{b)}	10 ml Dioxan	15 mg [Rh]	50	50	100	3	-	23	77	-	0.55	17

Vgl. Tab. 27, Theoretischer Teil. a) [Rh(cod)Cl]₂ bzw. [Ir(cod)Cl]₂, b) Methanol (10 % H₂O), c) Die angegebenen Daten beschreiben nur die aus der Mischung identifizierten Komponenten. Zahlreiche Nebenprodukte wurden nicht identifiziert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

173-179 Versuche zum Einfluss des Druckverhältnisses auf die Selektivität der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c)

Ansatz: 2.46 g (30 mmol) Cyclohexen (**10**)
 23.12 g (300 mmol) Ammoniumacetat (**2c**)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 90 ml Methanol (10 % H₂O)
 10 ml abs. Dioxan
Durchführung: analog AAV V
Aufarbeitung: -

Vers.	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	52/ %	11/ %	57/ %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
173	90	10	100	2	20	4	76	0.27	9
174	80	20	100	3	18	80	2	1.00	31
175	70	30	100	3	12	74	14	0.75	24
176	50	50	100	3	23	77	-	0.55	17
177	30	70	100	3	16	84	-	0.86	27
178	20	80	100	2	-	100	-	0.12	4
179	10	90	100	2	11	89	-	0.62	20

Vgl. Tab. 28, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

180-183 Versuche zum Temperatureinfluss bei der Hydroaminomethylierung von Cyclohexen (10) mit Ammoniumacetat (2c)

<u>Ansatz:</u>	2.46 g (30 mmol)	Cyclohexen (10)
	23.12 g (300 mmol)	Ammoniumacetat (2c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	Methanol (10 % H ₂ O)
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV V	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	

Vers.	p(CO)/ bar	p(H ₂)/ bar	ϑ/°C	t/d	52/ %	11/ %	57/ %	56/ %	Rohpr./ g	Aldehyd- äquivalente/%
180	90	10	120	3	11	54	35	-	0.13	4
181	90	10	140	2	7	41	52	-	3.52 ^{a)}	quant. ^{c)}
182	20	80	120	3	-	99	-	-	3.21 ^{b)}	quant. ^{c)}
183	20	80	140	2	4	75	-	21	3.55	quant. ^{c)}

Vgl. Tab. 28, Theoretischer Teil. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein. a) Spuren unbekannter Verbindungen, b) Spuren bekannter und unbekannter Verbindungen, c) Die Menge des Rohproduktes liegt bis zu 13 % über der zu erwartenden

Menge. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde aber verzichtet, da diese ggf. zu einer Veränderung der Produktverhältnisse führen kann. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kapitel 4.1 überein.

5 Hydroaminomethylierung von Olefinen mit geschützten Aminfunktionen

5.1 Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (12)

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI (AAV VI) zur Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallylphthalimid (12) mit primären und sekundären Aminen

In einen Druckbehälter wird eine Lösung aus der angegebenen Methylallylphthalimid (12), dem entsprechenden Amin und 15 mg $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ -Katalysator in Synthesegasatmosphäre in 10 ml Toluol bzw. Dioxan für die angegebene Zeit bei definierter Temperatur umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird der Druckbehälter entspannt und die Mischung wird über eine kurze Säule von Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert. Die Säule wird mit 100 ml Diethylether gespült und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgetrennt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (AAV VII) zur Hydrazinolyse von Alkylphthalimiden zu primären Aminen

Das Phthalimid wird mit der dreifachen molaren Menge Hydrazinhydrat in 50 ml Ethanol für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 30 Äquivalente konz. Salzsäure (15b) zugegeben und vom Feststoff abgesaugt. Der Filtrückstand wird mit wenig Wasser gewaschen und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit 30 Äquivalenten halbkonzentrierter Natronlauge basisch gemacht und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird ggf. säulenchromatographisch gereinigt.

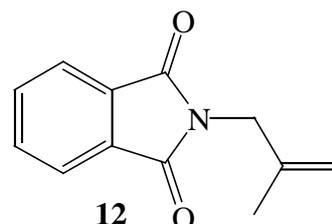
184 Darstellung von *N*-Methylallylphthalimid^[75] (12)

Analog einer Vorschrift von **Gladioli**^[75] werden in einem 500 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler im Eisbad 44.12 g (0.30 mol) Phthalimid (74a) in 160 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 84.00 g (0.61 mol) Kaliumcarbonat und 5 ml Aliquat[®]

(Methyltrioctylammoniumchlorid) (**89**) versetzt. Anschließend werden 29.90 g (0.33 mol) β -Methylallylchlorid (**88**) so zugetropft, dass sich die Lösung nicht erwärmt. Die Mischung wird 20 h gerührt und dann auf 300 ml Wasser gegossen und der Feststoff wird abfiltriert. Man wäscht mit 100 ml Wasser und erhält 55.45 g (0.28 mol, 92 %) *N*-Methylallylphthalimid (**12**) als farblosen Feststoff.

Spektroskopische Daten: *N*-Methylallylphthalimid^[75] (**12**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.79 (3H, s, C-CH₃), 4.23 (2H, s, C-CH₂), 4.83 (1H, s, N-CHH), 4.90 (1H, s, N-CHH), 7.74 (2H, PhH), 7.86 (2H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 20.2 (1C, CH₃, C-CH₃), 43.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 111.8 (1C, CH₂, C=CH₂), 123.1 (2C, PhH), 131.8 (2C,



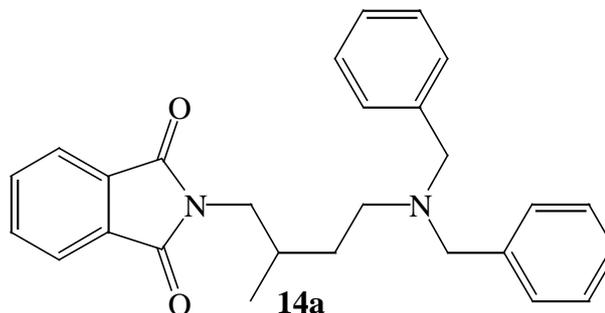
PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 139.1 (1C, C_q, CH₂-C), 167.8 (2C, C_q, C=O). **IR (KBr-Pressling):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3467 (w), 3095 (w), 2971 (w), 2920 (w), 1769 (s), 1713 (vs), 1659 (w), 1609 (w), 1466 (m), 1443 (m), 1428 (s), 1392 (s), 1383 (m), 1326 (m), 1187 (m), 1124 (s), 949 (s), 885 (s), 727 (s), 711 (m). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 201 (M⁺, 100), 182 (50), 160 (15), 144 (10), 130 (15), 105 (20), 76 (25), 68 (5), 51 (15).

185 Darstellung von 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14a**)

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	<i>N</i> -Methylallylphthalimid (12)
	2.96 g (15 mmol)	Dibenzylamin (13a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	6.10 g (1.5 mmol, 99 %), 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14a) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14a**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.75 (3H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 0.81 (1H, m, CH-CHH), 1.34 (1H, m, CH-CHH), 2.35 (1H, m, CH-CH₃), 2.48 (2H, t, ³J=7.2 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.57 (6H, m, N-CH₂-Ph, N-CH₂-CH), 7.19-7.20 (2H, PhH), 7.25-7.28 (4H, PhH), 7.68-7.71 (4H, PhH),



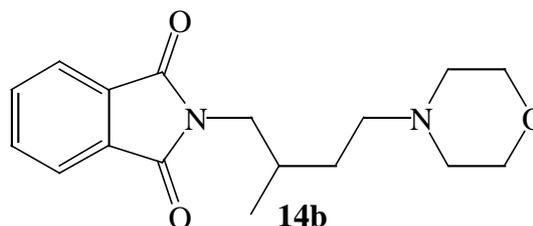
7.81-7.82 (2H, PhH), 7.83-7.85 (2H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.3 (1C, CH₃, CH-CH₃), 30.6 (1C, CH, CH-CH₃), 31.7 (1C, CH₂, CH-CH₂-CH₂), 44.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 58.4 (2C, CH₂, Ph-CH₂), 123.1 (2C, PhH), 126.7 (2C, PhH), 128.1 (4C, PhH), 128.8 (4C, PhH), 132.0 (2C, PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 139.7 (2C, PhC_q), 168.6 (2C, C_q, C=O). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 (s), 3061 (s), 3027 (s), 3003 (s), 2859 (s), 2929 (s), 2873 (s), 2855 (s), 2797 (s), 1772 (vs), 1713 (vs), 1494 (s), 1467 (s), 1453 (s), 1434 (s), 1397 (vs), 1380 (s), 1361 (s), 1334 (s), 1067 (m), 1052 (s), 910 (s), 723 (vs), 713 (vs), 699 (s). ESI-MS: m/z = 413.3 (M+H⁺, Pos.-Mod.). C₂₇H₂₈N₂O₂ Theor. [%]: C: 78.6; H: 6.8; N: 6.8. Gef. [%]: C: 78.9; H: 6.8; N: 6.6.

186 Darstellung von 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14b**)

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.31 g (15 mmol)	Morpholin (13c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	2 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	4.36 g (1.4 mmol, 96 %) 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14b) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14b**)

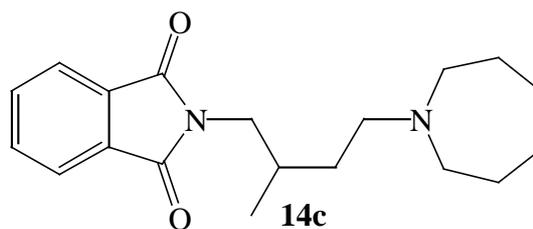
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.91 (3H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.33 (1H, m, CH-CH₂), 1.56 (1H, m, CH₂-CH₂), 1.98 (1H, m, CH₂-CH), 2.30-2.43 (6H, 3 x NCH₂), 3.53 (2H, m, N-CH₂), 3.64 (4H, t, ³J=4.8 Hz, O-(CH₂)₂), 7.67-



7.70 (2H, PhH), 7.80-7.82 (2H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 31.1 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 31.3 (1C, CH, N-CH₂-CH), 44.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 53.7 (2C, CH₂, N(CH₂)₂), 56.7 (1C, CH₂, N-CH₂), 66.9 (2C, CH₂, O-(CH₂)₂), 123.1 (2C, PhH), 131.9 (2C, PhC_q), 133.9 (2C, PhH), 168.7 (2C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957 (vs), 2929 (vs), 2893 (vs), 2854 (vs), 2659 (s), 1772 (vs), 1711 (m), 1466 (s), 1456 (m), 1434 (s), 1397 (vs), 1356 (m), 1334 (m), 1316 (m), 1288 (m), 1275 (m), 1188 (m), 1117 (m), 1070 (m), 1054 (s), 1004 (s), 869 (s). **ESI-MS:** m/z = 302.9 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 302 (M⁺, 4), 271 (4), 160 (21), 133 (7), 100 (100), 70 (9). C₁₇H₂₂N₂O₃**Theor.** [%]: C: 67.5; H: 7.3; N: 9.3. **Gef.** [%]: C: 67.7; H: 7.2; N: 8.9.

187 **Darstellung von 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14c)**

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.49 g (15 mmol)	Hexamethylenimin (13d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	2 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	4.44 g (14.1 mmol, 94 %) 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14c) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten:2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14c**)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =0.92 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.33 (1H, m, CH-CHH-CH₂), 1.50-1.58 (9H, Ring-CH₂, CH-CHH-CH₂), 2.03 (1H, m, N-CHH), 2.48 (1H, m, N-CHH), 2.54-2.62 (5H, Ring-CH₂, N-CHH),

3.52 (1H, m, N-CHH), 3.60 (1H, m, N-CHH), 7.70-7.74 (2H, PhH), 7.83-7.88 (2H, PhH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 26.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.3 (1C, CH, N-CH₂-CH), 32.1 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 55.5 (1C, CH₂, N-CH₂), 55.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 123.1 (2C, PhH), 132.0 (2C, PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 168.6 (2C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927 (vs), 2854 (vs), 2812 (s), 2776 (m), 1773 (m), 1716 (vs), 1663 (m), 1615 (m), 1467 (m), 1455 (m), 1433 (m), 1397 (vs), 1380 (m), 1357 (m), 1056 (m), 724 (s). **ESI-MS:** m/z = 314.9 (M+H⁺, Pos.-Mod.). C₁₉H₂₆N₂O₂ **Theor.** [%]: C: 72.6; H: 8.3; N: 8.7. **Gef.** [%]: C: 72.6; H: 8.2; N: 8.7.

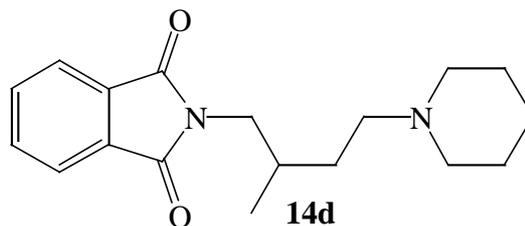
188

Darstellung von 2-(2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14d)

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.28 g (15 mmol)	Piperidin (13e)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Methanol)	
<u>Ausbeute:</u>	3.08 g (10.2 mmol, 68 %) 2-(2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14d) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14d**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.32-1.44 (2H, N-CH₂-CH₂), 1.50-1.58 (6H, Ring-CH₂), 1.94-2.20 (1H, CH-CH₃), 2.27-2.46 (6H, 3 x N-CH₂), 3.53 (2H, m, N-CH₂), 7.67-7.70 (2H, PhH), 7.80-



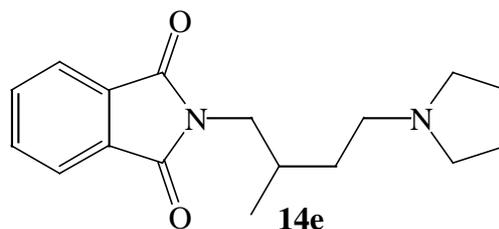
7.82 (2H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 24.4 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 25.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 31.5 (1C, CH, CH-CH₃), 44.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.5 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 57.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 123.1 (2C, PhH), 132.0 (2C, PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 168.6 (2C, C_q, C=O). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2932 (vs), 2878 (m), 2854 (m), 2802 (s), 2768 (s), 1772 (s), 1715 (vs), 1467 (s), 1455 (m), 1440 (m), 1435 (m), 1397 (s), 1356 (m), 1051 (m), 912 (m). ESI-MS: m/z = 300.7 (M, Pos.-Mod.). MS (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 300 ((M), 2), 203 (8), 160 (100), 149 (35), 133 (13), 130 (14), 104 (23), 98 (64), 85 (16), 77 (24), 55 (11), 59 (13), 41 (18), 31 (10), 27 (8). HR-MS (EI, 60 eV): m/z (%) = 300.1866 (3, M) (+2.8 mmu).

189 Darstellung von 2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14e**)

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.07 g (15 mmol)	Pyrrolidin (13f)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	3.99 g (14.0 mmol, 93 %) 2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14e) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.39 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.58 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.74 (4H, m, Ring-CH₂), 1.97-2.06 (1H, N-CH₂-CH), 2.46-2.53 (6H, 3 x N-CH₂), 3.52 (2H, m, N-CH₂), 7.67-7.70



(2H, PhH), 7.80-7.82 (2H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 25.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.4 (1C, CH, CH-CH₃), 33.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 128.1 (2C, PhH), 131.9 (2C, PhC_q), 133.9 (2C, PhH), 168.6 (2C, C_q, Ph-C=O). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962 (s), 2931 (s), 2875 (w), 2789 (m), 1714 (vs), 1467 (m), 134 (m), 1398 (vs), 1054 (m), 724 (s). ESI-MS: m/z = 286.7 (M, Pos.-Mod.). MS (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 287 (M+H⁺, 4), 286 (M, 10), 160 (21), 84 (100), 55 (10), 42 (25), 29 (5). HR-MS (EI, 60 eV): m/z (%) = 286.1661 (M+H⁺, 18) (-2.1 mmu).

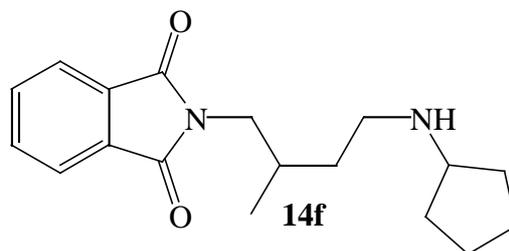
190 **Darstellung von 2-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14f)**

<u>Ansatz:</u>	3.02 g (15 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.92 g (22.5 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / DCM:Ethanol = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	3.82 g (12.7 mmol, 85 %) 2-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14f) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14f**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.94

(3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.25-2.18 (11H, Ring-CH₂, CH-CH₃, N-CH₂-CH₂), 2.59 (1H, m, N-CHH), 2.69 (1H, m, N-CHH), 3.04 (1H, m, N-CH), 3.56 (2H, m, N-CH₂), 7.68-7.72 (2H, PhH), 7.80-7.84 (2H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ



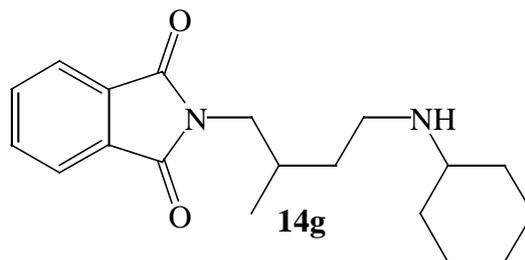
[ppm] = 17.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 30.9 (1C, CH, N-CH₂-CH), 33.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 34.9 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 46.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 60.0 (1C, CH, N-CH), 123.1 (2C, PhH), 132.0 (2C, PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 168.6 (2C, C_q, C=O). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3467 (w), 2959 (vs), 2872 (s), 2254 (vs), 2182 (w), 1772 (vs), 1719 (vs), 1469 (s), 1455 (s), 1436 (s), 1399 (vs); 1380 (s), 1358 (s), 1336 (m), 1189 (m), 1056 (s), 908 (vs). ESI-MS: m/z = 300.7 (M+H⁺, Pos.-Mod.). MS (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 300 ((M), 1), 160 (18), 148 (15), 104 (13), 98 (100), 85 (38), 76 (16), 70 (20), 56 (22), 41 (41), 30 (31). HR-MS-Fragmentmessung C₉H₆NO₂ (EI, 60 eV): m/z (%) = 160.0413 (M, 100) (+1.4 mmu).

191 Darstellung von 2-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14g**)

<u>Ansatz:</u>	1.51 g (7.5 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	1.86 g (18.8 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 1d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / DCM:Methanol = 3:4)	
<u>Ausbeute:</u>	1.12 g (mmol, 47 %) 2-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14g) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**14g**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, d, $^3J=6.8$ Hz, CH- $\underline{\text{CH}}_3$), 0.93-1.85 (12H, Ring- $\underline{\text{CH}}_2$, CH- $\underline{\text{CH}}_2$), 2.01 (1H, N- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}$), 2.41 (1H, m, N- $\underline{\text{CH}}$), 2.60 (1H, m, N- $\underline{\text{CHH}}$), 2.71 (1H, m, N- $\underline{\text{CHH}}$), 3.51 (2H, m, N- $\underline{\text{CH}}_2$), 7.64-7.70 (2H, PhH), 7.76-7.81 (2H, PhH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,



CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH_3 , CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.0 (2C, CH_2 , Ring- $\underline{\text{CH}}_2$), 29.8 (1C, CH_2 , Ring- $\underline{\text{CH}}_2$), 30.9 (1C, CH, N- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}$), 33.4 (1C, CH_2), 33.5 (1C, CH_2), 34.7 (1C, CH_2), 43.9 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 44.4 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 56.9 (1C, CH, Ring- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 123.1 (2C, PhH), 132.0 (2C, PhC_q), 133.8 (2C, PhH), 168.5 (2C, C_q , C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3409 (m), 2930 (s), 2855 (s), 1773 (s), 1713 (vs), 1687 (s), 1647 (s), 1399 (s), 1381 (s), 1090 (m), 1053 (m), 911 (vs), 733 (vs). **ESI-MS:** m/z = 314.8 ($\text{M}+\text{H}^+$, Pos.-Mod.). **MS (EI, 60 eV):** m/z (%) = 314 (M^+ , 3), 217 (11), 229 (24), 186 (26), 160 (27), 148 (67), 138 (43), 130 (23), 112 (100), 98 (21), 84 (20), 77 (27), 70 (34), 56 (37), 41 (7), 30 (4). **HR-MS (EI, 60 eV):** m/z (%) = 314.1982 (M^+ , 29) (-1.2 mmu).

192 Darstellung von N^*1^*,N^*1^* -Dibenzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86a**)

<u>Ansatz:</u>	3.09 g (10.3 mmol)	2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14a)
	1.95 g (mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	38 ml	konz. Salzsäure (15b)
	63 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	2.04 g (7.2 mmol, 70 %) N^*1^*,N^*1^* -Dibenzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86a) als farbloses Öl	

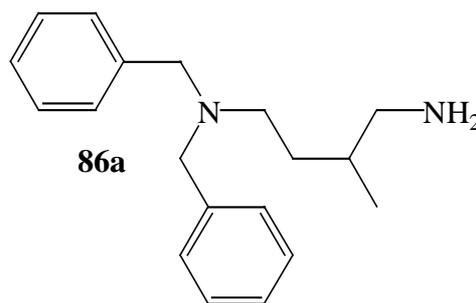
Spektroskopische Daten: *N*1*,N*1*-Dibenzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86a)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.67

(3H, d, ³J= 6.5 Hz, CH-CH₃), 1.23-1.62 (3H, N-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂), 1.91 (2H, bs, NH₂), 2.33 (2H, m, H₂N-CH₂-CH), 2.35 (2H, t, ³J=7.3 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.54 (4H, m, Ph-CH₂), 7.11-7.30 (10H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4

(1C, CH₃, CH-CH₃), 31.5 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 34.2 (1C, CH, CH-CH₃), 48.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 51.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 58.3 (2C, CH₂, Ph-CH₂), 126.7 (2C, PhH), 128.0 (4C, PhH), 128.8 (4C, PhH), 139.8 (2C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3085 (w), 3062 (w), 3027 (m), 3003 (w), 2952 (m), 2924 (m), 2797 (m), 1602 (w), 1585 (w), 1494 (s), 1453 (s), 1366 (m), 1124 (m), 1074 (m), 1069 (m), 1028 (s), 910 (vs), 732 (vs), 698 (vs). **ESI-MS:** m/z = 283.3 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (M⁺, 1), 210 (100), 181 (100), 176 (56), 118 (12), 91 (100), 65 (12). C₁₉H₂₆N₂ **Theor.** [%]: C: 80.8; H: 9.8; N: 9.9. **Gef.** [%]: C: 80.6; H: 9.6; N: 9.5.

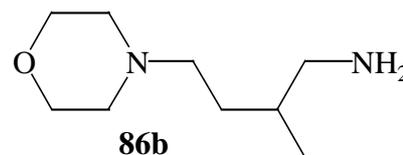


193 **Darstellung von 2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamin (86b)**

<u>Ansatz:</u>	3.72 g (13.0 mmol)	2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14b)
	1.95 g (39 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	38 ml	konz. Salzsäure (15b)
	63 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	1.94 g (12.2 mmol, 94 %)	2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamin (86b) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: *2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamin (86b)*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.85 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.22 (1H, m, N-CH₂-CH₂), 1.36-1.65 (2H, H₂N-CH₂-CH₂, CH-CH₃), 1.58 (2H, bs, NH₂), 2.29 (2H, m, N-CH₂), 1.58 (4H, m, N(CH₂)₂), 2.44 (1H, m, N-



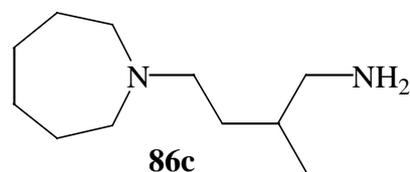
$\underline{\text{CHH}}$), 2.55 (1H, m, N- $\underline{\text{CHH}}$), 3.64 (4H, t, $^3J=4.6$ Hz, O($\underline{\text{CH}_2}$) $_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (1C, CH_3 , CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 30.9 (1C, CH_2 , N- CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$), 34.7 (1C, CH, $\underline{\text{CH-CH}_3}$), 48.2 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{CH}_2}$), 53.7 (2C, CH_2 , N($\underline{\text{CH}_2}$) $_2$), 56.9 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{CH}_2}$), 66.8 (2C, CH_2 , O($\underline{\text{CH}_2}$) $_2$). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3444 (m), 2279 (m), 2961 (s), 2924 (s), 2856 (s), 2809 (s), 1459 (s), 1306 (m), 1261 (vs), 1117 (vs), 1071 (vs), 1020 (vs), 867 (s), 800 (vs). **ESI-MS:** m/z = 172.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, Pos.-Mod.). **HR-MS** (EI, 60 eV): m/z (%) = 173.1667 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100) (+1.4 mmu).

194 Darstellung von 4-Azepan-1-yl-3-methyl-butylamin (86c)

<u>Ansatz:</u>	4.09 g (13.0 mmol)	2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14c)
	1.95 g (39.0 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	32 ml	konz. Salzsäure (15b)
	63 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	2.30 g (1.2 mmol, 96 %)	4-Azepan-1-yl-3-methyl-butylamin (86c) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: 4-Azepan-1-yl-3-methyl-butylamin (**86c**)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 0.85 (3H, d, $^3J=6.5$ Hz, CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 1.23 (1H, m, CH_2 - $\underline{\text{CHH}}$), 1.38-1.58 (10H, $\underline{\text{CH}}$, N- CH_2 - $\underline{\text{CHH}}$, Ring- CH_2), 2.36-2.49 (4H, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH, N- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2), 2.53-2.56 (4H, N-(CH_2) $_2$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125



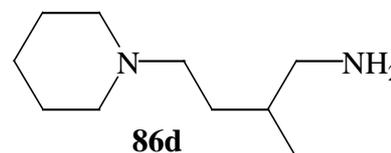
MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (1C, CH_3 , CH- $\underline{\text{CH}_3}$), 26.8 (2C, CH_2 , Ring- CH_2), 27.9 (2C, CH_2 , Ring- CH_2), 32.0 (1C, CH_2 , N- CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$), 34.9 (1C, CH, $\underline{\text{CH-CH}_3}$), 48.4 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{CH}_2}$), 55.5 (1C, CH_2 , N- $\underline{\text{CH}_2}$), 56.2 (2C, CH_2 , N($\underline{\text{CH}_2}$) $_2$). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2925 (Vs), 2854 (s), 2812 (s), 2773 (m), 1467 (w), 1456 (w), 1261 (w), 1121 (w), 1021 (w), 800 (m). **ESI-MS:** m/z = 184.9 ($\text{M}+\text{H}^+$, Pos.-Mod.). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 185 ($\text{M}+\text{H}^+$, 67), 173 (60), 141 (4), 100 (100), 86 (16), 70 (20), 56 (34). **HR-MS** (EI, 60 eV): m/z (%) = 185.2008 ($\text{M}+\text{H}^+$, 88) (-0.9 mmu).

195 **Darstellung von 2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butylamin (86d)**

<u>Ansatz:</u>	1.95 g (6.5 mmol)	2-(2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14d)
	0.98 g (19.5 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	19 ml	konz. Salzsäure (15b)
	31.5	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.99 g (5.8 mmol, 89 %) 2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butylamin (86d) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-Methyl-4-piperidin-1-yl-butylamin (**86d**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, m, CH-CH₃), 1.24-1.71 (8H, Ring-CH₂, N-CH₂-CH₂), 1.91 (1H, m, CH-CH₃), 2.18-2.66 (8H, 4 x N-CH₂). **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 24.4 (1C, CH₃, CH-CH₃), 24.4 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 24.9 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 31.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 31.4 (1C, CH, CH-CH₃), 48.4 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.6 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 57.4 (1C, CH₂, N-CH₂). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3305 (m), 2931 (vs), 2854 (s), 2802 (s), 2767 (m), 1689 (s), 1469 (m), 1446 (m), 1442 (m), 1376 (m), 1300 (m), 1099 (m), 1041 (m), 737 (m). **MS** (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 171 (M+H⁺, 82), 154 (39), 138 (21), 98 (100), 84 (36), 73 (11), 56 (19), 44 (17). **HR-MS** (EI, 60 eV): m/z (%) = 171.1882 (M+H⁺, 100) (+2.1 mmu), 169.1719 (M-H⁺, 31) (+1.4 mmu).



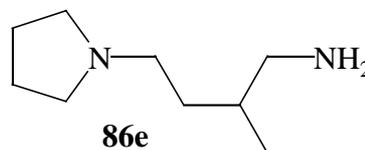
196 **Darstellung von 2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butylamin (86e)**

<u>Ansatz:</u>	2.00 g (7.00 mmol)	2-(2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14e)
	1.05 g (21 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	20.5 ml	konz. Salzsäure (15b)
	34 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	

Ausbeute: 0.92 g (5.9 mmol, 84 %) 2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butylamin (**86e**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: 2-Methyl-4-pyrrolidin-1-yl-butylamin (**86e**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.25 (1H, m, CH-CH₃), 1.43 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.54 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.64-1.75 (4H, N(CH₂-CH₂)₂), 2.33-2.41 (7H, 2 x Ring-CH₂, N-CH₂-CH₂, N-CHH), 2.56 (1H, m, N-CHH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (1C, CH₃, CH-CH₃), 23.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 33.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 35.0 (1C, CH, CH-CH₃), 48.4 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 54.4 (1C, CH₂, N-CH₂). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3409 (m), 2927 (vs), 2874 (vs), 2787 (s), 2360 (w), 2343 (w), 1698 (m), 1646 (w), 1142 (w), 1108 (w), 1092 (w), 879 (w). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 157 (M⁺, 40), 84 (100), 79 (20), 55 (17). MS (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 156 (M, 5), 84 (100), 70 (12), 42 (13), 30 (18), 18 (12). HR-MS (EI, 60 eV): m/z (%) = 156.1664 (M, 10) (+1.7 mmu).



197 Darstellung von N*1*-Cyclopentyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86f**)

<u>Ansatz:</u>	1.20 g (4.0 mmol)	2-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (14f)
	0.75 g (15.0 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	14 ml	konz. Salzsäure (15b)
	24 ml	halbkonz. Natronlauge

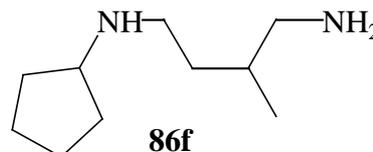
Durchführung: analog AAV VII

Aufarbeitung: -

Ausbeute: 0.46 g (2.7 mmol, 67 %) N*1*-Cyclopentyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86f**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: N*1*-Cyclopentyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86f**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.25-1.34 (3H, N-CH₂-CH₂, CH-CH₃), 1.54 (4H, m, Ring-CH₂), 1.62-1.78 (2H, Ring-CH₂), 1.78-1.88 (2H, Ring-CH₂), 2.49 (1H, m, N-CHH), 2.55-2.67 (3H, N-



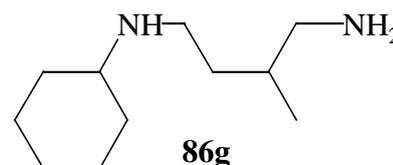
$\underline{\text{CHH}}$, $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$), 3.05 (1H, m, $\text{N-}\underline{\text{CH}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (1C, CH_3 , $\text{CH-}\underline{\text{CH}_3}$), 24.0 (2C, CH_2 , Ring- CH_2), 33.1 (1C, CH_2 , Ring- CH_2), 33.2 (1C, CH_2 , Ring- CH_2), 34.6 (1C, CH , $\underline{\text{CH-CH}_3}$), 35.0 (1C, CH_2 , $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$), 46.5 (1C, CH_2 , $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$), 48.3 (1C, CH_2 , $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$), 59.9 (1C, CH , $\text{N-}\underline{\text{CH}}$). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3368 (w), 3293 (w), 2953 (vs), 2868 (m), 1690 (m), 1590 (m), 1455 (s), 1130 (m), 812 (s), 737 (m). **ESI-MS:** m/z = 170.6 (M, Pos.-Mod.). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 171 (M+H^+ , 100), 98 (34), 84 (69), 68 (11), 56 (31). **MS** (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 170 (M, 2), 98 (18), 84 (26), 56 (13), 41 (23), 30 (100), 28 (16). **HR-MS** (EI, 60 eV): m/z (%) = 170.1797 (M, 8) (+1.4 mmu).

198 Darstellung von *N**1*-Cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86g**)

<u>Ansatz:</u>	1.63 g (5.2 mmol)	<i>N</i> *1*-Cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (14g)
	0.68 g (13.5 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	14 ml	konz. Salzsäure (15b)
	24 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	0.42 g (2.3 mmol, 44 %) <i>N</i> *1*-Cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (86g) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *N**1*-Cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**86g**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 0.87 (3H, d, $^3J=6.5$ Hz, $\text{CH-}\underline{\text{CH}_3}$), 0.93-1.40 (6H, NH_2 , NH , Ring- CH_2 , $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}$), 1.40-1.54 (2H, $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$), 1.54-1.64 (2H, Ring- CH_2), 1.64-1.77 (3H, Ring- CH_2), 1.77-1.96 (3H, Ring- CH_2), 2.36 (1H, m, $\text{N-}\underline{\text{CH}}$), 2.43 (1H, m, $\text{N-}\underline{\text{CHH}}$), 2.54-2.68 (3H, $\text{N-}\underline{\text{CHH}}$, $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (1C, CH_3 , $\text{CH-}\underline{\text{CH}_3}$), 25.0 (2C, CH_2 , Ring- CH_2), 26.1 (1C, CH_2 , Ring- CH_2), 33.6 (2C, CH_2 , Ring- CH_2), 34.7 (1C, CH , $\underline{\text{CH-CH}_3}$), 35.0 (1C, CH_2 , $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$), 44.7 (1C, CH_2 , $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$), 48.4 (1C, CH_2 , $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}$), 56.9 (1C, CH , $\text{N-}\underline{\text{CH}}$). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442 (w), 3278 (w), 3040 (w), 2927 (vs), 2853 (vs), 1667 (m), 1573 (m), 1450 (m), 1383 (m), 1372 (w), 1260 (m), 1092 (m), 1021 (m), 800 (m). **ESI-MS:** m/z = 184.6 (M+H^+ , Pos.-Mod.). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 185 (M^+ , 100), 168 (8), 152



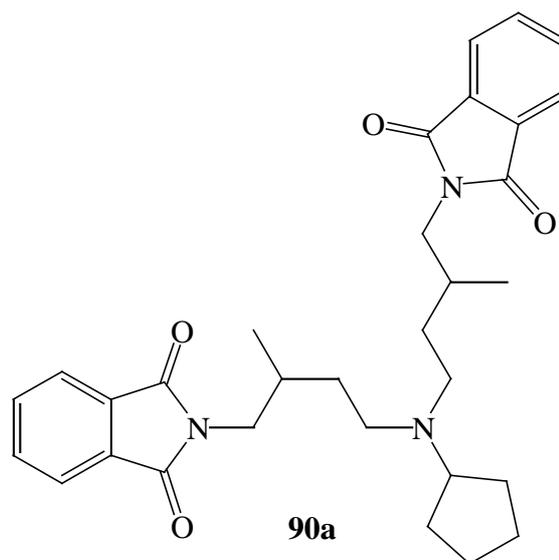
(5), 141 (8), 124 (41), 112 (62), 98 (89), 84 (78), 70 (24), 56 (85). **HR-MS**-Fragmentmessung $C_7H_{14}N$ (EI, 60 eV): m/z (%) = 112.1097 (M, 90) (-3.0 mmu).

199 **Darstellung von Cyclopentyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90a)**

<u>Ansatz:</u>	3.77 g (18.8 mmol)	<i>N</i> -Methylallylphthalimid (12)
	0.64 g (7.5 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Ethylacetat)	
<u>Ausbeute:</u>	1.69 g (3.3 mmol, 44 %) Cyclopentyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90a) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *Cyclopentyl-bis-[4-(isoindole-1,3-dione)-3-methyl-butyl]-amin (90a)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86 und 0.87 (6H, d, ³J=6.6 Hz, CH-CH₃), 1.22-1.38 (4H, CH₂), 1.42-1.55 (6H, CH₂), 1.55-1.80 (2H, CH₂), 1.90-2.10 (2H, CH), 2.43-2.60 (4H, N-CH₂), 2.96 (1H, m, N-CH(CH₂)₂), 3.51 (4H, m, 2N-CH₂), 7.68-7.71 (4H, PhH), 7.80-7.83 (4H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (2C, CH₃, CH-CH₃), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.9 (2C, CH₂), 31.3 (2C, CH, N-CH₂-CH₂-CH), 31.4 (2C, CH₂) 44.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 49.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 63.5



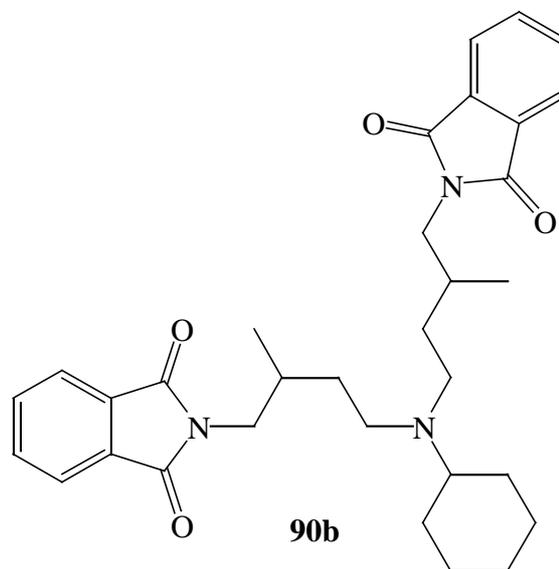
(1C, CH, N-CH), 123.2 (4C, PhH), 132.0 (4C, PhC_q), 133.8 (4C, PhH), 168.6 (4C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2966 (vs), 2874 (s), 2808 (w), 1773 (vs), 1713 (vs), 1609 (w), 1469 (s), 1438 (s), 1397 (s), 1053 (s), 922 (m), 723 (s). **ESI-MS:** m/z = 516.2 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 516 (M+H⁺, 90), 410 (40), 380 (52), 313 (96), 282 (97), 254 (67), 160 (87), 82 (50), 69 (84), 56 (100), 44 (98). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 516.2877 (M+H⁺, 100) (+1.4 mmu).

200 Darstellung von Cyclohexyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90b)

<u>Ansatz:</u>	3.77 g (18.8 mmol)	<i>N</i> -Methylallylphthalimid (12)
	0.74 g (15 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / MTBE)	
<u>Ausbeute:</u>	3.82 g (7.2 mmol, 96 %) Cyclohexyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90b) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (**90b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.85 und 0.86 (6H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.01-1.20 (4H, CH₂), 1.21-1.29 (2H, CH₂), 1.42-1.69 (8H, CH₂), 1.93-2.10 (2H, N-CH₂-CH), 2.33-2.51 (5H, N-CH₂, N-CH), 3.47 (2H, m, N-CHH), 3.56 (2H, m, N-CHH). 7.69-7.73 (4H, PhH), 7.82-7.85 (4H, PhH). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.6 (2C, CH₃, CH-CH₃), 26.2 und 26.4 (2C, CH₂), 28.9 (2C, CH₂), 29.9 (1C, CH₂), 30.9 (2C, CH, N-CH₂-CH), 33.7 (2C, CH₂), 44.1 (2C, CH₂, N-CH₂),



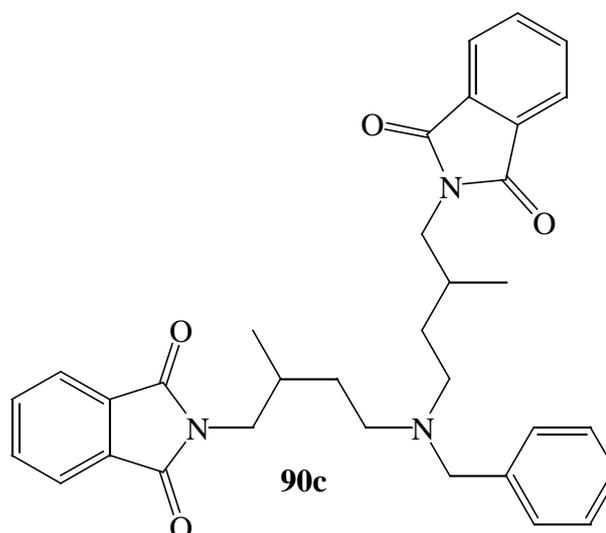
48.0 (2C, CH₂, N-CH₂), 59.7 (1C, CH, N-CH), 123.1 (4C, PhH), 132.0 (4C, PhC_q), 133.8 (4C, PhH), 168.6 (4C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929 (m), 2854 (w), 2811 (vw), 2371 (vw), 1773 (m), 1724 (vs), 1398 (s), 1053 (m), 911 (w), 726 (s). **ESI-MS:** m/z = 530.1 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 530 (M+H⁺, 26), 307 (29), 289 (16), 240 (6), 198 (39), 154 (100), 136 (60), 107 (17), 90 (14), 56 (6). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 530.3004 (M+H⁺, 100) (-1.5 mmu). C₂₉H₃₉N₃O₄ **Theor.** [%]: C: 72.6; H: 7.4; N: 7.9. **Gef.** [%]: C: 72.6; H: 7.7; N: 7.4.

201 **Darstellung von Benzyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90c)**

<u>Ansatz:</u>	3.77 g (18.8 mmol)	<i>N</i> -Methylallylphthalimid (12)
	0.80 g (7.5 mmol)	Benzylamin (23e)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Toluol
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VI (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 140 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Ethylacetat)	
<u>Ausbeute:</u>	3.77 g (7.0 mmol, 94 %) Benzyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90c) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: *Benzyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90c)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.80 (6H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.27 (2H, m, N-CH₂-CHH), 1.56 (2H, m, N-CH₂-CHH), 2.01 (2H, m, N-CH₂-CH), 2.44 (4H, m, N-CH₂), 3.37-3.57 (6H, N-CH₂, N-CH₂-Ph), 7.16-7.28 (5H, PhH), 7.68-7.72 (4H, PhH), 7.80-7.84 (4H, PhH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4 und 17.5 (2C, CH₃, CH-CH₃), 30.9 (2C, CH, CH-CH₃), 31.6 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.2 und 51.3 (2C, CH₂,



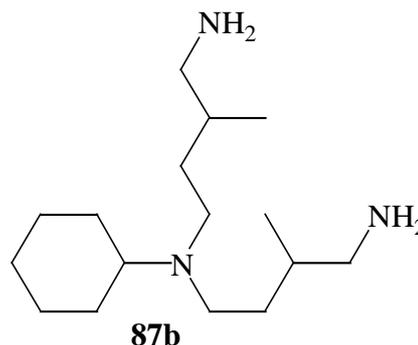
N-CH₂), 58.6 (1C, CH₂, Ph-CH₂), 123.1 (4C, PhH), 126.7 (1C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 132.0 (4C, PhC_q), 133.8 (4C, PhH), 139.7 (1C, PhC_q), 168.6 (4C, C_q, Ph-C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3409 (vs), 2961 (m), 2927 (s), 2361 (s), 2342 (s), 1773 (m), 1736 (m), 1719 (s), 1652 (m), 1466 (m), 1090 (m), 1053 (m). **ESI-MS:** m/z = 538.2 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 538 (M+H⁺, 93), 382 (72), 335 (98), 282 (72), 154 (68), 92 (100), 44 (54). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 538.2709 (M+H⁺, 100) (+0.3 mmu).

202 **Darstellung von *N**1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)-*N**1*-cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87b)**

<u>Ansatz:</u>	2.20 g (4.2 mmol)	Cyclohexyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amin (90b)
	0.58 g (18.0 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	12 ml	konz. Salzsäure (15b)
	20 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.76 g (2.8 mmol, 68 %) <i>N</i> *1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)- <i>N</i> *1*-cyclohexyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87b) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *N**1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)-*N**1*-cyclohexyl-3-methyl-butane-1,4-diamine (**87b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.82 (6H, d, ³*J*=6.5 Hz, CH-CH₃), 1.08-1.14 (6H, CH₂, Ring-CH₂), 1.40 (4H, m, N-CH₂-CH₂), 1.52 (2H, m, CH-CH₃), 1.64-1.77 (4H, Ring-CH₂), 2.30-2.42 (8H, 4 x N-CH₂), 2.51-2.54 (1H, Ring-CH). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (2C, CH₃, CH-CH₃), 26.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 26.3 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 28.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 33.5 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 34.6 (2C, CH, CH-CH₃), 48.2 (2C, CH₂, N-CH₂), 48.3 (2C, CH₂, N-CH₂), 48.2 und 48.3 (1C, CH, Ring-CH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3381 (w), 2856 (s), 2252 (m), 1644 (m), 1581 (m), 1464 (m), 1378 (m), 1347 (m), 909 (vs), 649 (vs). **ESI-MS:** *m/z* = 269.8 (M, Pos.-Mod.). **MS** (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): *m/z* (%) = 269 (M, 15), 197 (79), 183 (62), 166 (36), 154 (38), 138 (35), 124 (31), 112 (58), 98 (81), 86 (100), 55 (34), 41 (35), 30 (100). **HR-MS** (EI, 60 eV): *m/z* (%) = 269.2832 (M, 12) (+0.1 mmu).



203 **Darstellung von *N**1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)-*N**1*-benzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87c)**

<u>Ansatz:</u>	2.87 g (5.3 mmol)	Benzyl-bis-[4-(isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-
----------------	-------------------	--

		amin (90c)
	0.80 g (16 mmol)	Hydrazinhydrat
	50 ml	Ethanol
	15.5 ml	konz. Salzsäure (15b)
	25.7 ml	halbkonz. Natronlauge
<u>Durchführung:</u>	analog AAV VII	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	0.95 g (3.4 mmol, 64 %) <i>N</i> *1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)- <i>N</i> *1*-(benzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (87c) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *N**1*-(4-Amino-3-methyl-butyl)-*N**1*-(benzyl-3-methyl-butan-1,4-diamin (**87c**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.84

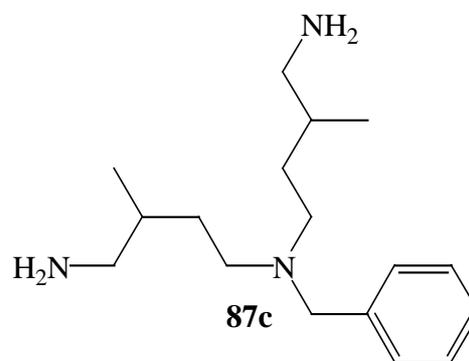
und 0.85 (6H, d, ³J=6.5 Hz, CH-CH₃), 1.25 (2H, m, CH-CH₃), 1.36-1.60 (8H, N-CH₂-CH₂, NH₂), 2.38-

2.50 (6H, N-CHH, N-CH₂), 2.56 (2H, m, N-CHH), 3.54 (2H, m, Ph-CH₂-N), 7.21-7.34 (5H, PhH). ¹³C-

NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (2C, CH₃, CH-CH₃), 31.4 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 34.5

(2C, CH, CH-CH₃), 48.3 und 48.4 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.5 (2C, CH₂, N-CH₂), 58.5 (1C, CH₂, Ph-CH₂-N), 126.6 (1C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 139.9 (1C, PhC_q). IR

(NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3380 (w), 3295 (w), 2951 (s), 2922 (s), 2867 (s), 2800 (s), 1697 (w), 1665 (m), 1494 (m), 1453 (s), 1370 (s), 1071 (s), 845 (m). ESI-MS: m/z = 277.8 (M+H⁺, Pos.-Mod.). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (M+H⁺, 50), 205 (34), 191 (48), 174 (40), 122 (12), 103 (82), 98 (43), 91 (60), 86 (100), 30 (33). HR-MS (EI, 60 eV): m/z (%) = 277.2522 (M+H⁺, 6) (+0.4 mmu).



5.2 Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII (AAV VIII) zur Hydroaminomethylierung von *N*-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**) mit primären und sekundären Aminen

In einem Druckbehälter werden die vorgegebenen Menge an 3-(2-Methylallyl)-oxazolidin-2-on (**91**) und Amin mit 15 mg [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator gelöst in 10 ml Dioxan bei dem angegebenen CO- und H₂-Druck bei definierter Temperatur für die jeweilige Zeit umgesetzt.

Die Lösung wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid N (Akt. III) filtriert und die Säule wird mit 50 ml Diethylether gespült. Nach dem Abtrennen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wird ggf. säulenchromatographisch oder per Kugelrohrdestillation aufgearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift IX (AAV IX) zur Hydrolyse des Oxazolidinonringes zum Aminoalkohol

In einem Kolben mit Rückflusskühler wird das Oxazolidinon mit 2.20 g NaOH, 20 ml Ethanol und 10 ml Wasser für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgetrennt und die verbleibende Mischung wird über eine kurze Säule (Aluminiumoxid N (Akt. III)) filtriert und die Säule mit Diethylether gespült. Das Filtrat wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

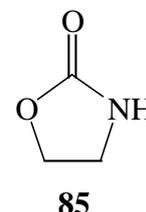
204 Darstellung von Oxazolidin-2-on^[102,103,,113](95)

36.64 g (0.59 mol) 2-Aminoethanol (**93**), 4.14 g (0.06 mol) Kaliumcarbonat und 107.23 g (0.91 mol) Diethylcarbonat (**94**) werden durch eine Reaktivdestillation bei 75 °C umgesetzt. Wenn kein Ethanol mehr erhalten wird, wird das überschüssige Diethylcarbonat (**94**) im Vakuum entfernt und der Rückstand wird abgekühlt und bei 5 °C (Kühlschrank) für einen Tag gelagert. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat wird erneut für 1 Tag im Kühlschrank gelagert. Der nachgefallene Feststoff wird erneut abfiltriert und der vereinigte Feststoff wird im Vakuum getrocknet. Man erhält 36.47 g (0.42 mol) Oxazolidin-2-on (**95**) in einer Ausbeute von 70 % als farblosen Feststoff.

Spektroskopische Daten:

Oxazolidin-2-on^[103] (**95**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 3.63 (2H, t, ³J=8.0 Hz, N-CH₂), 4.44 (2H, t, ³J=8.0 Hz, O-CH₂), 6.29 (1H, bs, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 40.6 (1C, CH₂, N-CH₂), 64.9 (1C, CH₂, O-CH₂), 160.8 (1C, C_q, C=O). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997 (m), 2922 (m), 2756 (w), 1749 (vs), 1487 (m), 14.10 (m), 1255 (s), 1234 (m), 1082 (s), 1024 (m), 968 (m), 921 (m), 705 (m). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 88 (M+H⁺, 47), 87 (M⁺, 100), 59 (26), 55 (6).

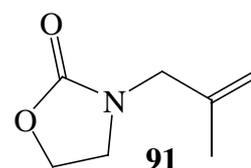


205 Darstellung von 3-(2-Methylallyl)-oxazolidin-2-on (91)

In einem Rundkolben werden unter Argon 3.00 g (0.13 mol) Natriumhydrid vorgelegt und bei 0 °C 40 ml Dimethylformamid unter Rühren zugetropft. Anschließend werden nochmals 1.00 g (42 mmol) Natriumhydrid zugegeben. 20.00 g (0.20 mol) Oxazolidin-2-on (**95**) werden in 60 ml Dimethylformamid gelöst und langsam zugetropft. Danach werden 27.42 g (0.30 mol) Methylallylchlorid (**88**) langsam zugetropft und für 3 h gerührt. Der Feststoff wird an der Nutsche abgetrennt und mit Diethylether und Methanol gespült. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhält 27.76 g (0.20 mol) 3-(2-Methylallyl)-oxazolidin-2-on (**91**) in einer Ausbeute von 97 %.

Spektroskopische Daten:*3-(2-Methylallyl)-oxazolidin-2-on (91)*

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.66 (3H, s, C-CH₃), 3.43 (2H, t, ³J=8.1 Hz, N-CH₂), 3.73 (2H, s, N-CH₂), 4.28 (2H, t, ³J=8.1 Hz, O-CH₂), 4.82 (1H, s, N-CH₂-C-CHH), 4.86 (1H, s, N-CH₂-C-CHH).



¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 19.6 (1C, CH₃, C-CH₃),

44.0 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 50.3 (1C, CH₂, N-CH₂-C), 61.6 (1C, CH₂, O-CH₂), 113.3 (1C, CH₂, N-CH₂-C-CH₂), 139.6 (1C, C_q, CH₂-C), 162.3 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (vs), 2924 (vs), 2854 (vs), 1779 (w), 1462 (s), 1377 (s), 1304 (m), 1261 (m), 1079 (m), 1050 (m), 722 (m). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 167 (M⁺, 42), 126 (51), 96 (11), 82 (100), 68 (10), 56 (18). C₇H₁₁NO₂ **Theor.** [%]: C: 59.6; H: 7.9; N: 9.9. **Gef.** [%]: C: 59.8; H: 8.2; N: 9.5.

206 Darstellung von 3-(4-Dibenzylamino-1-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96a)

<u>Ansatz:</u>	1.98 g (14 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	2.96 g (15 mmol)	Dibenzylamin (13a)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (45 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Kieselgel / Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1)	

Ausbeute: 4.27 g (12 mmol, 86 %) 3-(4-Dibenzylamino-1-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96a**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: 3-(4-Dibenzylamino-1-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96a**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.74

(3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.25 (1H, m, N-CH₂-

CHH), 1.57 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.80 (1H, m,

CH-CH₃), 2.45 (2H, m, N-CH₂), 2.99 (2H, dd,

⁴J=2.4 Hz, ³J=7.4 Hz, N-CH₂-CH), 3.37 (2H, m, N-

CH₂-CH₂-O), 3.54 (4H, m, Ph-CH₂), 4.22 (m, 2H,

O-CH₂), 7.21-7.36 (10H, m, PhH). **¹³C-NMR** (100

MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.3 (1C, CH₃, CH-

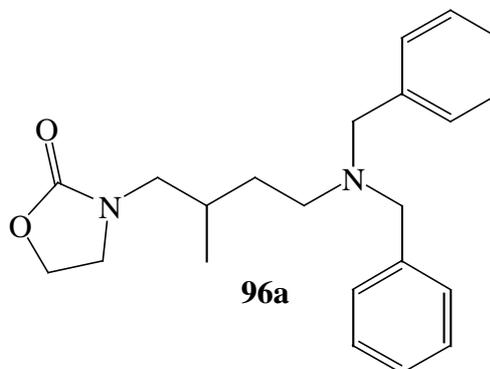
CH₃), 29.4 (1C, CH, CH-CH₃), 31.4 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.5

(1C, CH₂), 50.8 (1C, CH₂), 58.4 (2C, CH₂, Ph-CH₂), 61.5 (1C, CH₂, O-CH₂), 126.8 (2C,

PhH), 128.1 (4C, PhH), 128.7 (4C, PhH), 139.7 (2C, PhC_q), 158.8 (1C, C_q, C=O).

IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 (m), 3060 (m), 3026 (m), 2922 (m), 2798 (m), 1754 (vs), 1493 (s), 1452 (s), 1429 (s), 1373 (m), 1263 (m), 1057 (m), 972 (m), 746 (m), 700 (m).

ESI-MS: m/z = 352.9 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 353 (M+H⁺, 90), 261 (21), 210 (54), 154 (14), 136 (12), 107 (5), 91 (100). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 353.2246 (M+H⁺, 100) (+1.7 mmu).



207 Darstellung von 3-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96b**)

Ansatz: 2.12 g (15 mmol) N-Methylallyloxazolidin-2-on (**91**)
 1.31 g (15 mmol) Morpholin (**13c**)
 15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 10 ml abs. Dioxan

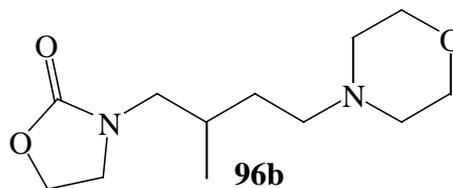
Durchführung: analog AAV IX (50 bar H₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)

Aufarbeitung: Kugelrohrdestillation

Ausbeute: 2.38 g (9.8 mmol, 66 %) 3-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96b**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: 3-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.29 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.55 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.79 (1H, m, CH-CH₃), 2.28-2.44 (6H, 3 x N-CH₂), 3.08 (2H, m, N-CH₂), 3.52 (2H, t, ³J=8.0 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 3.67 (4H, m, O-CH₂), 4.29 (2H, t, ³J=8.1 Hz, O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4 (1C, CH₃, CH-CH₃), 30.1 (1C, CH, CH-CH₃), 30.8 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 45.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.7 (1C, CH₂, N-CH₂), 53.7 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂-O), 56.5 (1C, CH₂, N-CH₂), 61.5 (1C, CH₂, O-CH₂), 66.9 (2C, CH₂, O-CH₂), 158.7 (1C, C_q, C=O). IR (NaCl/Film):



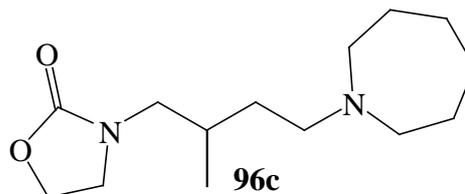
$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (vs), 2924 (vs), 2854 (vs), 2809 (s), 1751 (vs), 1677 (m), 1485 (m), 1445 (m), 1428 (m), 1262 (vs), 1057 (vs), 1033 (s), 1004 (m), 974 (m), 915 (m), 867 (m), 797 (m). ESI-MS: m/z = 242.6 (M+H⁺, Pos.-Mod.). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 243 (M+H⁺, 100), 101 (25). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 243.1741 (M+H⁺, 100) (+3.2 mmu).

208 Darstellung von 3-(4-Azepan-1-yl-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (**96c**)

<u>Ansatz:</u>	2.12 g (15 mmol)	N-Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	1.49 (15 mmol)	Hexamethylenimin (13d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Kugelrohrdestillation	
<u>Ausbeute:</u>	2.03 g (8.0 mmol, 53 %) 3-(4-Azepan-1-yl-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (96c) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: 3-(4-Azepan-1-yl-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (**96c**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.88 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.37 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.48-1.76 (9H, Ring-CH₂, N-CH₂-CHH-CH), 1.80 (1H, m, CH-CH₃), 2.56 (1H, m, N-CHH), 2.65



(1H, m, N-CHH-CH₂), 2.71 (4H, t, ³J=5.1 Hz, N-CH₂), 3.07 (2H, m, N-CH₂), 3.52 (2H, m, N-CH₂-CH₂-O), 4.29 (2H, m, O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.3 (1C, CH₃, CH-CH₃), 26.7 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 30.0 (1C, CH, CH-CH₃), 30.7 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 45.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 55.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 55.5 (1C, CH₂, N-CH₂), 61.7 (1C, CH₂, O-CH₂), 158.9 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925 (vs), 2855 (s), 2812 (m), 2776 (m), 1755 (vs), 1485 (m), 1429 (s), 1263 (m), 1115 (m), 1087 (m), 1058 (m), 762 (m). **ESI-MS:** m/z = 254.7 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 255 (M+H⁺, 100), 112 (40). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 255.2045 (M+H⁺, 100) (-2.7 mmu).

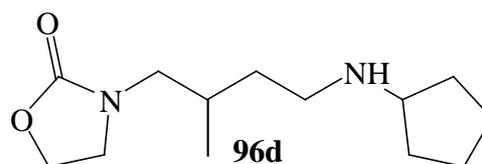
209 **Darstellung von 3-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96d)**

<u>Ansatz:</u>	1.13 g (8 mmol)	N-Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	1.70 (20 mmol)	Cyclopentylamin (23c)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (40 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Kugelrohrdestillation	
<u>Ausbeute:</u>	1.57 g (6.5 mmol, 82 %) 3-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96d) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: 3-(4-Cyclopentylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96d**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.89

(3H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.34-1.53 (4H, Ring-CH₂), 1.61-1.80 (4H, Ring-CH₂), 1.82-1.89 (3H, CH-CH₃, N-CH₂-CH₂), 2.67 (1H, m, N-CHH), 2.76 (1H,



m, N-CHH), 2.91-3.15 (3H, N-CH, N-CH₂), 3.54 (2H, t, ³J=8.0 Hz, m, N-CH₂), 4.30 (2H, t, ³J=8.0 Hz, O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.2 (1C, CH₃, CH-CH₃), 23.9 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.9 (2C, CH, CH-CH₃), 33.0 und 33.1 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 34.6 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH), 45.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 46.0 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.6 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.9 (1C, CH, Ring-CH), 61.6 (1C, CH₂, O-CH₂), 158.8 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3307 (w), 2956 (vs), 2868 (s), 1747 (vs), 1678 (s), 1485 (s), 1431

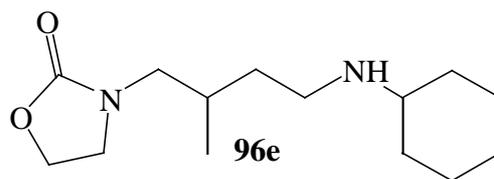
(s), 1379 (m), 1265 (s), 1059 (s), 764 (s). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 241 ($M+H^+$, 100), 109 (13), 96 (19), 92 (12), 84 (18), 81 (24), 70 (24), 56 (15), 44 (13). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 241.1938 ($M+H^+$, 100) (+2.2 mmu).

210 Darstellung von 3-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96e**)

<u>Ansatz:</u>	1.06 g (7.5 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	1.86 g (18 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Kugelrohrdestillation	
<u>Ausbeute:</u>	1.41 g (5.5 mmol, 74 %) 3-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96e) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 3-(4-Cyclohexylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (**96e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.89 (3H, t, ³*J*=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.34-1.53 (6H, Ring-CH₂), 1.61-1.80 (4H, Ring-CH₂), 1.82-1.89 (3H, CH, CH-CH₂), 2.67 (0.5H, m, N-CH), 2.80 (0.5H, m, N-CH)



3.10 (2H, m, N-CH₂), 3.54 (2H, m, N-CH₂), 3.91 (2H, m, N-CH₂-CH₂-O), 4.30 (2H, m, O-CH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.1 (1C, CH₃, CH-CH₃), 23.9 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.9 (1C, CH, CH-CH₃), 31.7 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.8 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 32.8 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 45.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 45.6 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.3 (1C, CH₂, N-CH₂), 59.6 (1C, CH, N-CH), 61.8 (1C, CH₂, O-CH₂), 159.0 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3307 (w), 2929 (vs), 2858 (s), 2802 (s), 2763 (s), 2736 (s), 2576 (w), 2495 (w), 2445 (w), 1732 (vs), 1682 (s), 1481 (m), 1448 (m), 1381 (m), 1263 (m), 1059 (m), 764 (s). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 255 ($M+H^+$, 100), 154 (6), 112 (6). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 255.2085 ($M+H^+$, 100) (+1.2 mmu).

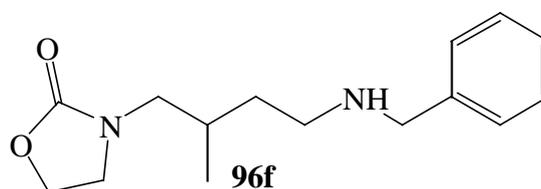
211 Darstellung von 3-(4-Benzylamino-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (96f)

<u>Ansatz:</u>	2.12 g (15 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	2.14 g (15 mmol)	Benzylamin (23e)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	Kugelrohrdestillation	
<u>Ausbeute:</u>	2.09 g (8 mmol, 100 %) 3-(4-Benzylamino-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (96f) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 3-(4-Benzylamino-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-on (**96f**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =

0.91 (3H, m, CH-CH₃), 1.34 (1H, m, CH-CH₃), 1.56 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.84 (1H, m, N-CH₂-CHH), 2.63 (1H, m, N-CHH), 2.71 (1H, m, N-CHH), 3.09 (2H, m, N-CH₂), 3.52 (2H, t,



³J=7.0 Hz, N-CH₂), 3.77 (2H, m, Ph-CH₂), 4.28 (2H, m, O-CH₂), 7.25-7.34 (5H, Ph-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.3 (1C, CH₃, CH-CH₃), 29.8 (1C, CH, CH-CH₃), 34.5 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 45.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 46.8 (1C, CH₂, N-CH₂), 50.7 (1C, CH₂, N-CH₂), 54.1 (1C, CH₂, N-CH₂), 61.6 (1C, CH₂, O-CH₂), 126.9 (1C, PhH), 128.0 (2C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 140.4 (1C, PhC_q), 158.8 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3310 (m), 3061 (m), 3027 (m), 2957 (s), 2919 (vs), 2873 (s), 1755 (vs), 1748 (vs), 1682 (s), 1494 (m), 1485 (s), 1453 (s), 1384 (m), 1263 (s), 1115 (s), 1030 (s), 972 (m), 762 (s), 739 (s), 699 (s). **ESI-MS:** m/z = 263 (M+H⁺, Pos.-Mod.). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 237 (M+H⁺, 100), 174 (22), 130 (31), 92 (39). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 237.1974 (M+H⁺, 100) (+0.8 mmu).

212 Darstellung von 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (97a)

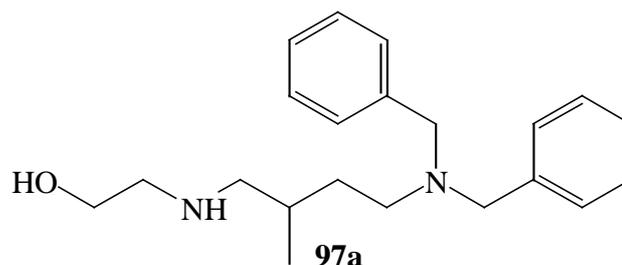
<u>Ansatz:</u>	2.00 g (.00 mmol)	3-(4-Dibenzylamino-1-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96a)
	2.20 g (5.5 mmol)	NaOH

	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	0.99 g (3.0 mmol, 55 %) 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (97a) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-Dibenzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97a**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C):

δ [ppm] = 0.80 (3H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.34 (1H, m, CH-CH₃), 1.58 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.70 (1H, m, CH₂-CHH), 2.34 (1H, m, N-CHH), 2.40 (1H, m, CHH), 2.45 (2H, m, N-CH₂), 2.68 (2H, m,



N-CH₂), 2.74 (2H, bs, NH, OH), 3.54 (4H, m, Ph-CH₂), 3.58 (2H, t, ³J=5.1 Hz, O-CH₂), 7.21-7.36 (10H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 18.2 (1C, CH₃, CH-CH₃), 31.0 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH), 32.1 (1C, CH, CH-CH₃), 51.0 (2C, CH₂, 2N-CH₂), 55.4 (1C, CH₂, N-CH₂), 58.3 (2C, CH₂, Ph-CH₂), 60.3 (1C, CH₂, O-CH₂), 126.8 (2C, PhH), 128.2 (4C, PhH), 128.9 (4C, PhH), 139.7 (2C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3366 (m), 3084 (w), 3061 (w), 3026 (w), 2925 (vs), 2872 (s), 2797 (vs), 1622 (s), 1573 (vs), 1494 (s), 1452 (vs), 1366 (m), 1109 (vs), 1064 (s), 746 (s), 734 (s), 699 (s), 617 (s). ESI-MS: m/z = 326.8 (M, Pos.-Mod.). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 327 (M+H⁺, 22), 264 (22), 250 (10), 210 (24), 174 (26), 130 (16), 91 (100). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 327.2433 (M+H⁺, 63) (-0.4 mmu).

213 **Darstellung von 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamino)-ethanol (97b)**

<u>Ansatz:</u>	1.33 g (5.5 mmol)	3-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-oxazolidin-2-on (96b)
	2.20 g (55 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	

Aufarbeitung: -

Ausbeute: 0.88 g (4.1 mmol, 74 %) 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamino)-ethanol (**97b**) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: 2-(2-Methyl-4-morpholin-4-yl-butylamino)-ethanol (**97b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =

0.97 (3H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.22 (1H, m,

CH-CH₃), 1.52 (2H, m, N-CH₂-CH₂), 1.93 (2H,

bs, NH, OH), 2.35-2.48 (6H, 3 x N-CH₂), 2.56

(1H, m, N-CHH), 2.69 (1H, m, N-CHH), 2.85

(1H, m, N-CHH), 2.92 (1H, m, N-CHH), 3.66-3.85 (6H, 3 x O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz,

CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 19.5 (1C, CH₃, CH-CH₃), 31.3 (1C, CH, CH-CH₃), 31.6 (1C, CH₂,

N-CH₂-CH₂), 50.7 (1C, CH₂, C-CH₂), 53.6 (2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 54.7 (1C, CH₂, N-CH₂),

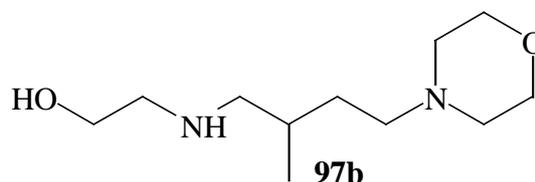
56.9 (1C, CH₂, N-CH₂), 58.3 (1C, CH₂, O-CH₂), 66.5 (2C, CH₂, 2 x O-CH). **IR (NaCl/Film):**

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3399 (s), 2955 (s), 2926 (s), 2856 (s), 2811 (s), 1655 (m), 1638 (m), 1459 (s), 1117

(vs), 915 (m). **ESI-MS:** m/z = 216.7 (M, Pos.-Mod.). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) =

217 (M+H⁺, 100), 156 (23), 154 (16), 136 (14), 130 (30), 101 (17), 95 (11), 70 (14), 56 (12).

HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 217.1898 (M+H⁺, 100) (-1.8 mmu).



214 Darstellung von 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97c**)

<u>Ansatz:</u>	1.40 g (5.5 mmol)	3-(4-Azepan-1-yl-2-methylbutyl)-oxazolidin-2-ol (96c)
	2.20 g (55 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser

Durchführung: analog AAV IX

Aufarbeitung: -

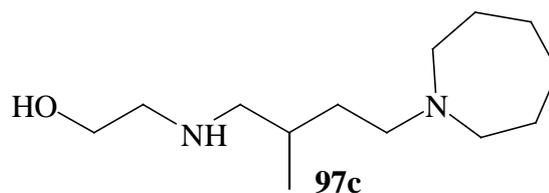
Ausbeute: 1.09 g (4.8 mmol, 87 %) 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97c**) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: 2-(4-Azepan-1-yl-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97c**)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =0.91 (3H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.18 (1H, m,CH-CH₃), 1.18 (1H, m, N-CH₂-CHH), 1.51-1.76(9H, Ring-CH₂, N-CH₂-CHH), 2.40-2.56 (4H,N-CH₂), 2.64 (4H, t, ³J=5.5 Hz, Ring-CH₂), 2.75(2H, t, ³J=2.2 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 3.66 (2H, m, O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20°C): δ [ppm] = 18.7 (1C, CH₃, CH-CH₃), 27.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.2 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 32.0 (1C, CH, CH-CH₃), 32.6 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 51.2 (1C, CH₂, N-CH₂), 55.3(2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 55.7 (2C, CH₂, 2 x N-CH₂), 60.2 (1C, CH₂, O-CH₂). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3319 (m), 2924 (vs), 2854 (s), 2822 (s), 1456 (m), 1373 (w), 1122 (m), 1059 (m),

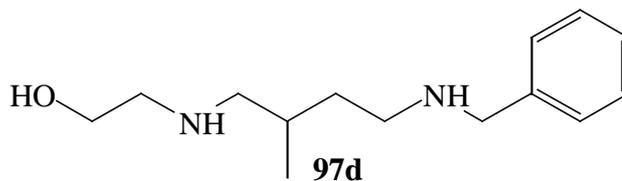
891 (w). ESI-MS: m/z = 228.7 (M, Pos.-Mod.). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 229

(M+H⁺, 100), 168 (45), 166 (48), 152 (38), 130 (98), 112 (99), 105 (11), 99 (26), 96 (23), 81(39), 70 (37), 56 (61), 42 (33). HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 229.2287 (M+H⁺,

100) (+0.7 mmu).

**215** Darstellung von 2-(4-Benzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97d**)

<u>Ansatz:</u>	1.44 g (5.5 mmol)	3-(4-Benzylamino-2-methyl-butyl)-oxazolidin-2-on (96f)
	2.20 g (5.5 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	0.86 g (3.6 mmol, 66 %) 2-(4-Benzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (97d) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-Benzylamino-2-methyl-butylamino)-ethanol (**97d**)¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C):δ [ppm] = 0.92 (3H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.43 (1H, CH, CH-CH₃), 1.61 (1H,m, N-CH₂-CHH-CH), 1.60 (1H, m, N-CH₂-CHH-CH), 2.49 (2H, m, N-CH₂), 2.61-2.78 (4H, 2 x N-CH₂), 2.89 (3H, bs, NH, OH),3.62 (2H, t, ³J=5.2 Hz, O-CH₂), 3.81 (2H, m, Ph-CH₂), 7.24-7.35 (5H, PhH). ¹³C-NMR (125

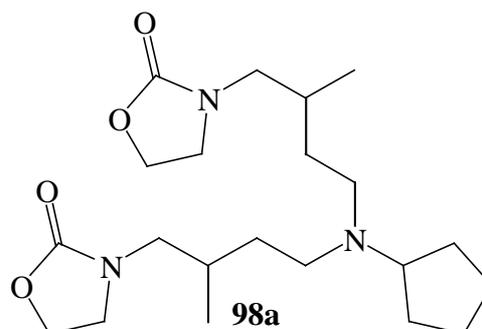
MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 18.6 (1C, CH₃, CH-CH₃), 31.8 (1C, CH₂, CH-CH₃), 35.0 (1C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 46.7 (1C, CH₂, N-CH₂), 51.1 (1C, CH₂), 53.5 (1C, CH₂), 55.5 (1C, CH₂), 60.2 (1C, CH₂, O-CH₂), 127.1 (1C, PhH), 128.3 (2C, PhH), 128.4 (2C, PhH), 139.3 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3315 (s), 2950 (vs), 2922 (vs), 2871 (vs), 1494 (s), 1454 (vs), 1113 (s), 1060 (s), 1028 (m), 738 (s), 699 (vs). **ESI-MS:** m/z = 236.7 (M, Pos.-Mod.). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 237.1974 (M+H⁺, 100) (+0.8 mmu).

216 **Darstellung von Cyclopentyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98a)**

<u>Ansatz:</u>	2.67 g (19.0 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	0.68 g (8.0 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	2.81 g (7.1 mmol, 89 %) Cyclopentyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98a) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *Cyclopentyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98a)*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.91 (6H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.24 (2H, m, N-CH₂-CHH-CH), 1.34 (2H, m, N-CH₂-CHH-CH), 1.49 (4H, m, Ring-CH₂), 1.63 (1H, m, CH-CH₃), 1.73 (4H, m, Ring-CH₂), 2.46 (2H, m, N-CHH), 2.55 (2H, m, N-CHH), 2.94 (1H, m, N-CH), 3.03-3.17 (4H, N-CH₂), 3.54 (4H, t, ³J=8.0 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4.31 (4H, t, ³J=8.0 Hz, O-CH₂).



¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4 (2C, CH₃, CH-CH₃), 24.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.9 (2C, CH₂), 30.2 (2C, CH, CH-CH₃), 31.1 und 31.3 (2C, CH₂), 45.1 und 45.2 (2C, CH₂, N-CH₂), 49.0 und 49.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 50.7 (2C, CH₂, N-CH₂), 61.6 (2C, CH₂, O-CH₂), 63.5 (1C, CH, N-CH), 158.8 (2C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953 (vs), 2871 (vs), 1767 (vs), 1683 (m), 1523 (m), 1486 (m), 1441 (m), 1377 (m), 1364 (s), 1262 (s), 1205 (m), 1138 (m), 1057 (m), 1034 (m), 973 (m), 762 (s).

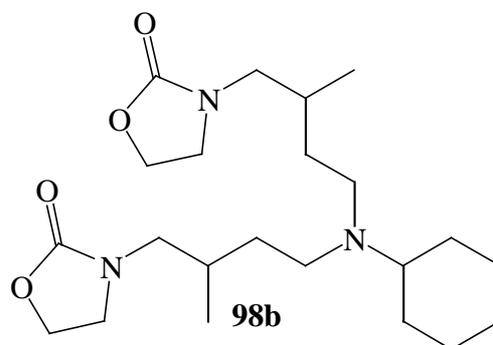
ESI-MS: $m/z = 396.0$ (M, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 418 (M+Na⁺, 7), 396 (M+H⁺, 100), 153 (89), 241 (19), 156 (18), 112 (18), 98 (26), 85 (14), 70 (22), 57 (22), 42 (21). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 396.2866 (M+H⁺, 100) (+0.3 mmu).

217 Darstellung von Cyclohexyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98b)

<u>Ansatz:</u>	1.82 g (20 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	0.79 g (8 mmol)	Cyclohexylamin (23d)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (10 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 3d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	2.87 g (7.0 mmol, 88 %) Cyclohexyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98b) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: Cyclohexyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (**98b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.89 (6H, t, ³*J*=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.02-1.22 (6H, N-CH₂-CH₂-CH, Ring-CH₂), 1.34-1.76 (10H, CH-CH₃, Ring-CH₂), 2.37-2.51 (5H, N-CH₂, N-CH), 3.09 (4H, CH₂, N-CH₂), 3.53 (4H, t, ³*J*=8.0 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4.30 (4H, t, ³*J*=8.1 Hz, O-CH₂). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4 und 17.5 (2C, CH₃,



CH-CH₃), 26.1 und 26.3 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 27.9 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 29.0 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.8 (2C, CH, CH-CH₃), 33.5 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 45.1 und 45.2 (2C, CH₂, N-CH₂), 47.8 und 47.9 (2C, CH₂, N-CH₂), 50.6 und 50.7 (2C, CH₂, N-CH₂), 59.7 und 59.8 (1C, CH, N-CH), 61.6 (2C, CH₂, O-CH₂), 158.8 (2C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927 (s), 2854 (s), 1759 (vs), 1486 (s), 1430 (s), 1377 (m), 1264 (s), 1058 (s), 762 (m). **ESI-MS:** $m/z = 410.0$ (M, Pos.-Mod.). **MS** (EI (Pos.-Mod.), 60 eV): m/z (%) = 409 (M, 1), 267 (51), 211 (17), 141 (21), 126 (13), 112 (15), 100 (96), 88 (12), 82 (79), 56 (100), 41 (22).

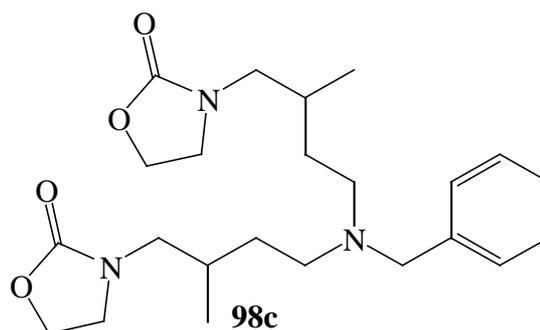
HR-MS-Fragmentmessung $C_{25}H_{27}N_2O_2$ (EI, 60 eV): m/z (%) = 267.2098 (M, 100) (+2.6 mmu).

218 **Darstellung von Benzyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98c)**

<u>Ansatz:</u>	2.82 g (20.0 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	0.86 g (8.0 mmol)	Benzylamin (23e)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	10 ml	abs. Dioxan
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX (50 bar H ₂ / 50 bar CO / 100 °C / 4d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	2.87 g (6.9 mmol, 86 %) Benzyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98c) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: *Benzyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98c)*

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.84 und 0.85 (6H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.28 (2H, m, N-CH₂-CH_H), 1.54 (2H, m, N-CH₂-CH_H), 1.77 (2H, m, N-CH₂-CH), 2.45 (4H, bs, N-CH₂), 3.02-3.08 (4H, N-CH₂), 3.42-3.57 (6H, N-CH₂, Ph-CH₂), 4.27 (4H, t, ³J=8.2 Hz, O-CH₂), 7.22-7.29 (5H, PhH). ¹³C-NMR (125



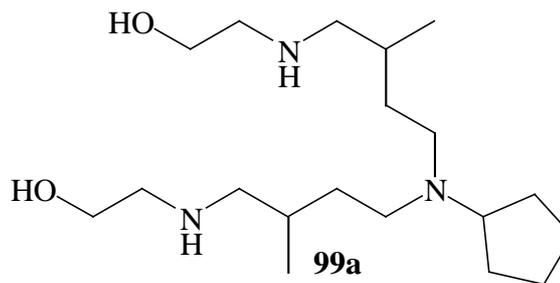
MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.3 (2C, CH₃, CH-CH₃), 29.8 (2C, CH, CH-CH₃), 45.1 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH), 50.6 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.3 (2C, CH₂, N-CH₂), 58.6 (2C, CH₂, N-CH₂), 61.6 (2C, CH₂, O-CH₂), 67.0 (1C, CH₂, Ph-CH₂). 126.8 (1C, PhH), 128.1 (2C, PhH), 128.8 (2C, PhH), 134.2 (1C, PhC_q), 158.8 (2C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs), 2921 (vs), 2871 (vs), 1755 (vs), 1484 (s), 1429 (s), 1377 (m), 1263 (s), 1138 (m), 1057 (s), 971 (m), 762 (m), 737 (m), 700 (m). **ESI-MS:** m/z = 418.0 (M, Pos.-Mod.). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 418 (M+H⁺, 100), 276 (32), 155 (11), 136 (31), 92 (37). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 418.2726 (M+H⁺, 100) (+2.0 mmu).

219 **Darstellung von 2-(4-{Cyclopentyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99a)**

<u>Ansatz:</u>	2.18 g (5.5 mmol)	Cyclopentyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98a)
	2.20 g (55 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	1.34 g (3.9 mmol, 71 %) 2-(4-{Cyclopentyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99a) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-{Cyclopentyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (**99a**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (6H, t, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.18-1.31 (2H, CH-CH₃), 1.37 (2H, m, N-CH₂-CHH), 1.49 (2H, m, N-CH₂-CHH), 1.53-1.78 (8H, Ring-CH₂), 2.42-2.58 (8H, 4 x N-CH₂), 2.71 (4H, m, N-CH₂), 2.96 (1H, m, N-CH), 3.63



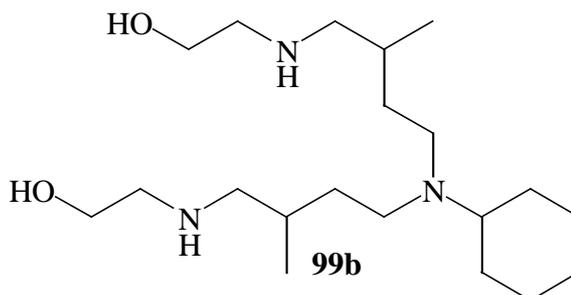
(4H, m, O-CH₂). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 18.4 und 18.6 (2C, CH₃, CH-CH₃), 24.0 und 24.1 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 29.6 und 30.0 (2C, CH₂), 31.3 und 31.4 (2C, CH₂), 31.8 und 32.0 (2C, CH, CH-CH₃), 49.0 und 49.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.2 und 51.3 (2C, CH₂, N-CH₂), 55.6 und 55.8 (2C, CH₂, N-CH₂), 60.1 und 60.3 (2C, CH₂, O-CH₂), 63.1 und 63.5 (1C, CH, N-CH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3318 (s), 2952 (vs), 2927 (s), 1574 (m), 1454 (s), 1110 (vs), 1062 (s), 732 (m), 617 (m). **ESI-MS:** m/z = 344.0 (M, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 344 (M+H⁺, 36), 215 (20), 165 (8), 130 (83). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 344.3267 (M+H⁺, 100) (-1.0 mmu).

220 **Darstellung von 2-(4-{Cyclohexyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99b)**

<u>Ansatz:</u>	2.25 g (5.5 mmol)	Cyclohexyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98b)
	2.20 g (5.5 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	1.20 g (3.4 mmol, 62 %) 2-(4-{Cyclohexyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99b) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-{Cyclohexyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (**99b**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.90 (6H, t, ³J=6.5 Hz, CH-CH₃), 1-06 (2H, m, CH-CH₃), 1.10-1.30 (4H, CH₂), 1.47-1.75 (10H, CH₂), 2.34-2.52 (9H, N-CH, 2 x N-CH₂), 2.73 (4H, m, N-CH₂), 3.52-3.71 (4H, O-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 18.5 und 18.7 (2H, CH₃, CH-CH₃),



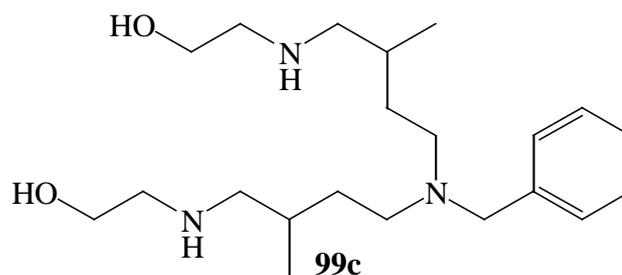
26.1 und 26.3 (1C, CH₂, Ring-CH₂), 26.2 und 26.3 (2C, CH₂), 28.7 (2C, CH₂), 31.5 und 31.8 (2C, CH, CH-CH₃), 33.6 (2C, CH₂), 48.0 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.3 und 51.4 (2C, CH₂, N-CH₂), 55.6 und 55.80 (2C, CH₂, N-CH₂), 59.5 und 59.9 (1C, CH, N-CH), 60.1 und 60.3 (2C, CH₂, O-CH₂). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3379 (s), 2931 (vs), 2854 (s), 2360 (m), 2342 (w), 1658 (w), 1451 (m), 1112 (s), 1066 (s), 616 (w). **ESI-MS:** m/z = 358.0 (M, Pos.-Mod.). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 358 (M+H⁺, 56), 229 (40), 130 (100), 56 (16). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 358.3405 (M+H⁺, 100) (-2.9 mmu).

221 **Darstellung von 2-(4-{Benzyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99c)**

<u>Ansatz:</u>	2.30 g (5.5 mmol)	Benzyl-bis-(3-methyl-butylamino-4-(3-oxazolidin-2-on)) (98c)
	2.20 g (5.5 mmol)	NaOH
	20 ml	Ethanol
	10 ml	Wasser
<u>Durchführung:</u>	analog AAV IX	
<u>Aufarbeitung:</u>	-	
<u>Ausbeute:</u>	1.15 g (3.2 mmol, 58 %) 2-(4-{Benzyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (99c) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: 2-(4-{Benzyl-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butylamino)-ethanol (**99c**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.86 (6H, t, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.34 (2H, m, CH-CH₃), 1.63 (2H, m, N-CH₂-CHH), 1.74 (2H, m, N-CH₂-CHH), 2.35-2.50 (4H, N-CH₂), 2.74 (4H, m, N-CH₂), 3.39 (4H, bs, NH, OH), 3.55 (2H, m,



Ph-CH₂), 3.68 (4H, m, O-CH₂), 7.24-7.31 (5H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 18.3 und 18.5 (2C, CH₃, CH-CH₃), 31.4 und 31.5 (2C, CH, CH-CH₃), 31.8 und 32.0 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂-CH), 51.1 und 51.3 (2C, CH₂, N-CH₂), 51.4 (2C, CH₂, N-CH₂), 55.5 und 55.7 (2C, CH₂, N-CH₂), 58.4 und 58.5 (1C, CH₂, Ph-CH₂), 60.1 und 60.3 (2C, CH₂, O-CH₂), 126.8 und 127.0 (1C, PhH), 128.1 (2C, PhH), 129.1 und 129.2 (2C, PhH), 138.6 und 139.1 (1C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3315 (s), 2924 (vs), 1670 (w), 1454 (s), 1375 (m), 1261 (w), 1113 (s), 1057 (s), 737 (m), 700 (m). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 366 (M+H⁺, 64), 174 (24), 154 (39), 136 (28), 130 (100), 112 (20), 98 (18), 92 (73). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 366.3103 (M+H⁺, 100) (-1.8 mmu).

6 Hydroaminomethylierung mit Harnstoff (100)

Allgemeine Arbeitsvorschrift X (AAV X) zur Hydroaminomethylierung mit Harnstoff (100)

Eine Mischung aus 10 mmol des Olefins, 10 mmol Harnstoff (**100**) und 15 mg (0.30 mol %) [Rh(cod)Cl]₂-Katalysator werden in 90 ml abs. Dioxan, 9 ml Methanol und 1 ml Eisessig (**68**) gelöst und in einem Druckbehälter in Synthesegasatmosphäre (40 bar H₂/40 bar CO) für zwei bis drei Tage auf 100-120 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgetrennt und die verbleibende Mischung mit 10 ml konz. Natronlauge versetzt und mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren das Lösungsmittel abgetrennt. Die Rohmischung wird durch absorptive Filtration über Aluminiumoxid N (Akt. III) mit Cyclohexan/MTBE (10:1) oder Dichlormethan/Methanol (10:1) als mobile Phase gereinigt. Änderungen an der Versuchsvorschrift sind den Versuchsbeschreibungen im Einzelnen zu entnehmen.

222 Darstellung von *N*-Methylallylmorpholin^[107] (**102**)

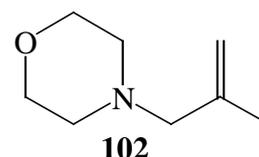
Analog einer Vorschrift von **Ibragimov**^[107] werden 8.71 g (0.10 mol) Morpholin (**13c**) und 10.80 g (0.12 mol) Methylallylchlorid (**88**) in einer Lösung 48.00 g (0.12 mol) Natriumhydroxid und 0.27 g (1.2 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid (**103**) in 50 ml VE-Wasser für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die kalte Lösung wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und das Rohprodukt durch absorptive Filtration über Kieselgel mit einer Mischung von Cyclohexan und MTBE im Verhältnis 10:1 als mobile Phase gereinigt. Man erhält 7.45 g (53 mmol, 53 %) 4-(2-Methyl-allyl)-morpholin^[106] (**102**) als farblose Flüssigkeit.

Spektroskopische Daten: 4-(2-Methyl-allyl)-morpholin^[106] (**102**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.72 (3H, s, C-CH₃), 3.68 (4H, t, ³J=4.6 Hz, N(CH₂)₂), 2.84 (2H, s, N-CH₂), 3.68 (4H, t, ³J=4.6 Hz, O(CH₂)₂), 4.83 (1H, s, C-CHH), 4.85 (1H, s, CHH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 20.8 (1C, CH₃, C_q-

CH₃), 53.6 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂-O), 65.7 (1C, CH₂, N-CH₂-C_q), 67.0 (2C, CH₂-O), 113.2



(1C, CH₂, C_q-CH₂), 142.2 (1C, C_q, C_q-CH₃). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3074 (m), 2960 (s), 2954 (s), 2806 (s), 2688 (w), 2652 (w), 1651 (m), 1454 (s), 1371 (m), 1346 (m), 1331 (m), 1294 (m), 1267 (m), 1119 (s), 1011 (s), 899 (s), 868 (s), 808 (w). **GC-MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (M, 71), 110 (14), 100 (100), 96 (30), 86 (20), 82 (19), 70 (28), 56 (14).

223 Darstellung von Tris-(cyclopentylmethyl)-amin (104a)

<u>Ansatz:</u>	0.68 g (10 mmol)	Cyclopenten (106)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig
<u>Durchführung:</u>	analog AAV X (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.68 g (2.6 mmol, 77 %) Tris-(cyclopentylmethyl)-amin (104a) als farbloses Öl	

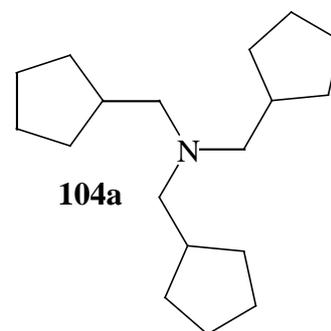
Spektroskopische Daten: Tris-(cyclopentylmethyl)-amin (**104a**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.13-1.21 (6H, Ring-CH₂), 1.47-1.60 (12H, Ring-CH₂), 1.65-1.73 (6H, Ring-CH₂), 2.01 (3H, m, Ring-CH), 2.18 (6H, d, ³J=7.5 Hz, N-CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 25.2 (6C, CH₂, Ring-CH₂), 31.1 (6C, CH₂, Ring-CH₂), 38.1 (3C, CH, Ring-CH).

61.0 (3C, CH₂, N-CH₂). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (vs), 2864 (vs), 2789 (s), 1452 (s), 1379 (m), 1336 (m), 1261 (m),

1101 (m), 899 (w), 852 (w). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 264 (M+H⁺, 49), 262 (80), 207 (11), 194 (100), 147 (22), 124 (18), 74 (39), 56 (32), 42 (16). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 263.2607 (M, 39) (-0.6 mmu), 262.2527 (M-H⁺, 100) (-0.8 mmu). C₁₈H₃₃N **Theor.** [%]: C: 82.1; H: 12.9; N: 4.6. **Gef.** [%]: C: 81.9; H: 13.0; N: 5.3.



224 Darstellung von Tris-(cyclohexylmethyl)-amin (56)

<u>Ansatz:</u>	0.82 g (10 mmol)	Cyclohexen (10)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂

90 ml	abs. Dioxan
9 ml	Methanol
1 ml	Eisessig

Durchführung:

analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 3d)

Aufarbeitung:

abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)

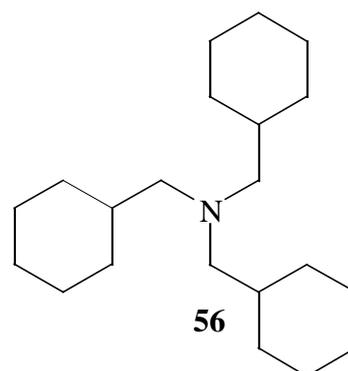
Ausbeute:

0.75 g (2.5 mmol, 74 %) Tris-(cyclohexylmethyl)-amin^[22b,26b]
(56) als farblose Kristalle

Spektroskopische Daten:

Tris-(cyclohexylmethyl)-amin^[22b,26b,114] **(56)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.75-0.82 (6H, Ring-CH₂), 1.13-1.20 (9H, Ring-CH₂), 1.33 (3H, m, Ring-CH), 1.64-1.67 (9H, Ring-CH₂), 1.77-1.79 (6H, Ring-CH₂), 2.01 (6H, d, ³J=7.0 Hz, N-CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 26.3 (6C, CH₂, Ring-CH₂), 27.0 (3C, CH₂, Ring-CH₂), 31.9 (6C, CH₂, Ring-CH₂), 36.3 (3C, CH, Ring-CH), 63.3 (3C, CH₂, N-CH₂). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2922 (vs), 2846 (vs), 2792 (s), 1448 (s), 1275 (m), 1261 (m), 1244



(m), 1171 (m), 1115 (m), 1074 (m), 1061 (m), 1051 (m), 966 (m), 868 (m), 841 (m), 582 (w).

ESI-MS (m/z): 306.25 (M+H⁺). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (M, 7), 222 (100), 140 (51), 58 (51), 55 (51). C₂₁H₃₉N Theor. [%]: C: 82.6; H: 12.9; N: 4.6. Gef. [%]: C: 82.4; H: 12.6; N: 4.5.

Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse^[114] von **56** sind in Abb. 112 graphisch dargestellt:

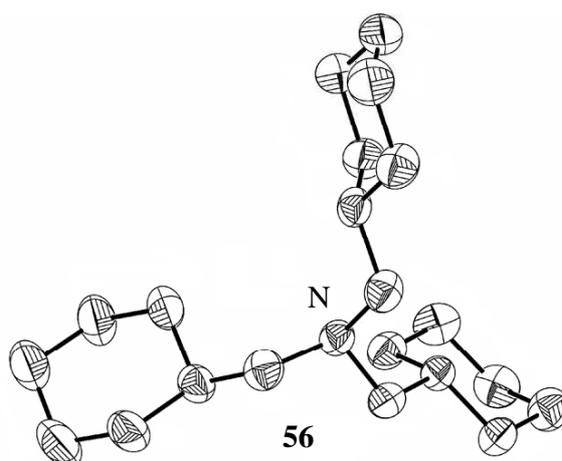


Abb. 112: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **56**

225 Darstellung von Tris-(cyclooctylmethyl)-amin (104c)

<u>Ansatz:</u>	1.10 g (10 mmol)	Cycloocten (107)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig
<u>Durchführung:</u>	analog AAV X (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 100 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)	
<u>Ausbeute:</u>	0.79 g (2.0 mmol, 67 %) Tris-(cyclooctylmethyl)-amin (104c) als farbloses Öl	

Spektroskopische Daten: *Tris-(cyclooctylmethyl)-amin (104c)*

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.15-1.29

(6H, Ring-CH₂), 1.36-1.69 (39H, Ring-CH₂, Ring-CH),

1.97 (6H, d, ³J=7.0 Hz, N-CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz,

CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 25.6 (6C, CH₂, Ring-CH₂),

26.6 (3C, CH₂, Ring-CH₂), 27.2 (6C, CH₂, Ring-CH₂),

30.9 (6C, CH₂, Ring-CH₂), 35.6 (3C, CH, Ring-CH₂),

63.9 (3C, CH₂, N-CH₂). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] =

2920 (vs), 2848 (s), 2794 (m), 2725 (w), 2694 (w), 1743

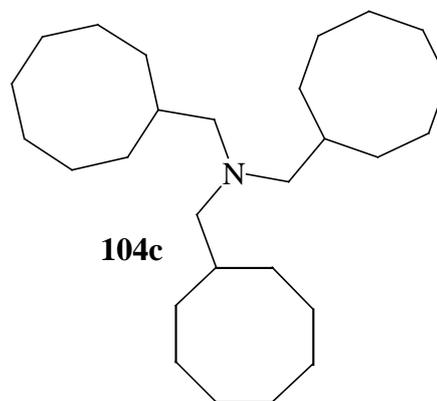
(w), 1681 (w), 1666 (w), 1417 (m), 1446 (m), 1360 (w), 1228 (w), 1151 (w), 1086 (w), 1057

(w). MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 390 (M+H⁺, 12), 289 (31), 388 (100), 278 (88),

166 (38), 152 (16), 84 (18), 82 (36), 70 (33), 59 (16), 56 (40), 42 (18). HR-MS (FAB

(mNBA), 60 eV): m/z (%) = 388.3962 (M+H⁺, 100) (+1.9 mmu), 389.4005 (M, 39) (-1.6

mmu). C₂₇H₅₁N Theor. [%]: C: 83.2; H: 13.2; N: 3.6. Gef. [%]: C: 83.0; H: 13.4; N: 3.2.



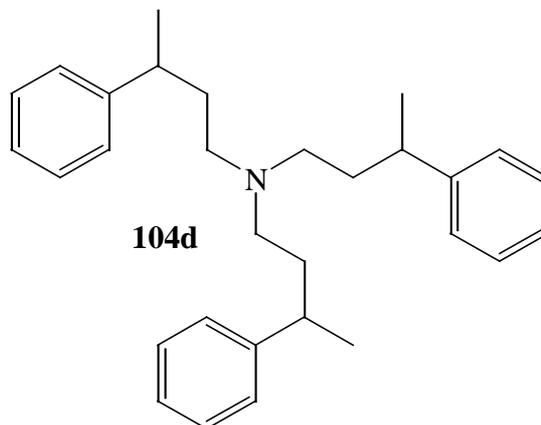
226 Darstellung von Tris-(3-phenylbutyl)-amin (104d)

<u>Ansatz:</u>	1.18 g (10 mmol)	α -Methylstyrol (7)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig

Durchführung: analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1)
Ausbeute: 1.17 g (2.8 mmol, 85 %) Tris-(3-phenylbutyl)-amin (**104d**)
als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: Tris-(3-phenylbutyl)-amin (**104d**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 1.10 und 1.11 (9H, d, ³J=7.0 Hz, CH-CH₃); 1.51 (6H, m, N-CH₂-CH₂), 2.03-2.35 (6H, N-CH₂), 2.57 (3H, m, Ph-CH), 7.03-7.11 (10H, PhH), 7.14-7.20 (5H, PhH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 22.6 und 22.8 (3C, CH₃, CH-CH₃), 35.2 und 35.7 (3C, CH₂, CH-CH₂), 37.9 und 38.0 (3C, CH, Ph-CH), 52.0 und 52.2 (3C, CH₂, N-CH₂), 125.8 (3C, PhH), 126.9 (6C, PhH), 128.3



(6C, PhH), 147.5 (3C, PhC_q). IR (NaCl/Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3082 (w), 3060 (m), 3026 (m), 2956 (m), 2802 (m), 1603 (w), 1493 (m), 1452 (s), 1373 (m), 1149 (w), 1088 (w), 1027 (w), 906 (w), 762 (s), 700 (s); MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 414 (M+H⁺, 100), 412 (53), 352 (10), 294 (93), 232 (8), 176 (11), 174 (10), 106 (68), 92 (50), 59 (36), 45 (13); HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 414.3169 (M+H⁺, 100) (+0.8 mmu), 412.3020 (M-H⁺, 64) (+1.5 mmu). C₃₀H₃₉N Theor. [%]: C: 87.1; H: 9.5; N: 3.4. Gef. [%]: C: 86.6; H: 9.6; N: 3.4.

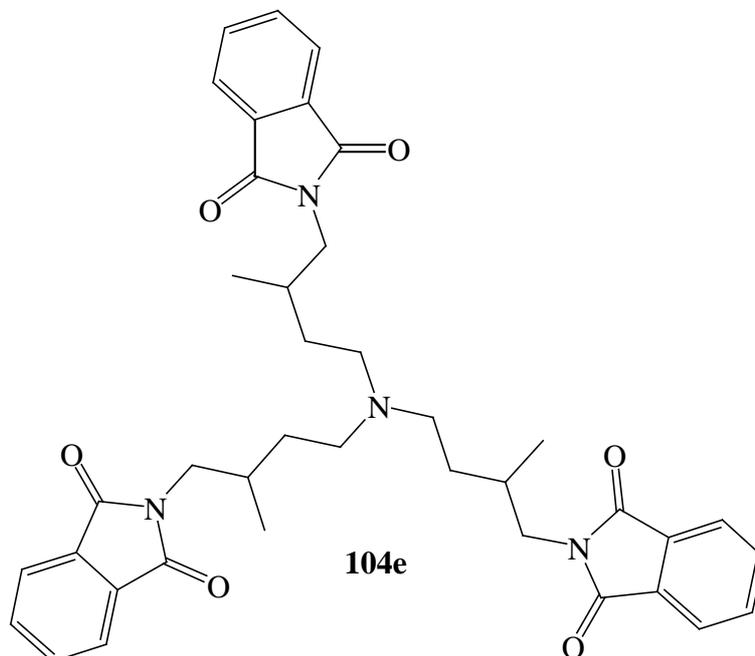
227 Darstellung von 2-(4-{Bis-[4-(2-isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**104e**)

<u>Ansatz:</u>	2.01 g (10 mmol)	N-Methylallylphthalimid (12)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig

Durchführung: analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / DCM:Methanol = 10:1)
Ausbeute: 1.72 g (2.6 mmol, 78 %) 2-(4-{Bis-[4-(2-isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**105f**) als farbloses Öl

Spektroskopische Daten: 2-(4-{Bis-[4-(2-isoindol-1,3-dion)-3-methyl-butyl]-amino}-2-methyl-butyl)-isoindol-1,3-dion (**104e**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.84 und 0.85 (9H, d, ³J=6.5 Hz, CH-CH₃), 1.22-1.40 (3H, N-CH₂-CH₂), 1.42-1.57 (3H, N-CH₂-CH₂), 1.96 (3H, m, CH-CH₃), 2.43 (6H, m, N-CH₂), 3.56 (6H, m, N-CH₂), 7.65-7.72 (6H, PhH), 7.79-7.84 (6H, PhH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.5 (3C, CH₃, CH-CH₃), 31.1 (3H, CH, CH-CH₃), 36.4 (3C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 44.1 (3C, CH₂, N-CH₂), 51.4 (3C, CH₂, N-CH₂),



123.1 (6C, PhH), 132.0 (6C, PhC_q), 133.8 (6C, PhH), 168.6 (6C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 (m), 2931 (m), 2873 (w), 2808 (w), 1772 (s), 1712 (vs), 1468 (m), 1435 (m), 1398 (s), 1188 (w), 1053 (m), 912 (m), 723 (s). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 663 (M+H⁺, 100), 397 (51). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 663.3211 (M+H⁺, 100) (+2.8 mmu).

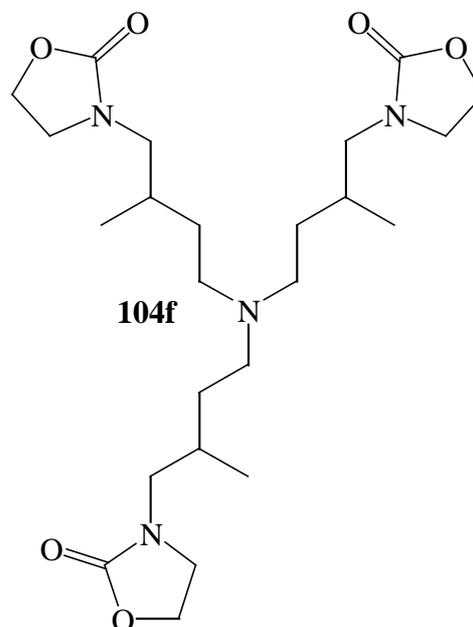
228 **Darstellung von Tris-[2-methyl-4-(oxazolidin-2-on)-butyl]-amin (105g)**

<u>Ansatz:</u>	1.41 g (10 mmol)	<i>N</i> -Methylallyloxazolidin-2-on (91)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig
<u>Durchführung:</u>	analog AAV X (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)	
<u>Aufarbeitung:</u>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / DCM:Methanol = 10:1)	

Ausbeute: 1.56 g (3.2 mmol, 97 %) 3-{4-[Bis-(3-methyl-4-(oxazolidin-2-on)-butyl)-amino]-2-methyl-butyl}-oxazolidin-2-on (**104f**) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: 3-{4-[Bis-(3-methyl-4-(oxazolidin-2-on)-butyl)-amino]-2-methyl-butyl}-oxazolidin-2-on (**104f**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.87 (9H, d, ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.20 (3H, m, CH-CH₃), 1.45 (3H, m, CH-CH₃), 1.74 (3H, m, CH-CH₃), 2.39 (6H, m, N-CH₂), 3.22 (6H, m, N-CH₂), 3.52 (6H, t, ³J=8.0 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4.29 (6H, t, ³J=8.0 Hz, O-CH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 17.4 (3C, CH₃, CH-CH₃), 30.0 (3C, CH, CH-CH₃), 31.1 (3C, CH₂, CH-CH₂), 45.1 (3C, CH₂, N-CH₂), 50.5 (3C, CH₂, N-CH₂), 51.4 (3C, CH₂, N-CH₂), 61.6 und 61.8 (3C, CH₂, O-CH₂), 158.4 und 158.8 (3C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (vs), 2925 (vs), 2873 (s), 2810 (m), 2247 (w), 1747 (vs), 1601



(w), 1485 (s), 1429 (s), 1377 (m), 1263 (s), 1059 (s), 972 (m, 920 (m), 762 (s), 731 (s). **MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 505 (M+(Na⁺), 36), 483 (M+H⁺, 100), 389 (17), 340 (49), 176 (15), 156 (20), 136 (37), 112 (15), 107 (12), 100 (19), 99 (16), 89 (12), 78 (12), 69 (12), 57 (13), 42 (11). **HR-MS** (FAB (mNBA), 60 eV): m/z (%) = 505.3007 (M+Na⁺, 32) (+0.5 mmu), 483.3202 (M+H⁺, 100) (+1.9 mmu).

229 Versuch zur Darstellung von Tris-(3-methyl-4-morpholin-4-yl-butyl)-amin (**104g**)

Ansatz:	1.41 g (10 mmol)	N-Methylallylmorpholin (102)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig

Durchführung: analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / DCM:Methanol = 10:1)
Ausbeute: -

230 Darstellung von Tris-(4-benzyloxy-3-methyl-butyl)-amin (104h)

Ansatz:

1.62 g (10 mmol)	Methylallylbenzylether (108)
0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)
15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
90 ml	abs. Dioxan
9 ml	Methanol
1 ml	Eisessig

Durchführung: analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)

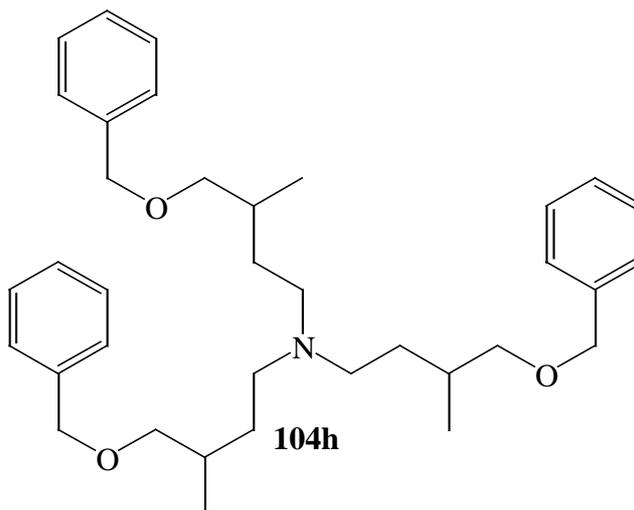
Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / DCM:Methanol = 10:1)

Ausbeute: 1.70 g (3.1 mmol, 94 %) Tris-(4-benzyloxy-3-methyl-butyl)-amin (**104h**) als gelbes Öl

Spektroskopische Daten: Tris-(4-benzyloxy-3-methylbutyl)-amin (**104h**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ

[ppm] = 0.94 (9H, d, ³J=6.7 Hz, CH-CH₃), 1.24 (3H, m, CH), 1.58 (3H, m, CH), 1.78 (3H, m, CH), 2.44 (6H, m, N-CH₂), 3.17-3.49 (6H, m, O-CH₂-CH₂), 4.49 (6H, m, O-CH₂-Ph), 7.25-7.36 (15H, PhH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ [ppm] = 17.3 (3C, CH₃, CH-CH₃), 30.6 (3C, CH₂, CH-CH₂-CH₂), 31.9 (3C, CH, CH-CH₃), 51.6 (3C, CH₂, N-CH₂), 72.9 (3C, CH₂,



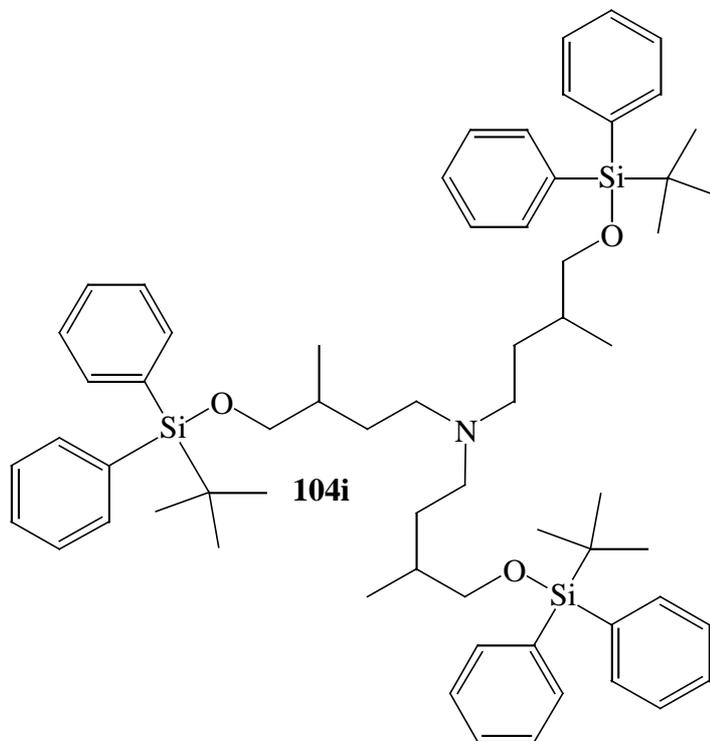
N-CH₂), 75.8 (3C, CH₂, Ph-CH₂), 127.4 (9C, PhH), 128.3 (6C, PhH), 138.7 (3C, PhC_q). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3087 (w), 3062 (w), 3030 (m), 2927 (s), 2856 (m), 1662 (m), 1601 (w), 1454 (s), 1363 (m), 1097 (vs), 735 (s), 698 (s). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 546 (M+H⁺, 46), 454 (25), 382 (17), 135 (17), 92 (100). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 546.3974 (M+H⁺, 100) (+2.7 mmu).

231 **Darstellung von Tris-[4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-butyl]-amin (104i) und 1,3-Bis-[4-(*tert*-butyldiphenylsilanyl)-3-methylbutyl]-harnstoff (105i)**

<i>Ansatz:</i>	1.55 g (5 mmol)	Methylallyl-TBDPS-ether (107)
	0.30 g (5 mmol)	Harnstoff (100)
	15 mg	[Rh(cod)Cl] ₂
	90 ml	abs. Dioxan
	9 ml	Methanol
	1 ml	Eisessig
<i>Durchführung:</i>	analog AAV X (40 bar H ₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)	
<i>Aufarbeitung:</i>	abs. Filtr. (Al ₂ O ₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1), dann spülen der Säule mit DCM:Methanol = 10:1	
<i>Ausbeute:</i>	1.08 g (1.1 mmol, 65 %) Tris-[4-(<i>tert</i> -butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-butyl]-amin (104i) als gelbes Öl	
	0.52 g (0.7 mmol, 29 %) 1,3-Bis-[4-(<i>tert</i> -butyldiphenylsilanyl)-3-methylbutyl]-harnstoff (105i) als gelbes Öl	

Spektroskopische Daten: *Tris-[4-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-butyl]-amin (104i)*

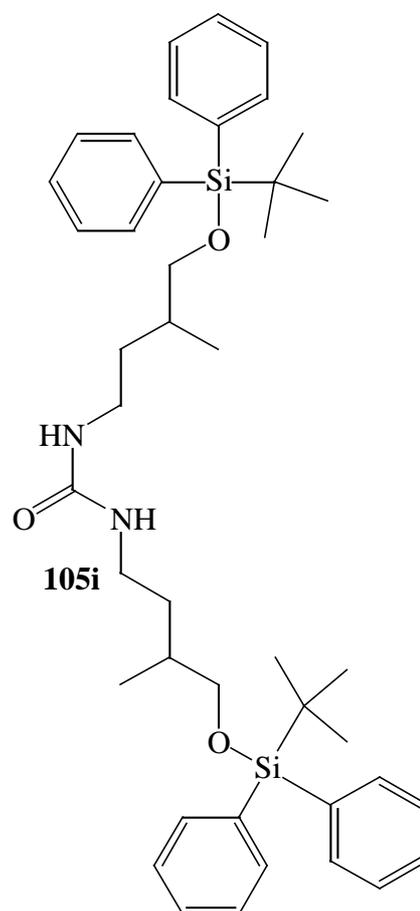
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 0.93 (9H, d, ³J=6.5 Hz, CH-CH₃), 1.07 (27H, s, C(CH₃)₃), 1.16-1.38 (3H, CH-CH₃), 1.52-1.68 (6H, N-CH₂-CH₂), 2.42 (6H, m, N-CH₂), 3.47 (6H, m, O-CH₂), 7.35-7.46 (20H, PhH), 7.67-7.72 (10H, PhH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] = 16.9 (3C, CH₃, CH-CH₃), 19.3 (3C, C_q, Si-C_q), 26.6 (3C, CH, CH-CH₃), 26.9 (9C, CH₃, C(CH₃)₃), 34.4 (3C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 51.7 (3C, CH₂, N-CH₂), 69.0 (3C, CH₂, O-CH₂),



127.6 und 127.7 (12C, PhH), 129.5 und 129.7 (6C, PhH), 134.0 (6C, PhC_q), 135.4 und 135.6 (12H, PhH). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070 (m), 2958 (s), 2931 (s), 2858 (s), 1683 (w), 1589 (w), 1471 (m), 1427 (s), 1390 (m), 1261 (s), 1113 (vs), 908 (s), 823 (m), 736 (vs), 702 (vs), 615 (m). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 991 (M+H⁺, 45), 678 (20), 197 (34), 135 (100), 73 (17). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 990.6095 (M+H⁺, 100) (+2.3 mmu).

Spektroskopische Daten: *1,3-Bis-[4-(tert-butyl-diphenylsilyl)-3-methylbutyl]-harnstoff (105i)*

¹H-NMR (CDCl₃) δ [ppm] = 0.91 und 0.92 (6H, d, ³J=6.5 Hz und ³J=6.8 Hz, CH-CH₃), 1.06 (18H, s, C(CH₃)), 1.37 (2H, m, CH-CH₃), 1.68 (4H, m, N-CH₂-CH₂), 3.20 (4H, m, N-CH₂), 3.52 (4H, m, O-CH₂), 4.49 (2H, bs, NH), 7.36-7.44 (12H, PhH), 7.64-7.75 (8H, PH). **¹³C-NMR** (CDCl₃) δ [ppm] = 16.8 (2C, CH₃, CH-CH₃), 19.2 (2C, C_q, C-CH₃), 26.9 (6C, CH₃, C-(CH₃)₃), 31.8 (2C, CH₂, N-CH₂-CH₂), 33.5 (2C, CH, N-CH₂-CH), 45.3 (2C, CH₂, N-CH₂), 68.6 (2C, CH₂, O-CH₂), 127.6 (8C, PhH), 129.5 und 129.6 (4C, PhH), 133.6 (4C, PhC_q), 134.8 und 135.5 (8C, PhH), 158.3 und 158.9 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3485 (w), 3342 (w), 3217 (w), 3070 (w), 2951 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1657 (s), 1589 (m), 1471 (s), 1489 (w), 1113 (vs), 823 (m), 739 (s), 702 (vs), 690 (s), 613 (s). **MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 709 (M+H⁺, 13), 692 (10), 652 (30), 631 (31), 197 (53), 135 (100), 74 (19), 42 (7). **HR-MS (FAB (mNBA), 60 eV):** m/z (%) = 709.4244 (M+H⁺, 27) (+2.4 mmu).



232 Darstellung von 1,3-Biscyclohexylmethylharnstoff (105b) und Triscyclohexylmethylamin (56)

<u>Ansatz:</u>	0.82 g (10 mmol)	Cyclohexen (10)
	0.61 g (10 mmol)	Harnstoff (100)

15 mg [Rh(cod)Cl]₂
 10 ml abs. Dioxan
 10 ml Wasser

Durchführung: analog AAV X (40 bar H₂ / 40 bar CO / 120 °C / 2d)

Aufarbeitung: abs. Filtr. (Al₂O₃ N (Akt. III) / Cyclohexan:MTBE = 10:1), dann Spülen der Säule mit DCM:Methanol = 10:1

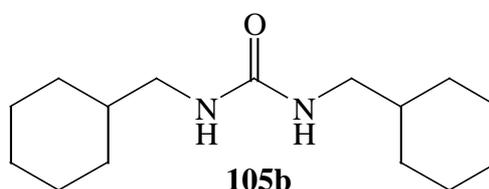
Ausbeute: 0.30 g (1.2 mmol, 24 %) 1,3-Bis-cyclohexyl-methyl-harnstoff (**105b**) als farbloser Feststoff

Ausbeute: 0.14 g (0.4 mmol, 12 % %) Tris-(cyclohexylmethyl)-amin (**56**) als farbloser Feststoff, die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 224 überein.

Spektroskopische Daten: 1,3-Bis-cyclohexyl-methyl-harnstoff (**105b**)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =

0.89-0.99 (4H, Ring-CH₂), 1.17-1.27 (6H, Ring-CH₂, Ring-CH), 1.67-1.76 (12H, Ring-CH₂), 3.07 (4H, t, ³J=7.0 Hz, N-CH₂), 4.89 (2H, s, NH).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ [ppm] =

27.1 (4C, CH₂, Ring-CH₂), 27.6 (2C, CH₂, Ring-CH₂), 31.9 (4C, CH₂, Ring-CH₂), 38.1 (2C, CH₂, Ring-CH), 55.1 (2C, CH₂, N-CH₂), 148.0 (1C, C_q, C=O). **IR (NaCl/Film):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3427 (s), 3226 (m), 2923 (vs), 2844 (s), 1697 (m), 1634 (vs), 1600 (vs), 1497 (s), 1449 (s), 1425 (m), 1370 (m), 1103 (m). **ESI-MS** (m/z): 253.2 (M+H⁺). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (M, 15), 169 (100), 126 (52), 87 (25), 55 (24), 44 (38), 41 (11). **C₁₅H₂₈N₂O Theor.** [%]: C: 71.4; H: 11.2; N: 11.1. **Gef.** [%]: C: 71.5; H: 11.0; N: 11.0.

V. Literaturverzeichnis

- [1] Trost, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 3, 442-449.
- [2] Eilbracht, P.; Bärfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B. E.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *89*, 3329-3365.
- [3] a) Reppe, W. (IG Farben) *DRP. a. I.* **1943** 74,946. b) Reppe, W. *Experimentia* **1949**, *5*, 93-110.
- [4] a) Olin, J. F.; Deger, T. E. (Shapless Chemicals Inc.) *U.S. Pat.* **1947** 2,422,631; *Chem. Abstr.* **1947**, *41*, 5892a. b) Reppe, W.; Vetter, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 133-161. c) Reppe W. (BASF) *Ger. Pat.* **1952** 839,800; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 1216f. d) Reppe, W.; v. Kutepow, N.; Heintzeler, M. (BASF AG) *Ger. Pat.* **1954** 909,937; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 10146b. e) Reppe, W.; v. Kutepow, N.; Heintzeler, M. (BASF AG) *Ger. Pat.* **1955** 931,948; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 16198h. f) Reppe, W. (BASF AG) *Brit. Pat.* **1958** 803,778; *Chem. Abstr.* **1959**, *52*, 1215f. g) Brunet, J. J.; Neibecker, D.; Agbossou F.; Srivastava, R. S. *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, 223-230.
- [5] a) Larson, A. T. (E. I. du Pont de Nemours & Company) *U. S. Pat.* **1950** 2,497,310; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 4489h. b) Finch, H. V.; Meeker, R. E. (Shell Oil. Co) *U. S. Pat.* **1966** 3,234,283; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 14500b. c) Murata, K.; Matsuda, A.; Matsuda, T. *J. Mol. Catal.* **1984**, *23*, 121-132. d) Knifton, J. F.; Lin, J. J. *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 27-36.
- [6] a) Iqbal, A. F. M. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *45*, 1440-1445. b) Iqbal, A. F. M. (Monsanto Co.) *U. S. Pat.* **1976** 3,947,458.
- [7] a) Laine, R. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3370-3372. b) Laine, R. M. (SRI Intern.) *U. S. Pat.* **1981** 4,292,242; *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 15198k.
- [8] a) Jones, M. D. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *366*, 403-408. b) Biale, G. (Union Oil Co.) *U. S. Pat.* **1970** 3,513,200; *Chem Abstr.* **1970**, *73*, 34776a. c) Berthoux, J.; Chevallier, Y.; Martinaud, J.-P. (Rhone-Progil) *Ger. Pat.* **1974** 2,363,324; *Chem Abstr.* **1975**, *82*,

- 124718c. d) Chevallier, Y.; Martinaud, J.-P.; Meiller, F.; Berthoux, J. (Rhône-Poulenc Ind.) *U. S. Pat.* **1978** 4,107,079. e) Baig, T.; Molinier, J.; Kalck, P. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 454, 219-224. f) Baig, T.; Kalck, P. *Chem. Commun.* **1992**, 1373-1374. g) Drent, E.; Breed, A. J. M. (Shell Int. Research Maatschappij B. V.) *EU Pat.* **1992** 457,386; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 83212h. h) Jachimowicz, F.; Raksis, J. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 445-447. i) Jachimowicz, F.; (W. R. Grace & Co), *Belg. Pat.* **1981** 887,630; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 152491k. j) Imai, T. (Uop Inc.) *U. S. Pat.* **1981** 4,220,764; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 239429d. k) Diekhaus, G.; Kampmann, D.; Kniep, C.; Müller, T.; Walter, J.; Weber, J. (Hoechst AG) *Ger. Pat.* **1993** 4,334,809; *Chem. Abstr.* **1995**, 112, 314160g. l) Yanagi, Y.; Yoneyama, K.; Omori, H. (Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.) *U. S. Pat.* **1984** 4,448,996; *Chem. Abstr.* **1983**, 99, 157812h. m) Lapidus, A. L.; Rodin, A. P.; Brezhnev, L. Y.; Pruidze, I. G.; Ugrak, B. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1990**, 1448-1449. n) Lapidus, A. L.; Brezhnev, L. Y.; Pruidze, I. G.; Ugrak, B. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1990**, 1448-1449. m) Jachimowicz, F.; Hansson, A. in *Catal. Org. React.* (Decker), *Chem. Ind.* **1995**, 22, 381-390. n) Jachimowicz, F.; Hansson, A. (Grace, W. R. & Co.) *Can. Pat.* **1984** 1,231,199; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 38485u. o) Jegorov, A.; Trnka, T.; Turecek, F.; Hanus, V. *Catal. Lett.* **1993**, 18, 261-264.
- [9] Jachimowicz, F. (W. R. Grace & Co.) *U. S. Pat.* **1982** 4,317,932; *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 186715b.
- [10] Baig, T.; Molinier, J.; Kalck, P. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 454, 219-224. b) Baig, T.; Kalck, P. *Chem. Commun.* **1992**, 1373-1374.
- [11] Rische, T. *Dissertation* **1999**, Universität Dortmund.
- [12] a) Rische, T.; Eilbracht, P. *Synthesis*, **1997**, 1331-1337. b) Rische, T.; Kitsos-Rzychon, B.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4493-4506. Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7177-7190. c) Rische, T.; Kitsos-Rzychon, B.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1998**, 2723-2742.

- [13] a) Rische, T.; Müller, K.-S.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9801-9816. b) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7841-7846. c) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915-1920. d) Schmidt, A. *Dissertation* **2001**, Universität Dortmund.
- [14] a) Kranemann, C. L.; Eilbracht, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *13*, 2367-2377. b) Kranemann, C. L.; Costisella, B.; Eilbracht, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7773-7776.
- [15] Angelovski, G.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, *41*, 8265-8274.
- [16] Behr, A.; Fiene, M.; Buß, C.; Eilbracht, P. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2000**, *102*, 467-471.
- [17] Buß, C. *Dissertation* **2002**, Universität Dortmund.
- [18] Koç, F. *Diplomarbeit* **2002**, Universität Dortmund.
- [19] Mersch, C. *Dissertation* **2000**, Universität Dortmund.
- [20] a) Chauvin, Y.; Musmann, L.; Olivier, H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2941-2943; *Angew. Chem., Int. Ed. (Englisch)* **1996**, *34*, 23-24, 2698-2700. b) Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, *15*, 1217-1219. c) Dullius, J. E. L.; Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 815-819.
- [21] Wittmann, K.; Wisniewski, W.; Mynott, R.; Leitner, W.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Eilbracht, P.; Kluwer, S.; Ernsting, J. M.; Elsevier, C. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4584-4589.
- [22] a) Larson, A. T. (E. I. du Pont de Nemours & Company) *U. S. Pat.* **1950** 2,497,310; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 4489h. b) Striegler, A.; Weber, J. *J. Prakt. Chem.* **1965**, *29*, 281-295. c) Omori, H.; Yanagi, Y.; Yoshihard, M. (Mitsubishi Petrochemical Co.) *Japan. Pat.* **1981** 54,173,639. d) Knifton, J. F.; Lin, J. J. *J. Mol. Cat.* **1993**, *81*, 1-36. f) Knifton, J. F. *Catalysis Today* **1997**, *36*, 305-310.
- [23] a) Zimmermann, B., Herwig, J., Beller, M., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2515-2518, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2372-2375. b) Herwig, J., Walter, R. W.,

- Alexander, H., Zimmermann, M., Beller, M., (Hoechst Research & Technology Deutschland GmbH & CO KG), *E. U. Pat.* **1999**, 900,779 A2, *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 211049p.
- [24] Müller, K. S. *Diplomarbeit* **2000**, Universität Dortmund.
- [25] Alonso-Alija, C.; Heil, M.; Flußbacher, D.; Naab, P.; Stasch, J.-P.; Wunder, F.; Dembowsky, K.; Perzborn, E.; Stahl, E. (Bayer AG, Deutschland) *Ger. Pat.* DE 19943636 A1, **2001**.
- [26] a) Jones; H. O. *J. Chem. Soc.* **1903**, 83, 1400-1421. b) Katritzky, A. R.; Yannakopoulou, K., Lue, P.; Rasada, D.; Urodgi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 225-233. Kuvano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 9, 1017-1020.
- [27] Ishizaka, N. *Chem. Ber.* **1918**, 47, 2456-2460.
- [28] Clarke, H. T. *J. Chem. Soc.* **1911**, 99, 1927-1934.
- [29] a) Takamatsu; Masanori; Sekiga; Minoru *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 3, 616-622. b) Cocolas, G. H.; Avakian, S.; Martin, G. J. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 6, 875-877. c) Kerfanto, M. *Bull. Soc. Chim., Fr.* **1965**, 3537-3544.
- [30] a) Nitschke, H.-J.; Budka, H. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 264-268. b) Kolesnikow, G. S.; Michailowskaja, N. *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, 27, 458-460, engl. 517-519.
- [31] Lin, Y.-S.; El Ali, B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2423-2425.
- [32] a) Thomas, S.; Huynh, T.; Enriquez-Rios, V.; Singaram, B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 24, 2915-1918. b) Seayad, A. M.; Selvakumar, K.; Bobaligh, A.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1679-1683.
- [33] Hanzawa, Y.; Kowase, N.; Momose, S.-i.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 38, 11387-11398.
- [34] a) Adkins, P.; Krsek, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3051-3053. b) Kollar, L.; Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 350, 277-284. c) Bergounhou, C.;

- Neibecker, D.; Reau, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 20, 1370-1371. d) Clark, H. J.; Wang, R.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 17, 6224-6225. e) Tissot, O.; Gouygou, M.; Dallemer, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 9, 2385-2390. f) Breuzard, J. A. J.; Tommasino, M. L.; Bonnet, M. C.; Lamaire, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 616, 37-43. g) Cheng, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2000**, 10, 839-840. h) Kostas, I. D.; Screttas, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 1-6. i) Arena, C. G.; Nicolo, F.; Drommi, D.; Bruno, G.; Faraone, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 19, 2251-2252. j) Bertucci, C.; Botteghi, C.; Giunta, D.; Marchetti, M.; Paganelli, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 5, 556-562.
- [35] a) Horiuchi, T.; Schiravaka, E.; Nozaki, K.; Tasakaya, H. *Organometallics* **1997**, 16, 2981. b) Casey, C. P.; Petrovich L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6007.
- [36] Jardine, F. H. *Polyhedron* **1982**, 1, 569.
- [37] Lazzaroni, R.; Raffaelli, A.; Settambolo, R.; Bertozzi, S.; Vitulli, G. *J. Mol. Cat.* **1989**, 50, 1-9.
- [38] Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R., Beller, M. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5773-5777; *Angew. Chem., Int. Ed. (Englisch)* **2003**, 45, 5615-5619.
- [39] Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1, 1-36.
- [40] Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kramer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, 14, 3081-3089.
- [41] Angelovski, G.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8265-8274.
- [42] Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 34, 10311-10318.
- [43] Lin, Y.-S.; Ali, B. E.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2423-2425.
- [44] Kostas, I. D. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 630-631.
- [45] a) Natta, G.; Pino, P.; Ercoli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4496-4498. b) Breit, B.; Winde, R.; Harms, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 18, 2681-2682.

- [46] Kondo, T.; Tsui, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 49, 6229-6230.
- [47] a) Hickinbottom, W. J. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1070-1073. b) Wolff, J.; Zietsch, A.; Oester, T.; Bolocan, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5164-5168. c) Uno, H.; Shiraishi, Y.; Shimokawa, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1988**, 729-732.
- [48] a) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. J.; Harris, B. D.; Matyanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 11, 3849-3862. b) De Kimpe, N.; Verhé, R.; De Buyck, L.; Schamp, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, 96, 9, 242-246.
- [49] Sharma, S. K.; Songster, M. F.; Colpitta, T. L.; Hegyes, P.; Barany, G.; Castllino, F. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4993-4996.
- [50] Dugat, D.; Just, G.; Sahoo, S. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 88-93.
- [51] a) Woo, J.; Wang, X.; Silvermann, R. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 19, 6235-6236. b) Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 10, 2297-2307.
- [52] Issleib, K.; Döpfer, K.-P.; Balszuweit, A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1978**, 444, 249-255.
- [53] Boyd, D. R.; Coulter, P. B.; Hamilton, R.; Thompson, N. T.; Sharma, N. D.; Stubbs, M. *E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2123-2127.
- [54] Talukdar, S.; Hsu, J.-L.; Chou, T.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6, 1103-1105.
- [55] Tietze, L. F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium* **1991**, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [56] a) Krabbe, W.; Schmidt, K.-H.; Polzin, E. *Chem. Ber.* **1939**, 72, 2, 381-390. b) Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2873-2882. c) Kondrat'eva, G. Y.; Dol'skaya, Y. S. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1970**, 6, 2209-2211. d) Spasov, A.; Ivanov, I. K. *Ann. univ. Sofia, Faculté phys.-math.* **1941**, 38, 2, 85-126; *Chem. Abstr.* **1948**, 2584i. e) Würthwein, E.-U.; Wilhelm, E.; Seitz, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 6, 581-584. f)

- Ripoll, J. L.; Lebrun, H.; Thuillier, A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2497-2503. g) Lipp, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *449*, 15-29.
- [57] a) Cuny, G.D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066-2068. b) Billig, E.; Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R. (Union Carbite) *US-Pat.* **1987** 4.668.651. c) Moassner, B.; Gladfelder, W. L. *Organometallics* **1995**, *14*, 3832-3838. d) Johnson, J. R.; Cuny, G. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **1998**, *107*, 1877-1879. e) Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.8003.
- [58] Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Roglic, G. M.; Kiricojevic, V. D.; Popovic, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, *3*, 265-269.
- [59] Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 24, 8685-8687.
- [60] Berdini, V.; Cesta, M. C.; Curti, R.; D'Anniballe, G.; Di Bello, N.; Nano, G.; Nicolini, L.; Topai, A.; Allegretti, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5669-5674.
- [61] a) Leuckart, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2341-2344. b) Lossen, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *161*, 347-362. c) Yale, H. L. *Chem. Rev.* **1943**, *33*, 209-256. d) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 419-428; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 376. e) Bachmann, G. B.; Goldmacher, J. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2576-2579.
- [62] Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *234*, 2, 200-208.
- [63] Allegretti, M.; Berdini, V.; Cesta, M. C.; Curti, R.; Nicolini, C.; Topai, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4257-4259.
- [64] Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for organic Synthesis*, John Wiley & Son, New York.
- [65] Hollemann, A. F.; Wiberg, E. *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 91.-100., verbesserte Auflage **1985**, Walter de Gruyter, Berlin - New York.

- [66] a) Éll, A. H.; Johnson, J. B.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **2003**, 1652-1653. b) Samey, J. S. M.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 13, 2955-2961.
- [67] a) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2224-2236. b) Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986-996, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 919-929. c) Landini, D.; Rolla, F. *Synthesis* **1976**, 389-391. d) Sheehan, J. C.; Bolhofer, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2786-2788.
- [68] Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348-2351.
- [69] Parrinello, G.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7122.
- [70] Koç, F. *Dissertation* **2004**, Universität Dortmund.
- [71] a) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013. b) Sayaraman, M.; Fréchet, J. M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12996-12997.
- [72] a) Buhleier, W.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, 155-158. b) Denkewalter, R. G.; Kolc, J. F.; Lukaswege, W. J. (Allied Corp.) *USA Pat.* 4289872, **1981**, *Chem Abstr.* **1985**, 102, P79324q. c) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J. R.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, 17, 117-132. d) Newkome, G. R.; Yao, Z.-Q., Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003-2004.
- [73] Köhling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, 18, 3213-3216.
- [74] Köhling, P. *Diplomarbeit* **2001**, Universität Dortmund.
- [75] Delogu, G.; Faedda, G.; Gladiali, S. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 268, 167-174.
- [76] Roempp, H. *Lexikon Chemie 2.0 – Onlinevesion* **1999**, Georg Thieme Verlag – Stuttgart.
- [77] Singh, S.; Puri, S. K.; Singh, S. K. Srivastava, R.; Gupta, R. C.; Pandey, V. C. *J. Biol Chem.* **1997**, 272, 21, 13506-13511.
- [78] Pschyrembel, W.; Zink, C.; Dornblüth, O. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* **1986**, Walter de Gruyter, Berlin, New York.
- [79] Lee, Y. B.; Park, M. H.; Folk, J. E. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3053-3061.

- [80] a) Gerault, S.; Bailett, S.; Horvarth, D.; Lucas, V.; Davioud-Carvet, E.; Tartar, A.; Sergheraert, C. *J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 29-52. b) Yanagisawa, M.; Sakai, A.; Adachi, K.; Sano, T.; Watanabe, K.; Tanaka, Y.; Okuda, T. *The Journal of Antibiotics* **1994**, *47*, 1-5.
- [81] Bergeron, R. J.; Xin, M. G.; Weimar, W. R.; Smith, R. E.; Wiegand, J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 2469-2478.
- [82] a) Munro, G. F.; Hercules, K.; Morgan, J.; Sauerbier, W. *J. Biol. Chem.* **1972**, *147*, 4, 1272-1280. b) Ober, D.; Hartmann, T. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 45, 32040-32047. c) Okada, M.; Kawashima, S.; Imahori, K. *J. Biochem., Jap.* **1979**, *85*, 5, 1235-1243. d) Okada, M.; Kawashima, S.; Imahori, K. *J. Biochem., Jap.* **1979**, *86*, 1, 19-104.
- [83] a) Park, J.-H.; Wolff, E. C.; Folk, J. E.; Park, M. H. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 35, 32683-32691. b) Lee, Y.; Sayre, L. M. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 31, 19490-19494.
- [84] Vennerstrom, J. L.; Ellis, W. Y.; Ager, A. L.; Andersen, S. L.; Gerena, L.; Milhous, W. K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2129-2134.
- [85] a) An, H.; Haly, B. D.; Fraser, A. S.; Guinosso, C. J.; Cook, P. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5156-5164. b) Ponasik, J. A.; Conova, S.; Kinghznorn, D.; Kinney, W. A.; Rittschof, D.; Ganem, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6977-6986.
- [86] Rhese, K.; Puchert, E.; Leißring, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 287-294.
- [87] Beregon, R. J.; Yao, G. W.; Yao, H.; Weimar, W. R.; Sninsky, C. A.; Raisler, B.; Feng, Y.; Wu, Q.; Gao, F. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2461-2471.
- [88] a) Kupchan, S. M.; Davies, A. P.; Barboutis, S. J.; Schnoes, H. K.; Burlingame, A. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3888-3893. b) Kupchan, S. M.; Bondesson, G.; Davies, A. P. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 65-68.
- [89] a) Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Wakelin, L. P. G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1568-1574. b) Schatz, F.; Jahn, U.; Wagner Jauregg, T.; Zirngibl, L.; Thiele, K. *Arzneim. Forsch.* **1980**, *30*, 919-923. c) Edwards, M. L.; Snyder, R. D.; Matt, J. E. *Biorg. Chem.* **1994**, *22*, 362-367. d) de Costa, B. R.; He, X.-S.; Dominguez, C.; Cutts,

- J.; Williams, W.; Bowen, W. D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 314-321. e) Huang, D.; Jiang, H.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12391-12404.
- [90] Pak, J. K.; Guggisberg, A.; Hesse, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8035-8046
- [91] Carboni, B.; Benalil, M.; Vaultier, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3736-3741.
- [92] a) Beregeron, R. *J. Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 105-113. b) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 9, 290-298. c) Araújo, M. J. S. M. P.; Ragnarsson, U.; Trigo, M. J. S. A. A.; Almeida, M. L. S. *J. Chem. Res., Synopt.*, **1996**, 366-367. d) Hu, W.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 548-559.
- [93] a) Blagbrough, I. S.; Geall, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *26*, 3999-4004. b) Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 439-442. c) Jentgens, C.; Hofmann, R.; Guggisberg, A.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 966-978.
- [94] Kranemann, C. L. *Dissertation* **1999**, Universität Dortmund
- [95] Angelovski, G. *Dissertation in Vorber.*, Universität Dortmund.
- [96] a) Reek, J. N. H. *Dendritic effects in transition metal catalysis*, Vortrag IDS, Berlin **2003**. b) Oosterom, G. E.; Reek, J. H. N.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1828. c) de Groot, D.; de Waal, B. F.; Reek, J. N. H.; Schenning, A. P. H. J.; Kamer, P. C. J.; Meijer, E. W.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453.
- [97] Koç, F., Eilbracht, P. *in vorber.*
- [98] Fischer, M.; Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 934-955.
- [99] van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3171-3756.
- [100] de Groot, D.; de Waal, B. F. M.; Reek, J. N. H.; Schenning, A. P. H. J.; Kamer, P. C. J.; Meijer, E. W.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453.
- [101] a) Vossmeier, T.; Guse, B.; Besnard, I.; Bauer, R.; Müllen, K.; Yasuda, A. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 238-242. b) Krasteva, N.; Besnard, I.; Guse, B.; Bauer, R. E.; Müllen, K.;

- Yasuda, A.; Vossmeier, T. *Nano Letters* **2002**, *2*, 551-555. c) Krasteva, N.; Guse, B.; Besnard, I.; Yasuda, A.; Vossmeier, T. *Sensors Actuators B: Chemical* **2003**, *92*, 137-143. d) Terril, R. H. Postlethwaite, T. A.; Chen, C.-h.; Poon, C.-D.; Terzis, A.; Chen, A.; Hutchison, J. E.; Clark, M. R.; Wignall, G.; Londono, J. D.; Superfine, R.; Falvo, M.; Johnson, C. S.; Samulski, E. T.; Murray, R. W. *J. Am. Chem Soc* **1995**, *117*, 12537-12548.
- [102] Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- [103] Le Gall, E.; Hurvois, J.-P.; Sinbandhit, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *10*, 2645-2633.
- [104] a) Gupte, S. P.; Shivarkar, A. B.; Chaudhari, R. V. *Chem. Commun.* **2001**, 2620-2621. b) Whitehead, C. W.; Traverso J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 22, 5872-5875. c) Greene, F. D.; Stowell, J. C.; Bergmark, W. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 8, 2254-2263. d) Giannoccaro, P. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *142*, *1*, 81-84. e) Kalkote, U. R.; Ayyangar, N. R. *Chem. Ind.* **1991**, *12*, 435. f) Ikariya, T.; Itagaki, M.; Mizuguchi, M.; Hachiya, T.; Hattori, T.; Nakamura, T. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, EP 437258 A1.
- [105] a) Bortnick; N.; Luskin, L. S.; Hurwitz, M.; Rytina, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, *17*, 4358-4360. b) Metayer, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 802-805. c) Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, *23*, 8515-8521. d) Vovk, M. V.; Mel'nichenko, N. V.; Chornous, V. A.; Bratenko, M. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, *12*, 1747-1752; *Zh. Obshch. Khim.* **2001**, *37*, *12*, 1828-1832.
- [106] a) Dietrich, W., Schulze, K.; Mühlstädt, M. *J. Prakt. Chem.* **1977**, *5*, *319*, 799-806. b) Butler, B. G.; Bunch, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3120-1322.
- [107] Ibragimov, I.T. *J. Org. Chem., USSR (engl. transl.)* **1991**, *27*, 1398-1402.
- [108] Giordano, G.; Crabtree, R. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218-220.
- [109] Eggert, H.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 3710-3718.
- [110] Rische, T. *Diplomarbeit* **1996**, Universität Dortmund.
- [111] Winans, C. F.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2051-2058.

- [112] Yoon, N. M.; Kim, E. G.; son, H. S.; Choi, J. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 11, 1595-1599.
- [113] Hammer, C.; Loranger, R. A.; Schein, P.S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 8, 1521-1531.
- [114] Müller, K.-S.; Schürmann, M.; Preut, H.; Eilbracht, P. *Acta Cryst.* **2004**, E60, o1100-o1101.