

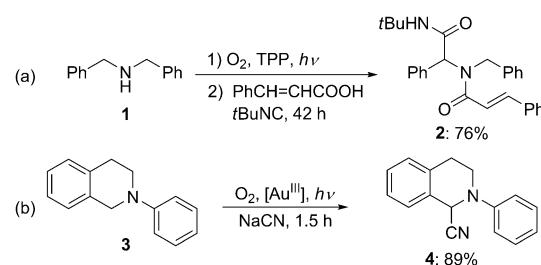
Kontinuierliche oxidative Cyanierung primärer und sekundärer Amine mit Singulettsauerstoff**

*Dmitry B. Ushakov, Kerry Gilmore, Daniel Kopetzki, D. Tyler McQuade und Peter H. Seeberger**

Abstract: Primäre und sekundäre Amine können mit Singuletsauerstoff schnell und quantitativ zu den entsprechenden Iminen oxidiert werden. Ein temperierbarer, LED-betriebener Durchflusssphotoreaktor produziert in Gegenwart katalytischer Mengen Tetraphenylporphyrin als Sensibilisator die reaktive Form des Sauerstoffs. α -Aminonitrile konnten mit Trimethylsilylcyanid als In-situ-Abfangreagens in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten hergestellt werden. Primäre Amine reagierten bei 25°C aufgrund oxidativer Kupplung vor der Cyanidaddition zu den sekundären α -Aminonitrilen. Überraschenderweise konnten erstmals primäre α -Aminonitrile synthetisiert werden, indem die oxidative Strecker-Reaktion bei -50°C durchgeführt wurde. Dieser Prozess kann zur atomökonomischen und schutzgruppenfreien Herstellung racemischer Aminosäuren genutzt werden, was am Beispiel der Synthese von tert-Leucinhydrochlorid aus Neopentyamin gezeigt wird.

Imine sind vielseitige und wertvolle Bausteine in der organischen Synthese, besonders wegen der großen Zahl stickstoffhaltiger, biologisch aktiver Verbindungen.^[1] Klassisch werden sie durch Kondensation von Aminen mit Carbonylverbindungen hergestellt, ein eleganterer Weg ist aber die selektive Oxidation von Aminen zu Iminen. Allerdings ist die direkte Oxidation normalerweise auf die Verwendung von Benzylaminen, teuren Oxidationsmitteln,^[2] Biokatalysatoren^[3] oder komplexen Metalkatalysatoren^[4-6] beschränkt. Wegen seiner günstigen Herstellung und hohen Atomökonomie ist Singulettsauerstoff ein vielversprechendes Oxidationsmittel.

tionsmittel,^[7,8] jedoch ist es schwierig in der Herstellung und Handhabung und wird daher kaum für die Bildung von Iminen eingesetzt.^[9] Che et al. berichteten über die effiziente Oxidation sekundärer Benzylamine mit Singulettsauerstoff in einem Batch-Reaktor innerhalb von 8 bis 14 h (Schema 1a)



Schema 1. Vorhergehende Arbeit von Che et al.^[10,11] a) $^1\text{O}_2$ -Oxidation benzylischer Amine zu Iminen und anschließende Weiterreaktion in einer Ugi-Reaktion; b) oxidative Cyanierung von Tetrahydroisochinolin-Derivaten.

und die anschließende Umsetzung in einer stufenweisen Ugi-Reaktion.^[10] Ein Organogold(III)-Komplex^[11] mit einem langlebigen und stark emittierenden Tripletzustand eignete sich ebenfalls gut für die Singulettsauerstoffaktivierung. Oxidative Cyanierung von Tetrahydroisochinolinen mit diesem Katalysator und Sonnenlicht zur Erzeugung des Singulettsauerstoffs lieferte α -Aminonitrile in hohen Ausbeuten und kürzerer (1.5 h) Reaktionszeit (Schema 1b).

Vor kurzem haben wir einen temperierbaren Durchflussphotoreaktor zur effizienten Herstellung von Singulett-sauerstoff entwickelt,^[7] der später durch Verwendung einer energiesparenden LED-Lampe (420 nm)^[12] in Kombination mit Tetraphenylporphyrin (TPP) als Photosensibilisator verbessert wurde.^[13] Dieser Aufbau war ein Schlüsselfaktor für die kontinuierliche Synthese des Malaria-medikaments Artemisinin.^[13] Hier berichten wir nun über die Anwendung des Photooxidationsmoduls zur hocheffizienten und schnellen kontinuierlichen aeroben oxidativen Cyanierung von Aminen, ein Prozess, der nicht auf aktivierte benzyliche C-H-Bindungen beschränkt ist und erstmals die oxidative Cyanierung primärer Amine ohne oxidative Kupplung ermöglicht.

Der anfängliche Fokus wurde auf den Oxidationsschritt im Durchfluss gelegt. Eine 0.5 M Lösung von Dibenzylamin (**1**) und TPP (0.1 Mol-%) in Dichlormethan (0.5 mL min^{-1}) wurde mithilfe eines T-Mischers mit Sauerstoffgas (5 mL min^{-1}) gemischt und anschließend in das Photooxidationsmodul (3.5 mL) eingeleitet (Abbildung 1). Nach an-

[**] Wir schätzen die finanzielle Unterstützung der Max-Planck-Gesellschaft. Wir danken Thomas Kolrep und Fabian Klautzsch für Ihre Hilfe bei der Aufnahme hochauflöster Massenspektren. Wir danken außerdem Matthew Plutschack für hilfreiche Diskussionen und David Ausserhoff für ein Foto, das in der graphischen Übersicht Verwendung fand.

[**] Wir schätzen die finanzielle Unterstützung der Max-Planck-Gesellschaft. Wir danken Thomas Kolrep und Fabian Klautzsch für Ihre Hilfe bei der Aufnahme hochauflöster Massenspektren. Wir danken außerdem Matthew Plutschack für hilfreiche Diskussionen und David Ausserhoff für ein Foto, das in der graphischen Übersicht Verwendung fand.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307778> zu finden.

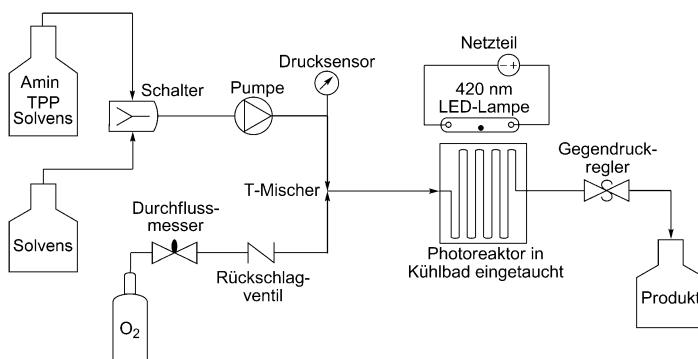
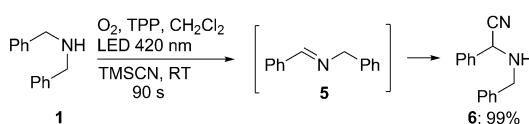


Abbildung 1. Aerobe Oxidation von Aminen in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor.

schließender Entfernung des Lösungsmittels zeigte sich eine saubere und quantitative Umwandlung zu *N*-Benzyliden-1-phenylmethanamin (**5**). Nebenprodukte wie Nitrile, Nitronen, Amide oder Carbonylverbindungen, die normalerweise mit der oxidativen Synthese von Iminen einhergehen, waren nicht nachweisbar. Während eine Quecksilbermitteldrucklampe ähnliche Ergebnisse lieferte, gab Methylenblau in Kombination mit einer roten LED-Lampe (660 nm) nur 2 % Umsatz.

Nachdem wir vielversprechende Oxidationsbedingungen identifiziert hatten, wollten wir das *in situ* geformte Imin in einer nukleophilen Addition abfangen. Wegen der Bedeutung von α -Aminonitrilen für die Synthese von sowohl α -Aminosäuren als auch 1,2-Diaminen wurde Trimethylsilylcyanid (TMSCN) als Abfangreagens verwendet.^[14] α -Aminonitrile sind Strukturmotiv mehrerer Pharmazeutika,^[15] z. B. Vildagliptin^[16] – ein orales Medikament gegen Diabetes. Zuerst untersuchten wir die oxidative Cyanierung^[17,18] von Dibenzylamin (**1**). TMSCN (1.1 Äquiv.) und TPP (0.3 Mol-%) wurden mit **1** in CH_2Cl_2 (0.5 M) gelöst und den oben erläuterten Oxidationsbedingungen unterzogen. Das entsprechende α -Aminonitrit **6** wurde in quantitativer Ausbeute innerhalb von 90 s gebildet (Schema 2).^[19]



Schema 2. Oxidative Cyanierung von Dibenzylamin (**1**).

Pyrrolidin und Piperidin lieferten gute Ausbeuten der entsprechenden α -Aminonitrile (Tabelle 1, Nr. 2 und 3). Jedoch wurden durch Di- und Trimerisierung der entsprechenden Imine Nebenprodukte gebildet.^[20-23] Im Unterschied dazu setzten sich primäre Amine durch oxidative Kupplung zu den entsprechenden N-substituierten Iminen um, die anschließend als Nitrile abgefangen wurden. Sowohl aktivierte (Tabelle 1, Nr. 4) als auch nicht aktivierte primäre Amine (Tabelle 1, Nr. 5-7) wurden in guten bis hervorragenden Ausbeuten umgesetzt.

Die Bildung von α -Aminonitrilen aus primären Aminen ohne oxidative Kupplung wäre eine wünschenswerte Umwandlung, da man so Zugang zu vielfältigen natürlichen und nichtnatürlichen Aminosäuren hätte. Bis heute wurden jedoch keine solchen Beispiele veröffentlicht. Wir nahmen an, dass die Bildung von oxidative Kupplungsprodukten durch eine signifikant höhere Reaktionsgeschwindigkeit für die nukleophile Addition von Benzylamin (**7**) gegenüber der von Cyanid (von TMSCN) an das *in situ* gebildete primäre Aldimin **18** hervorgerufen wurde, was sich in der ausschließlichen Bildung der Kupplungsprodukte **5** und **6** zeigt (Tabelle 2, Nr. 1). Während bei hoher Verdünnung die oxidative Kupplung bevorzugt auftrat (Tabelle 2,

Tabelle 1: Oxidative Cyanierung primärer und sekundärer Amine durch Singuletsauerstoff.

Nr. ^[a]	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	1	6	99
2	7	8	71
3	9	10	76
4	11	6	97
5	12	13	86 ^[c]
6	14	15	94
7 ^[d]	16	17	84

[a] Detaillierte Reaktionsbedingungen in den Hintergrundinformationen (C_{Amin} 0.3–0.5 M, TMSCN 1.1 Äquiv., TPP 0.1 Mol-%, CH_2Cl_2 , RT, Aufenthaltsdauer im Reaktor 1.5–3 min). [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Primäres Aminonitrit wurde in 9 % Ausbeute isoliert. [d] Lösungsmittel war THF.

Nr. 2),^[24] wurden in konzentriertem THF kleine Mengen des primären Amins **19** nachgewiesen (Tabelle 2, Nr. 3). Aber selbst mit einem zehnfachen Überschuss TMSCN wurden nur 23 % des gewünschten monomeren Produkts **19** erhalten (Tabelle 2, Nr. 4).

Da Oxidationen mit Singuletsauerstoff bei tiefen Temperaturen ablaufen,^[25] wollten wir die Geschwindigkeit aller nukleophilen Additionen durch Kühlung der Photooxidation herabsetzen, um so eine vollständige Oxidation des Amins zu ermöglichen (Schema 3). Erwärmen der vollständig oxidierten Lösung in Gegenwart von TMSCN sollte das gewünschte primäre α -Aminonitrit liefern. Tatsächlich wurde sowohl in CH_2Cl_2 als auch in THF eine 3:1-Mischung von monomerem

Tabelle 2: Oxidative Cyanierung von Benzylamin (11).^[a]

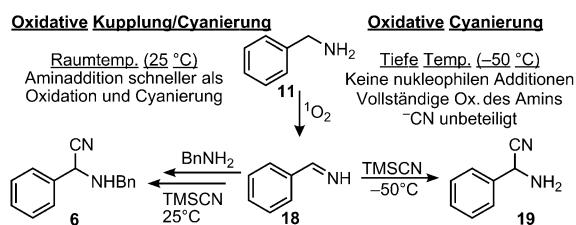
Nr.	C [M]	TMSCN [Äquiv.]	Lösungsmittel	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]		
					11	5 + 6	18 + 19
1	0.5	1.1	CH ₂ Cl ₂	20	0	97	0
2	0.01	1.1	CH ₂ Cl ₂	20	0	98	0
3	1.0	1.1	CH ₂ Cl ₂	20	36	56	5
4	0.1	10	CH ₂ Cl ₂	20	0	73	23
5	0.1	10	CH ₂ Cl ₂	-40	0	49	49
6	0.1	10	CH ₂ Cl ₂	-70	0	61	36
7 ^[c]	0.1	10	CH ₂ Cl ₂	-50	0	25	71
8 ^[c]	0.1	5	CH ₂ Cl ₂	-50	0	84	13
9 ^[c]	0.1	10	THF	-50	0	21	74
10 ^[c]	0.1	5	THF	-50	0	27	65
11 ^[c,d]	0.1	5	THF	-50	0	0	99
12 ^[c,d]	0.1	5	THF	-25	komplexe Mischung		
13 ^[c,d]	0.1	2.5	THF	-50	0	4	91
14 ^[c,d]	0.1	1.5	THF	-50	komplexe Mischung		
15 ^[c,d]	0.3	1.5	THF	-50	0	20	74
16 ^[c]	0.1	5	wasserhaltiges THF	-50	0	53	45

[a] Detaillierte Reaktionsbedingungen in den Hintergrundinformationen (TPP 0.1 Mol-%, Aufenthaltsdauer im Reaktor 1.5–3 min). [b] Ausbeuten mit NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] Photoreaktor mit 7.5 mL Volumen verwendet. [d] 4 Mol-% TBAF (bezogen auf TMSCN) wurden zugefügt.

Nr. 14), jedoch konnten noch akzeptable Ausbeuten bei höherer Konzentration erzielt werden (Tabelle 2, Nr. 15). Durch Zusatz von Wasser wurde die Selektivität für das sekundäre Amin erhöht (Tabelle 2, Nr. 16). Dieser Befund kann durch Hydrolyse des primären Aldimins **18** zu Benzaldehyd und die anschließende Reaktion mit Benzylamin (**7**) unter Bildung von **5** erklärt werden. Die Verwendung von Durchflussmethoden hat diese Arbeit wesentlich beschleunigt, da zahlreiche Reaktionsbedingungen in kurzer Zeit in demselben Reaktionsaufbau (Durchflussphoto-oxidationsmodul) durchmuster werden konnten.

Mit den optimierten Bedingungen (Tabelle 2, Nr. 11) war im Batch-Reaktor eine längere Reaktionszeit (1 h) für einen vollständigen Umsatz nötig. Anders als beim Durchflusssystem wurde eine Mischung mehrerer Produkte erhalten, wobei das gewünschte Nitril **19** in geringer Ausbeute (24%) gebildet wurde.^[28]

Unter optimierten Bedingungen (Tabelle 2, Nr. 13), konnten primäre α -Aminonitrile schnell und einfach in guten bis hervorragenden Ausbeuten hergestellt werden (Tabelle 3). Relativ kostengünstiges Neopentylamin (**22**) wurde in



Schema 3. Effektive Kontrolle der nukleophilen Addition durch die Temperatur, sodass ausschließlich entweder das Produkt der oxidative Kupplung oder das Cyanierungsprodukt gebildet wird. Bn = Benzyl.

und dimerem Produkt gebildet (Tabelle 2, Nr. 7 und 9), wenn der 7.5-mL-Photoreaktor auf -50°C gekühlt wurde.

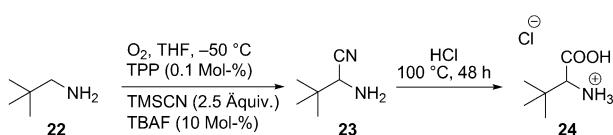
TMSCN ist zwar eine handhabbare und effektive Cyanidquelle, aber auch relativ kostenintensiv und giftig. Ein verringrigerer Anteil dieses Nukleophils ging allerdings, abhängig vom Lösungsmittel, mit einer moderaten bis starken Verringerung der Ausbeute von oxidiertem Monomer einher (Tabelle 2, Nr. 8 und 10). Es ist bekannt, dass Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) TMSCN aktiviert.^[26] Ein Zusatz von 4 Mol-% TBAF (bezogen auf TMSCN)^[27] war in THF ausreichend für einen quantitativen Umsatz zum gewünschten α -Aminonitril **19** (Tabelle 2, Nr. 11). Eine Verringerung der Konzentration von TMSCN von 5 auf 2.5 Äquiv. lieferte eine gute Ausbeute an primärem Amin **19**, jedoch wurden Spuren des Dimers **6** entdeckt (Tabelle 2, Nr. 13). Eine weitere Verringerung des Anteils an TMSCN hatte die Bildung einer komplexen Mischung von Produkten zur Folge (Tabelle 2,

Tabelle 3: Oxidative Cyanierung primärer Amine mit Singuletsauerstoff.

Nr. ^[a]	Substrat	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	Ph -- NH ₂ 11	Ph -- CN 19	90
2	Ph -- NH ₂ 12	Ph -- CN NH ₂ 20	73
3	Cyclohexyl-NH ₂ 16	Cyclohexyl-CN NH ₂ 21	81
4	Neopentyl-NH ₂ 22	Neopentyl-CN NH ₂ 23	92

[a] Detaillierte Reaktionsbedingungen in den Hintergrundinformationen ($C_{\text{Amin}} 0.1 \text{ M}$, TMSCN 2.5 Äquiv., TPP 0.1 Mol-%, THF, -50°C , Aufenthaltsdauer im Reaktor 1.5–3 min, 4 Mol-% TBAF (bezogen auf TMSCN)). [b] Ausbeute an isoliertem Produkt.

hoher Ausbeute zum entsprechenden Nitril **23** umgewandelt (Tabelle 2, Nr. 4), das wiederum nach Hydrolyse in konz. HCl das signifikant wertvollere D,L-*tert*-Leucinhydrochlorid (**24**) in einer Ausbeute von 87% über die drei Stufen lieferte (Schema 4). Die Synthese der nichtessentiellen Aminosäure D,L-*tert*-Leucin verdeutlicht beispielhaft, dass sich der be-



Schema 4. Synthese von D,L-tert-Leucinhydrochlorid (24) aus Neopen-tylamin (22).

schriebene Prozess effizient für die Bildung von Bestandteilen pharmazeutisch aktiver Peptide und Template für asymmetrische Synthesen^[29] nutzen lässt.

Wir haben somit einen kontinuierlichen Durchflussprozess für die Oxidation von aktivierten (benzylischen) wie auch nichtaktivierten primären und sekundären Aminen mit Singulettssauerstoff zu den entsprechenden sekundären Iminen entwickelt. Anschließende Cyanierung mit TMSCN in situ liefert α -Aminonitrile in hoher Ausbeute. Durch ver ringerte Temperatur in Kombination mit substöchiometrischen Mengen TBAF haben wir erstmals die Synthese primärer α -Aminonitrile in guten bis hervorragenden Ausbeuten durch saubere oxidative Cyanierung primärer Amine zeigen können. Diese neuartige Umwandlung kann einen vielversprechenden Weg zur Synthese ungeschützter Aminosäuren ebnen, da sie durch eine geringe Zahl von Stufen,^[30] hervorragende Atomökonomie^[31] und das Fehlen von Schutzgruppen^[32] gekennzeichnet ist. Gegenwärtig werden sowohl andere Reaktionen von Iminen als auch die enantioselektive Synthese von α -Aminonitrilen untersucht.

Eingegangen am 4. September 2013
Online veröffentlicht am 29. November 2013

Stichwörter: Amine · C-H-Aktivierung · Durchflusschemie · Photooxidationen · Strecker-Reaktion

- [1] a) S.-I. Murahashi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2670–2693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2443–2465; b) J. S. M. Samec, A. H. Ell, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2327–2334.
- [2] a) K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4211–4216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077–4082; b) K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192–5201; c) P. Müller, D. M. Gilabert, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7171–7175; d) T. Mukaiyama, A. Kawana, Y. Fukuda, J.-i. Matsuo, *Chem. Lett.* **2001**, 390–391; e) X.-F. Wu, A. Petrosyan, T. V. Ghochikyan, A. S. Saghyan, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3158–3159.
- [3] Aktuelles Beispiel: D. Ghislieri, A. P. Green, M. Pontini, S. C. Willies, I. Rowles, A. Frank, G. Grogan, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10863–10869.
- [4] Aktuelle Übersicht über katalytische Methoden zur Iminsynthese: R. D. Patil, S. Adimurthy, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 726–744.
- [5] Aktuelle Beispiele aerober Oxidation von Aminen zu Iminen: a) J. H. Park, K. C. Ko, E. Kim, N. Park, J. H. Ko, D. H. Ryu, T. K. Ahn, J. Y. Lee, S. U. Son, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5502–5505; b) N. Li, X. Lang, W. Ma, H. Ji, C. Chen, J. Zhao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5034–5036; c) B. Huang, H. Tian, S. Lin, M. Xie, X. Yu, Q. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2861–2864; d) M. Largeron, M.-B. Fleury, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5505–5508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5409–5412; e) T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al Mourabit, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2713–2717; f) X. Lang, W. Ma, Y. Zhao, C. Chen, H. Ji, J. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2624–2631; g) L. Liu, Z. Wang, X. Fu, C.-H. Yan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5692–5695; h) Z. Hu, F. M. Kerton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1618–1624; i) A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2850–2853; j) H. Yuan, W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13970–13973; k) M. L. Deb, S. S. Dey, I. Bento, M. T. Barros, C. D. Maycock, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9973–9977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9791–9795; l) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675; m) S. Zhu, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11960–11962; n) M. Rueping, C. Vila, A. Szadkowska, R. M. Koenigs, J. Fronert, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2810–2815; o) L. Aschwanden, T. Mallat, F. Krumeich, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A* **2009**, *309*, 57–62; p) siehe Lit. [1b].
- [6] Oxidationen im kontinuierlichen Durchfluss: a) H. Lange, M. J. Capener, A. X. Jones, C. J. Smith, N. Nikbin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2011**, *6*, 869–873; b) M. Neumann, K. Zeitler, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675.
- [7] F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008–5011.
- [8] Übersichten: a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685–1757; b) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [9] a) M. Matsumoto, Y. Kitano, H. Kobayashi, H. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8191–8194; b) E. Baciocchi, T. Del Giacco, A. Lapi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4791–4794; c) E. Baciocchi, T. D. Giacco, O. Lanzalunga, A. Lapi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9582–9589.
- [10] G. Jiang, J. Chen, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568–4571.
- [11] W.-P. To, G. S.-M. Tong, W. Liu, C. Ma, J. Liu, A. L.-F. Chow, C.-M. Che, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2654–2657.
- [12] Photoreaktionen im Durchfluss: a) T. Fukuyama, Y. Kajihara, Y. Hino, I. Ryu, *J. Flow Chem.* **2011**, *1*, 40–45; b) A. Sugimoto, T. Fukuyama, Y. Sumino, M. Takagi, I. Ryu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1593–1598; Übersicht über Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht: c) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; d) J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052.
- [13] a) D. Kopetzki, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5450–5456; unsere erste Arbeit mit einer Mitteldruck-quecksilberlampe: b) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1738–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1706–1709.
- [14] Übersicht: D. Enders, J. P. Shilcock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [15] F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.
- [16] a) E. B. Villhauer, J. A. Brinkman, G. B. Naderi, B. F. Burkey, B. E. Dunning, K. Prasad, B. L. Mangold, M. E. Russel, T. E. Hughes, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2774–2789; b) S. Ristic, S. Byiers, J. Foley, D. Holmes, *Diabetes Obes. Metab.* **2005**, *7*, 692–698; c) B. Ahrén, R. Gomis, E. Standl, D. Mills, A. Schweizer, *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2874–2880.
- [17] Oxidative Cyanierung von Aminen: a) D. H. R. Barton, A. Billon, J. Boivin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1229–1232; b) T. Li, J. Liang, A. Ambrogelly, T. Brennan, G. Gloor, G. Huisman, J. Lalonde, A. Lekhal, B. Mijts, S. Muley, L. Newman, M. Tobin, G. Wong, A. Zaks, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6467–6472; c) V. Köhler, K. R. Bailey, A. Znabet, J. Raftery, M. Hellwell, N. J. Turner, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2228–2230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2182–2184; d) S. Kamijo, T. Hoshikawa, M. Inoue, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5928–5931; e) S.-I. Murahashi, T. Nakae, H. Terai, N. Komiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005–11012; f) J. W. Tucker, Y. Zhang, T. F. Jamison, C. R. J.

- Stephenson, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4220–4223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4144–4147.
- [18] Übersicht über Photoredox-funktionalisierung von stickstoffhaltigen Verbindungen: a) L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687–7697; b) J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6934–6944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838.
- [19] Beispiele der Strecker-Reaktion im Durchfluss: a) C. Wiles, P. Watts, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 332–338; b) M. Dekamin, Z. Mokhtari, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 922–930; c) C. Wilwa, P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5597–5613.
- [20] Übersicht über die Funktionalisierung gesättigter cyclischer Amine: E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefevre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142.
- [21] NMR-Daten des Dimers: B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13244–13246.
- [22] NMR-Daten des Trimmers siehe Lit. [23d,h].
- [23] Verschiedene Ansätze zur Synthese von 1-Pyrrolin aus Pyrrolidin wurden beschrieben: katalytische Dehydrierung: a) M. M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6254–6257; b) S. Kamiguchi, A. Nakamura, A. Suzuki, M. Kodomari, M. Nomura, Y. Iwasawa, T. Chihara, *J. Catal.* **2005**, *230*, 204–213; Reaktion mit *tert*-Butylhypochlorit, gefolgt von Base: c) D. B. Rubinov, I. L. Rubinova, *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1187–1189; Behandlung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, NaOH und katalytischen Mengen AgNO_3 ; d) K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 3031–3035; Reaktion mit *N*-Chlorsuccinimid, gefolgt von Base: e) J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, M.-C. Lasne, J.-L. Ripoil, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4447–4455; f) J. Quick, R. Oterson, *Synthesis* **1976**, 745–746; g) H. Bock, R. Dammel, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1971–1985; Behandlung mit Iodosylbenzol; h) M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6917–6920; Cu^{II} -katalysierte aerobe Oxidation: i) S. Minakata, Y. Ohshima, A. Takemiya, I. Ryu, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **1997**, 311–312.
- [24] Es wurde festgestellt, dass die Addition von Cyaniden an Imine in hochverdünnter Lösung sehr langsam abläuft (Tabelle 2, Nr. 2). Deshalb sind die Ausbeuten in Tabelle 2 als Summe von Nitrilen und Iminen dargestellt. Mit höher konzentrierten Lösungen werden nur Spuren von Iminen beobachtet. Entsprechende Signale im ^1H -NMR-Spektrum verschwinden komplett nach Aufkonzentration im Vakuum.
- [25] Kürzlich stellten wir eine starke Abhängigkeit zwischen Reaktionstemperatur und Photooxidation fest. Siehe beispielsweise Lit. [13a].
- [26] Zum Beispiel: S. K. Guchhait, V. Chaudhary, C. Madaan, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9271–9277.
- [27] Enthält 5 % Wasser. Andere Anteile an TBAF (100, 50, 1 Mol-%) sowie andere Aktivatoren, z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA), Et_3N , 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), wurden untersucht, jedoch war ihre Anwendung erfolglos.
- [28] Im Batch-Prozess wurde ein höherer Anteil dimerer Produkte beobachtet.
- [29] a) A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kotthenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2851–2888; b) A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Drauz, *J. Mol. Catal. B* **1998**, *5*, 1–11.
- [30] P. A. Wender, V. A. Verna, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49.
- [31] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [32] I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205.