

Aminohydroxylierung

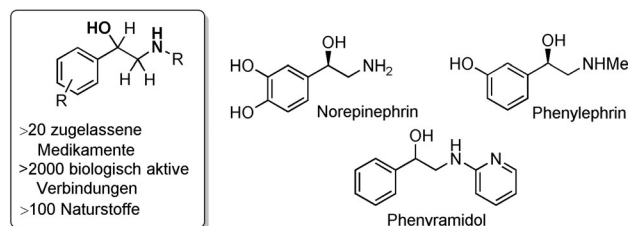
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201507630
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201507630

Direkte katalytische Synthese von ungeschützten 2-Amino-1-phenylethanol aus Alkenen mithilfe von Eisen(II)-phthalocyanin

Luca Legnani und Bill Morandi*

Abstract: Aryl-substituierte Aminoalkohole sind bevorzugte Gerüstbausteine in der medizinischen Chemie und in Naturstoffen. Wir berichten hier über einen ungewöhnlich simplen und kostengünstigen Fe^{II} -Komplex, der die direkte Umwandlung von einfachen Alkenen in ungeschützte Aminoalkohole in guten Ausbeuten und mit perfekter Regioselektivität katalysiert. Diese neue katalytische Methode wurde zur Synthese von biologisch aktiven Molekülen eingesetzt und konnte auf die Aminoveretherung ausgeweitet werden.

Die direkte katalytische Synthese von Molekülen mit Aminogruppe aus einfachen Alkenen ist eine große Herausforderung bei der Herstellung von biologisch aktiven Molekülen.^[1] Derivate von 2-Amino-1-phenylethanol stellen eine besonders wichtige Unterklasse von Aminoalkoholen dar (Schema 1), die zahlreich vertreten sind in vermarkteten

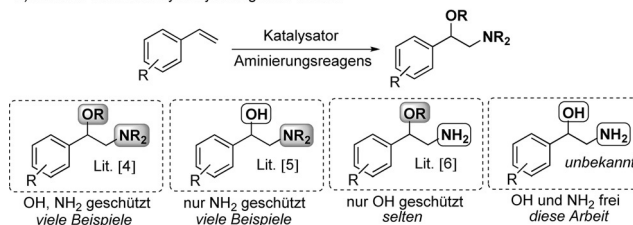


Schema 1. Medizinische Bedeutung von 2-Amino-1-phenylethanol.^[3]

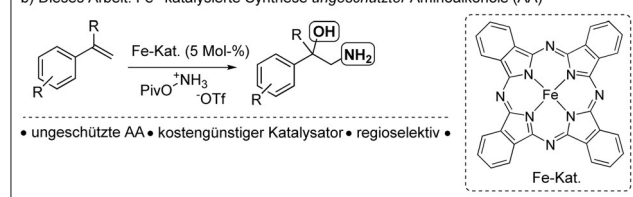
Arzneimitteln und biologisch aktiven Substanzen.^[2,3] Die schnelle Einführung dieses Strukturmotivs ist demnach von äußerster Wichtigkeit für den Entdeckungsprozess von Medikamenten.

Es wurden bereits einige katalytische Ansätze zur Synthese von 2-Amino-1-phenylethanol aus Alkenen unter der Verwendung von verschiedenen Schutzgruppenstrategien entwickelt (Schema 2a).^[4–8] Viele Transformationen, darunter Fe- und Cu-katalysierte Reaktionen, die Alkene und Hydroxylamin-abgeleitete Reagentien umsetzen, stellen die Schutzgruppe, die den Aminoalkohol beinhaltet, sowohl am N- als auch am O-Atom bereit.^[4] Alternativ wurden Verfahren entwickelt, die nur das N-Atom in der geschützten Form einführen.^[5] Darunter ist die Os-katalysierte Amino-

a) Ansätze zur Aminohydroxylierung von Alkenen



b) Dieses Arbeit: Fe^{II} -katalysierte Synthese ungeschützter Aminoalkohole (AA)



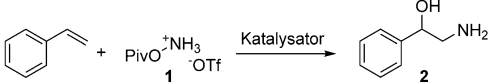
Schema 2. Kontext dieser Arbeit.

hydroxylierung immer noch die am häufigsten genutzte Methode, um Aminoalkohol-Derivate aus Alkenen zugänglich zu machen. Ein neueres Beispiel stellt der Bericht eines Mn-katalysierten zweistufigen Prozess dar, der die Synthese von Azidoalkoholen ermöglicht.^[5a] Zuletzt wurden einige wenige Beispiele für die Synthese von primären Aminoethern dokumentiert, die kaum abspaltbare Substituenten (Me und Ar) am O-Atom tragen.^[6] Bis zum heutigen Zeitpunkt sind noch keine katalytischen Reaktionen zur direkten Einführung des idealen, ungeschützten Aminoalkoholmotivs präsentiert worden, obwohl solche Reaktionen die Stufen- und Atomökonomie von Aminohydroxylierungen drastisch verbessern und die Synthese von biologisch aktiven Stoffen rationalisieren könnten.^[6a,9] Wir präsentieren hier eine neuartige und effiziente Eisen-katalysierte Aminohydroxylierung von Alkenen, die die direkte Synthese von ungeschützten Aminoalkoholen ermöglicht (Schema 2b).

Die direkte katalytische Synthese von ungeschützten Aminoalkoholen erweist sich immer noch als schwierig, auch weil das Produkt stark an den Metallkatalysator komplexiert und so den Katalysezyklus inhibiert.^[10] In unserer Planung überlegten wir, dass der Einsatz einer protonierten Aminoquelle die ungewünschte Komplexbildung des Katalysators verhindern sollte und die Bildung eines sehr elektrophilen Stickstoffintermediates, das bereitwillig mit Alkenen reagiert, begünstigt sein sollte. Daher haben wir eine Reihe von verschiedenen Übergangsmetallkatalysatoren und $\text{PivONH}_3^+\text{OTf}^-$ als leicht zugängliches und unempfindliches Aminierungsreagens^[11] untersucht (siehe Tabelle 1 und Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen). Sowohl die Mn- als auch die Cu-Komplexe, die dafür bekannt sind, dass sie SET^[5a,7b]-initiierte

[*] L. Legnani, Dr. B. Morandi
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-Mail: morandi@kofo.mpg.de

Hintergrundinformationen und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507630> zu finden.

Tabelle 1: Auswertung der Reaktionsbedingungen.^[a]


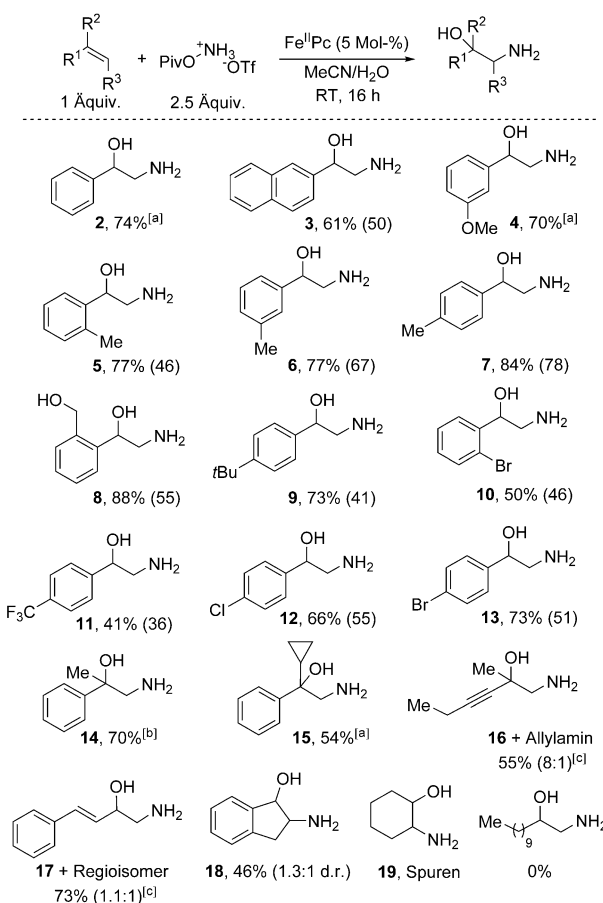
Nr.	Katalysator (5 Mol-%)	Ligand (10 Mol-%)	Ausbeute [%] ^[b]
1	MnSO ₄	–	< 5
2	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	–	9
3	Fe(OAc) ₂	–	27
4	FeSO ₄	–	42
5	FeSO ₄	Phenanthrolin	52
6	FeSO ₄	Bipyridin	63
7	Fe ^{II} Pc	–	78
8	Pc	–	< 5

[a] 5 Mol-% Katalysator, MeCN/H₂O, 16 h, RT, 2.5 Äquiv. 1. [b] NMR-Ausbeute.

Aminierungen katalysieren, führten nicht zur Bildung des gewünschten Produktes in mehr als 10 % Ausbeute (Nr. 1,2) und der Großteil des eingesetzten Styrols blieb unverändert. Einfache Fe^{II}-Salze erwiesen sich als effektiver (Nr. 3,4) mit Ausbeuten bis zu 42 % des gewünschten Produktes **2**. Im Unterschied zu den Mn- und Cu-Katalysatoren wurde beim Einsatz des Fe-Katalysators das Styrol vollständig verbraucht.^[12] Der Zusatz von Bipyridin und Phenanthrolin zu FeSO₄ zeigte einen deutlichen Effekt des Liganden (Nr. 5,6).

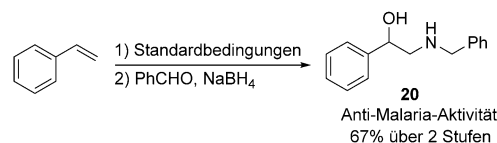
Letztendlich führte das kostengünstige und breit verfügbare Fe^{II}-Phthalocyanin (Fe^{II}Pc) zur vollständigen Umsetzung zu einem einzigen Regioisomer des gewünschten Produktes mit einer Ausbeute von 78 % (Nr. 7). Dabei kann das Alken als limitierendes Reagens eingesetzt werden, was vielsprechend ist für die Anwendung der neuen Methode auf strukturell anspruchsvollere Alkene.

Eine große Auswahl an Styrolderivaten lieferte den entsprechenden ungeschützten Aminoalkohol in guter Ausbeute und mit perfekter Regioselektivität (Schema 3). Elektronenreiche Substituenten (MeO, *t*Bu, Me, CH₂OH) werden toleriert, und die Produkte **2–9** konnten effizient synthetisiert werden. Substrate mit leicht elektronenziehenden Gruppen wie Halogenen lieferten die Produkte ebenfalls in guten Ausbeuten. Ein Substrat mit der stärker elektronenziehenden Gruppe CF₃ führte nicht zur vollständigen Umsetzung und ergab eine geringer Ausbeute des Produktes **11** – ein Ergebnis, das zu einem möglichen Reaktionsablauf über eine elektrophile Addition passt. Ein großer Br-Substituent an der *o*-Position führte zu einer reduzierten Ausbeute von **10** im Vergleich zum *p*-Isomer **13**, eine *o*-Me-Substitution in **5** wird jedoch gut toleriert. α -Me-Styrol und ein Cyclopropylstyrol lieferten ebenfalls die entsprechenden Produkte **14** und **15** in guten Ausbeuten. Letztendlich untersuchten wir einige zusätzliche Substrate, die keine Styroleinheit aufweisen, um die Reihe auch über die Synthese von biologisch aktiven 2-Amino-1-phenylethanolen hinaus zu erweitern. Ein einfaches Enin ergab das Propargylaminoalkohol-Derivat **16** in guter Ausbeute. Der Allylaminoalkohol **17** konnte ebenfalls hergestellt werden (aus dem entsprechenden Dien). Cyclohexen und Dodecen reagierten nicht unter normalen Reaktionsbedingungen.



Schema 3. Substratbreite. NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeute der entsprechenden RNH₂-HX-Salze in D₂O. Werte in Klammern sind Ausbeuten der isolierten Produkte nach Boc-Derivatisierung. [a] Ausbeute an isoliertem reinem Aminoalkohol [b] Ausbeute an Produkt nach Boc-Derivatisierung. [c] Verhältnis der Produkte.

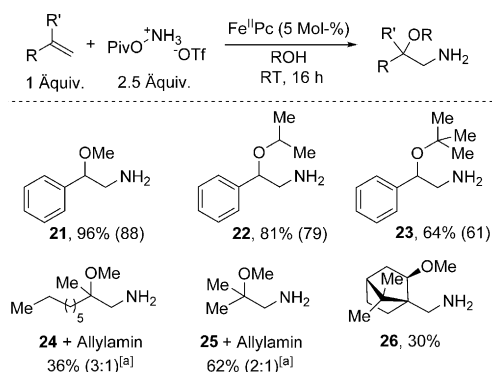
Der Aminoalkohol **2** kann als Rohprodukt direkt in eine Reihe von Derivaten umgewandelt werden (siehe Schema S1 für Details). Es wurde insbesondere eine einfache Zwei-Stufen-Synthese zur direkten reduktiven Aminierung ohne Aufreinigung des Intermediates entwickelt, die zu dem Anti-Malaria-Produkt **20** führt (Schema 4; 67 % Ausbeute über



Schema 4. Geeignete Sequenz aus Aminohydroxylierung und reduktiver Aminierung.

zwei Stufen).^[13] Diese praktische Methode umgeht die zusätzliche Verwendung von Schutzgruppen, die normalerweise notwendig sind, wenn herkömmliche Aminohydroxylierungsvorschriften angewendet werden, und bietet einen Zugang zu diversen biologisch aktiven sekundären Aminen.

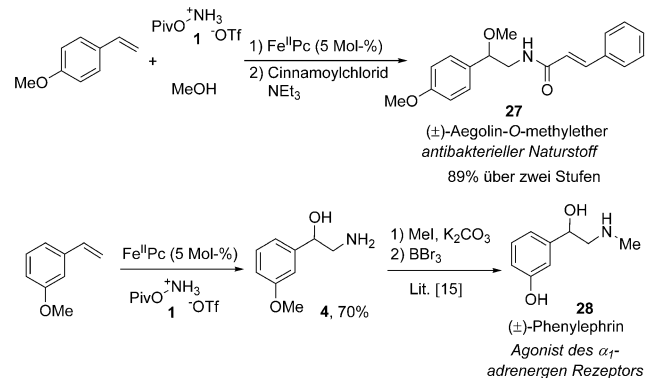
Wir untersuchten anschließend die Verwendung von zusätzlichen Sauerstoffnukleophilen, um mit anderen Metho-



Schema 5. Verwendung von verschiedenen Alkoholnukleophilen. NMR-spektroskopisch bestimmte Ausbeuten der entsprechenden $\text{RNH}_2\text{-HX}$ -Salze in D_2O . Werte in Klammern sind Ausbeuten der isolierten Produkte nach Boc-Derivatisierung. **25** wurde erhalten aus (2-Methylpropyl)trimethylsilan und **26** aus Camphen. [a] Verhältnis der Produkte.

den schwer zugängliche Aminoether herzustellen (Schema 5). Sowohl ein primärer Alkohol, MeOH, als auch ein sekundärer Alkohol, *i*PrOH, ergaben die Produkte **21** und **22** in hohen Ausbeuten (Schema 5, 96% bzw. 81%). Lediglich 10 Äquivalente *i*PrOH in CH_3CN erwiesen sich als ausreichend, um das Produkt in 61% Ausbeute zu erhalten. Bemerkenswerterweise lieferte sogar das relativ schwache Nukleophil *t*BuOH den *t*Bu-Ether **23** in guten Ausbeuten. In vorhergehenden Experimenten konnten wir ebenfalls zeigen, dass eine Reihe von einfachen, disubstituierten aliphatischen Alkenen in die aminierten Produkte (**24**, **25** und **26**) umgewandelt werden kann, wenn auch in moderaten Ausbeuten (30–62%). Das Produkt **26** konnte über eine Kombination aus Aminohydroxylierung und Umlagerung aus Camphen erhalten werden. Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass dieser Reaktionsverlauf auch den Einsatz von strukturell anspruchsvolleren Alkoholnukleophilen ermöglicht und eine breite Auswahl an wertvollen Substraten toleriert.

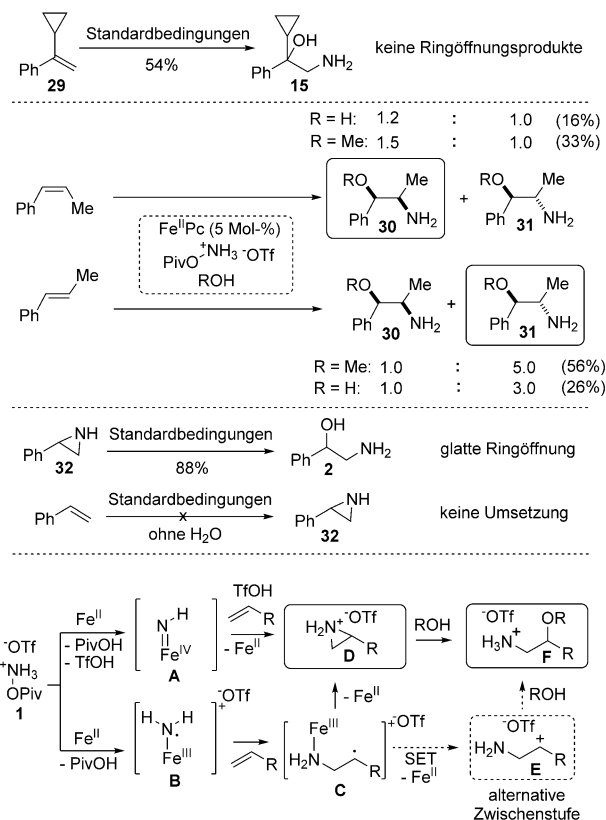
Im nächsten Schritt wendeten wir unsere Transformation bei der kurzen Synthese von Aegolin-*O*-methylether (**27**, Schema 6) an,^[14] ein antibakterieller Naturstoff, der aus *Aegle marmelos* isoliert wurde. Setzt man *p*-MeO-Styrol unter unseren normalen Aminomethoxylierungsbedingungen um, so wird, nach anschließender Acylierung des nichtaufgereinigten Produktes, der gewünschte Naturstoff in ausgezeichneten



Schema 6. Synthese von biologisch aktiven Verbindungen.

Ausbeuten erhalten (89%). Die formale Synthese von Phenylephrin (**28**) über den Aminoalkohol **4** ist ebenfalls gezeigt, um die Vielseitigkeit von ungeschützten Aminoalkoholen für die Herstellung von vermarkteten Arzneimitteln zu verdeutlichen.^[15]

Fasziniert von verschiedenen Aspekten unserer neuen Umwandlung, wie der Leistungsfähigkeit von einigen Nukleophilen, der niedrigeren Reaktivität von elektronenarmen Substraten und den sterischen Effekten, führten wir einige mechanistische Experimente durch (Schema 7). Zunächst



Schema 7. Mechanistische Studien.

konnten wir eine erhebliche Reduzierung der Ausbeute beobachten (18%), wenn der starke Radikalinhibitor TEMPO zugesetzt wurde. Außerdem kam es zu keiner asymmetrischen Induktion, wenn enantiomerenreine chirale Liganden bei der Transformation eingesetzt wurden.^[16] Während diese Experimente für eine Beteiligung von freien Radikalintermediaten sprechen, deutet ein Experiment mit einem Cyclopropylalken, das als Radikaluhr bekannt ist,^[17] an, dass jegliche Radikalintermediate basierend auf dem Substrat sehr kurzlebig sein müssen, da keine Ringöffnungsprodukte beobachtet wurden. Weitere Erkenntnisse über Reaktionsintermediate können durch den Vergleich der Diastereoselektivität der Reaktion beim Einsatz von zwei stereochemisch reinen Alkenisomeren erhalten werden.^[18] Bei Durchführung der Aminomethoxylierung und Hydroxylierung von *cis*- und *trans*- β -Me-Styrol, erhielten wir drastisch unterschiedliche Isomerenverhältnisse (**30** und **31**); in beiden

Fällen entstand das Hauptprodukt durch *anti*-Addition. Auch die teilweise Erhaltung der stereochemischen Information des Alkens spricht gegen die Bildung eines isolierten, langlebigen Radikals mit Kohlenstoffzentrum oder eines carbokationischen Intermediates. Interessanterweise zeigt die schrittweise Eisenporphyrin-katalysierte Aziridinierung von β -Methyl-Styrolen eine ähnliche Selektivität.^[19] Es kann auf Basis dieser Daten auch ein alternativer Mechanismus überlegt werden, der über die stereospezifische Ringöffnung eines protonierten Aziridin-Intermediates verläuft. Ein Aziridin-substrat konnte tatsächlich unter normalen Reaktionsbedingungen geöffnet werden.^[6a] Das vermeintliche Aziridin-Intermediat konnte nicht beobachtet werden bei der Aminierung des Styrols unter strikt wasserfreien Bedingungen, und das Substrat wurde unverändert zurückgewonnen. ROH ist demnach eine entscheidende Komponente beim anfänglichen C-N-Bindungsbildungsschritt und könnte eventuell als Protonenshuttle agieren. Insgesamt stimmen alle mechanistischen Experimente überein mit dem folgenden Mechanismus: Das protonierte Aziridin **D**, das durch den sehr schwach stereospezifischen Angriff eines Fe-Intermediates (**A** oder **B**) an das Alken gebildet wurde, wird durch das nukleophile ROH rasch unter Bildung von Produkt **F** geöffnet. Dennoch kann ein Reaktionspfad, der die schnelle Solvolyse eines alternativen Intermediates **E** beinhaltet, nicht ausgeschlossen werden. Das exakte Wesen der Fe-Spezies, die den C-N-Bindungsbildungsschritt vermittelt, bleibt unklar, es könnte aber ein Eisennitrenkomplex (**A**) oder ein Eisenaminylkomplex (**B**) beteiligt sein.^[20]

Zusammenfassend haben wir die erste direkte katalytische Synthese von ungeschützten Aminoalkoholen ausgehend von einfachen Alkenen beschrieben. Der Prozess läuft unter milden Bedingungen ab, verwendet einen kostengünstigen und kommerziell erhältlichen Eisenkatalysator und kann auf Aminoveretherungen erweitert werden. Die Produkte sind vielseitige Intermediate in der Synthese einer wichtigen Klasse von biologisch aktiven Verbindungen.

Danksagung

Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung für die großzügige Finanzierung. Außerdem danken wir Prof. B. List für die Bereitstellung von analytischer Ausstattung und unseren technischen Abteilungen für ihre Hilfe.

Stichwörter: Alkene · Aminoalkohole · Biologisch aktive Verbindungen · Eisen · Homogene Katalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2248–2251
Angew. Chem. **2016**, *128*, 2288–2292

- [1] a) P. Dauban, B. Darses, A. G. Jarvis, *Addition Reactions with Formation of Carbon-Nitrogen Bonds* in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: G. Molander, P. Knochel), Elsevier, Oxford, **2014**; b) A. Correa, C. Bolm in *Topics in Organometallic Chemistry*, Bd. 46 (Hrsg.: D. Ma, M. Taillefer), Springer, Berlin, **2013**, S. 55–85.

- [2] *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9. Aufl. (Hrsg.: J. G. Hardman, L. E. Limbird), McGraw-Hill, New York, **1996**.
- [3] Anzahl der vermarkteten Arzneimittel aus der ChEBML-Datenbank (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>); Anzahl der Naturstoffe aus der PubChem-Datenbank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); Anzahl der Naturstoffe aus der Reaxys-Datenbank.
- [4] a) G. Dequierez, J. Ciesielski, P. Retailleau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8929–8933; b) D.-F. Lu, C.-L. Zhu, Z.-X. Jia, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13186–13189; c) B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4548–4551; d) K. S. Williamson, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4570–4571; e) K. S. Williamson, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12370–12373; f) C. L. Zhong, B. Y. Tang, P. Yin, Y. Chen, L. He, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4271–4277; g) K. Murata, M. Tsukamoto, T. Sakamoto, S. Saito, Y. Kikugawa, *Synthesis* **2008**, 32–38; h) S. Minakata, Y. Morino, T. Ide, Y. Oderaotoshi, M. Komatsu, *Chem. Commun.* **2007**, 3279–3281; i) Y. Li, M. Hartmann, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5706–5709.
- [5] a) X. Sun, X. Li, S. Song, Y. Zhu, Y.-F. Liang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6059–6066; b) Q. Xue, J. Xie, P. Xu, K. Hu, Y. Cheng, C. Zhu, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1365–1368; c) Masruri, A. C. Willis, M. D. McLeod, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480–8491; d) T. J. Donohoe, C. K. A. Callens, A. Flores, S. Mesch, D. L. Poole, I. A. Roslan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10957–10960; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11149–11152; e) T. Taniguchi, A. Yajima, H. Ishibashi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2643–2647; f) K. Muñoz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2243–2252; g) V. Nesterenko, J. T. Byers, P. J. Hergenrother, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 281–284; h) M. A. Andersson, R. Epple, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 472–475; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 490–493.
- [6] a) J. L. Jat, M. P. Paudyal, H. Gao, Q.-L. Xu, M. Yousufuddin, D. Devarajan, D. H. Ess, L. Kürti, J. R. Falck, *Science* **2014**, *343*, 61–65; b) F. Minisci, R. Galli, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 1679–1684; c) ungeschützte Aziridin-Aldehyde: R. Hili, A. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4188–4191; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4256–4259.
- [7] Ausgewählte Aminohydroxylierungen mit umgekehrter Regioselektivität: a) D. J. Michaelis, C. J. Schaffer, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1866–1867; b) D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610–6615; c) M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. Dodd, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5792–5795; d) G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179–7181; e) C. Martínez, Y. Wu, A. B. Weinstein, S. S. Stahl, G. Liu, K. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6309–6315.
- [8] Ausgewählte intramolekulare Aminohydroxylierungen mithilfe von Metallen der ersten Übergangsperiode: a) M. Noack, R. Göttlich, *Chem. Commun.* **2002**, 536–537; b) P. H. Fuller, J. W. Kim, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17638–17639; c) G.-S. Liu, Y.-Q. Zhang, Y.-A. Yuan, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3343–3346.
- [9] a) I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193–205; b) A catalytic lifetime: R. H. Grubbs, *Chem. Sci.* **2007**, *4*, C69; Bilanz der Stufe: c) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40–49; Atomökonomie: d) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [10] J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**.
- [11] Synthese der Reagentien: a) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; Beispiele für die Anwendung von N-O-Reagentien in nichtradikalischen katalytischen Aminierungen: b) Y. Yang, S.-L. Shi, D. Niu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2015**, *349*, 62–66; c) G. Cecere, C. M. König, J. L. Allewa, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**,

- 135, 11521–11524; d) R. Sakae, K. Hirano, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6460–6463.
- [12] Die geringeren Ausbeuten können durch die konkurrierende Polymerisation erklärt werden, da keine anderen Nebenprodukte beobachtet wurden.
- [13] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, PubChem Bioassay Nummer AID504832.
- [14] S. Faizi, F. Farooqi, S. Zikr-Ur-Rehman, A. Naz, F. Noor, F. Ansari, A. Ahmad, S. A. Khan, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 998–1004.
- [15] a) R. I. Kureshy, A. Das, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, S. Saravan, H. C. Bajaj, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1529–1535; b) P. J. Desjardins, R. G. Berlin, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *64*, 555–556.
- [16] Siehe die Hintergrundinformationen für Details. Bedeutenderweise bietet unsere Methode eine asymmetrische Route zu den Produkten durch Enantiomerentrennung: a) O. Lohse, C. Spöndlin, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 247–249; b) K. Lundell, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2281–2286.
- [17] Ein aktuelles Beispiel für den Einsatz dieser Radikaluhr: E. Shirakawa, X. Zhang, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4671; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4767.
- [18] a) N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6533–6536.
- [19] *cis/trans*-Verhältnis der Aziridine, die in der Literatur erhalten wurden: 56:44 im Fall von *cis*- β -Me-Styrol und 18:82 im Fall von *trans*- β -Me-Styrol: a) R. Vyas, G.-Y. Gao, J. D. Haarden, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907–1910; siehe auch: b) L. Maestre, W. M. C. Sameera, M. M. Diaz-Requejo, F. Maseras, P. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1338–1348.
- [20] Eine aktuelle Übersicht zu Aminylkomplexen: a) A. I. O. Suarez, V. Lyaskovskyy, J. N. H. Reek, J. I. van der Vlugt, B. de Bruin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12510–12529; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12740–12760; weitere Beispiele für Fe-katalysierte Aminierungen: b) K. Foo, E. Sella, I. Thome, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5279–5282; c) E. T. Hennessy, T. A. Betley, *Science* **2013**, *340*, 591–595; d) A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature* **2015**, *517*, 600–604; e) H. Danielec, J. Klügge, B. Schlummer, T. Bach, *Synthesis* **2006**, 551–556; f) S. M. Paradine, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.

Eingegangen am 17. August 2015,
veränderte Fassung am 19. Oktober 2015
Online veröffentlicht am 14. Januar 2016