

Elektrochemie

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202214820

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202214820

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202214820

Elektrochemische Synthese von Pyrazolinen und Pyrazolen via [3+2] dipolarer Cycloaddition

Martin Linden⁺, Silja Hofmann⁺, Antonia Herman, Nicole Ehler, Robin M. Bär, und Siegfried R. Waldvogel*

Abstract: Pyrazoline und Pyrazole sind häufige und wichtige Bestandteile vieler Pharmaka und Agrochemikalien. Diese Arbeit zeigt den ersten elektrochemischen Ansatz zu deren direkter Synthese aus leicht zugänglichen Hydrazonen und Dipolarophilen bis in den Dekagrammbereich. Die Anwendung eines zweiphasigen Systems (wässrig/organisch) ermöglicht auch die Umsetzung hochempfindlicher Alkene, wobei kostengünstiges Natriumiodid gleichzeitig als Leitsalz und Mediator eingesetzt wird. Darüber hinaus wurden entscheidende Zwischenstufen isoliert, die einen Einblick in den Reaktionsmechanismus geben. Die Relevanz der vorgestellten Reaktion wird durch die Synthese des kommerziellen Herbizidsafeners Mefenpyr-Diethyl in guter Ausbeute unterstrichen.

Einleitung

Zu den derzeit größten Herausforderungen der präparativen Chemie gehört die Forderung nach ressourceneffizienten und umweltfreundlichen Verfahren.^[1] Darüber hinaus hat die Sicherheit chemischer Reaktionen und Prozesse eine große Bedeutung.^[2–4] Die Elektrochemie trägt dazu bei, diese Anforderungen zu erfüllen, da teure und oft gefährliche Redox-Reagenzien durch kostengünstigen und gut kontrollierbaren elektrischen Strom ersetzt werden können.^[2–4,5] Da der primäre Elektronentransfer an der Elektrode stattfindet, wird eine präzise Kontrolle über die Reaktion und somit ein inhärent sicherer Prozess ermöglicht.^[6,7] Des Weiteren werden große Mengen an Reagenzabfällen ver-

mieden, die normalerweise berücksichtigt werden müssen. Lösungsmittel und Leitsalze bleiben im Allgemeinen von den Reaktionsvorgängen unberührt und können recycelt werden.^[8] Kostengünstige, nachhaltige und umweltfreundliche kohlenstoffbasierte Elektrodenmaterialien wie Graphit, Glaskohlenstoff oder bor-dotierter Diamant (BDD)^[9] sind gut verfügbar, wobei letzterer besonders wartungsarm ist. Bei der Verwendung von Strom aus erneuerbaren Quellen ist die Reaktion daher praktisch abfall- und schadstofffrei.^[1,6]

Das Strukturmotiv der Pyrazole und Pyrazoline ist aufgrund der herausragenden biologischen Aktivität in pharmazeutischer Chemie und Agrochemie weit verbreitet. Die Anwendung erstreckt sich von antimikrobiellen Wirkstoffen zur Unterdrückung von Multiresistenzen^[10] über Krebstherapeutika^[11] bis hin zu Pestiziden und Insektiziden.^[12] So wird beispielsweise Mefenpyr-Diethyl (**1**, Schema 1, unten)^[13] als sogenannter Herbizidsafener im industriellen Maßstab hergestellt.^[14–16] Darüber hinaus ist Pyrazolin **2** ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Synthese verschiedener potenter Cannabinoid-CB₁-Rezeptorantagonisten, die bei der Behandlung von Fettleibigkeit und damit verbundener Risiken sowie von Krebs und entzündlichen Prozessen und deren Folgen eingesetzt werden.^[17,18]

Konventionell können Pyrazole und Pyrazoline durch Kondensation von 1,3-Diketonen oder α,β -ungesättigten Ketonen^[19] mit Hydrazinen synthetisiert werden. [3+2]-Dipolare Cycloadditionen von Nitrilimin und Alkenen oder Alkinen ermöglichen ebenfalls den Zugang zu diesen Verbindungen,^[20,21] wobei die Nitrilimine meist durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus Hydrazonoylchloriden gebildet werden (Schema 1, oben).^[22] Bei der Synthese von Hydrazonoylhalogeniden müssen jedoch gefährliche Chemikalien wie *N*-Chlorsuccinimid (NCS), *N*-Bromsuccinimid (NBS)^[21,23] oder phosphorhaltige Reagenzien^[24] zur Oxidation der entsprechenden Hydrazone eingesetzt werden. Erst vor kurzem wurde von Lam et al.^[25] eine nachhaltige elektrochemische Oxidation von Hydrazonen vorgestellt, die den Zugang zu Diazoverbindungen ermöglicht. Dagegen werden elektrochemische Umsetzung von Pyrazolinen und Pyrazolen seit den 1970er Jahren untersucht, darunter Dehalogenierungen^[26] sowie Halogenierungs- und Dimerisierungsreaktionen.^[27] Darüber hinaus wurde über eine elektrochemische intramolekulare Zyklisierungsreaktion zur Synthese von Pyrazolen berichtet, die jedoch auf recht komplexe Ausgangsmaterialien angewiesen ist.^[28]

Im Allgemeinen ist der hier vorgestellte Ansatz analog zur Synthese von Isoxazolen und Isoxazolinen aus Aldoxi-

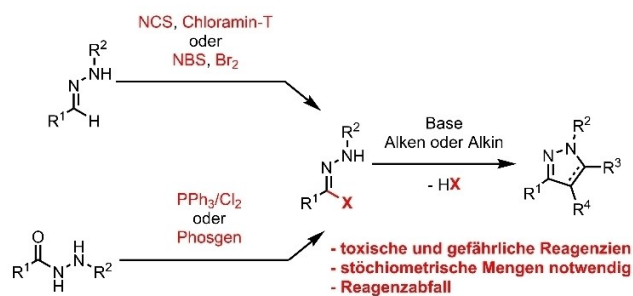
[*] M. Linden,⁺ S. Hofmann,⁺ A. Herman, N. Ehler, S. R. Waldvogel
Department Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55118 Mainz (Deutschland)
E-mail: waldvogel@uni-mainz.de

R. M. Bär
Research & Development, Crop Science, Bayer AG
Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim am Rhein (Deutschland)

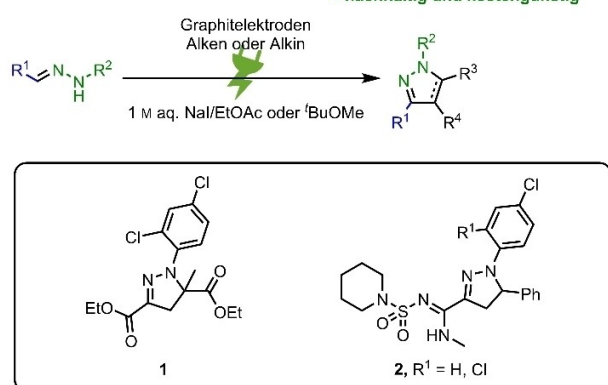
[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

Konventionelle Synthese



Diese Arbeit



Schema 1. Oben: Routen zur Synthese von Pyrazolinen und Pyrazolen ausgehend von Hydrazonen. Unten: Wichtige und repräsentative Strukturen für agrochemisch (Mefenpyr-Diethyl, **1**) und pharmazeutisch (**2**) aktive Pyrazoline.

men.^[29] Die Synthese von Nitrilen, Isoxazolen und Isoxazolen kann durch Elektrolyse über Nitriloxide als Schlüsselintermediate erreicht werden.^[30–34] Diese Reaktionen werden seit den späten 1980er Jahren untersucht, als Shono et al. die halogenvermittelte Synthese von Nitrilen aus Oximen veröffentlichten.^[30,31] Die Verwendung von Cl^-/Cl^+ als Mediator an Platinelektroden führt jedoch zu starker Korrosion des wertvollen Metalls.^[35] Dies wurde von Waldvogel et al. umgangen, die ein elektrochemisches Verfahren für die direkte Synthese von Nitrilen aus Oximen unter Verwendung preiswerter Graphitanoden entwickelten.^[32,36] Kürzlich wurde auch die anodische Oxidation des hochlipophilen Betulinaldioxims zu seinem Nitriloxid und die anschließende Bildung von Isoxazolkonjugaten gezeigt.^[33] Auf der Grundlage dieser Prozesse wurde eine neue elektroorganische Synthese von 1,3,5-substituierten Pyrazolinen und Pyrazolen aus leicht zugänglichen Hydrazonen entwickelt. In dieser Arbeit wird ein Protokoll beschrieben, das die Synthese von Pyrazolinen bis in den Dekagramm-Maßstab ermöglicht. Die Synthese ist robust bezüglich der Hochskalierung und kann ohne Ausbeuteverluste sogar mit hochempfindlichen Dipolarophilen wie Styrol durchgeführt werden. Dies wird durch die Anwendung eines zweiphasigen Systems erreicht, das solche empfindlichen Dipolarophile vor Nebenreaktionen, z.B. Polymerisationen, während der Elektrolyse schützt. Darüber hinaus ermöglicht es eine einfache und

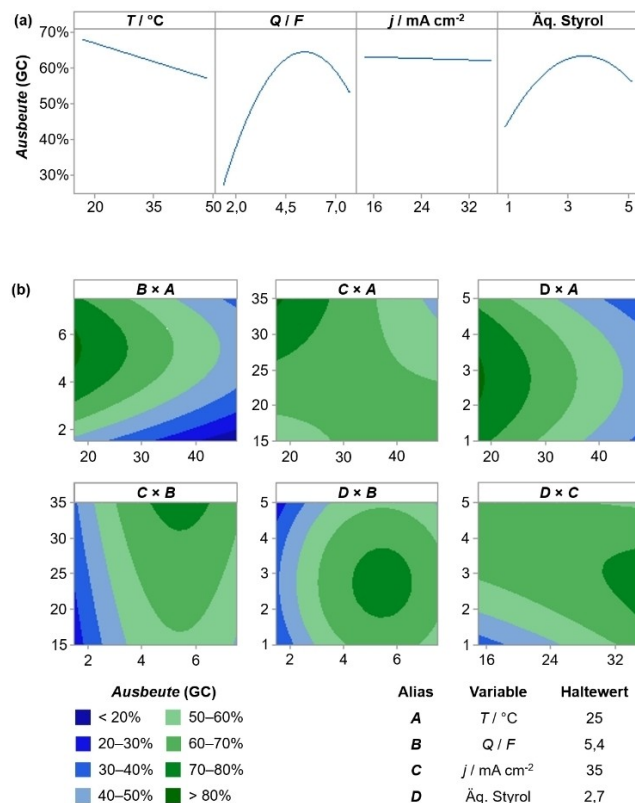
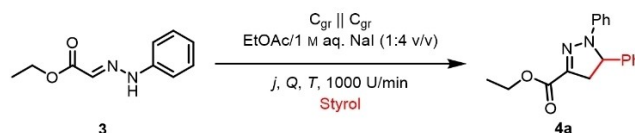


Abbildung 1. Optimierung der Synthese von Ethyl-1H-4,5-dihydro-1,5-diphenylpyrazol-3-carboxylat (**4a**) mittels DoE nach Rückwärtseliminierung ($\alpha=0.05$). 0.52 mmol-Maßstab. a) Haupteffektdiagramm. b) Konturdiagramme. Ausbeute (GC) bestimmt mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard nach externer Kalibrierung.

kostengünstige Aufarbeitung, die zur Durchführbarkeit der elektroorganischen Synthese in einem technisch relevanten Maßstab beiträgt.^[37]

Ergebnisse und Diskussion

Für erste Untersuchungen wurden Glyoxalsäureethylesterphenylhydrazon (**3**) als Testsubstrat und Styrol als Dipolarophil gewählt. Dabei ermöglichte die statistisch orientierte Optimierungsmethode *Design of Experiments* (DoE) einen zeit- und ressourceneffizienten Optimierungsprozess. Hierbei können zudem schwankende Ausbeuten zu einer Parametereinstellung leicht durch Gewichtung des entsprechenden Datenpunktes berücksichtigt werden.^[38] Um eine Reaktionsoptimierung mittels DoE zu ermöglichen, mussten einige Parameter im Vorhinein festgelegt werden. Daher wurde der Einfluss des Elektrodenmaterials, der Halogenidquelle, des organischen Lösungsmittels und des Phasenverhältnisses in 5 mL-Teflonzellen untersucht. Die Quantifizie-

rung erfolgte mittels Gaschromatographie (GC) nach externer Kalibrierung mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard. Von den untersuchten kohlenstoffbasierten Elektrodenmaterialien, BDD, Glaskohlenstoff und Graphit (C_{gr}), lieferte das letztgenannte und kostengünstigste Material die besten Ergebnisse. Als Leitsalze wurden handelsübliches Natriumchlorid, -bromid und -iodid getestet. Es wurden Phasenverhältnisse von organischer zu wässriger Phase von 1:4 bis 4:1 (v/v) betrachtet. Neben Ethylacetat wurden Dichlormethan und *tert*-Butylmethylether als organische Lösungsmittel untersucht. Umweltfreundliches Ethylacetat und eine 1 M wässrige Natriumiodidlösung in einem Phasenverhältnis von 1:4 (v/v) stellten sich als überlegenes Lösungsmittelsystem heraus.

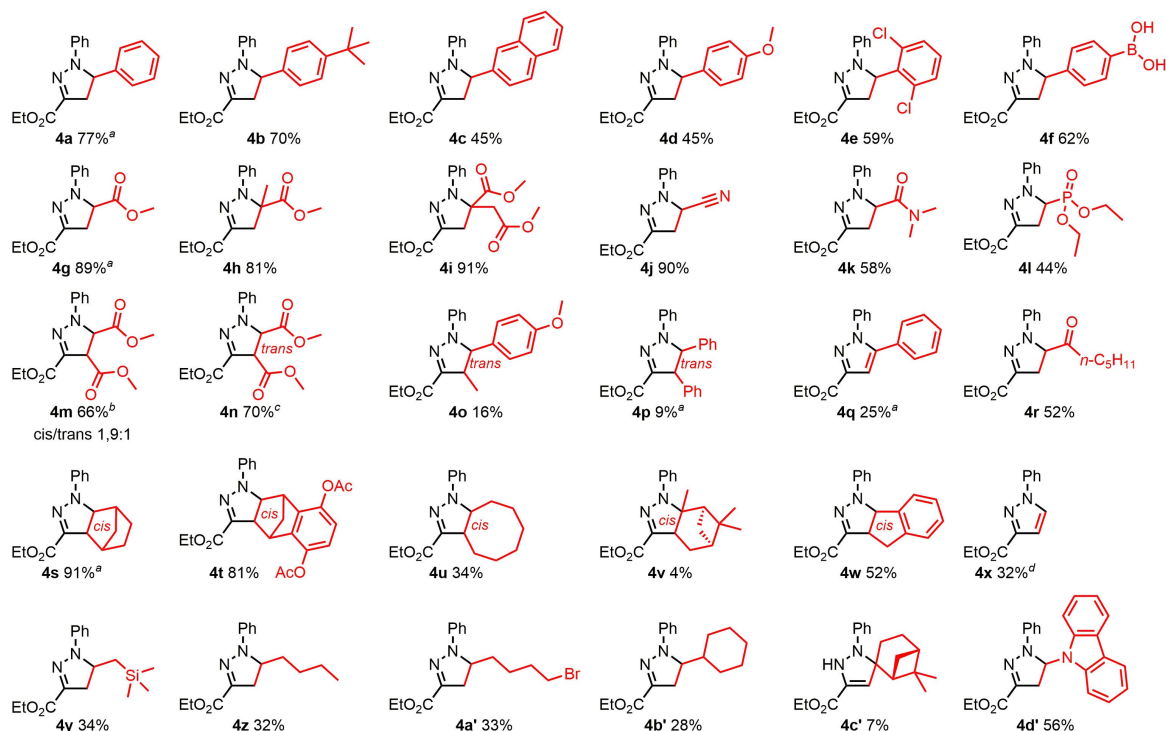
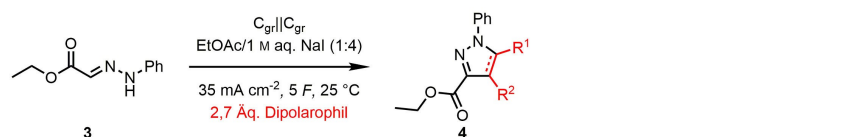
Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine weitere Reaktionsoptimierung in Bezug auf die Stromdichte (j), die applizierte Ladungsmenge (Q), die Temperatur (T), die Hydrazonkonzentration und die Styroläquivalente mittels DoE durchgeführt. Es wurde ein 2^{5-1} -teilkfaktorieller Versuchsplan gewählt (Auflösung V mit Zentralpunkt und drehbaren Sternpunkten, jeder Datenpunkt wurde zweimal erfasst, Analyse durch Rückwärtselimination, $\alpha=0,05$). Hieraus wurde die applizierte Ladungsmenge als der einflussreichste Parameter der Reaktion identifiziert. Darüber hinaus zeigten die Styroläquivalente und die Temperatur einen erheblichen Einfluss auf die erzielte Ausbeute (Abbildung 1). Die Durchführung der Elektrolyse bei 25 °C ermöglichte eine höhere optimale Stromdichte von 35 mA cm^{-2} und folglich kürzere Reaktionszeiten, da die Ableitung der Reaktionswärme die Zersetzung des Hydrazons sowie des gebildeten Nitrilimin-Zwischenprodukts verhindert. Ein Überschuss an Styrol ist erforderlich, um eine ausreichend schnelle Umsetzung des *in situ* gebildeten Nitrilimins in das entsprechende Pyrazolin sicherzustellen. Vom Styrol abgeleitete Nebenprodukte wurden jedoch nicht beobachtet, sodass überschüssiges, nicht umgesetztes Styrol aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen werden kann (siehe unten).

Eine anschließende Zielgrößenoptimierung führte zu folgenden Bedingungen: Graphitelektroden, EtOAc und 1 M wässrige NaI-Lösung als Lösungsmittel (1:4 (v/v)), 25 °C, eine Stromdichte von 35 mA cm^{-2} , eine Ladungsmenge von 5,4 F und 2,7 Äquiv. Styrol, woraus eine Ausbeute (GC) von 63 % Pyrazolin **4a** resultierte. Anschließend wurde die maximale Hydrazonkonzentration in einem linearen Screening untersucht. Wie erwartet, hat die Hydrazonkonzentration in der organischen Phase keinen signifikanten Einfluss auf die Pyrazolinbildung, da die eigentliche Elektrooxidation in der wässrigen Phase stattfindet. Entsprechend wurde sie von dem berechneten Modell nicht erfasst. Tatsächlich verlief die Reaktion reibungslos und ohne Veränderung der Ausbeute von niedrigen Konzentrationen von 260 mM (50 mg mL^{-1}) bis hin zu Konzentrationen von 1040 mM (200 mg mL^{-1}) in der organischen Phase. Löslichkeitsprobleme bei noch höheren Konzentrationen führten zu einem Rückgang der Ausbeute. Veränderte Natriumiodidkonzentrationen und die Zugabe verschiedener Tetraalkylammoniumiodide wurden ebenfalls untersucht, wobei die Verringerung der Natriumiodidkonzentration auf 0,75 mM und

darunter bei unveränderten Bedingungen zu geringeren Ausbeuten führte. Die Verwendung von Tetraalkylammoniumiodiden in Kombination mit NaI (Gesamtkonzentration an Iodid von 1 M) erwies sich als nachteilig. Kurzkettige Tetraalkylammoniumsalze wie Tetramethyl- oder Tetraethylammoniumiodid hatten erwartungsgemäß keinen Einfluss auf die Reaktion. Beim Übergang zu längeren Alkylresten (Propyl, Butyl) nahm die Ausbeute des gewünschten Pyrazolins mit zunehmender Kettenlänge ab. Gleichzeitig zeigte die GC-Analyse eine verstärkte Bildung von Nebenprodukten. Dies lässt den Schluss zu, dass die auftretende Anreicherung des elektrochemisch generierten Oxidationsmittels in der organischen Phase eher Nebenreaktionen fördert als die Pyrazolinbildung zu beschleunigen. Hohe Rührgeschwindigkeiten von 1000 U min^{-1} erwiesen sich als entscheidend, um eine ausreichende Umsetzung der Hydrazone und hohe Ausbeuten des entsprechenden Pyrazolins zu erreichen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Reaktion in hohem Maße durch die Bildung einer feindispersen Emulsion organischer Tröpfchen in der wässrigen Phase begünstigt wird und die eigentliche Hydrazonoxidation an der Grenzfläche und nicht innerhalb der organischen Phase stattfindet.

Überraschenderweise konnten von Benzaldehyd abgeleitete Hydrazone mit dem oben beschriebenen System nicht erfolgreich umgesetzt werden. Dies konnte durch den Wechsel des organischen Lösungsmittels von Ethylacetat zu *tert*-Butylmethylether leicht umgangen werden. Eine weitere Optimierung des angepassten Systems mittels DoE wurde mit Benzaldehydphenylhydrazon (**5a**) als zweitem Testsubstrat im 0,51 mmol-Maßstab durchgeführt. Die optimalen Bedingungen wurden als 2,58 F, $32,1 \text{ mA cm}^{-2}$, 32 °C und 3,9 Äquivalenten Styrol ermittelt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus den Versuchen mit Glyoxalsäureethylesterphenylhydrazon (**3**) ergab ein lineares Konzentrationsscreening für Hydrazon **5a** jedoch ein klares Ausbeutemaximum bei 637 mM (125 mg mL^{-1}) Hydrazon in der organischen Phase. Die ansteigende Ausbeute zwischen 75 mg mL^{-1} und 125 mg mL^{-1} kann auf eine verlängerte Zeitspanne zwischen der Bildung des Nitrilimins und der [3+2]-Cycloaddition aufgrund der niedrigen Konzentrationen der Reaktionspartner zurückgeführt werden, da hierdurch das Zersetzungsrisiko des Nitrilimins deutlich erhöht wird. Andererseits wurde bei höheren Konzentrationen des Hydrazons eine deutlichere Zersetzung desselben aufgrund der verlängerten Elektrolysedauer beobachtet. Die Zersetzung von Benzaldehydhydrazonen durch Autooxidation ist in der Literatur allgemein bekannt.^[39]

Durch Kombination verschiedener Dipolarophile und Hydrazone konnte ein breites Spektrum an Pyrazolinen synthetisiert werden (Schema 2–4). Dabei wurden diverse funktionelle Gruppen und Substitutionsmuster toleriert. Unter den Dipolarophilen (Schema 2) wurden Acrylate am erfolgreichsten umgesetzt (**4g** 89 %, **4h** 81 %, **4i** 91 %, **4j** 90 %), was sich durch die erhöhte Reaktivität von elektronenarmen Alkenen erklären lässt.^[40,41] Vergleichbare Ergebnisse wurden für 1,2-disubstituierte Alkene erzielt. Es ist jedoch klar ersichtlich, dass diese Olefine (**4m–p**) eine geringere Reaktivität aufweisen als ihre monosubstituierten



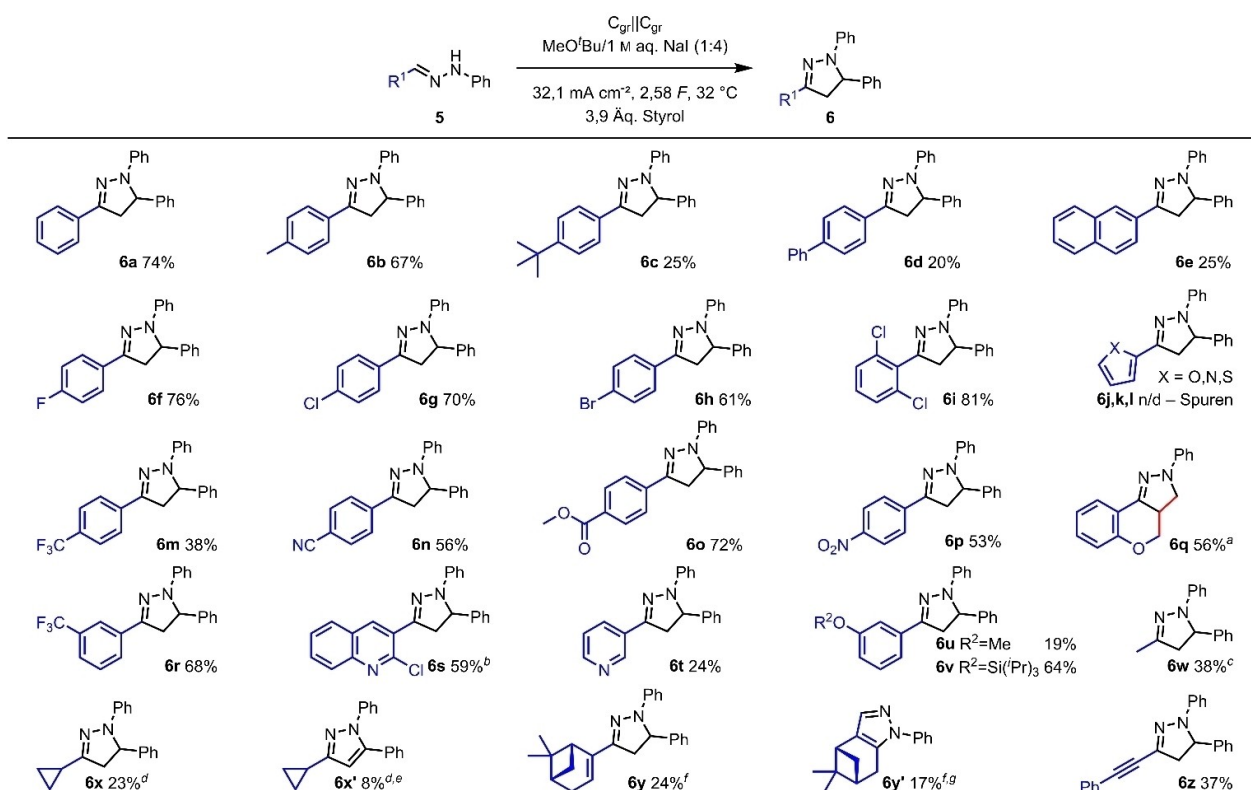
Schema 2. Produktspektrum verschiedener Dipolarophile. 3 mmol-Maßstab. ^a 3,9 mmol-Maßstab, 5,4 F; ^b Maleinsäuredimethylester als Dipolarophil; ^c Fumarsäuredimethylester als Dipolarophil; ^d Vinylacetat als Dipolarophil.

Analoga (**4a**, **d**, **g**). Gespannte Ringsysteme wie Norbornene können diesen Effekt durch Verringerung ihrer Ringspannung im Zuge der Cycloaddition kompensieren (**4s** 91 %, **4t** 81 %), was mit früheren Berichten übereinstimmt.^[41] Weniger gespannte Alkene führen umgekehrt zu einer geringeren Ausbeute (**4u** 34 %, **4w** 52 %). Boronsäuren (**4f** 62 %) und Phosphonate (**4l** 44 %) werden ebenso toleriert wie heterocyclische Alkene (**4d'** 56 %), was die breite Anwendbarkeit der Methode zeigt. Darüber hinaus konnte für Pyrazol **4x** (32 %) gezeigt werden, dass abgangsgruppentragende Alkene wie Vinylacetat als Acetylsurrogate im Labormaßstab verwendet werden können.

Hydrazone verschiedener Aldehyde wurden in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten von bis zu 81 % umgesetzt (Schema 3). Unter den untersuchten Substraten lieferte 2,6-Dichlorbenzaldehydphenylhydrazon (**5i**) eine beeindruckende Ausbeute von 81 %. Die *p*-halogenphenylsubstituierten Pyrazoline **6f–h** zeigten einen klaren Trend abnehmender Ausbeuten für die höheren Homologe (F 76 %, Cl 70 %, Br 61 %). Hydrazone von elektronenarmen Aldehyden wurden reibungslos umgesetzt, wobei die Pyrazoline **6m–p** mit zunehmender elektronenziehender Wirkung der Substituenten steigende Ausbeuten aufweisen. Ein analoger Trend zeigt sich bei Pyrazolinen aus *meta*-substituierten Hydrazonen **6r–v**. Hier konnten sogar elektronenreiche Hydrazone

erfolgreich umgesetzt werden (**6u** 19 %, **6v** 64 %). Dies sowie die guten Ergebnisse bei der Umwandlung von Hydrazon **3** deuten eindeutig auf eine günstige Wirkung der elektronenziehenden Reste am C-Terminus der Hydrazone hin. Trotz der elektrochemischen Empfindlichkeit der Nitrogruppe^[42] und des Pyridinmotivs wurden die Pyrazoline **6p** und **6t** in leicht verringerten Ausbeuten von 53 % beziehungsweise 24 % erhalten. Ein Chinolin als geschütztes Pyridinanalogon wurde leicht umgesetzt (**6s** 59 %).

Ähnliches wurde für den Einfluss der Hydrazinkomponente auf die Pyrazolinbildung beobachtet (Schema 4). Im Allgemeinen stellten sich Halogensubstituenten an der Hydrazineinheit für die Pyrazolinbildung als sehr vorteilhaft sind. Die *para*-Halogenphenylpyrazoline **8a–c** wurden in ausgezeichneten Ausbeuten von 93 % (Br), 88 % (Cl) und 86 % (F) erhalten. Die überraschend niedrige Ausbeute des perfluorphenylsubstituierten Pyrazolins **8e** (25 %) lässt sich durch die übermäßige Fluorierung und einen damit verbundene fluorophoben Effekt erklären. Das eher elektronenarme *p*-cyanosubstituierte Derivat **8j** ergab eine ausgezeichnete Ausbeute von 90 %, wohingegen Methoxy- oder Trifluormethoxysubstitution zu guten bis mäßigen Ausbeuten führte (**8g** 53 %, **8h** 33 %). Die geringe Ausbeute des nitrosubstituierten Derivats **8m** (26 %) lässt sich wiederum durch die Instabilität von Nitrogruppen unter elektrochemi-

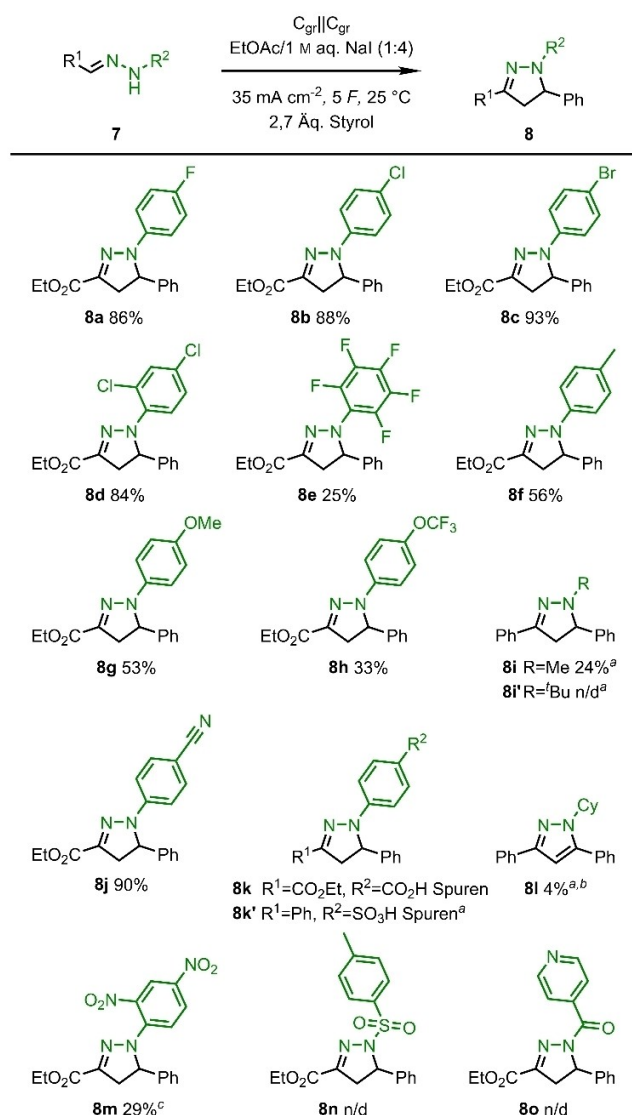


Schema 3. Produktspektrum verschiedener Phenylhydrazone. 3,2 mmol-Maßstab. ^a ohne Styrol; ^b Lösungsmittel: Dichlormethan; ^c 3 mmol-Maßstab, 5 F, 2,7 Äquiv. Styrol, Lösungsmittel: EtOAc, 25 °C; ^d 3 mmol-Maßstab, 2 F, 2,7 Äquiv. Styrol, Lösungsmittel: EtOAc, 25 °C; ^e durch Überoxidation von **6x**; ^f 25 °C; ^g Nebenreaktion von **6y**.

schen Bedingungen erklären. Der Verlust der Stabilisierung durch einen aromatischen Substituenten führte zu einem Rückgang der Ausbeute an Pyrazolin (**8i**, **8i'**, **8l**). Eine sterische Stabilisierung durch eine voluminösere aliphatische Gruppe (Methyl < Cyclohexyl < *tert*-Butyl) wurde nicht beobachtet. Hieraus folgt, dass *N*-alkylsubstituierte Hydrazone anfällig für Nebenreaktionen oder Zersetzung im Übergangszustand sind, was offenbar nicht durch die erhöhte sterische Stabilisierung des *N*-Alkylnitrilimins kompensiert werden kann. Auch die Versuche, das Intermediat durch den Einsatz einer Acylgruppe oder heteroanaloger Reste zu stabilisieren, waren nicht erfolgreich. Im Fall von Pyrazolin **8n** lässt sich dies dadurch erklären, dass der Abgangsgruppencharakter des Tosylats die Bildung des Nitrilimins verhindert und es folglich zu keiner Pyrazolinbildung kommt. Dies führt zu einer Zersetzung des Substrats, analog zu Bamford-Stevens-artigen Reaktionen.^[43] In ähnlicher Weise ist das acylsubstituierte Pyrazolin **8o** mit dieser Methode nicht zugänglich. Das Hydrazon kann oxidativ zu einem Azomethiniminzwischenprodukt cyclisiert werden, das im Anschluss weitere Reaktionen unterläuft.^[44]

Die beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Substituentenstabilisierung der Nitrilimine stimmen mit der Literatur überein. DFT-Berechnungen von Ananikov et al. deuten darauf hin, dass Substituenten auch in *para*-Position des C-Terminus eine deutliche Veränderung der Konformation und der elektronischen Struktur des Nitrilimins und damit seiner Reaktivität bewirken können.^[45] Deren Ergebnisse

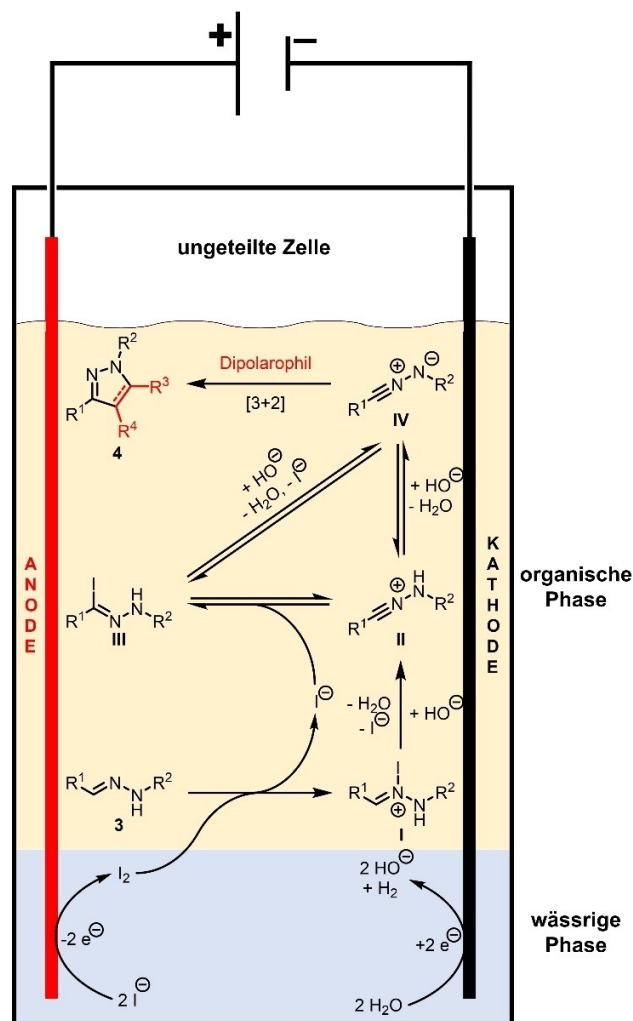
bieten zudem eine Erklärung für unsere Beobachtungen, da für die meisten Hydrazone, die von einem elektronenreichen Aldehyd stammen, nur Spuren von Produkten beobachtet werden konnten. Eine Ausnahme ist die Bildung von **6q** durch intramolekulare [3+2]-Cycloaddition in 56 % Ausbeute. Dies deutet darauf hin, dass die Präorganisation in diesem System die Zersetzung des intermediär gebildeten Nitrilimins durch eine schnellere Cycloaddition verhindert. Wie bei der Untersuchung verschiedener Dipolarophile beobachtet wurde (Schema 2), ergab die Reaktion mit Fumarsäuredimethylester als Dipolarophil ausschließlich das 4,5-*trans*-substituierte Pyrazolin **4n**. Im Gegensatz dazu führte die Reaktion mit Maleinsäuredimethylester zu einem Gemisch des abgeleiteten *cis*- und *trans*-substituierten Produkts **4m** (1,9:1 *cis/trans*-Verhältnis, bestimmt durch ¹H NMR). Dies warf Fragen über den Reaktionsmechanismus auf. Zunächst wurde die Elektrolyse von Maleinsäuredimethylester allein und in Gegenwart von Brenztraubensäureethylesterphenylhydrazon als oxidationsinhibiertes Analogon von Hydrazon **3** untersucht. Keine dieser Bedingungen führte jedoch zur Bildung des entsprechenden Fumarats. Unter der Annahme, dass ein Nitrilimin in situ gebildet wird, sollte der Mechanismus dem Prinzip einer klassischen 1,3-dipolaren Cycloaddition folgen und entsprechend stereokonservativ verlaufen, wie es für 1,2-*trans*-disubstituierte Alkene beobachtet wurde. Die Verwendung von cyclischen Alkenen führte selektiv zu *cis*-Pyrazolinen, was die Theorie der Bildung von Pyrazolinen durch klassi-



Schema 4. Produktspektrum verschiedener Hydrazin-Komponenten. 3 mmol-Maßstab. ^a 3,2 mmol-Maßstab, 2,58 F, 32 mA cm⁻², 32 °C, 3,9 Äquiv. Styrol, Lösungsmittel: *tert.*-Butylmethylether; ^b durch Überoxidation des entsprechenden Pyrazolins; ^c Lösungsmittel: Dichlormethan.

sche 1,3-dipolare Cycloaddition weiter unterstützt. Damit übereinstimmend wurde aus dem Reaktionsgemisch ein Hydrazonoyliodid **III** (Schema 5; z.B. **3a**: R¹=CO₂Et, R²=Ph) isoliert. Aus diesem ist, vergleichbar mit der konventionellen basenvermittelten Nitriliminbildung aus Hydrazonoylchloriden, die Bildung von Nitrilimin **IV** durch Abspaltung von Iodwasserstoff möglich. Bei Durchführung der Reaktion in einer geteilten Zelle konnte keine Umsetzung erreicht werden. Dies unterstreicht die Bedeutung einer geringen Menge an Base bei der Bildung des Nitrilimins aus dem Hydrazonoyliodid sowie des Hydrazonoyliodids an sich.

Im Allgemeinen wird die Rolle der Nitrilimine in 1,3-dipolaren Cycloadditionen und der zugehörige Reaktionsmechanismus auch heutzutage noch diskutiert. Insbesondere



Schema 5. Mechanistischer Vorschlag zur Pyrazolinbildung.

die theoretischen Aspekte sind noch nicht vollständig geklärt, da Berichte über Verletzung der Regioselektivität für die Bildung radikalischer Zwischenprodukte zu sprechen scheinen.^[46] Die erfolgreiche Synthese des cyclopropylsubstituierten Pyrazolins **6x** spricht jedoch eher für einen nicht-radikalischen Mechanismus, da es nicht über radikalische Wege zugänglich sein dürfte. Darüber hinaus deuten rechnerische Ansätze auf eine konzertierte Cycloaddition hin, die eine asynchrone Bindungsbildung in Abhängigkeit von elektronischen und sterischen Effekten der Substituenten ermöglicht.^[47] Ein mit Substrat **3** vergleichbares Hydrazon zeigte für die im Übergangszustand neu gebildeten Bindungen einen kürzeren C-C-Bindungsabstand als den C-N-Bindungsabstand. Dies wird dahingehend interpretiert, dass die C-C-Bindung zuerst gebildet wird.^[48] Im Falle von Maleat als Dipolarophil kann die beschriebene asynchrone Bindungsbildung die beobachtete partielle Isomerisierung erklären, da so die Bildung des energetisch günstigeren *trans*-Isomers ermöglicht wird. Daher wird für den Mechanismus eine Oxidation des Hydrazons zum Nitrilimin, gefolgt von einer [3+2]-dipolaren Cycloaddition (Schema 5)

vorgeschlagen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Studien über die konventionelle Synthese von Pyrazolen aus Hydrazonen durch Oxidation mit NCS von Kobayashi und Togo.^[49]

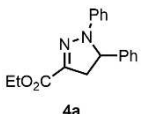
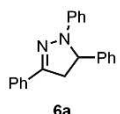



Da die Ausbeute des Pyrazolins **4a** beim Übergang vom 0,78 mmol- in den 3,9 mmol-Maßstab um 14 % auf eine isolierte Ausbeute von 77 % anstieg, wurde das System auf seine Robustheit gegenüber einer weiteren Hochskalierung getestet. Beeindruckenderweise war es möglich, die Synthese von Pyrazolin **4a** in einer bipolaren Zelle um den Faktor zwölf in den 47 mmol-Maßstab (9 g Hydrazon **3**, 10,6 g Pyrazolin **4a**, 77 %), ohne Beeinträchtigung der Ausbeute, hochzuskalieren (Tabelle 1). Analog wurden Experimente zur Hochskalierung der Synthese von Pyrazolin **6a** durchgeführt. Der Wechsel vom 0,64 mmol- in den 3,2 mmol-Maßstab steigerte die Ausbeute um 26 % auf eine isolierte Ausbeute von 74 %. Eine weitere Hochskalierung auf 38 mmol (7,5 g Hydrazon) ergab immer noch 69 % (7,89 g) des Pyrazolins **6a**. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine Umstellung des Aufarbeitungsverfahrens von der Umkehrphasensäulenchromatographie auf die technisch relevante Umkristallisation möglich ist.

Die verbesserten Ausbeuten und die Robustheit in der Hochskalierung sind auf die Verwendung leistungsfähigerer kreuzförmiger Rührstäbe zurückzuführen. Im Gegensatz zu den im kleinen Maßstab verwendeten Rührstäben ermöglichten diese eine wesentlich bessere Durchmischung und damit die Bildung einer fein dispergierten Emulsion. Darüber hinaus zeigen die oben genannten Ergebnisse, dass die beschriebene Reaktion außerordentlich robust ist und sich leicht für weitere Hochskalierungen eignet. Parallel dazu wurde das Recycling des Dipolarophils und des Leitsalzes für die Bildung von Pyrazolin **6a** untersucht. Im 38 mmol-

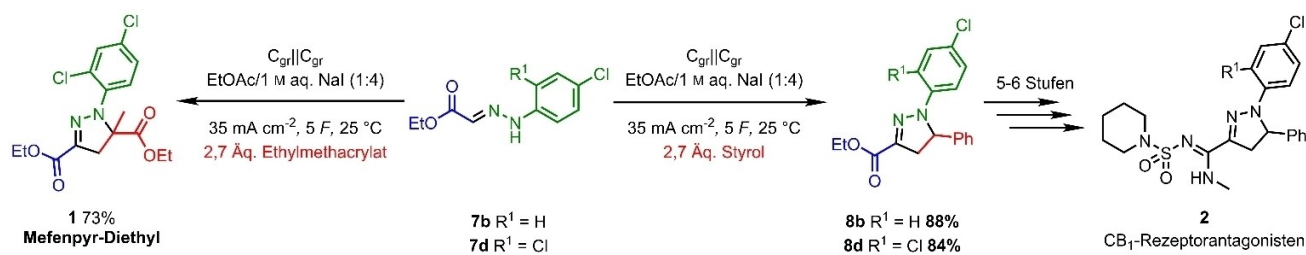
Maßstab war es möglich, 2 Äquivalente Styrol durch Destillation des Rohprodukts zurückzugewinnen, was einen effektiven Verbrauch von nur 1,9 Äquivalenten Styrol während der Reaktion bedeutet. Gefriertrocknung der wässrigen Phase ergab eine quantitative Menge anorganischen Feststoffs, der für die Synthese von Pyrazolin **4a** im 3 mmol-Maßstab mit einer sehr guten Ausbeute von 80 % wiederverwendet werden konnte. Dies ist vergleichbar mit der mit frischem Natriumiodid erzielten Ausbeute (77 %). Außerdem zeigt dies die hervorragende Effizienz der einfachen Aufarbeitung, da die direkte Wiederverwendung des zurückgewonnenen Natriumiodids weitere Umsetzungen auch mit einem anderen Substrat nicht beeinträchtigt.

Darüber hinaus wurde die technische Relevanz der vorgestellten Reaktion durch die Synthese von pharmazeutisch und agrochemisch relevanten Verbindungen gezeigt. Pyrazolin **8d**, ein Schlüsselintermediat für die Synthese einer Klasse von pharmazeutisch aktiven Pyrazolinen (siehe oben),^[17] wurde erfolgreich in einer sehr guten Ausbeute von 84 % synthetisiert. Ebenso wurde das Pyrazolin **8b**, ein wichtiges Zwischenprodukt für eine vergleichbare Klasse von Wirkstoffen, in einer sehr guten Ausbeute von 88 % erhalten (Schema 6). Um schließlich das Anwendungspotenzial dieser Reaktion zu demonstrieren, wurde die Agrochemikalie Mefenpyr-Diethyl (**1**, Bayer CropScience), ein Pyrazolin von industrieller Bedeutung,^[14–16] in einer sehr guten Ausbeute von 73 % synthetisiert (Schema 6). Im Gegensatz zu den derzeitigen konventionellen Syntheseansätzen kann der Einsatz gefährlicher Chemikalien weitgehend vermieden werden. Lösungsmittel und andere Additive können durch bekannte Verfahren wie die Destillation leicht recycelt werden. Infolgedessen wurde der Gesamtprozess in Bezug

Tabelle 1: Hochskalierung der Synthesen der Pyrazoline **4a** und **6a** vom Screening- bis zum Dekagramm-Maßstab.

Art der Becherglaszelle	 4a	 6a
	63 % ^[a] 0,49 mmol	48 % ^[a] 0,31 mmol
	77 % ^[b] 3,02 mmol 0,890 g	74 % ^[b] 2,36 mmol 0,704 g
	77 % ^[b] 36,0 mmol 10,6 g	69 % ^[b] 26,4 mmol 7,89 g

[a] GC-Ausbeute bestimmt mithilfe von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard nach externer Kalibrierung. [b] isolierte Ausbeute.



Schema 6. Synthese von Mefenpyr-Diethyl (**1**, links) und CB₁-Rezeptorantagonisten (**2**, rechts). 3 mmol-Maßstab.

auf Zeit-, Reagenz- und Kosteneffizienz verbessert, was zu einer größeren Umweltverträglichkeit führt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird eine einfache Strategie für die Synthese von agrochemisch relevanten und pharmazeutisch interessanten 1,3,5-trisubstituierten 1*H*-4,5-Dihydropyrazolen aus leicht verfügbaren Plattformchemikalien vorgestellt.

Es wird die Synthese von mehr als 60 Derivaten in moderaten bis exzellenten Ausbeuten demonstriert. Die Reaktion zeichnet sich durch eine hervorragende Regioselektivität aus und erlaubt den Einsatz selbst empfindlicher Alkene unter elektrochemischen Bedingungen. Sorgfältig ausgewählte Substrate sowie die Isolierung von Zwischenprodukten ermöglichten die Beschreibung eines plausiblen Reaktionsmechanismus.

Die erfolgreiche Synthese einer kommerziell relevanten Agrochemikalie als potenzielle Anwendung zeigte die Relevanz des vorgestellten Prozesses. Die Implementierung eines zweiphasigen Systems minimierte die Aufarbeitung auf gängige, breit anwendbare Aufreinigungsstrategien, wie z.B. die Kristallisation. Darüber hinaus wurde das Recycling des überschüssigen Dipolarophils und des Mediators mit großem Erfolg demonstriert. Das Natriumiodid konnte quantitativ zurückgewonnen und wiederverwendet werden. Die Reaktion erwies sich als außerordentlich robust gegenüber der Hochskalierung. Insgesamt ermöglichen der einfache Versuchsaufbau, die Verwendung von Graphit als nachhaltigem Elektrodenmaterial, der Einsatz umweltfreundlicher Lösungsmittel sowie leicht verfügbarer und kostengünstiger Elektrolyte moderne, ein ökologisch und ökonomisch unbezweifelbares Syntheseverfahren für die Pyrazolinsynthese.

Danksagung

Die Autoren danken für die Unterstützung durch die Forschungsinitiative Rheinland-Pfalz im Rahmen von SusInnoScience und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (WA1276/17-2). Der Arbeit und Expertise der Zentralen Analytik Chemie (ZAC-MS/NMR) des Departments Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wird gedankt. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Cycloaddition • Elektrochemie • Hydrazone • Oxidation • Pyrazoline

- [1] D. Pollok, S. R. Waldvogel, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12386–12400.
- [2] S. Möhle, M. Zirbes, E. Rodrigo, T. Gieshoff, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018–604; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 6124–6149.
- [3] A. Wiebe, T. Gieshoff, S. Möhle, E. Rodrigo, M. Zirbes, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594–5619; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5694–5619.
- [4] M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319.
- [5] a) C. Zhu, N. W. J. Ang, T. H. Meyer, Y. Qiu, L. Ackermann, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 415–431; b) M. D. Kärkas, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5786–5865.
- [6] S. B. Beil, D. Pollok, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14750–14759; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 14874–14883.
- [7] a) E. Rodrigo, H. Baunis, E. Suna, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12255–12258; b) Y. Yuan, A. Lei, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 802–803.
- [8] a) J. L. Röckl, D. Pollok, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 45–61; b) S. R. Waldvogel, S. Lips, M. Selt, B. Riehl, C. J. Kampf, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706–6765.
- [9] a) S. R. Waldvogel, S. Mentizi, A. Kirste, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 1–31; b) S. Lips, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 1649–1660.
- [10] a) D. M. Ahmed, J. M. Chen, D. A. R. Sanders, *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 197–211; b) A. Sharma, A. P. Jain, M. Gangwar, *J. Pharm. Res. Int.* **2021**, *33*, 211–223.
- [11] a) A. Alsayari, Y. I. Asiri, A. B. Muhsin, M. Z. Hassan, *J. Oncol.* **2021**, *2021*, 5691982; b) K. M. Kasiotis, E. N. Tzanetou, S. A. Haroutounian, *Front. Chem.* **2014**, *2*, 78; c) E. Tzanetou, S. Liekens, K. M. Kasiotis, G. Melagraki, A. Afantitis, N. Fokialakis, S. A. Haroutounian, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 139–149.
- [12] a) K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkhot, F. A. Al-Aizari, M. Ansar, *Molecules* **2018**, *23*, 134–219; b) J.

- Wu, B.-A. Song, D.-Y. Hu, M. Yue, S. Yang, *Pest Manage. Sci.* **2012**, *68*, 801–810.
- [13] a) R. D. C. Dias, L. Bianchi, V. M. Anunciato, L. Tropaldi, P. V. D. Silva, C. A. Carbonari, E. D. Velini, *Ornam. Hortic.* **2021**, *27*, 281–287; b) L. Bianchi, S. M. Perissato, V. M. Anunciato, R. C. Dias, D. M. Gomes, C. A. Carbonari, E. D. Velini, *J. Environ. Sci. Health Part B* **2021**, *56*, 163–167; c) L. Yuan, G. Ma, Y. Geng, X. Liu, H. Wang, J. Li, S. Song, W. Pan, Z. Hun, *PLoS One* **2021**, *16*, e0256884.
- [14] D. Feucht, R. Fischer, S. Lehr, G. Bojack, T. Auler, M. Hills, C. Rosinger, L. Willms, F. Ziemer, WO2004064520A1, **2004**.
- [15] E. Hacker, G. Bonfig-Picard, S. Lehr, M. Hess, WO2013037958A1, **2013**.
- [16] G. Schlegel, US5908938A, **1999**.
- [17] J. H. M. Lange, M. A. W. van der Neut, A. P. den Hartog, H. C. Wals, J. Hoogendoorn, H. H. van Stuivenberg, B. J. van Vliet, C. G. Kruse, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1752–1757.
- [18] a) J. Dwivedi, S. Sharma, S. Jain, A. Singh, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 918–947; b) M. F. Khan, M. M. Alam, G. Verma, W. Akhtar, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170–201; c) M. K. Sharma, P. R. Murumkar, R. Giridhar, M. R. Yadav, *Mol. Diversity* **2015**, *19*, 871–893.
- [19] a) A. E. Sarhan, A. A. Sediek, N. M. Khalifa, E. E. Hasan, *Heterocycles* **2022**, *104*, 447–469; b) H. Wang, X. Sun, S. Zhang, G. Liu, C. Wang, L. Zhu, H. Zhang, *Synlett* **2018**, *29*, 2689–2692; c) F. Hu, H. Zhang, Y. Chu, X.-P. Hui, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2734–2738.
- [20] a) S. Fustero, A. Simón-Fuentes, J. F. Sanz-Cervera, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253–290; b) M. Emayavaramban, N. Santhi, C. Gopi, C. Manivannan, A. Raguraman, *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.* **2013**, *14*, 172–185; c) D. Li, S. Qiu, Y. Chen, L. Wu, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 12034–12037.
- [21] L. Song, Y. Lai, H. Li, J. Ding, H. Yao, Q. Su, B. Huang, M.-A. Ouyang, R. Tong, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10550–10554.
- [22] Y. Wang, C. Xiong, J. Zhong, Q. Zhou, *Tetrahedron* **2022**, *115*, 132790–132803.
- [23] a) K. Paulvannan, T. Chen, R. Hale, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8071–8076; b) V. R. Yatham, W. Harnying, D. Kootz, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2670–2677.
- [24] a) K. Hemming, A.-B. N. Luheshi, A. D. Redhouse, R. K. Smalley, J. Thompson, P. D. Kennewell, R. Westwood, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4383–4408; b) K. Livingstone, S. Bertrand, A. R. Kennedy, C. Jamieson, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10591–10597; c) L. Hao, G. Wang, J. Sun, J. Xu, H. Li, G. Duan, C. Xia, P. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1657–1662.
- [25] N. Tanbouza, A. Petti, M. C. Leech, L. Caron, J. M. Walsh, K. Lam, T. Ollevier, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4665–4669.
- [26] J. Grimshaw, J. Trocha-Grimshaw, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 1383–1388.
- [27] a) B. V. Lyalin, V. A. Petrosyan, B. I. Ugrak, *Russ. J. Electrochem.* **2008**, *44*, 1320–1326; b) B. V. Lyalin, V. A. Petrosyan, B. I. Ugrak, *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59*, 1549–1555.
- [28] X. Wei, B. Speiser, *Electrochim. Acta* **1997**, *42*, 73–79.
- [29] a) S. Bhosale, S. Kurhade, U. V. Prasad, V. P. Palle, D. Bhuniya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3948–3951; b) L. Han, B. Zhang, M. Zhu, J. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2308–2311; c) A. M. Jawalekar, E. Reubsat, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198–3200; d) S. Das, K. Chanda, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 32680–32705; e) F. Hu, M. Szostak, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583–2614.
- [30] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, T. Kamada, K. Kishi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2249–2251.
- [31] C. Gütz, A. Stenglein, S. R. Waldvogel, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 771–778.
- [32] M. F. Hartmer, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16346–16348.
- [33] J. Lugiņina, M. Linden, M. Bazulis, V. Kumpiņš, A. Mishnev, S. A. Popov, T. S. Golubeva, S. R. Waldvogel, E. E. Shults, M. Turks, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2557–2577.
- [34] S. D. L. Holman, A. G. Wills, N. J. Fazakerley, D. L. Poole, D. M. Coe, L. A. Berlouis, M. Reid, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202103728.
- [35] a) E. Doná, M. Cordin, C. Deisl, E. Bertel, C. Franchini, R. Zucca, J. Redinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2827–2829; b) T. Wirtanen, T. Prenzel, J.-P. Tessonnier, S. R. Waldvogel, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 10241–10270.
- [36] C. Gütz, V. Grimaudo, M. Holtkamp, M. Hartmer, J. Werra, L. Frensemeier, A. Kehl, U. Karst, P. Broekmann, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2018**, *5*, 247–252.
- [37] J. Seidler, J. Strugatchi, T. Gärtner, S. R. Waldvogel, *MRS Energy Sustainability* **2020**, *7*, 42.
- [38] a) E. Babaoglu, G. Hilt, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8879–8884; b) M. Dörr, M. M. Hielscher, J. Proppe, S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem* **2021**, *8*, 2621–2629; c) M. Dörr, J. L. Röckl, J. Rein, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10195–10198; d) M. M. Hielscher, B. Gleede, S. R. Waldvogel, *Electrochim. Acta* **2021**, *368*, 137420; e) M. Linden, M. M. Hielscher, B. Endrödi, C. Janáky, S. R. Waldvogel in *Flow Chemistry—Applications* (Hrsg.: F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, S. V. Ley), De Gruyter, Berlin, **2021**, S. 31–68; f) R. Möckel, E. Babaoglu, G. Hilt, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15781–15785; g) R. Möckel, J. Hille, E. Winterling, S. Weidemüller, T. M. Faber, G. Hilt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 442–445; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 450–454; h) M. Santi, J. Seitz, R. Cicala, T. Hardwick, N. Ahmed, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16230–16235.
- [39] a) Z. Zhao, K. G. Kulkarni, G. K. Murphy, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2222–2228; b) H. C. Yao, P. Resnick, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2832–2834; c) G. E. Lewis, G. L. Spencer, *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 1733–1739; d) M. Harej, D. Dolenc, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7214–7221.
- [40] P. R. Krishna, E. R. Sekhar, F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6768–6772.
- [41] T. Shimizu, Y. Hayashi, T. Nishio, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 787–790.
- [42] T. Wirtanen, E. Rodrigo, S. R. Waldvogel, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2088–2101.
- [43] a) M. Ghavre, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1901–1923; b) J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479–1492.
- [44] a) U. Mäeorg, S. Tšupova, *Heterocycles* **2014**, *88*, 129–173; b) W. Gan, P. J. Moon, C. Clavette, N. Das Neves, T. Markiewicz, A. B. Toderian, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1890–1893.
- [45] V. V. Voronin, M. S. Ledovskaya, E. G. Gordeev, K. S. Rodygin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3819–3828.
- [46] N. P. Belskaya, A. I. Eliseeva, V. A. Bakulev, *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 1226–1257.
- [47] a) R. C. Mawhinney, H. M. Muchall, G. H. Peslherbe, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1615–1625; b) M. Breugst, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293–12307; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12389–12404.
- [48] A. F. Jalbout, Z. Jiang, H. Abou-Rachid, N. Najat Benkadour, *Spectrochim. Acta Part A* **2004**, *60*, 603–609.
- [49] E. Kobayashi, H. Togo, *Synthesis* **2019**, *51*, 3723–3735.

Manuskript erhalten: 8. Oktober 2022

Akzeptierte Fassung online: 7. Dezember 2022

Endgültige Fassung online: 18. Januar 2023