

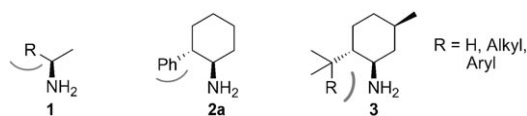
# Effiziente und stereodivergierende elektrochemische Synthese von optisch reinen Menthylaminen\*\*

Jörn Kulisch, Martin Nieger, Florian Stecker, Andreas Fischer und Siegfried R. Waldvogel\*

Professor Dieter Hoppe zum 70. Geburtstag gewidmet

Enantiomerenangereicherte Amine mit einem Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zur primären Aminogruppe sind eine wichtige Verbindungsklasse und finden Anwendung als Bausteine für die Wirkstoffsynthese,<sup>[1]</sup> als Auxiliare<sup>[2]</sup> und als Liganden für die homogene Katalyse.<sup>[3]</sup> Viele der  $\alpha$ -chiralen Amine stammen aus dem chiralen Pool, z. B. Aminoalkohole, oder werden synthetisch hergestellt, wie Phenethylamine.<sup>[1a,4]</sup> Deutlich weniger Beachtung als diese  $\alpha$ -chiralen Amine erfahren hingegen die von Terpenen abgeleiteten primären Amine. Lediglich Fenchyl-, Bornyl- und Dehydroabietylamin sind gut verfügbar und finden dementsprechend Anwendung.<sup>[5]</sup> Menthol und seine 8-substituierten Derivate spielen eine überragende Rolle in der stereoselektiven Synthese,<sup>[6]</sup> wogegen die entsprechenden Menthylamine nur in sehr wenigen Anwendungen erwähnt werden. Wegen ihrer schlechten Verfügbarkeit sind diese Verbindungen eine vernachlässigte Klasse von chiralen Aminen.<sup>[2]</sup>

Der einzigartige Charakter der Menthylamine drückt sich im starken Einfluss der Substituenten nahe der Aminogruppe aus, der zu einem hervorragenden Chiralitätstransfer führt. In Cyclohexylaminen **2** findet sich ein weitaus stärkerer sterischer Druck auf die Aminogruppe als in einfachen  $\alpha$ -chiralen Aminen **1**, z. B. Phenethylaminen (Schema 1). Das bekannteste Mitglied ist das *trans*-2-Phenylcyclohexylamin **2a**, bei dem der sterische Einfluss des Phenylrestes in der starren Konformation begründet liegt. Die Herstellung von **2a** erfordert eine Mehrstufensynthese, die in den meisten Fällen eine Racematspaltung mit einschließt.<sup>[7]</sup> Das *cis*-Diastereomer von **2a** hat Anwendung beim Aufbau von Inhibitoren für den Glycintransporter I gefunden.<sup>[8]</sup> Der zusätzliche Substi-

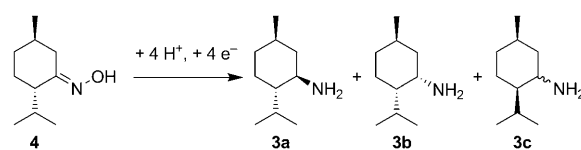


**Schema 1.** Sterischer Einfluss auf die Aminogruppe in  $\alpha$ -chiralen primären Aminen.

tuent R an **3** führt zu einer weiteren konformativen Stabilisierung und übt einen noch größeren Einfluss auf die Umgebung des Stickstoffatoms aus. So erzeugen entsprechende funktionelle Gruppen R eine Art molekulares U.

In den letzten Jahren haben enantiomerenreine Menthylamine als strukturgebende Baugruppen in supramolekularen Rezeptoren Anwendung gefunden, die zur enantiofacialen Diskriminierung von heterocyclischen Substraten befähigt sind.<sup>[9]</sup> Darüber hinaus zeigen solche Rezeptoren eine effiziente Bindung an elektronenarme Verbindungen wie Coffein und 1,3,5-Trinitrotoluol.<sup>[10,11]</sup> (+)-Neomenthylamin wurde als Baustein für stationäre Phasen in der Hochleistungssäulenchromatographie eingesetzt.<sup>[12–15]</sup> Eine so modifizierte Trennphase wurde zur Racematspaltung einer Cervastatin-Vorstufe genutzt.<sup>[16,17]</sup> Einige Menthylamide, z. B. das Cyclopropancarbonsäureamid des (+)-Neomenthylamins, zeigen zudem einen ungewöhnlich starken Umami-Geschmack.<sup>[18]</sup>

Alle präparativen Zugänge zu Menthylaminen fußen auf Terpenvorstufen wie (–)-Menthon als Ausgangsverbindungen. Enantiomerenangereichertes (–)-Menthon ist aus natürlichen Quellen verfügbar und kann durch reduktive Aminierung zu den Menthylaminen umgesetzt werden. Unter Leuckart-Wallach-Bedingungen wird so ein Isomerengemisch aller Menthylamine (**3a–3c**) erhalten.<sup>[19]</sup> Ein alternativer Ansatz ist die Reduktion des Oxims **4**. Eine Bouveault-Blanc-Umsetzung ergibt die gewünschten Amine **3** in guten Ausbeuten und brauchbaren Diastereoselektivitäten (Schema 2).<sup>[20]</sup> Der Nachteil dieser Methode liegt in der Notwendigkeit von bis zu 30 Äquivalenten elementaren Natriums. Die Sicherheitsaspekte und die geringe Atomeffizienz erfordern eine neue und innovative Strategie. Darüber hinaus



**Schema 2.** Mögliche Stereoisomere bei der Reduktion von (–)-Menthonoxim.

[\*] Dr. J. Kulisch, Prof. Dr. S. R. Waldvogel  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)  
Dr. M. Nieger  
Laboratory of Inorganic Chemistry  
University of Helsinki (Finnland)  
Dr. F. Stecker, Dr. A. Fischer  
BASF SE, GCI/E—M311, Ludwigshafen (Deutschland)  
Prof. Dr. S. R. Waldvogel  
Institut für Organische Chemie  
Johannes-Gutenberg Universität Mainz  
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)  
E-Mail: waldvogel@uni-mainz.de

[\*\*] Wir danken für die Unterstützung durch den Sonderforschungsbereich 813 „Chemie an Spinzentren“ (DFG) und die BASF SE.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201101330> zu finden.

werden sowohl **3a** als auch **3b** für Anwendungen benötigt. Wir berichten hier nun über eine neue elektrochemische Methode, die als stereodivergierendes Herstellungsverfahren genutzt werden kann. Einen ähnlicher Ansatz wurde für die elektrochemische Reduktion von isomeren Menthonen entwickelt.<sup>[21]</sup>

Oxime werden am zuverlässigsten im Sauren reduziert.<sup>[22]</sup> Die Spaltung der N-O-Bindung ist dabei der erste Teil der Reduktionssequenz (mechanistische Überlegungen siehe Hintergrundinformationen). Da die Bildung von gasförmigem Wasserstoff die dominierende Konkurrenzreaktion ist, kommt der Auswahl des Kathodenmaterials besondere Bedeutung zu. Bei umfassenden Tests möglicher Kathodenmaterialien war die gewünschte Reaktion nur an Metallen mit einer sehr hohen Überspannung für die Wasserstoffentwicklung möglich (siehe Hintergrundinformationen). Eine Auswahl an optimierten Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 1

**Tabelle 1:** Untersuchung verschiedener Kathodenmaterialien.

Nr.	Kathode	Stromdichte [mA cm <sup>-2</sup> ]	Ausb. [%]	SA <sup>[c]</sup> [%]	d.r. <b>3a/3b</b>
1 <sup>[a]</sup>	Hg	46	68	24	2.4
2 <sup>[b]</sup>	Cd	25	40	31	2.7
3 <sup>[b]</sup>	Pb	25	66	11	1.0
4 <sup>[b]</sup>	Pb/5 % Cu	25	41	16	1.5
5 <sup>[b]</sup>	BDD	31	< 2	< 1	3.4

[a] Bedingungen: Katholyt 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1, 20°C.

[b] Bedingungen: Katholyt 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in DME/H<sub>2</sub>O 6:1, 20°C; DME = 1,2-Dimethoxyethan. [c] Stromausbeute.

zusammengefasst. Quecksilber oder Cadmium als Kathoden ergeben eine ausgesprochene Selektivität für (–)-Menthylamin (**3a**) (Tabelle 1, Nr. 1 und 2), wogegen Blei und eine Kupfer/Blei-Legierung keine selektive Umsetzung bzw. nur eine geringe Präferenz für **3a** ergeben (Tabelle 1, Nr. 3 bzw. 4). In letzter Zeit waren bordotierte Diamantelektroden (BDD) erfolgreich für die Oximreduktion eingesetzt worden.<sup>[23,24]</sup> In unserer Testreihe wurde nun zwar eine hohe Stereoselektivität mit der BDD-Kathode gefunden, jedoch konnten wegen des geringen Umsatzes nur Spuren der Menthylamine isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 5). Folglich wurde dieses Elektrodenmaterial nicht weiter berücksichtigt.

In Bezug auf die Stereoselektivität scheint Quecksilber das beste Elektrodenmaterial zu sein, wobei eine starke Temperaturabhängigkeit zu beobachten ist (Tabelle 2). Bei tiefen Temperaturen wird zwar das (–)-Menthylamin (**3a**) bevorzugt, jedoch konnte keine chemische Ausbeute über 76% an isoliertem Produkt erhalten werden. Wegen des schlechten Stofftransports zwischen Elektrodenoberfläche und Lösungsinnerem konnten die Elektrolysen nur mit geringen Stromdichten durchgeführt werden (Tabelle 2, Nr. 1 und 2). Eine Erhöhung der Temperatur geht mit einer fallenden Stereoselektivität für **3a** einher. So wurde bei 0°C die beste Umsetzung erzielt (Tabelle 2, Nr. 3). Eine weitere Erhöhung der Elektrolysetemperatur verringerte die Ausbeuten, da eine Hydrolyse des Oxims **4** stattfand (Tabelle 2, Nr. 4 und 5). Unter den gewählten Bedingungen wurde keine Beckmann-Umlagerung dieses Substrats beobachtet.<sup>[25]</sup> Die

**Tabelle 2:** Auswirkung der Temperatur auf die Menthonoximreduktion an Quecksilberkathoden.

Nr.	T [°C]	Stromdichte [mA cm <sup>-2</sup> ]	Ausb. [%]	SA [%]	d.r. <b>3a/3b</b>
1 <sup>[a]</sup>	–14––18	23	56	34	3.8
2 <sup>[b]</sup>	–10	10	76	31	4.1
3 <sup>[a]</sup>	0	46	86	56	2.4
4 <sup>[a]</sup>	20	46	68	24	2.4
5 <sup>[a]</sup>	50	51	17	16	2.0

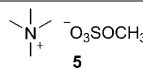
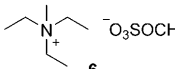
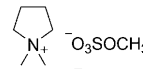
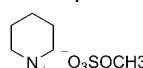
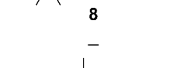
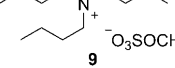
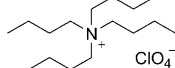
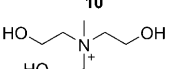
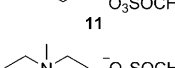
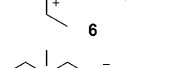
[a] Katholyt 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in DME/H<sub>2</sub>O 1:1. [b] Katholyt 2 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in DME mit 10 % H<sub>2</sub>O.

ausgesprochen hohe Selektivität bei der direkten Reduktion an der Metalloberfläche kann kovalent gebundenen Intermediaten in solchen Transformationen zugeschrieben werden (siehe Hintergrundinformationen).<sup>[26]</sup>

Bei Verwendung von Blei als Kathode wird meist eine signifikante Korrosion beobachtet, die mit der Bildung der erwarteten Bleizwischenstufen an der Kathodenoberfläche erklärt werden kann. Die Bildung eines weißen Niederschlags (PbSO<sub>4</sub>) im Verlauf der Elektrolyse bestätigt diesen ungewünschten Reaktionspfad. Zwar ist bereits Schwefelsäure selbst ein sehr starker Elektrolyt, jedoch verbessert die Zugabe einer kleinen Menge an Tetraalkylammoniumsalz das Elektrolyseergebnis enorm (Tabelle 3). Die Umsetzungen verlaufen ohne Nebenreaktion und weisen eine kleine Präferenz für das Epimer **3b** auf. Kleine und relativ starre Kationen, wie in **5–8** enthalten, ermöglichen nahezu quantitative Umsetzungen (Tabelle 3, Nr. 1–4). Die Verwendung anderer Gegenionen hat keinen Einfluss auf die Stereoselektivität (siehe Hintergrundinformationen). Von allen Additiven lieferte Triethylmethylammoniummethylsulfat (**6**) das beste Ergebnis. **6** ist darüber hinaus umweltverträglich und das günstigste Additiv (Tabelle 3, Nr. 2). Ohne Additiv ist die Ausbeute an isoliertem Produkt auf 88% begrenzt, bei einer ähnlichen Stereoselektivität wie im vorigen Fall (Tabelle 3, Nr. 5). Die Unterbindung der unerwünschten Bleikorrosion macht den Einsatz dieser Additive auch im Hinblick auf eine technische Anwendung außerordentlich interessant.

Die Zugabe von lipophileren oder hydrophileren Kationen verbessert das Ergebnis nicht wesentlich (Tabelle 3, Nr. 6–8). Kleine Kationen dagegen ermöglichen die Bildung einer kompakten Salzschrift, die den Protonen effizient den Zugang zur Kathodenoberfläche versperrt. So werden die Wasserstoffbildung und damit ein unerwünschter Energieabfluss unterbunden. Noch lipophilere Kationen (**9** und **10**) erzeugen wahrscheinlich eine weichere Belegung (Tabelle 3, Nr. 6 und 7). Das stark hydratisierte Kation von **11** eröffnet einen schnellen Zugang zur Bleielektrode und liefert schlechtere Ergebnisse (Tabelle 3, Nr. 8). Ein weiterer Parameter zur Steuerung der selektiven Bildung von **3b** ist die Elektrolysetemperatur (Tabelle 3, Nr. 9 und 10). Eine Absenkung auf 0°C verbessert bereits das Diastereomerenverhältnis. Führt man die Elektrolyse bei –10°C, so ist die Ausbeute immer noch hervorragend, jedoch enthält das hergestellte Amin fast 75 % (+)-Neomenthylamin (**3b**; Tabelle 3, Nr. 10). Das Arbeiten bei noch tieferen Temperaturen führt zu keiner weiteren Verbesserung (siehe Hintergrundinformationen).

**Tabelle 3:** Quartäre Ammoniumsalze als Additive bei der Reduktion an Bleikathoden.

Nr.	Additiv [0.5 %]	Ausb. [%]	SA [%]	d.r. <b>3a/3b</b>
1 <sup>[a]</sup>	 <b>5</b>	> 99	40	0.8
2 <sup>[a]</sup>	 <b>6</b>	> 99	41	0.6
3 <sup>[a]</sup>	 <b>7</b>	> 99	40	0.7
4 <sup>[a]</sup>	 <b>8</b>	99	40	0.8
5 <sup>[a]</sup>	 <b>9</b>	88	36	0.6
6 <sup>[a]</sup>	 <b>10</b>	78	31	0.5
7 <sup>[a]</sup>	 <b>11</b>	89	36	0.6
8 <sup>[a]</sup>	 <b>12</b>	33	14	0.9
9 <sup>[b]</sup>	 <b>13</b>	> 99	41	0.5
10 <sup>[c]</sup>	 <b>14</b>	> 99	41	0.3

[a] Katholyt 2 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in MeOH, 20 °C. [b] Katholyt 2 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in MeOH, 0 °C. [c] Katholyt 2 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in MeOH, –10 °C.

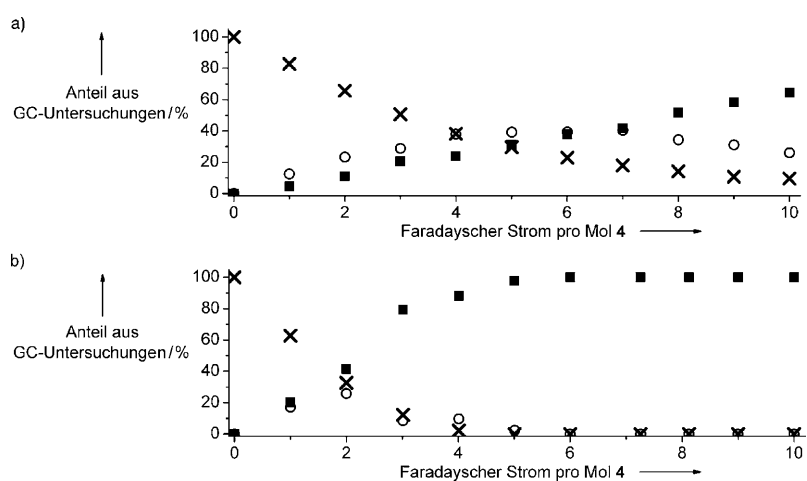
Ohne Additiv verläuft die Elektrolyse nicht sauber, und man erhält ein Gemisch mehrerer Komponenten (Abbildung 1a). Eine Belegung mit den Additivkationen dagegen erzeugt nicht nur eine Salzsäure, sondern ergibt auch eine glatte Umsetzung zu den Menthylaminen (Abbildung 1b). Eine signifikante Menge an Menthylimin wird gebildet, das bei zu langsamer Umsetzung zu Menthon hydrolysiert werden kann. Nach der berechneten Strommenge von 4 F pro Mol Oxim **4** werden die Menthylamine in 88 % Ausbeute gebildet. Mit der Aufwendung von zwei weiteren Stromäquivalenten wird die elektrochemische Umsetzung quantitativ, was eine Aufarbeitung stark vereinfacht. Als beste Ergebnisse wurden mehr als 99 % Umsetzung zum Produkt und eine Stromausbeute von 66 % erzielt.

Ähnlich wie beim Chelateffekt sollten polykationische Spezies zu einer festeren Belegung der Kathode führen. Das dikationische Salz **12**, das im Baizer-Prozess Anwendung findet,<sup>[27,28]</sup> zeigt den gewünschten Effekt.

Obwohl **12** ungefähr aus zwei Untereinheiten von **9** besteht, verläuft die Umsetzung bei der elektrochemischen Oxidation in Gegenwart von **12** quantitativ (Tabelle 4, Nr. 1). Bemerkenswert ist jedoch, dass diese Elektrolysebedingungen zu einer völlig unselektiven Menthylaminbildung führen. Über Standardmethoden stellten wir eine Reihe von härteren Oligo(methylammonium)-Derivaten her (siehe Hintergrundinformationen). Diese wurden im obigen kathodischen Prozess getestet und demonstrieren die Leistungsfähigkeit des Konzeptes. Sobald die Menge des Additivs **13** im Elektrolyten 0.1 % bezogen auf das Gewicht des Elektrolyten unterschreitet, sinkt die Ausbeute zwar leicht, aber eine Präferenz für **3b** wird beobachtet (Tabelle 4, Nr. 2). Bei Verwendung von etwas mehr Additiv **13** kann die Elektrolyse in Gegenwart von 10 % Wasser durchgeführt werden, ohne dass die herausragende Leistungsfähigkeit darunter leidet (Tabelle 4, Nr. 3). Das trikationische Additiv **14** kann sogar in Gegenwart von Wasser oder in Konzentrationen weit unterhalb 0.1 % genutzt werden (Tabelle 4, Nr. 4 und 5).<sup>[29]</sup> Ein Additiv mit vier quartären Ammoniumeinheiten zeigt sogar noch eine bessere Leistung. **15** ist in schwefelsaurem Methanol sehr wenig löslich, jedoch reicht die verfügbare Menge aus, um die Kathode mit hoher Effizienz zu dekorieren (Tabelle 4, Nr. 6). Eine klare Lösung mit 0.5 % des Additivs kann bei einem Wassergehalt von 20 % erreicht werden. Unter diesen Bedingungen sind die Ergebnisse etwas schlechter, aber immer noch sehr viel besser als ohne Additiveinsatz (Tabelle 4, Nr. 7).

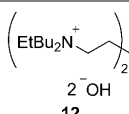
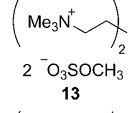
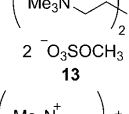
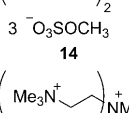
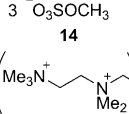
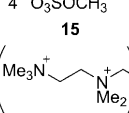
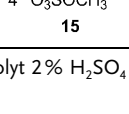
Die Tatsache, dass sich eine kompakte Kationenschicht auf der Kathodenoberfläche bildet, wird hauptsächlich durch zwei Erkenntnisse gestützt: Die Reduktion verläuft bei Raumtemperatur nicht stereoselektiv, da ein direkter Kontakt zur Elektrodenoberfläche ausbleibt. Aber bei weitem wichtiger ist hierbei die Tatsache, dass eine Korrosion der Bleielektrode vollständig unterbunden wird. So behält die Elektrode während der Elektrolyse ohne die Bildung von Bleisulfat ihren metallischen Glanz.

Die Trennung der Epimere **3a** und **3b** gelingt mit Säulenchromatographie (siehe Hintergrundinformationen). Allerdings ist diese Methode wegen des Zeit- und Kostenauf-



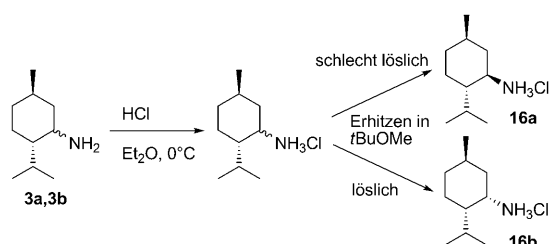
**Abbildung 1.** Verfolgung des Reaktionsverlaufs während der Elektrolyse. a) Ohne Additiv; b) mit 0.5 % **6** (■: Menthylamine **3a** und **3b**; ○: Menthylimin; x: Menthonoxim **4**).

**Tabelle 4:** Polykationische Ammoniumsalze als Additive der Reduktion an Bleikathoden.

Nr.	Additiv	Konz. [%]	Ausb. [%]	SA [%]	d.r. 3 a/3 b
1 <sup>[a]</sup>		0.5	> 99	40	1.0
2 <sup>[a]</sup>		< 0.1	96	39	0.6
3 <sup>[a]</sup>		0.5 + 10% H2O	> 99	40	0.6
4 <sup>[a]</sup>		< 0.1	> 99	40	0.6
5 <sup>[a]</sup>		0.5 + 10% H2O	> 99	40	0.6
6 <sup>[a]</sup>		≤ 0.1	> 99	40	0.5
7 <sup>[a]</sup>		0.5 + 20% H2O	84	34	0.6

[a] Katholyt 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in MeOH, 20 °C, 12.5 mA cm<sup>-2</sup>.

wands wenig praktikabel. Nach einer Umwandlung in die entsprechenden Hydrochloride **16a** und **16b** kann man die unterschiedlichen Löslichkeiten in *tert*-Butylmethylether für eine gut durchführbare Trennung nutzen (Schema 3; Einzelheiten in den Hintergrundinformationen). Ausgehend von einem 1:1-Gemisch der Diastereomere können 35% Ausbeute an **16a** mit einer stereochemischen Reinheit von 90% erhalten werden. Über diese Vorgehensweise kann **16b** ebenfalls als stark isomerenangereichertes Produkt erhalten werden. Darüber hinaus sind die beiden Hydrochloride ideale Speicherformen für die entsprechenden Amine.



**Schema 3.** Trennung der diastereomeren Menthylamine, wobei die unterschiedliche Löslichkeit der Hydrochloride genutzt wird.

Wir haben eine zuverlässige Methode zur elektrochemischen Synthese von Menthylaminen aus Menthonoxim entwickelt. Die kathodische Umsetzung am Quecksilbersee ermöglicht eine selektive Reduktion zu (–)-Menthylamin. Wird dagegen eine Bleikathode mit kleinen Mengen an quartären Ammoniumsalzen belegt, werden zwei Effekte erzielt: Zum einen findet eine quantitative Umsetzung statt, und zum anderen wird die Korrosion des giftigen Kathodenmaterials unterbunden. Mit einer Absenkung der Elektrolysetemperatur kann die Stereoselektivität zugunsten des technisch relevanten (+)-Neomenthylamins verschoben werden. Zusätzlich wurde ein sehr praktikabler Weg für die Trennung der epimeren Menthylamine gefunden. Diese einzigartigen enantiomerenreinen Amine sind nun über diesen stereodivergierenden Weg gut zugänglich und stehen für zukünftige Anwendungen zur Verfügung. Darüber hinaus wurde ein Konzept für die kathodische Nutzung von Blei entwickelt, das die gängigen Bedenken gegen seine Verwendung als Elektrodenmaterial ausräumen kann. Dies sollte neue Möglichkeiten für die nachhaltige Elektrosynthese eröffnen.

Eingegangen am 22. Februar 2011

Online veröffentlicht am 12. Mai 2011

**Stichwörter:** Amine · Blei · Chiraler Pool · Elektrochemie · Kationen

- [1] a) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824; b) U. Kraatz, G. Hänsler, Eur. Pat. Appl. EP 0 341 475A2, **1989**.
- [2] J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [3] a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563; b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [4] A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2851–2888.
- [5] a) G. M. Rishton, D. M. Retz, P. A. Tempest, J. Novotny, S. Kahn, J. J. S. Treanor, J. D. Lile, M. Citron, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2297–2299; b) M. Yildirim, H. C. Wals, B. J. Van Vliet, J. H. M. Lange, PCT Int. Appl. WO 2008152086A2, **2008**; c) P. H. Boyle, *Q. Rev.* **1971**, *25*, 323–341; d) I. M. Malkowsky, M. Nieger, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2007**, 773–778.
- [6] H. Oertling, A. Reckziegel, H. Surburg, H.-J. Bertram, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2136–2164.
- [7] a) C. M. Nachtsheim, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 187–197; b) G. Knupp, A. W. Frahm, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2076–2098; c) A. G. Schultz, M. Macielag, D. E. Podhorez, J. C. Suhadolnik, R. K. Kullnig, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2456–2464; d) N. Welschoff, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2010**, 3596–3601.
- [8] E. Pinard, S. M. Ceccarelli, H. Stalder, D. Alberati, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 349–353.
- [9] M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2724–2727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620–2623.
- [10] M. Bomkamp, C. Siering, K. Landrock, H. Stephan, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3724–3732.
- [11] R. Orghici, U. Willner, M. Gierszewski, S. R. Waldvogel, W. Schade, *Appl. Phys. B* **2008**, *90*, 355–360.

- [12] R. Grosser, W. Lange, B. Boehmer, D. Arlt, D. Bielefeldt, Ger. Offen. DE 40 21 108A1, **1990**.
- [13] M. Grosse-Bley, B. Bömer, R. Grosser, D. Arlt, W. Lange, Ger. Offen. DE 41 20 695A1, **1991**.
- [14] M. Grosse-Bley, B. Bömer, R. Grosser, W. Lange, F. P. Hoever, D. Arlt, Ger. Offen. DE 42 21 711A1, **1992**.
- [15] B. Bömer, R. Grosser, W. Lange, U. Zweering, B. Koehler, W. Sirges, M. Grosse-Bley, Ger. Offen. DE 195 46 136A1, **1995**.
- [16] W. Lange, R. Grosser, B. Köhler, S. Michel, U. Zweering, B. Bömer, Ger. Offen. DE 197 14 343A1, **1997**.
- [17] R. Angerbauer, R. Grosser, W. Hinsken, J. Rehse, Eur. Pat. Appl. EP 0 617 019A1, **1994**.
- [18] J. Looft, T. Vössing, J. Ley, M. Backes, M. Blings, Eur. Pat. Appl. EP 1 989 944A1, **2008**.
- [19] O. Wallach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3992–3993.
- [20] M. C. Schopohl, K. Bergander, O. Kataeva, R. Fröhlich, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2003**, 2689–2694.
- [21] N. D. Zubavera, A. A. Vedenyapin, E. I. Klabunovskii, *Russ. J. Appl. Chem.* **2009**, 82, 1234–1237.
- [22] J. Tafel, E. Pfeffermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1510–1518.
- [23] U. Griesbach, D. Zollinger, H. Pütter, C. Comminellis, *J. Appl. Electrochem.* **2005**, 35, 1265–1270.
- [24] S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, *Top. Curr. Chem.* **2011**, DOI: 10.1007/128\_2011\_125.
- [25] N. Komatsu, S. Simizu, T. Sugita, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 277–279.
- [26] A. J. Fry, J. H. Newberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6374.
- [27] Die Verbindung wurde von der BASF SE bereitgestellt, wobei sich im Elektrolyten unmittelbar das entsprechende Bisulfat bildet.
- [28] a) H. Pütter in *Organic Electrochemistry*, 4. Aufl. (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 1259–1308; b) D. Sopher, A. Gieseler, H. Hibst, K. Harth, Ger. Offen. DE 43 19 951A1, **1993**; c) M. M. Baizer, *J. Electrochem. Soc.* **1964**, 111, 215–222; d) M. M. Baizer, C. R. Campbell, R. H. Fariss, R. Johnson, U.S. Patent 3 193 480, **1965**; e) M. M. Baizer, U.S. Patent 3 250 690, **1960**.
- [29] **14** ist schlecht in 2-proz. Schwefelsäure in Methanol löslich. Daher wurde eine Konzentration < 0.01 % angenommen.