



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

**Entwicklung photoredoxkatalysierter Reaktionen und
deren Anwendung zur Synthese und Modifikation
von Natur- und Wirkstoffen**

Dissertation zur Erlangung des Grades „Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Benjamin Lipp

geboren in Speyer

Mainz, 2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2015 bis Juli 2019 in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

D77

Datum der mündlichen Prüfung: 15.10.2019

Dekan:

[REDACTED]

1. Berichterstatter:

[REDACTED]

2. Berichterstatter:

[REDACTED]

3. Berichterstatter:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Meiner Familie gewidmet

Erklärung

Mainz, 29. Juli 2019

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Es wurden dabei nur die genannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut wurde eindeutig als solches kenntlich gemacht.

Benjamin Lipp

Inhaltsverzeichnis

Beiträge anderer Personen	xiii
Publikationen	xv
Abkürzungsverzeichnis	xvii
1. Allgemeine Einleitung.....	1
1.1 Elektronische Anregung und das Jablonski-Diagramm	1
1.2 Klassische Photoinduzierte Elektronentransferreaktionen	3
1.2.1 Grundlagen und Ablauf	3
1.2.2 Energetische Betrachtung	6
1.2.2 Grundzüge der Marcus-Theorie und Bedeutung für den BET	7
1.3 Photoredoxkatalysierte und redoxmedierte Reaktionen	10
1.3.1 Grundlagen und Vorteile der Photoredoxkatalyse.....	11
1.3.2 Photoredoxkatalysatoren – allgemeine Eigenschaften und Beispiele.....	12
1.3.3 Grundlagen redoxmediiertes Photoredoxreaktionen.....	22
1.4 Beispiele klassischer PET-Reaktionen und photoredoxkatalysierter Umsetzungen	23
1.4.1 Beispiele klassischer PET-Reaktionen	23
1.4.2 Beispiele photoredoxkatalysierter Reaktionen	26
2. Allgemeine Zielsetzung und Aufbau dieser Arbeit.....	39
3. Kupplung von Carbonsäuren und aktivierten Alkoholen mit aromatischen Nitrilen	41
3.1 Motivation und Zielsetzung	41
3.2 Ergebnisse und Diskussion	44
3.2.1 Vorarbeiten aus der Diplomarbeit.....	44
3.2.2 Mechanistische Überlegungen	45
3.2.3 Weitere Versuche zur Kupplung von Carbonsäuren mit aromatischen Nitrilen .	51
3.2.4 Kupplung aktivierter Alkohole mit aromatischen Nitrilen	64
3.2.5 Versuche zur formalen Totalsynthese von (±)-Lysergsäure.....	71
3.3 Fazit und Beurteilung des Projekts	78
4. Alkylierung aromatischer Nitrile durch lichtinduzierte C–C-σ-Bindungsmetathese .	81
4.1 Motivation und Zielsetzung	81
4.2 Reaktionsentwicklung und -optimierung.....	83
4.3 Mechanistische Überlegungen.....	91

4.4	Untersuchung des Substratspektrums.....	100
4.5	Fazit und Beurteilung des Projekts	104
4.6	Insertion elektronenarmer Olefine in 1-Benzyltetrahydroisochinoline.....	105
5.	Sulfonylierung und Arylierung von Styrolen in einer Dreikomponentenreaktion ...	111
5.1	Motivation und Zielsetzung	111
5.2	Reaktionsentwicklung und -optimierung	113
5.3	Untersuchung des Substratspektrums.....	115
5.4	Mechanistische Überlegungen	119
5.5	Untersuchung möglicher Folgereaktionen der Produkte.....	129
5.6	Parallele Arbeiten Anderer an vergleichbaren Umsetzungen	131
5.7	Fazit und Beurteilung des Projekts	132
5.8	Synthese β -arylierter <i>N</i> -Arylamine durch <i>N</i> -Radikalzyklisierung und Arylierung ...	133
6.	Alkenylierung von Carbonsäuren zur Synthese potentieller Proteaseinhibitoren ...	137
6.1	Motivation und Zielsetzung	137
6.2	Mechanistische Überlegungen	138
6.3	Synthese von K11777.....	145
6.4	Fazit und Beurteilung des Projekts	147
7.	Kooperation mit [REDACTED]	149
7.1	Kooperationsprojekt 1: Synthese von γ -Lactonen	149
7.2	Kooperationsprojekt 2: Hydroaminierung von Styrolderivaten.....	156
7.3	Fazit der Kooperation mit [REDACTED]	159
8.	Phosphorsäureester von (<i>iso</i>-)VAPOL als chirale Photoredoxkatalysatoren	161
8.1	Motivation und Zielsetzung	161
8.2	Synthese der Phosphorsäureester von (\pm)-VAPOL und (\pm)- <i>iso</i> -VAPOL	164
8.3	Überprüfung der katalytischen Aktivität und Suche einer Modellreaktion	166
8.4	Fazit und Beurteilung des Projekts	173
9.	Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick	175
9.1	Allgemeine Zusammenfassung	175
9.1.1	Ergebnisse aus Kapitel 3	175
9.1.2	Ergebnisse aus Kapitel 4	176

9.1.3 Ergebnisse aus Kapitel 5.....	177
9.1.4 Ergebnisse aus Kapitel 6.....	178
9.1.5 Ergebnisse aus Kapitel 7.....	179
9.1.6 Ergebnisse aus Kapitel 8.....	180
9.2 Ausblick.....	182
10. Experimenteller Teil.....	183
10.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte.....	183
10.2 Glasgeräte, Lichtquellen und Aufbau photochemischer Reaktionen.....	187
10.3 Versuchsvorschriften und Charakterisierung der Produkte	195
10.3.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3	195
10.3.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4	222
10.3.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 5	240
10.3.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 6	257
10.3.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 7	266
10.3.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 8	284
11. Literaturverzeichnis.....	301
12. Anhang	319
12.1 NMR-Spektren	319
12.2 Lebenslauf	441
12.3 Danksagung.....	444

Publikationen

Aus den im Rahmen dieser Promotion erhaltenen Ergebnissen ergaben sich die nachfolgend aufgeführten Veröffentlichungen.

- B. Lipp, T. Opatz, Aromatic hydrocarbons as catalysts and mediators in photoinduced electron transfer reactions, in *Photochemistry, Vol. 46* (Eds.: S. Protti, A. Albini), The Royal Society of Chemistry, **2019**, 370–394. (Übersichtsartikel)
- B. Lipp, L.M. Kammer, M. Küçükdisli, A. Luque, J. Kühlborn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, Visible light-induced sulfonylation/arylation of styrenes in a double radical three-component photoredox reaction, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8965–8969. (hot paper, cover feature)
- L.M. Kammer, B. Lipp, T. Opatz, Photoredox-alkenylation of carboxylic acids and peptides: Synthesis of covalent enzyme inhibitors, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2379–2392. (featured article, ACS editors' choice, front cover)
- B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, Light-induced alkylation of aromatic nitriles in a transition-metal-free C–C-bond metathesis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054–2057.
- A.M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, Sunflow: Sunlight drives fast and green photochemical flow reactions in simple microcapillary reactors – application to photoredox and H-atom transfer chemistry, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099–2103. (special issue: photoredox catalysis)
- B. Lipp, A.M. Nauth, T. Opatz, Transition-metal-free photoredox coupling of carboxylic acids and alcohols with aromatic nitriles, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6875–6882.

Eine vollständige Publikationsliste kann dem Lebenslauf in Abschnitt 12.2 entnommen werden.

Abkürzungsverzeichnis

A	Elektronenakzeptor
<i>a</i>	Kernabstand
Å	Angstrøm
Abs	Absorption
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Acr	Acridin
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
APPI	<i>atmospheric pressure photoionization</i>
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
BDE	Bindungsdissoziationsenthalpie
ber.	berechnet
BET	<i>back electron transfer</i> (Elektronenrücktransfer)
[Bmim][BF ₄]	1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluorborat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BP	Biphenyl
bpy	2,2'-Bipyridin
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration (für die Polarimetrie in g/100 mL)
Cbz	Benzyloxycarbonyl, Carboxybenzyl
CFL	Kompaktleuchtstofflampe
CIP	<i>contact ion pair</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CP	Cyanopyridin
D	Elektronendonator
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie

DCA	9,10-Dicyanoanthracen
DCB	Dicyanobenzol (<i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DCN	1,4-Dicyanonaphthalin
dF(CF ₃)ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP4+	<i>diastereomer probability 4 plus</i>
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
<i>E</i>	Energie
<i>E</i> _{0,0} [*]	Energiedifferenz zwischen den Schwingungsgrundzuständen von S ₀ und dem beteiligten angeregten Zustand
ee	<i>enantiomeric excess</i>
ϵ	molarer, dekadischer Extinktionskoeffizient
ϵ_r	relative Permittivität
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>fac</i>	facial
FD	Felddesorption
FEP	Fluorethylen-Propylen (Copolymer)
Fl	Fluoreszenz
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
<i>G</i>	Gibbs-Energie (freie Enthalpie)
ges.	gesättigt
HAT	H-Atom-Transfer
Hex	Hexan bzw. Hexyl
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>

HMDS	Hexamethyldisilazid
$h\nu$	Licht (bzw. Lichteinwirkung)
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
i	iso
IC	<i>internal conversion</i>
ISC	<i>intersystem crossing</i>
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
Kat. bzw. kat.	Katalysator bzw. katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
3-KR	Dreikomponentenreaktion
K_{sv}	Stern-Volmer-Konstante
KWS	Kohlenwasserstoff
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
λ	Wellenlänge / Reorganisationsenergie der Marcus-Theorie
λ_{em}	Emissionswellenlänge
λ_{exc}	Anregungswellenlänge
LC	<i>liquid chromatography</i>
LE	<i>locally excited</i> (bezogen auf lokalisierte, angeregte Zustände in Molekülen mit verschiedenen, nicht konjugierten π -Systemen)
LED	Leuchtdiode
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
LM	Lösungsmittel
M	Molarität, Stoffmengenkonzentration in mol/L
m	Multipllett
m	meta
max	maximal
Me	Methyl
Mes	Mesitylen
MKR	Multikomponentenreaktion
mol%	Molprozent (1 mol% = 0.01 Äquiv.)
MS	Massenspektrometrie
MLCT	<i>metal-to-ligand charge transfer</i>

MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis (Massenspektrometrie)
μW	Mikrowellenstrahlung
n	normal bzw. primär (gebundener Rest/Substituent)
NBO	natürliches Bindungorbital
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
n.d.	nicht detektiert
NHP	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect/enhancement spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
o	ortho
ox	oxidiert
p	para
Pent	Pentan bzw. Pentyl
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
PF ₅	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Phen	Phenanthren
ϕ	Quantenausbeute
Phos	Phosphoreszenz
PK	Photoredoxkatalysator
ppm	<i>parts per million</i>
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
präp.	präparativ
Q	Quencher
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin.	Quintett
R	Rest (Substituent)
red	reduziert
R_f	<i>ratio of fronts</i>
RM	Redoxmediator
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SCE	<i>saturated calomel electrode</i>

SET	<i>single electron transfer</i>
SG	Schutzgruppe
Smb.	Schmelzbereich
S _n	<i>n</i> -ter Singulettzustand
SOMO	<i>singly occupied molecular orbital</i>
SR	Schwingungsrelaxation
SSIP	<i>solvent-separated ion pair</i>
T	Temperatur
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär (auch <i>tert</i>)
τ _S / τ _T	Lebenszeit des S ₁ bzw. T ₁ -Zustandes
TBADT	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumdecawolframat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TCA	2,6,9,10-Tetracyanoanthracen
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
T _n	<i>n</i> -ter Triplettzustand
Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toluolsulfonyl)
UV	Ultraviolettstrahlung
VAPOL	<i>vaulted biphenanthrol</i>
verd.	verdünnt
Vis	<i>visible</i> (bezieht sich auf den sichtbarer Spektralbereich)
<i>w</i>	elektrostatischer Arbeitstherm
<i>z</i>	Ladungszahl

Griechische Buchstaben (δ, λ, ν) wurden in das deutsche Alphabet integriert. Physikalische Konstanten, SI-Einheiten und gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

1. Allgemeine Einleitung

„On the arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extend over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry and mankind is.“

Das vorausgehende Zitat entstammt einer Rede über die Zukunft der Photochemie, welche Giacomo Luigi Ciamician am 11. September 1912 in New York hielt.^[1] Seine Vision einer nachhaltigen, auf photochemischen Umsetzungen beruhenden chemischen Industrie machte Ciamician nicht nur zu einem Pionier der präparativen organischen Photochemie, sondern auch zu einem Begründer des Konzeptes der *Grünen Chemie*.^[2] Das Bestreben, nachhaltige Reaktionen zu etablieren war seit jeher eine Triebkraft der Entwicklung photochemischer Umsetzungen – ebenso wie die Möglichkeit, einzigartige chemische Transformationen zu bewirken.^[2a, 3] Die Absorption von Licht durch organische Moleküle resultiert in thermisch unzugänglichen, elektronisch angeregten Zuständen, denen völlig neue Reaktionswege offenstehen.^[4]

1.1 Elektronische Anregung und das Jablonski-Diagramm

Physikalische Prozesse, welche auf die Absorption eines Photons folgen können, lassen sich in einem sogenannten Jablonski-Diagramm zusammenfassen (Abbildung 1.1).^[5] Als Ordinate dient die Energie der jeweiligen Zustände, während der Abszisse keine physikalische Bedeutung zukommt. Den Potentialminima der verschiedenen elektronischen Zustände (S_0 , S_1 , S_2 , T_1 , T_2 , ...) sind schwingungsangeregte Zustände übergeordnet.^[3] Vereinfacht kann der Schwingungsgrundzustand von S_0 als nicht angeregter Grundzustand angenommen werden.^[4a] Die elektronische Anregung erfolgt bei Absorption (A) oder Emission eines Photons sehr viel schneller (ca. 10^{-15} s) als die Bewegung der Atomkerne (ca. 10^{-12} bis 10^{-11} s).^[3] Während beider Vorgänge ändert sich folglich die Kernanordnung nur marginal. Strahlungsprozesse sind daher als senkrechte Übergänge aufzufassen, die in schwingungsangeregten Niveaus des jeweils erreichten elektronischen Zustandes resultieren (Franck-Condon Prinzip).^[4a] Die Absorption eines Photons führt also zu einem schwingungsangeregten Zustand eines elektronisch angeregten Singulettzustandes (S_1 , S_2 , ...). Eine analoge elektronische Anregung in einen Triplettzustand ist mit Spinumkehr verbunden, folglich sehr viel unwahrscheinlicher und für organische Moleküle üblicherweise nicht relevant.^[3] Nach Anregung wird über Schwingungsrelaxation (SR) sehr schnell (ca. 10^{-12} bis 10^{-11} s) der entsprechende Schwingungsgrundzustand erreicht.^[3]

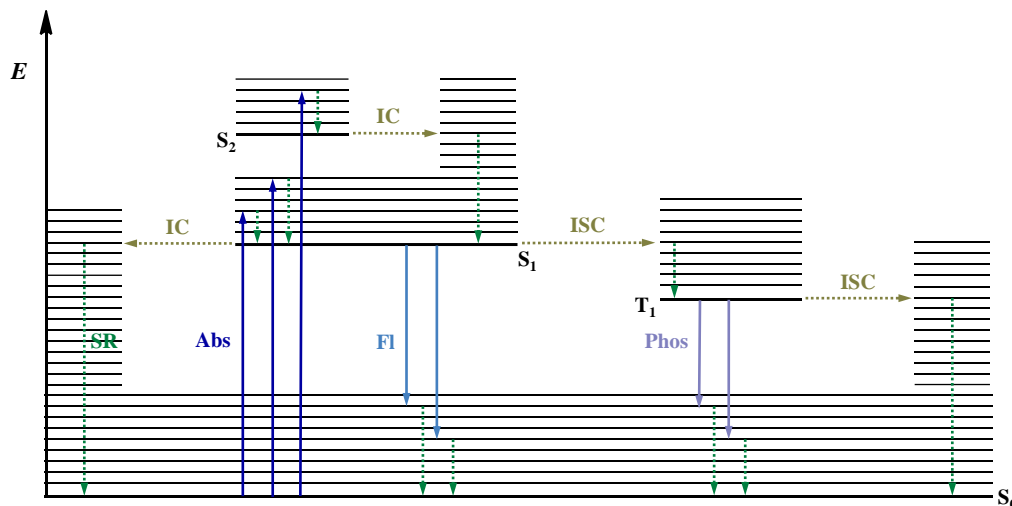


Abbildung 1.1: Vereinfachtes Jablonski-Diagramm mit einem Singulett-Grundzustand (S_0) und elektronisch angeregten Zuständen S_1 , S_2 sowie T_1 . Die Schwingungsgrundzustände (unterlegte Linien) werden von angeregten Schwingungszuständen überlagert (nicht unterlegte Linien). Strahlungsprozesse sind durch intakte Pfeile, strahlungsfreie Prozesse durch unterbrochene Pfeile kenntlich gemacht. Abs = Absorption, Fl = Fluoreszenz, Phos = Phosphoreszenz, IC = Internal Conversion, ISC = Intersystem Crossing, SR = Schwingungsrelaxation.

Höhere angeregte Singulettzustände (S_2 , S_3 , ...) gehen anschließend durch meist ebenfalls konkurrenzlos schnelle innere Umwandlung (Internal Conversion, IC) in isoenergetische, schwingungsangeregte Zustände des jeweils tieferen Singulettzustandes über. Dies wird erneut von SR gefolgt, bis letztlich der Schwingungsgrundzustand von S_1 erreicht ist. Eine Ursache hierfür ist die kleinere Energielücke zwischen höheren Singulettzuständen im Vergleich zum S_0 - S_1 -Abstand.^[5] Aus diesem Befund resultiert die sogenannte Kasha-Regel, nach der die elektronische Relaxation durch Emission eines Photons aus dem energetisch niedrigsten angeregten Zustand der jeweiligen Multiplizität erfolgt.^[6] Der Übergang von S_1 zu S_0 unter Lichtemission wird als Fluoreszenz (F) bezeichnet.^[3, 5] Der hiermit konkurrierende, horizontale und strahlungsfreie Übergang (Intersystem Crossing, ISC) in einen isoenergetischen, schwingungsangeregten Zustand des ersten Triplettzustandes (T_1) ist spinverboten. Als Faustregel ist dieser Übergang daher etwa 10^6 mal unwahrscheinlicher als Fluoreszenz in den S_0 -Zustand, sofern das Spinverbot nicht durch zunehmende Spin-Bahn-Kopplung gelockert wird (vide infra).^[3] Nach ISC folgt SR in den Schwingungsgrundzustand von T_1 , welcher unter Lichtemission (Phosphoreszenz) in S_0 relaxieren kann. Aus dem Spinverbot für den $T_1 \rightarrow S_0$ -Übergang ergibt sich für den T_1 -Zustand eine weitaus längere Lebenszeit (μ s- bis ms-Bereich) als für den S_1 -Zustand (ns-Bereich).^[3-4, 5, 7]

Elektronisch angeregte Moleküle ausreichend langer Lebensdauer können thermisch unmögliche chemische Reaktionen eingehen, beispielsweise Cycloadditionen.^[3, 8] Von besonderem Interesse für die hier beschriebene Arbeit sind bimolekulare Elektronentransferprozesse angeregter Moleküle, welche daher im Folgenden genauer betrachtet werden.^[7a, 9]

1.2 Klassische Photoinduzierte Elektronentransferreaktionen

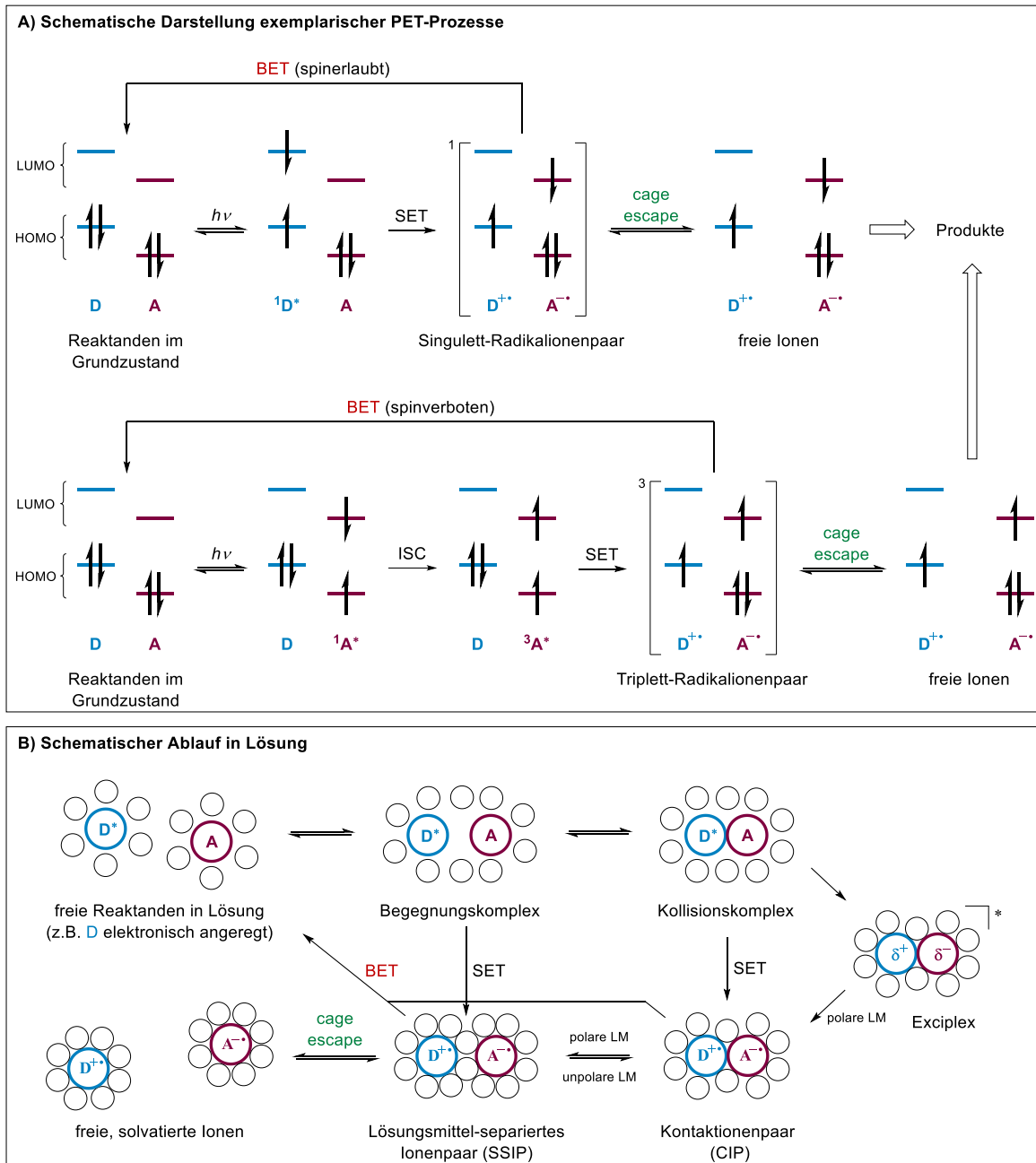
Bereits Anfang der 1920er Jahre wurde vermutet, dass die pflanzliche Photosynthese letztlich auf photoinduziertem Elektronentransfer (PET) beruht und 1936 beschrieb Joseph Weiss Elektronentransfer als einen allgemeinen Mechanismus der Fluoreszenzlöschung in Lösung.^[10] Der experimentelle Beweis hierfür wurde jedoch erst 1954 erbracht, als es gelang, das Radikalanion von Perylen spektroskopisch nach Löschung der Fluoreszenz dieses Kohlenwasserstoffs durch *N,N*-disubstituierte Aniline nachzuweisen.^[11]

1.2.1 Grundlagen und Ablauf

Fundamentale Prozesse klassischer PET-Reaktionen in Lösung sind in Schema 1.1 zusammengestellt.^[7b, 9a, 12] An ihnen sind stets ein Elektronendonator (D) sowie ein Elektronenakzeptor (A) beteiligt. Eine dieser Spezies wird durch die Absorption eines Photons elektronisch angeregt. Grundlage aller PET-Prozesse ist, dass elektronisch angeregte Moleküle sowohl stärker reduzierend als auch stärker oxidierend wirken als im Grundzustand.^[12b] Das angeregte Elektron kann leichter abgegeben und die bei seiner energetischen Anhebung zurückbleibende Leerstelle mit einem zusätzlichen Elektron besetzt werden. Auf diese Weise sind Einelektronentransfers (SETs) thermodynamisch günstig, die im Grundzustand stark endergonisch wären.^[12a] Unabhängig davon, welcher Reaktionspartner angeregt wurde, resultiert nach SET das gleiche Paar von Radikationen (Schema 1.1 A). Da der Gesamtspin bei diesem Vorgang erhalten bleibt, führt ein PET aus dem S_1 -Zustand zu einem Singulett- und aus dem T_1 -Zustand entsprechend zu einem Triplett-Radikationenpaar.^[7b, 9a]

In homogener Lösung kann der Ablauf eines solchen Elektronentransfers vereinfacht wie in Schema 1.1 B gezeigt angenommen werden.^[9a, 12a] Die freien Reaktanden bewegen sich gemäß der Random-Walk-Theorie.^[9a] Dabei kann eine der Spezies durch Absorption eines Photons elektronisch angeregt werden. Trifft das angeregte Molekül innerhalb seiner Lebensdauer (siehe Abschnitt 1.1) auf einen geeigneten Reaktionspartner, kann sich ein sogenannter Begegnungskomplex (encounter complex) ausbilden. Sphärische Reaktanden haben darin einen Kernabstand von etwa 6.5–7.5 Å.^[12a] Sie sind von mehreren Schichten an Lösungsmittelmolekülen umgeben, von denen die innerste als Lösungsmittelkäfig bezeichnet wird. Während der eigentlichen Kollision der Reaktanden (in einem Kollisionskomplex mit Lösungsmittelmolekülen) besteht direkter Kontakt. Die Dauer eines solchen Stoßes beträgt für kleine, ungeladene, organische Moleküle ungefähr 10^{-10} – 10^{-9} s.^[9a] Dies ist ausreichend lange, um Elektronentransfer (ca. 10^{-15} s) sowie die Änderungen der Kernkoordinaten (ca. 10^{-12} bis 10^{-11} s) zu ermöglichen.^[3, 9a] Es resultiert ein Lösungsmittel-separiertes (Radikal-)Ionenpaar (solvent-separated ion pair, SSIP) bzw. ein Kontaktpaarenpaar (contact ion pair, CIP). Beide werden von Lösungsmittelmolekülen stabilisiert und können in Abhängigkeit von der Polarität

des Solvens ineinander übergehen.^[9a, 12a] Ist die Wechselwirkung zwischen den Reaktanden während des Stoßes sehr groß, wie das beispielsweise für planare, organische Moleküle häufig der Fall ist, kann sich ein Charge-Transfer-Komplex (Exciplex) ausbilden. In diesem teilen sich die beiden Komponenten vorübergehend das Elektron (und die elektronische Anregung), wobei der Donor positiv und der Akzeptor negativ polarisiert ist.^[9a]



Schema 1.1: Fundamentale Prozesse während des PET zwischen einem Donor (D) und einem Akzeptor (A). A) Unabhängig davon, welche Spezies angeregt wird und welche Multiplizität dieser Zustand hat, entsteht letztlich das gleiche Paar von Radikationen.^[7b, 9a, 12] B) In Lösung verläuft ein PET je nach Polarität des Lösungsmittels und Natur der Reaktanden über verschiedene Komplexe bzw. Ionenpaare.^[9a, 12a] SET = Einelektronentransfer (single electron transfer), BET = Elektronenrücktransfer (back electron transfer), LM = Lösungsmittel (LM-Moleküle als schwarze Kreise dargestellt), Teil (B) modifiziert nach Kavarnos und Turro.^[9a]

Die letztlich Produkt-bildenden Spezies sind die Radikationen.^[13] Diese können eine Vielzahl von Folgereaktionen eingehen, welche in Abschnitt 1.4 thematisiert werden.^[14] Hierzu müssen sie jedoch in der Regel zunächst den sie nach ihrer Generierung umschließenden Lösungsmittelkäfig durch Diffusion verlassen (cage escape) und als freie, solvatisierte Ionen vorliegen.^[7b, 13] Dieser Vorgang steht in Konkurrenz mit dem direkten Rücktransfer des übertragenen Elektrons (back electron transfer, BET). Letzterer resultiert in den Ausgangsverbindungen und stellt daher aus präparativer Sicht einen "Verlust" der Anregungsenergie dar. Tatsächlich ist der BET ein wesentlicher Grund für die oft geringen Quantenausbeuten (meist $\leq 10\%$, bezogen auf Produktbildung)^[15] von PET-Reaktionen und die damit einhergehenden langen Belichtungszeiten (meist mehrere Stunden bis Tage).^[12, 16] Um die Bildung freier Ionen zu begünstigen werden PET-Prozesse häufig in polaren Lösungsmitteln durchgeführt.^[12a, 17] Auch der Zusatz anorganischer Salze ist gängige Praxis, um die Trennung der Radikationenpaare zu erleichtern.^[18]

Die Darstellung in Schema 1.1 ist natürlich vereinfacht, aber ausreichend, um die in dieser Arbeit beschriebenen Befunde zu interpretieren. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass Singulett- und Triplett-Ionenpaare innerhalb von etwa 1–10 ns durch ISC ineinander übergehen können.^[11b, 12a, 19] Für genauere Informationen zur Spin-Dynamik in Radikationenpaaren wird auf entsprechende Übersichtsartikel^[9a, 12a] sowie auf Publikationen der Gruppen um Turro^[20] und Weller^[21] verwiesen. Ein PET kann auch zwischen geladenen Spezies auftreten und in diesem (seltenen) Fall werden natürlich ladungsneutrale Radikale generiert (siehe z.B. Acridinium-basierte Elektronenakzeptoren).^[7b] Ebenfalls ist zu beachten, dass die in Schema 1.1 B dargestellten Komplexe und Ionenpaare natürlich nicht die einzigen Spezies sind, welche im Rahmen eines PET durchlaufen werden. Der Ablauf ist vielmehr als Abfolge unzähliger solcher Zustände aufzufassen, die ineinander übergehen.^[13]

Auf Basis der bisher diskutierten Befunde wird ersichtlich, weshalb PET-Prozesse in der Regel effizienter sind, wenn sie über den T_1 -Zustand (und nicht S_1) des betreffenden Reaktanden verlaufen. Die längere Lebenszeiten dieser angeregten Spezies (siehe Abschnitt 1.1) resultiert in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines produktiven Stoßes mit einem geeigneten Reaktionspartner.^[3, 7a, 22] Zudem ist der BET aus dem dabei generierten Triplett-Radikationenpaar spinverboten und daher langsamer.^[7b] Diese Betrachtung unterschlägt jedoch einen wichtigen Vorzug des S_1 -Zustandes: Es steht ein noch größerer Anteil an der initial aufgenommenen Anregungsenergie zur Verfügung. Dementsprechend sind aus dem angeregten Singulettzustand heraus in Bezug auf die Redoxpotentiale anspruchsvollere Umsetzungen möglich.^[7b, 23] Diese Überlegung macht deutlich, dass eine genauere energetische Betrachtung von PET-Reaktionen lohnenswert ist.

1.2.2 Energetische Betrachtung

Die Gibbs Energie bzw. freie Enthalpie eines Elektronentransfers (ΔG_{ET}) lässt sich mit Hilfe von Gleichung 1.1 annähern.^[7b]

$$\Delta G_{\text{ET}} = -F(\Delta E) = -F[E_{1/2}(A/A^{\bullet-}) - E_{1/2}(D^{\bullet+}/D)] \quad (1.1)$$

Darin entsprechen $E_{1/2}(A/A^{\bullet-})$ sowie $E_{1/2}(D^{\bullet+}/D)$ dem Reduktionspotential bzw. dem Oxidationspotential des Elektronenakzeptors (A) bzw. des Elektronendonors (D) im Grundzustand und F der Faraday-Konstante ($23.061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).^[7b] Die einzusetzenden Redoxpotentiale lassen sich mittels Cyclovoltammetrie bestimmen, wobei das gleiche Lösungsmittel für beide Reaktionspartner verwendet werden sollte.^[24] Um aus Gleichung 1.1 die freie Enthalpie eines PET abzuleiten, muss sie um einen Ausdruck für die Anregungsenergie ergänzt werden. Hierzu wird die Energiedifferenz $E_{0,0}^*$ zwischen den Schwingungsgrundzuständen von S_0 und dem beteiligten angeregten Zustand (S_1 oder T_1) verwendet. Die Bestimmung von $E_{0,0}^*$ erfolgt in der Regel spektroskopisch.^[25] Es ergeben sich Gleichungen 1.2 (oxidatives Quenchen eines angeregten Donors) bzw. 1.3 (reduktives Quenchen eines angeregten Akzeptors).^[7b] Die darin enthaltenen Redoxpotentiale der angeregten Spezies lassen sich über Gleichungen 1.4 (Oxidationspotential) bzw. 1.5 (Reduktionspotential) ermitteln.^[24]

$$\Delta G_{\text{PET}} = -F[E_{1/2}(A/A^{\bullet-}) - E_{1/2}(D^{\bullet+}/D^*)] \quad (1.2)$$

$$\Delta G_{\text{PET}} = -F[E_{1/2}(A^*/A^{\bullet-}) - E_{1/2}(D^{\bullet+}/D)] \quad (1.3)$$

$$E_{1/2}(D^{\bullet+}/D^*) = E_{1/2}(D^{\bullet+}/D) - E_{0,0}^* \quad (1.4)$$

$$E_{1/2}(A^*/A^{\bullet-}) = E_{1/2}(A/A^{\bullet-}) + E_{0,0}^* \quad (1.5)$$

Dabei ist zu beachten, dass $E_{0,0}^*$ in eV gelistet ist, wohingegen die Redoxpotentiale von A und D in V tabelliert werden. Gleichungen 1.4 sowie 1.5 gehen von einem Umrechnungsfaktor von 1 eV V^{-1} aus, was auf molarer Basis übliche Praxis ist.^[7b]

Ausdrücke 1.2 sowie 1.3 erlauben eine für die hier beschriebene Arbeit ausreichende Abschätzung der freien Enthalpien von PET-Reaktionen. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssten sie um elektrostatische Arbeitsterme w_{R} sowie w_{P} ergänzt werden. Letztere beschreiben die Coulomb-Wechselwirkung zwischen den Reaktanden (w_{R}) bzw. Produkten (w_{P}) und sind jeweils durch Gleichung 1.6 gegeben.^[26]

$$w = \frac{z_{\text{D}}z_{\text{A}}e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r a} \quad (1.6)$$

Der w -Term enthält die Ladung z der beteiligten Spezies im Zähler und entfällt daher für die meist ungeladenen Reaktanden. Der Term beinhaltet ebenfalls die Elementarladung e ($1.60217653 \times 10^{-19}$ C), den Abstand a der betreffenden Reaktanden bzw. Ionen sowie die elektrische Feldkonstante ϵ_0 ($8.854187817 \times 10^{-12}$ C² J⁻¹ m⁻¹) und die relative Permittivität ϵ_r des Reaktionsmediums.^[26] Wie in Abschnitt 1.2.1 erwähnt, werden PET-Reaktionen in der Regel in polaren Lösungsmitteln hoher relativer Permittivität durchgeführt.^[7, 14] Unter diesen Umständen ist die Auswirkung des elektrostatischen w -Terms auf die freie Enthalpie sehr gering (z.B. $w \approx 1.27$ kcal mol⁻¹ in Acetonitril mit $\epsilon_r = 37.5$; neutrale Reaktanden; Radikationen mit $z = 1$ und $a = 7$ Å, SSIP) und wird meist vernachlässigt.^[19a, 27]

Wie aus Gleichungen 1.2–1.5 hervorgeht, hat die in dem betreffenden angeregten Zustand noch vorhandene Anregungsenergie erwartungsgemäß einen direkten und beachtlichen Einfluss auf die freie Enthalpie eines möglichen Elektronentransfers. Daraus ergibt sich für den S₁-gegenüber dem T₁-Zustand ein breiteres Spektrum an potentiellen Reaktionspartnern. Diese Überlegung wird in Abschnitt 1.3.2 fortgeführt. Im Folgenden sollen jedoch zunächst Grundzüge der Marcus-Theorie erörtert werden.

1.2.2 Grundzüge der Marcus-Theorie und Bedeutung für den BET

Abgesehen von der über Gleichungen 1.2 sowie 1.3 abschätzbaren freien Enthalpie eines PET, ist dessen Aktivierungsenergie von zentraler Bedeutung.^[28] In bahnbrechenden Publikationen der 1950er und 1960er Jahre legte Rudolph A. Marcus den Grundstein der nach ihm benannte Marcus-Theorie des Elektronentransfers,^[29] für welche er 1992 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde.^[30] Marcus stellte den in Gleichung 1.7 gezeigten Zusammenhang zwischen der freien Enthalpie (ΔG_{ET}^0) eines Elektronentransfers und dessen freier Aktivierungsenthalpie ΔG_{ET}^* her.^[30]

$$\Delta G_{\text{ET}}^* = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G_{\text{ET}}^0}{\lambda} \right)^2 \quad (1.7)$$

Die Reorganisationsenergie λ setzt sich summarisch aus je einem Beitrag für die Reorganisation der Solvathülle (λ_o) sowie für die Änderung der Bindungslängen und -winkel (λ_i) zusammen.^[28] Der Einfluss der freien Aktivierungsenthalpie ΔG_{ET}^* auf die Geschwindigkeitskonstante des Elektronentransfers k_{ET} folgt Gleichung 1.8.^[30]

$$k_{\text{ET}} = A e^{\frac{-\Delta G_{\text{ET}}^*}{k_B T}} \quad (1.8)$$

Der Präexponentialfaktor A ist von der betrachteten Reaktion abhängig und k_B ist die Boltzmann-Konstante ($1.38064852 \times 10^{-23}$ J K⁻¹).

Bereits 1960 stellte Marcus eine Reihe von Thesen auf, welche sich aus seiner Theorie für den Elektronentransfer ableiten.^[29d] Für die hier beschriebene Arbeit ist vor allem eine davon relevant, welche direkt aus Gleichungen 1.7 sowie 1.8 folgt. Die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_{ET}^* sinkt bei betragsmäßiger Zunahme der (negativen) freien Enthalpie ΔG_{ET}^0 und damit steigt die Geschwindigkeitskonstante k_{ET} . Dies entspricht den Erwartungen. ΔG_{ET}^* erreicht jedoch ein Minimum (genau 0) und folglich k_{ET} ein Maximum (nämlich A), wenn die (negative) freie Enthalpie betragsmäßig der Reorganisationsenergie entspricht ($\Delta G_{\text{ET}}^* = 0$, wenn $-\Delta G_{\text{ET}}^0 = \lambda$).^[28] Sinkt die freie Enthalpie weiter (nimmt also betragsmäßig zu), resultiert dies in einer kontraintuitiven Zunahme der freien Aktivierungsenthalpie und damit einer Abnahme der Geschwindigkeitskonstanten des Elektronentransfers.^[29d] Diesen Bereich der freien Enthalpie ($-\Delta G_{\text{ET}}^0 > \lambda$) bezeichnete Marcus als „inverse Region“. Dieser Sachverhalt lässt sich wie in Abbildung 1.2 dargestellt graphisch veranschaulichen.

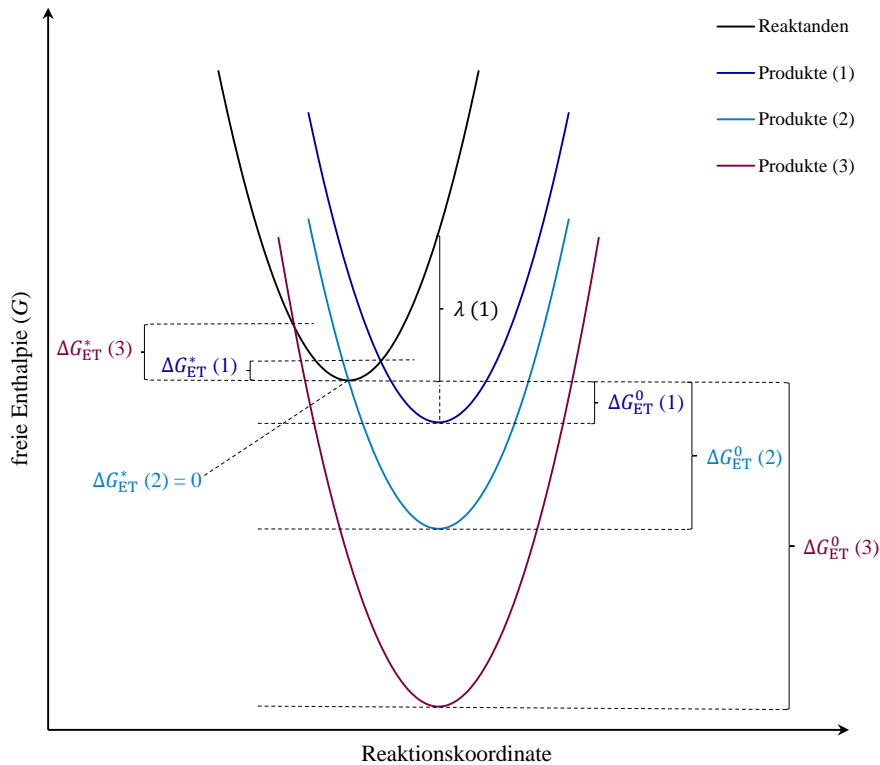


Abbildung 1.2: Auftragung der freien Enthalpie (G) gegen die Reaktionskoordinate nach Marcus.^[28] Für Systeme aus Reaktanden bzw. den aus einem Elektronentransfer resultierenden, ladungstrennten Produkten und dem Lösungsmittel ergeben sich jeweils Parabeln. Gezeigt sind Parabeln für drei hypothetische Elektronentransferreaktionen zunehmend negativer freier Reaktionsenthalpien (ΔG_{ET}^0) sowie die sich ergebenden freien Aktivierungsenthalpien (ΔG_{ET}^*). λ = Reorganisationsenergie. Modifiziert nach Grampp.^[28]

Dabei wird die freie Enthalpie gegen die Reaktionskoordinate aufgetragen. Marcus geht von einem linearen Zusammenhang zwischen einer Ladungsänderung während des Elektronentransfers und der daraus resultierenden dielektrischen Polarisation des

Lösungsmittels aus, was er selbst als „linear response approximation“ bezeichnete.^[28] Unter dieser Annahme beschrieb er die freien Enthalpien von Systemen aus den Reaktanden und dem Lösungsmittel, bzw. aus den Produkten des Elektronentransfers und dem Lösungsmittel, als quadratische Funktionen der Reaktionskoordinate. In dem oben erwähnten Koordinatensystem ergeben sich je eine Parabel, an deren Schnittpunkt der Elektronentransfer stattfindet (Abbildung 1.2).^[12a, 28] Sowohl die freie Enthalpie des Elektronentransfers ΔG_{ET}^0 , als auch die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_{ET}^* werden durch die Lage beider Parabeln zueinander definiert. Die Reorganisationsenergie λ entspricht der Änderung der freien Enthalpie des Systems aus Reaktanden und Lösungsmittel, die erforderlich ist, um die Kernkonfiguration des ladungsgetrenten Zustandes nach Elektronentransfer einzunehmen, ohne dass dabei tatsächlich ein Elektron übertragen wird.^[28] Um eine stetige betragsmäßige Zunahme der freien Enthalpie des Elektronentransfers graphisch zu simulieren, muss die Parabel für das Produktsystem relativ zu der für das Reaktandensystem kontinuierlich vertikal abgesenkt werden. Dabei nähert sich der Schnittpunkt der Parabeln dem Minimum der Reaktanden-Parabel stetig an, wobei die freie Aktivierungsenthalpie abnimmt. Marcus bezeichnete den Bereich der freien Enthalpie, für den diese Beobachtung gilt als die „normale Region“ ($-\Delta G_{ET}^0 \leq \lambda$), da der eben geschilderte Zusammenhang erwartbar ist.^[28] Entspricht die freie Enthalpie betragsmäßig der Reorganisationsenergie, so schneiden sich die Parabeln im Minimum der Reaktanden-Parabel und die freie Aktivierungsenthalpie wird minimal (also 0). Jedes weitere Absenken der freien Enthalpie des Produktsystems führt zu einer erneuten Entfernung des Schnittpunktes vom erwähnten Minimum, wobei die freie Aktivierungsenthalpie wieder zunimmt (Marcus-inverse Region, siehe oben).^[12a, 28, 29d] Der erste experimentelle Nachweis der inversen Region gelang den Gruppen um John R. Miller sowie Gerhard L. Closs 1984 bei der Untersuchung intramolekularer Elektronentransferreaktionen.^[31]

Für die hier beschriebene Arbeit (insbesondere bei Verwendung aromatischer Kohlenwasserstoffe als Katalysatoren und Redoxmediatoren, siehe Abschnitt 1.3) ist jedoch vor allem die mögliche Lage des BET in der Marcus-inversen Region von großer Bedeutung.^[23, 32] 1987 untersuchte die Gruppe um Ian R. Gould und Samir Farid den PET zwischen 9,10-Dicyanoanthracen (DCA) bzw. 2,6,9,10-Tetracyanoanthracen (TCA) und verschiedenen, strukturell verwandten aromatischen KWS als Elektronendonoren in entgastem Acetonitril.^[33] Dabei wird der S_1 -Zustand des jeweiligen aromatischen Nitrils reduktiv gequench und es resultieren Radikationenpaare. Aus ihnen frei werdende Radikalkationen wurden mit sehr gering konzentriertem 4,4'-Dimethoxystilben abgefangen, dessen Radikalkationen wiederum mittels Laser Flashphotolyse detektiert wurden. Mit zunehmender Exergonizität des BET (zunehmendem Oxidationspotential des Donors und Reduktionspotential des Akzeptors) stieg die Quantenausbeute an freien Radikalkationen konstant an.^[33] 1988 untermauerte die Gruppe um Eric Vauthey in einer ähnlichen Untersuchung diesen Befund.^[34] Bei diesen Studien handelt

es sich um eine der ersten experimentellen Beweise für Marcus-inverses Verhalten des BET.^[11b, 32] Dieser Überlegung folgend, sollte es möglich sein, die Quantenausbeute bzw. Effizienz eines PET durch Zugabe eines Photokatalysators, welcher ein betragsgrößeres Redoxpotential aufweist als das ursprünglich angeregte Substrat (Donor oder Akzeptor), zu erhöhen.^[12b] Im folgenden Abschnitt werden daher katalysierte PET-Prozesse betrachtet.

1.3 Photoredoxkatalysierte und redoxmedierte Reaktionen

PET-Prozesse können durch geeignete Photokatalysatoren effizienter gestaltet oder sogar erst ermöglicht werden.^[7a, 12b] Auf diese Weise sind Substrate zugänglich, welche nicht in der Lage sind, das zur Verfügung stehende Licht zu absorbieren – der Katalysator schließt die Absorptionslücke.^[7b, 35] Von besonderer Bedeutung ist in diesem Sinne die Verwendung sichtbaren Lichts.^[36] Es wird von den meisten organischen Molekülen nicht absorbiert und bewirkt daher in der Regel keine Nebenreaktionen.^[37] Zudem hat es einen sehr viel größeren Anteil an natürlichem Sonnenlicht als UV-Strahlung (ca. 2–3%), was für dessen Nutzung als nachhaltiger Energiequelle vorteilhaft ist.^[38] Katalysierte PET-Reaktionen weisen weitere gewichtige Vorzüge auf, welche in nachfolgendem Abschnitt 1.3.1 erörtert werden. Die Anwendung solcher Transformationen in der präparativen organischen Chemie wurde erstmals in den 1970er Jahren untersucht.^[39] Erstaunlicherweise fanden diese Publikationen aber nur mäßige Beachtung und es waren vorwiegend Veröffentlichungen der Gruppen um MacMillan,^[40] Yoon^[41] und Stephenson,^[42] welche in den Jahren 2008 und 2009 zu einer enormen Belebung dieses Forschungsgebietes führten (Abbildung 1.3).^[35]

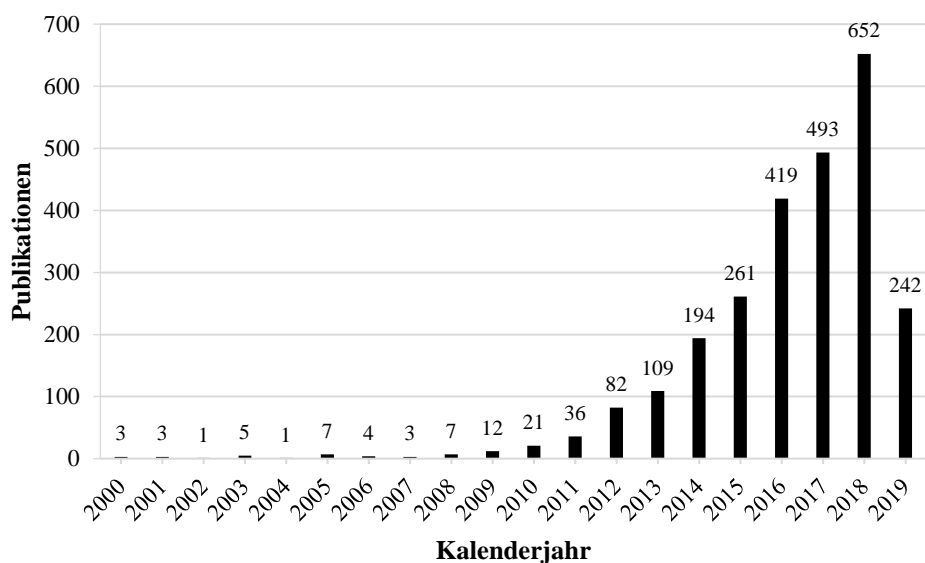
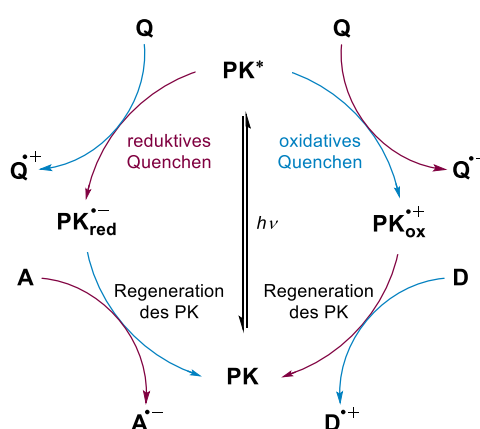


Abbildung 1.3: Auftragung in Scifinder® zu dem Konzept „photoredox catalysis“ gelisteter Publikationen gegen die Erscheinungsjahre ab 2000 (ohne Duplikate). Stand: 06.04.2019.

Diese Gruppen prägten auch wesentlich den Begriff „Photoredoxkatalyse“ für katalysierte PET-Reaktionen (meist unter Verwendung sichtbaren Lichts).^[7a, 24, 43] Zuvor wurden solche Transformationen häufig auch als „sensibilisierte Reaktionen“ (photosensitized reactions) bezeichnet – ein Ausdruck der heute meist nur noch für Energietransferprozesse Verwendung findet.^[7b, 12b, 44] Dies ist bei der Betrachtung von Abbildung 1.3 zu berücksichtigen.

1.3.1 Grundlagen und Vorteile der Photoredoxkatalyse

Die beiden grundlegenden Katalysezyklen, über die Photoredoxreaktionen verlaufen können, sind in Schema 1.2 zusammengefasst.^[7a]



Schema 1.2: Schematische Darstellung beider möglicher Katalysezyklen eines beliebigen Photoredoxkatalysators (PK). Oxidationen: blau, Reduktionen: rot, Q = Quencher, A = Elektronenakzeptor, D = Elektronendonator.

Nach elektronischer Anregung kann der Photoredoxkatalysator (PK) durch zwei aufeinanderfolgende SET-Schritte in den Grundzustand überführt werden, wobei dies mit physikalischen Abregungsprozessen konkurriert (siehe Abschnitt 1.1).^[7b] Der erste Elektronentransfer wird als oxidatives bzw. reduktives Quenchen bezeichnet und resultiert in der oxidierten bzw. reduzierten Form des Katalysators. Dessen Regeneration erfolgt im Rahmen eines zweiten SETs. Substrate und Intermediate der Reaktionsmischung können in diese Redoxreaktionen einbezogen werden, sodass redox-neutrale Umsetzungen von Substraten im Eintopfverfahren möglich sind.^[35] Dies ist ein wesentlicher Vorteil der Photoredoxkatalyse. Andernfalls wären hierzu stöchiometrische Mengen eines Oxidations- und Reduktionsmittels erforderlich, die sich gegenseitig verbrauchen würden, ohne dass es zur Umsetzung des gewünschten Substrats käme. Durch Photoredoxkatalyse sind Radikationen verschiedenster Substrate unter sehr milden Bedingungen (oft durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht bei Raumtemperatur) zugänglich.^[7a, 35] Diesen wiederum stehen zahlreiche Reaktionswege offen.^[7] Tatsächlich ermöglicht die Photoredoxkatalyse einzigartige homolytische Bindungsspaltungen sowie Bindungsknüpfungen.^[35, 45] Eine Zusammenstellung solcher Reaktionen findet sich in

Abschnitt 1.4.2. Im Folgenden werden jedoch zunächst die in dieser Arbeit verwendeten Photoredoxkatalysatoren vorgestellt und dabei ihre allgemeinen Eigenschaften erläutert.

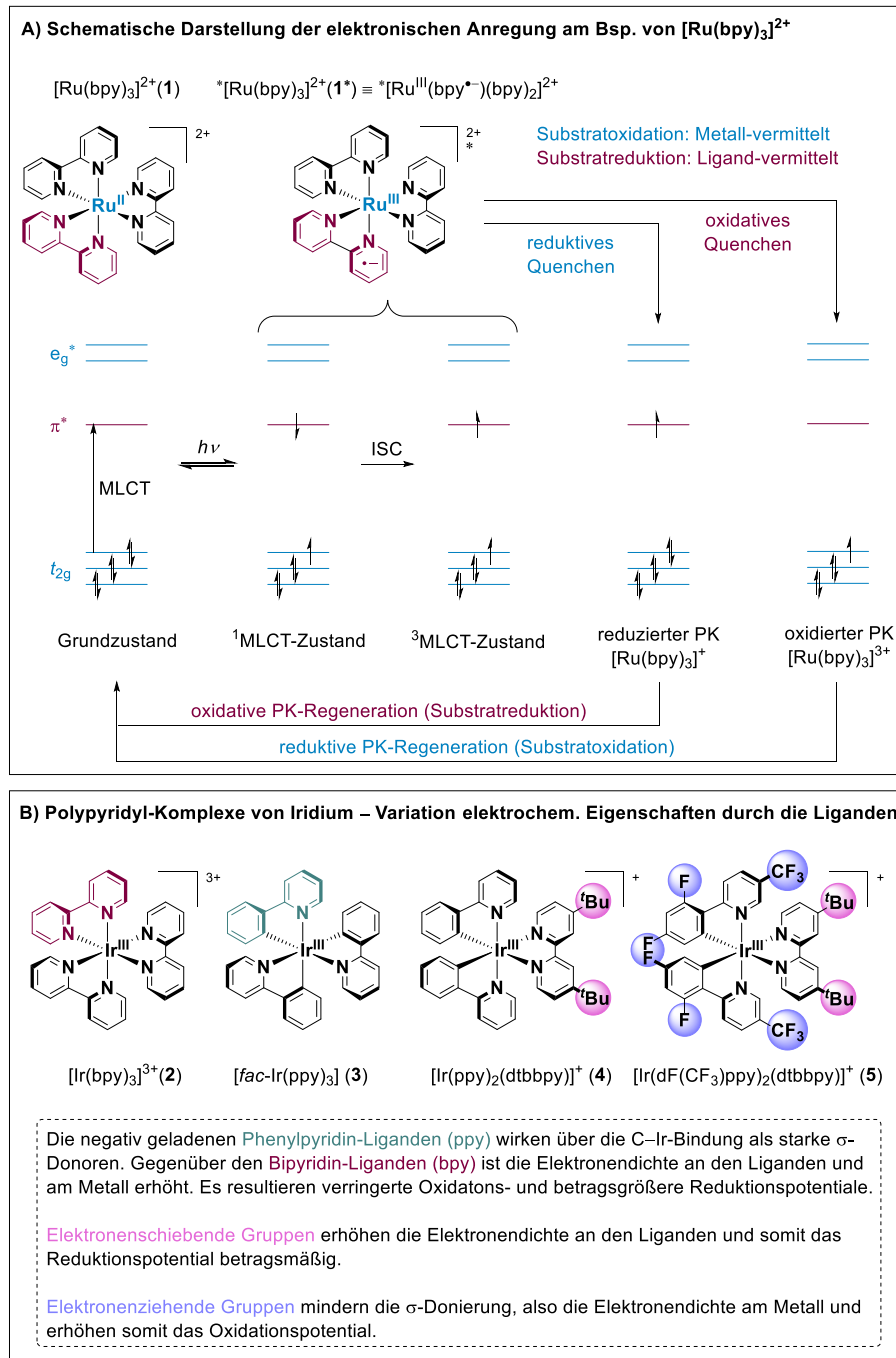
1.3.2 Photoredoxkatalysatoren – allgemeine Eigenschaften und Beispiele

Aus den bis hierhin erörterten Überlegungen ergeben sich bestimmte Anforderungen an synthetisch nützliche PKs: (1) Zunächst einmal müssen sie sich in Anwesenheit der Substrate anregen lassen, wozu ihr Absorptionsspektrum gegenüber dem aller anderen Reaktionskomponenten Rot-verschoben sein sollte.^[9a, 46] Aus diesem Grund eignen sich besonders Verbindungen als PKs, die sichtbares Licht oder langwellige UV-A-Strahlung absorbieren.^[7a, 23] (2) Die Absorption eines Photons durch den Katalysator sollte in einem möglichst langlebigen angeregten Zustand resultieren, da dies die Wahrscheinlichkeit für eine bimolekulare Reaktion, wie einen SET, erhöht.^[7a] Als Faustregel ist ein PK nur synthetisch nutzbar, wenn der entsprechende angeregte Zustand (S_1 oder T_1 , Kasha-Regel)^[6] eine Lebensdauer von mindestens 1 ns aufweist.^[7b] Andernfalls nähern sich die physikalischen Abklingprozesse (siehe Schema 1.1) der Geschwindigkeitskonstanten einer diffusionskontrollierten Reaktion an ($k_{\text{diff}} \sim 1 \times 10^{10} - 2 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$).^[7b] (3) Der PK muss unter den Reaktionsbedingungen beständig und photostabil sein.^[46] (4) Die Redoxpotentiale des angeregten Zustandes bzw. der nach Quenchen resultierenden oxidierten oder reduzierten Form des PKs (siehe Schema 1.2) sollten möglichst betragsgroß sein, sodass ein breites Spektrum potentieller Substrate in die SET-Schritte eingebunden werden kann.^[24, 46]

Anforderung (4) steht in direktem Konflikt zu (1). Zunehmende Konjugation organischer Moleküle resultiert in einem geringeren HOMO–LUMO-Abstand und damit in einer gewünschten Rot-Verschiebung der Absorption.^[47] Ein stark konjugierter Katalysator lässt sich leichter selektiv anregen. Gemäß Gleichungen 1.2–1.5 hat die Anregungsenergie jedoch einen direkten Einfluss auf die Redoxpotentiale des angeregten Zustands und damit auf die freie Enthalpie des potentiellen Elektronentransfers. Zunehmende Konjugation und Rot-Verschiebung der Absorption gehen folglich mit verringerten Redoxpotentialen des angeregten Zustands und limitierten Substratbandbreiten einher.^[7b, 9a, 12a, 24] In der Praxis muss zwischen diesen beiden Kriterien abgewägt werden. PKs, welche langwellige UV-Strahlung absorbieren, können zur Umsetzung anspruchsvoller Substrate herangezogen werden.^[23] Wie bereits in Abschnitt 1.2 angedeutet, ergibt sich ein ähnlicher Interessenskonflikt bei der "Wahl" der angeregten Spezies. Der S_1 -Zustand hat eine kürzere Lebensdauer (für organische Moleküle häufig 2–20 ns), besitzt aber noch einen größeren Anteil der Anregungsenergie und damit betragsgrößere Redoxpotentiale.^[7b, 23] Umgekehrt zeichnet sich der T_1 -Zustand durch eine längere Lebensdauer (μs - bis ms -Bereich) und betragskleinere Redoxpotentiale aus.^[3-4, 5, 7] Wie ebenfalls in Abschnitt 1.2 erläutert, bleibt der Gesamtspin während des SET erhalten, sodass Triplett-Katalysatoren zu Triplett-Radikationenpaaren führen, aus denen heraus der BET

spinverboten ist.^[7b, 9a] Diese Überlegungen machen deutlich, dass es sinnvoll ist, den PK angelehnt an die zu realisierende Transformation auszuwählen. Hierzu steht ein breites Portfolio an kommerziell erhältlichen und teilweise leicht synthetisierbaren Katalysatoren zur Verfügung.^[7, 48]

Die mit Abstand gebräuchlichsten unter ihnen sind Polypyridyl-Komplexe von Ruthenium(II) und Iridium(III) (Schema 1.3).^[46, 49] Sie zeichnen sich durch vorteilhafte photophysikalische Eigenschaften, wie der Absorption sichtbaren Lichts aus.^[7a] Als 4d- bzw. 5d-Metalle bewirken Ru(II) und Ir(III) eine deutlich größere Ligandenfeldaufspaltung als beispielsweise Fe(II).^[50] Schema 1.3 A zeigt vereinfacht, weshalb dies wünschenswert ist: Die e_g -Orbitale liegen in diesem Fall energetisch höher als das π^* -Orbital der Liganden.^[50b] Unter diesen Umständen ist ein metal to ligand charge transfer (MLCT) der energetisch günstigste Elektronenübergang. Dies wiederum ist vorteilhaft, da Metall-zentrierte angeregte Zustände (wie für Fe(II)-Komplexe üblich) sehr schnell durch strahlungsfreie Prozesse in den Grundzustand zurückkehren.^[51] Ihre Lebensdauer ist in der Regel nicht ausreichend, um an bimolekularen Reaktionen teilzunehmen (siehe oben).^[50b, 51] Die Ligandenfeldaufspaltung wird auch durch die Liganden beeinflusst.^[50a] In Ru- und Ir-basierten PKs werden vorwiegend unterschiedlich substituierte Bipyridin- oder 2-Phenylpyridin-Liganden verwendet (Schema 1.3).^[7a, 49] Diese besitzen σ -Donororbitale an den pyridinischen Stickstoffatomen bzw. an C-2' sowie delokalisierte π -Donor- und π^* -Akzeptororbitale.^[51] In der spektrochemischen Reihe sind sie als starke Liganden einzuordnen, welche eine große Ligandenfeldaufspaltung bewirken und tragen somit auch dazu bei, den MLCT-Übergang gegenüber Metall-zentrierten Übergängen zu begünstigen.^[50a, 52] Bei elektronischer Anregung wird auf Grund des Spinerhalts zunächst ein $^1\text{MLCT}$ -Zustand erreicht, der jedoch sehr schnell (innerhalb von etwa 100 fs bei $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$) durch ISC in den $^3\text{MLCT}$ -Zustand übergeht (Schema 1.3 A).^[46] Grund für das schnelle und fast vollständige ISC in Ru(II)- und Ir(III)-basierten PKs ist der sogenannte (interne) Schweratomeffekt.^[51-52] Schwere Atome hoher Ordnungszahl bewirken eine starke Spin-Bahn-Kopplung und lockern somit das Übergangsverbot zwischen Singulett- und Triplettzuständen.^[3-4, 5] In Ru- und Ir-Komplexen sind daher sowohl der erwünschte $S_1 \rightarrow T_1$ als auch der unvermeidbare, aber nicht (monomolekular) erwünschte $T_1 \rightarrow S_0$ Übergang begünstigt.^[4a] Die $^3\text{MLCT}$ -Zustände Ru- und Ir-basierter PKs sind aber dennoch weitaus langlebiger (Beispiele aus Schema 1.3: ca. 557 ns bis 1900 ns) als S_1 -Zustände organischer Moleküle (meist 2–20 ns).^[7] Wie in Schema 1.3 A vereinfacht dargestellt, befindet sich das angeregte Elektron im MLCT-Zustand in einem vorwiegend Liganden-zentrierten Orbital.^[7a] Gleichzeitig existiert eine "positive Leerstelle" in einem vorwiegend Metall-zentrierten Orbital.^[7a] Substratoxidationen können daher als Metall-vermittelt und Substratreduktionen als Ligand-vermittelt angesehen werden.^[46]



Schema 1.3: A) Die Absorption eines Photons durch Polypyridyl-Komplexe von Ru(II) und Ir(III) resultiert nach ISC in einem ${}^3\text{MLCT}$ -Zustand, dessen Oxidations- sowie Reduktionspotential gegenüber dem Grundzustand betragsmäßig erhöht ist.^[7a] Substratoxidationen können als Metall-vermittelt und Substratreduktionen als Liganden-vermittelt aufgefasst werden.^[46] B) Daraus ergibt sich die Möglichkeit, die elektrochemischen Eigenschaften durch Ligandenvariation zu modulieren.^[24, 51-52]

Aus dieser Anschauung wird deutlich, wie sich die elektrochemischen Eigenschaften Ru(II)- bzw. Ir(III)-basierter PKs durch die Wahl der Liganden beeinflussen lassen (Schema 1.3 B). Als Faustregel gilt: Die Erhöhung der Elektronendichte an den Liganden resultiert in einem betragsgrößeren Reduktionspotential und die Verringerung der Elektronendichte am Metall in einem erhöhten Oxidationspotential.^[24] In Tabelle 1.1 sind ausgewählte photophysikalische sowie elektrochemische Eigenschaften der in Schema 1.3 gezeigten PKs zusammengestellt.

Tabelle 1.1: Ausgewählte photophysikalische und elektrochemische Eigenschaften exemplarischer Ru(II)- bzw. Ir(III)-basierter Photoredoxkatalysatoren.^[7a]

PK	$E_{1/2}(\text{PK}^{\bullet+}/\text{PK}^*)$	$E_{1/2}(\text{PK}^{\bullet+}/\text{PK})$	$E_{1/2}(\text{PK}^*/\text{PK}^{\bullet-})$	$E_{1/2}(\text{PK}/\text{PK}^{\bullet-})$	τ_T (ns)
1	-0.81 ^[7a]	+1.29 ^[7a]	+0.77 ^[7a]	-1.33 ^[7a]	1100 ^[53]
2	-0.71 ^{[52],a}	+2.10 ^[52]	+1.71 ^{[52],a}	-1.10 ^[52]	2400 ^[52]
3	-1.73 ^[7a]	+0.77 ^[52]	+0.31 ^[7a]	-2.19 ^[52]	1900 ^[52]
4	-0.96 ^[54]	+1.21 ^[54]	+0.66 ^[54]	-1.51 ^[54]	557 ^[55]
5	-0.89 ^[7a]	+1.69 ^[54]	+1.21 ^[7a]	-1.37 ^[54]	2300 ^[54]
	oxidativ gequenchter Zyklus		reduktiv gequenchter Zyklus		

Die Strukturen der Photoredoxkatalysatoren (PK) sind Schema 1.3 zu entnehmen. Alle Redoxpotentiale wurden in Acetonitril gemessen und sind in V gegen die SCE angegeben. Alle Triplett-Lebenszeiten (τ_T) wurden in entgastem Acetonitril bei Raumtemperatur bestimmt. ^a Mit Hilfe tabellierter Werte und Gleichungen 1.4 bzw. 1.5 berechnet.

2-Phenylpyridin-Liganden (ppy) sind auf Grund der negativen Ladung im Vergleich zu den Bipyridin-Liganden (bpy) stärkere σ -Donoren. Dies bewirkt eine erhöhte Elektronendichte am Metallzentrum und damit ein verringertes Oxidationspotential (+0.77 V statt +2.10 V für PKs **3** bzw. **2**).^[52] Gleichzeitig ergibt sich durch die erhöhte Elektronendichte an den Liganden ein betragsgrößeres Reduktionspotential (-2.19 V statt -1.10 V für PKs **3** bzw. **2**).^[52] Elektronenschiebende Substituenten, wie beispielsweise *tert*-Butylgruppen, erhöhen die Elektronendichte an den Liganden und somit das Reduktionspotential betragsmäßig.^[24] In Tabelle 1.1 ist dieser Effekt an keinem direkten Vergleich erkennbar, da von **2** bzw. **3** zu **4** jeweils auch bpy- bzw. ppy-Liganden gegeneinander ausgetauscht werden. Für eine detailliertere Betrachtung des Einflusses Alkyl-substituierter Liganden auf die elektrochemischen Eigenschaften von Übergangsmetallkomplexen sei daher auf eine Publikation der Gruppe um Corey Stephenson verwiesen.^[24] Der sehr häufig eingesetzte PK **5** leitet sich von **4** ab, wobei die ppy-Liganden jeweils zwei Fluor- und einen Trifluormethyl-Substituenten tragen.^[7a] Dies mindert die besonders wirkungsvolle σ -Donierung über die C^{2'}-Ir-Bindung deutlich, was eine erhebliche Erhöhung des Oxidationspotentials zur Folge hat (+1.69 V statt +1.21 V für PKs **5** bzw. **4**).^[52] Die stark verringerte Elektronendichte am Metallzentrum wirkt sich letztlich auch auf die Elektronendichte im *tert*-Butyl-substituierten bpy-Liganden (dtbpy) aus und es resultiert ein betragsmäßig etwas gemindertes Reduktionspotential (-1.37 V statt -1.51 V für PKs **5** bzw. **4**).^[52] Es sei darauf hingewiesen, dass das in Tabelle 1.1 angegebene Reduktionspotential von -1.37 V für PK **5** der Reduktion des elektronenreichsten Liganden (dtbpy) zuzuordnen ist.^[54] Im Vergleich zwischen PKs **1** und **2** wird deutlich, dass auch das Metallzentrum einen großen Einfluss auf die elektrochemischen Eigenschaften des Komplexes hat. Die größere ionische Ladung an Ir(III) gegenüber Ru(II) resultiert in einem deutlich erhöhten Oxidationspotential (+2.10 V statt +1.29 V für PKs **2** bzw. **1**).^[52] Das Ir(III)-Zentrum führt umgekehrt zu einer verringerten Elektronendichte an den

Liganden und damit zu einem betragsmäßig etwas gemindertem Reduktionspotential (-1.10 V statt -1.33 V für PKs **2** bzw. **1**).^[52] Die bis hierhin diskutierten Einflüsse des Metallzentrums und seiner Liganden auf die elektrochemischen Eigenschaften beziehen sich ausschließlich auf die Redoxpotentiale des Grundzustandes, also auf den zweiten SET-Schritt eines Photoredoxzyklus (siehe Schemata 1.2 und 1.3 A). Diese gehen zwar direkt in die Berechnung der Redoxpotentiale des ³MLCT-Zustandes ein (siehe Gleichungen 1.4 und 1.5), doch kommt der Anregungsenergie, also letztlich dem HOMO–LUMO-Abstand, ein entscheidender und nicht so einfach abschätzbarer Einfluss zu.^[7b, 24] Die Auswirkung unterschiedlicher Liganden auf die Energie des ³MLCT-Zustandes wurde vorwiegend mit Blick auf die Verwendung der entsprechenden Übergangsmetallkomplexe in LEDs untersucht.^[52] Diese Überlegungen sind für die hier beschriebene Arbeit jedoch nicht relevant. Tatsächlich wurden ausschließlich PKs **3–5** verwendet und auf die Modifikation ihrer elektrochemischen Eigenschaften durch Manipulation der Liganden verzichtet. Dennoch sei auf weiterführende Literatur verwiesen.^[52, 56] Alle in Tabelle 1.1 gelisteten PKs können durch Absorption sichtbaren (blauen) Lichts elektronisch angeregt werden.^[7a, 49] Von der Angabe der Absorptionsmaxima wurde bewusst abgesehen, da diese z.B. für PKs **3** und **5** bei 375 nm bzw. 380 nm liegen (in Acetonitril),^[7a] es aber unüblich ist, tatsächlich Licht dieser Wellenlängen zu verwenden.^[35]

Auf Grund des großen wissenschaftliche Interesses an photoredoxkatalysierten Reaktionen (siehe auch Abbildung 1.3) sind die meisten gebräuchlichen Ru(II)- und Ir(III)-basierten Katalysatoren kommerziell verfügbar. Allerdings sind sie teils sehr kostspielig (Sigma-Aldrich, 17.04.2019, Mainz; **1**(PF₆)₂: 141 € g⁻¹, **3**: 2124 € g⁻¹, **4**(PF₆): 1180 € g⁻¹, **5**(PF₆): 883 € g⁻¹) und potentiell toxisch.^[57] Aus diesem Grund ist die Nutzung organischer Farbstoffe als günstige und metallfreie Alternative von großer Bedeutung.^[7b, 36, 57-58] Seltener werden auch aromatische Kohlenwasserstoffe (KWS), darunter vorwiegend Phenanthren, als Katalysatoren eingesetzt.^[23, 59] In Tabelle 1.2 sind gängige organische PKs mit ihren relevanten photophysikalischen und elektrochemischen Eigenschaften zusammengestellt. Die gebräuchlichsten unter ihnen sind Xanthen-Farbstoffe wie Eosin Y (**6**),^[57] Bengalrosa (**7**)^[60] und Rhodamin 6G (**8**).^[7b, 61] Letztere fanden in der hier beschriebenen Arbeit jedoch keine Anwendung und werden daher nicht genauer vorgestellt. Auch Acridiniumionen werden häufig als PKs eingesetzt und zeichnen sich durch außerordentlich hohe Oxidationspotentiale aus.^[58c, 58d, 62] Das bekannteste unter ihnen ist 9-Mesityl-10-methylacridinium (**9**, meist als Perchlorat oder Hexafluorophosphat), welches im Jahr 2004 von Shunichi Fukuzumi vorgestellt wurde und daher auch als Fukuzumi-Acridinium bekannt ist.^[7b, 63]

In **9** sind ein Elektronendonator (Mesitylen) und ein Elektronenakzeptor (10-Methylacridinium) kovalent miteinander verbunden, wobei die aromatischen Systeme annähernd orthogonal zueinander stehen, sodass keine Konjugation zwischen ihnen besteht.^[63a]

Tabelle 1.2: Strukturen sowie ausgewählte photophysikalische und elektrochemische Eigenschaften gebräuchlicher organischer Photoredoxkatalysatoren.

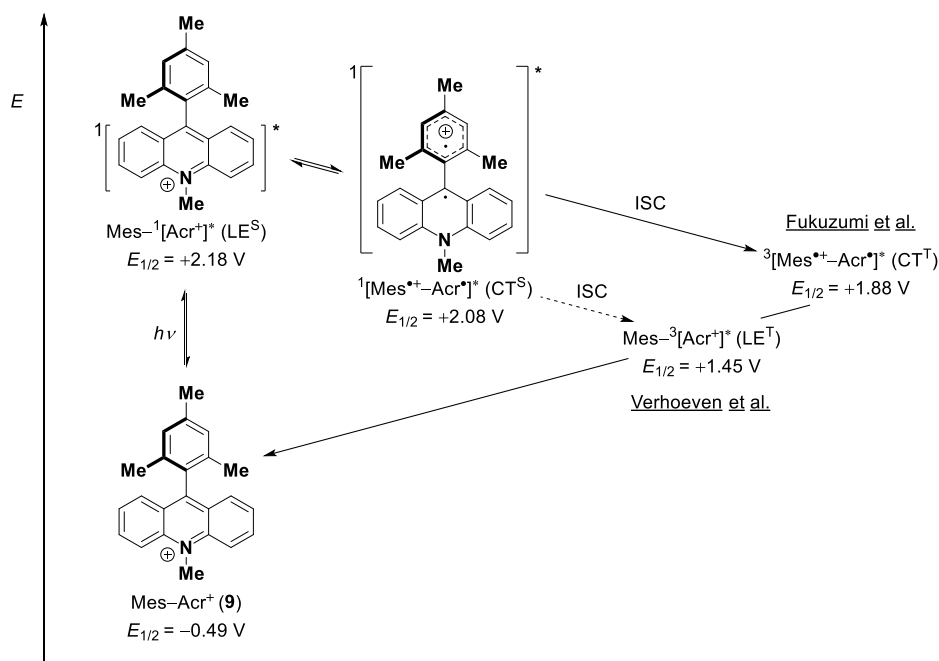
PK	$\lambda_{\text{max}}^{\text{Abs}}$ (nm)	φ_{Fl}	φ_{ISC}	τ_{S} (ns)	τ_{T} (μs)
6^a	539 ^[64]	0.48 ^{[65],b}	0.32 ^{[65],b}	2.1 ^{[65],b}	24 ^{[66],b}
7^a	549 ^[64]	0.09 ^{[67],b}	0.77 ^{[67],b}	0.50 ^{[67],b}	8 ^{[60],c}
8^d	530 ^{[68],c}	0.90 ^{[69],e}	0.002 ^{[70],e}	4.13 ^{[71],b}	2.2 ^{[72],c}
9	430 ^[58c]	0.035 ^[73]	LE ^T : 0.38 ^[73]	CT ^S : 6 ^[73]	CT ^T : 30 ^[73]
10	422 ^{[16],f}	0.87 ^{[74],g}	0.0085 ^[75]	15.3 ^[76]	100 ^{[25, 77],h}
11	346 ^f	0.13 ^{[78],c}	0.80 ^{[78],c}	60 ^[79]	930 ^[80]

PK	$E_{1/2}(\text{PK}^{*\bullet}/\text{PK}^*)$	$E_{1/2}(\text{PK}^{*\bullet}/\text{PK})$	$E_{1/2}(\text{PK}^*/\text{PK}^{\bullet-})$	$E_{1/2}(\text{PK}/\text{PK}^{\bullet-})$
6^a	S ₁ : -1.55 ^{[65],b,i} T ₁ : -1.15 ^{[65, 67],b,i}	+0.76 ^{[65],b}	S ₁ : +1.22 ^{[65],b,i} T ₁ : +0.82 ^{[65, 67],b,i}	-1.09 ^{[65],b}
7^a	S ₁ : -1.38 ^{[7b, 67],b,i} T ₁ : -0.96 ^{[7b, 67],b,i}	+0.84 ^{[7b],b}	S ₁ : +1.23 ^{[7b, 67],b,i} T ₁ : +0.81 ^{[7b, 67],b,i}	-0.99 ^{[7b],b}
8^d	S ₁ : -1.09 ^[7b] T ₁ : -0.86 ^[7b]	+1.23 ^[7b]	S ₁ : +1.18 ^[7b] T ₁ : +0.95 ^[7b]	-1.14 ^[7b] ca. -2.4 ^{[61],j}
9	–	–	LE ^S : +2.18 ^[81] LE ^T : +1.45 ^[81] CT ^S : +2.08 ^[81] CT ^T : +1.88 ^{[81],k}	-0.49 ^[81]
10	–	–	S ₁ : +1.99 ^{[82],i} T ₁ : +0.90 ^{[84],i}	-0.91 ^[83] ca. -2.5 ^{[85],j}
11	S ₁ : -2.07 ^{[86],i} T ₁ : -1.16 ^{[88],i}	+1.50 ^[87]	S ₁ : +1.13 ^{[86],i} T ₁ : +0.22 ^{[88],i}	-2.44 ^{[89],l}

oxidativ gequenchter Zyklus	reduktiv gequenchter Zyklus
-----------------------------	-----------------------------

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden alle photophysikalischen Eigenschaften bei Raumtemperatur in Acetonitril bestimmt und alle Redoxpotentiale in Acetonitril gemessen. Alle Potentiale sind in V gegen die SCE angegeben. ^aDinatriumsalz; ^bIn Methanol; ^cIn EtOH; ^dHydrochlorid; ^eIn H₂O; ^fIm Rahmen dieser Arbeit bestimmt (siehe Abbildung 3.1); ^gin ^cHex; ^hLösungsmittel nicht bekannt; ⁱMit Hilfe tabellierter Werte und Gleichungen 1.4 bzw. 1.5 berechnet; ^jAusgehend von [Rh-6G^{*•}]^{*} bzw. [DCA^{*•}]^{*}, siehe Text; ^kIn PhCN; ^lIn DMF; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Abs}}$ = langwelligstes, lokales Absorptionsmaximum; φ_{Fl} bzw. φ_{ISC} = Quantenausbeuten von Fluoreszenz bzw. ISC; τ_{S} bzw. τ_{T} = Singulett- bzw. Triplett-Lebenszeit; LE = lokal angeregter Zustand (siehe Text); CT = Charge-Transfer-Zustand (siehe Text).

Der Mesitylen-Substituent schirmt dabei die gegenüber nukleophilen sowie radikalischen Angriffen anfällige 9-Position im 10-Methylacridiniumion sterisch ab.^[7b] Aus elektronischer Anregung durch Absorption blauen Lichts ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Abs}} = 430 \text{ nm}$)^[16] geht zunächst ein am Acridinium-System lokalisierter Singulettzustand ($\text{Mes}^{-1}[\text{Acr}^+]^*$, LE^{S}) hervor (Schema 1.4).^[73, 90]



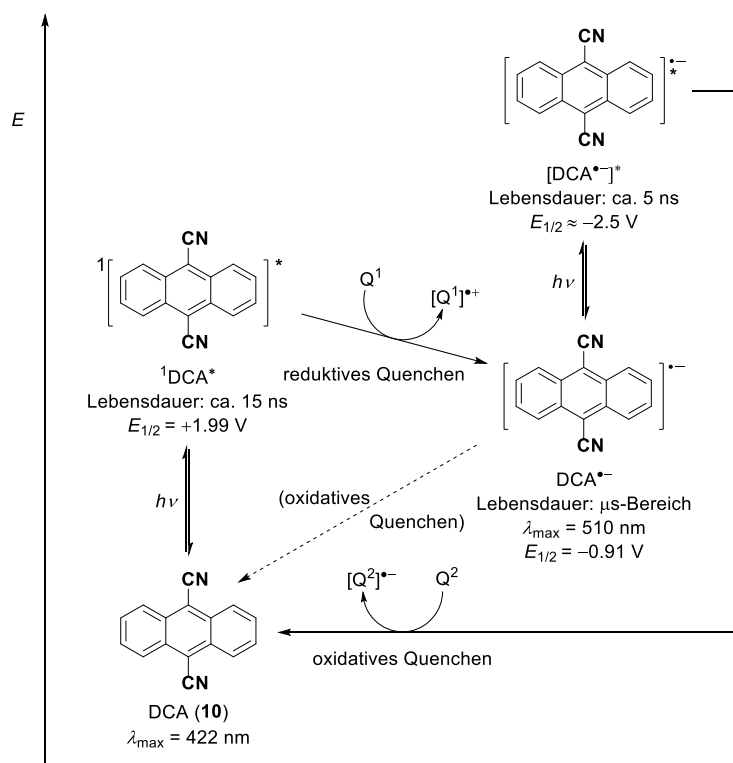
Schema 1.4: Mögliche elektronisch angeregte Zustände von Fukuzumi-Acridium (**9**) nach Fukuzumi und Verhoeven.^[63a, 73, 90-91] Alle Reduktionspotentiale sind in V gegen die SCE angegeben (siehe Tabelle 1.2). Modifiziert nach Nicewicz.^[81]

Innerhalb von etwa 5 ps erfolgt ein SET vom Mesitylen-Rest auf das Acridinium-System, woraus ein Charge-Transfer-Zustand (¹[Mes^{•+}-Acr[•]]^{*}, CT^{S}) mit einer Lebenszeit von etwa 6 ns (Acetonitril, Raumtemperatur) folgt.^[73, 91c] Diese LE^{S} und CT^{S} Zustände befinden sich wahrscheinlich in einem thermischen Gleichgewicht.^[81] Fukuzumi geht davon aus, dass der durch ISC zugängliche Tripletzustand ebenfalls Charge-Transfer-Charakter besitzt (³[Mes^{•+}-Acr[•]]^{*}, CT^{T}) und mit einer Quantenausbeute von etwa 98% erreicht wird (Acetonitril, Raumtemperatur).^[58d, 63a, 90-91] Arbeiten der Gruppen um Benniston und Verhoeven hingegen lassen auf einen am Acridinium-System lokalisierten Tripletzustand ($\text{Mes}^{-3}[\text{Acr}^+]^*$, LE^{T}) mit einer Lebenszeit von etwa 30 μs schließen, der mit einer Quantenausbeute von 38% erreicht wird (Acetonitril, Raumtemperatur).^[73, 91c] Aus dem geringen Reduktionspotential des Grundzustandes (-0.49 V , Acetonitril, SCE)^[81] und der verhältnismäßig großen Anregungsenergie ergibt sich gemäß Gleichung 1.5 die erwähnte, beachtliche Oxidationskraft aller möglicher angeregter Zustände.^[24] Der CT^{S} -Zustand und beide postulierte Tripletzustände sind ausreichend langlebig, um an bimolekularen Elektronentransfer-

reaktionen teilzunehmen.^[7b, 81] Es ist zu beachten, dass für Acridinium-basierte PKs ausschließlich reaktiv gequenchte Katalysezyklen bekannt sind.^[7b]

Gleiches gilt für 9,10-Dicyanoanthracen (DCA, **10**).^[23, 92] Die beiden stark elektronenziehenden Nitrilgruppen resultieren in einem relativ tief liegenden LUMO und einem betragskleinen Reduktionspotential (-0.91 V, Acetonitril, SCE, Tabelle 1.2).^[12b, 47, 83] Da der S_1 -Zustand zudem energiereich ist (ca. 2.90 eV),^[82] ergibt sich ein sehr hohes Oxidationspotential nach elektronischer Anregung ($+1.99$ V, Acetonitril, SCE, Gleichung 1.5, Tabelle 1.2).^[7b, 24] Gegenüber 1,4-Dicyanobenzol (DCB) und 1,4-Dicyano-naphthalin (DCN), welche ausschließlich UV-Licht absorbieren, ist die Konjugation in DCA (**10**) gerade ausreichend, um die Anregung durch sichtbares Licht zu ermöglichen ($\lambda_{\text{max}} = 422$ nm, Acetonitril, Tabelle 1.2).^[7b, 16] Auf Grund des sehr ineffizienten ISC ($\varphi_{\text{ISC}} \approx 0.0085$, Acetonitril, Raumtemperatur)^[75] und der ausreichenden Lebenszeit des S^1 -Zustandes (ca. 15.3 ns, Acetonitril, Raumtemperatur),^[76] ist davon auszugehen, dass DCA (**10**) ein reiner Singulett-Katalysator ist.^[82, 92] Vorzüge und Nachteile gegenüber klassischen Triplett-Katalysatoren, wie den Übergangsmetallkomplexen aus Schema 1.3, wurden bereits zu Beginn dieses Unterkapitels erörtert. Eine Besonderheit von DCA (**10**) ist die Möglichkeit zur zweifachen photonischen Anregung (Schema 1.5). Reduktives Quenchen des S_1 -Zustandes von **10** resultiert in dessen Radikalanion, welches eine Lebenszeit von einigen Mikrosekunden¹ aufweist.^[93] Das Radikalanion selbst ist ein mäßiges Reduktionsmittel (-0.91 V, Acetonitril, SCE),^[83] kann allerdings durch Absorption grünen Lichts ($\lambda_{\text{max}} = 510$ nm, DMF) erneut angeregt werden.^[85, 93] Dieser zweite angeregte Zustand besitzt eine Lebensdauer von etwa 5 ns (DMF, Raumtemperatur) und wirkt sehr stark reduzierend (ca. -2.5 V, Acetonitril, SCE).^[85, 93] Unter Verwendung einer geeigneten Lichtquelle, welche die Anregung von DCA (**10**) und seines Radikalanions ermöglicht, sind folglich sequentielle Oxidationen und Reduktionen der Substrate bzw. Intermediate mit $+1.99$ V bzw. mit -2.5 V gegen die SCE im Eintopfverfahren möglich. Dies übertrifft die Redoxpotentiale aller anderen gebräuchlichen PKs deutlich (siehe Tabellen 1.1 und 1.2).^[7] Synthetisch nutzbare, biphotonische Anregungen wurde neben DCA (**10**) auch für Rhodamin 6G (**8**)^[61] und Perylendiimid^[94] berichtet. Es ist zu berücksichtigen, dass die Radikalanionen von DCA (**10**), DCN und DCB mit Alkylradikalen in einer *ipso*-Substitution reagieren können.^[95] Diese Dinitrile sind daher nur in Gegenwart effizienter Radikalakzeptoren als PKs oder Redoxmediatoren geeignet (vide infra).^[95-96]

¹ In der Literatur findet sich keine genaue Angabe hierzu. Majima et al. geben für das DCA-Radikalanion eine Lebenszeit von einigen Mikrosekunden bei Raumtemperatur in DMF an: „The radical anions are generated with lifetimes on the order of a few tens of microseconds (...)“. Das Zitat bezieht sich auf eine Gruppe aromatischer Radikalanionen, darunter $\text{DCA}^{\bullet-}$.^[93]



Schema 1.5: Durch sequentielle, biphotonische Anregung wirkt 9,10-Dicyanoanthracen (**10**) als sehr starkes Oxidations- und Reduktionsmittel. Alle Redoxpotentiale sind in Acetonitril gegen die SCE gegeben. Genauere Informationen hierzu und zu den photophysikalischen Eigenschaften sind Tabelle 1.2 sowie den an dieser Stelle zitierten Quellen zu entnehmen.^[85]

Wie bereits erwähnt, eignen sich einige aromatische KWS, wie Phenanthren (**11**),^[39d-f, 79, 96c, 97] Perylen^[98] oder *p*-Terphenyl^[99] ebenfalls als PKs. Sie sind metallfrei, kommerziell verfügbar, sehr günstig, regenerierbar und zeichnen sich durch betragsgroße Redoxpotentiale aus. Als Teil der hier beschriebenen Promotionsleistung wurde ein Übersichtsartikel mit dem Titel „Aromatic hydrocarbons as catalysts and mediators in photoinduced electron transfer reactions“ verfasst.^[23] Nach bestem Wissen ist dies der bislang einzige Übersichtsartikel, der sich allein diesem Thema widmet, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die zu Grunde liegende Literatur vier Jahrzehnte überspannt, in denen sich die relevante Nomenklatur geändert hat (siehe oben).^[23, 39d-f, 98b, 99b, 100] Es ist an dieser Stelle nicht sinnvoll, detailliert auf die in dieser Publikation zusammengefassten Befunde einzugehen. In der vorliegenden Arbeit wurde vorwiegend Phenanthren (**11**) als PK eingesetzt und daher soll auch nur dieser KWS hier Erwähnung finden.^[95, 101] Die bevorzugte Verwendung von **11** ergibt sich unter Berücksichtigung der Tatsache, dass PKs nicht nur dazu geeignet sind, die Absorptionslücke der Substrate (meist im sichtbaren Wellenlängenbereich) zu schließen. Auch klassische, UV-getriebene PET Reaktionen können von der Zugabe eines Katalysators profitieren. Aromatische KWS und besonders Phenanthren (**11**) werden in der Regel in Kombination mit aromatischen Nitrilen wie DCB verwendet, welche den S_1 -Zustand von **11** mit diffusionskontrollierten Raten oxidativ quenchten.^[79] Das resultierende Radikalkation des KWS vermittelt anschließend die Oxidation der Substrate, welche andernfalls der S_1 -Zustand des aromatischen Nitrils selbst

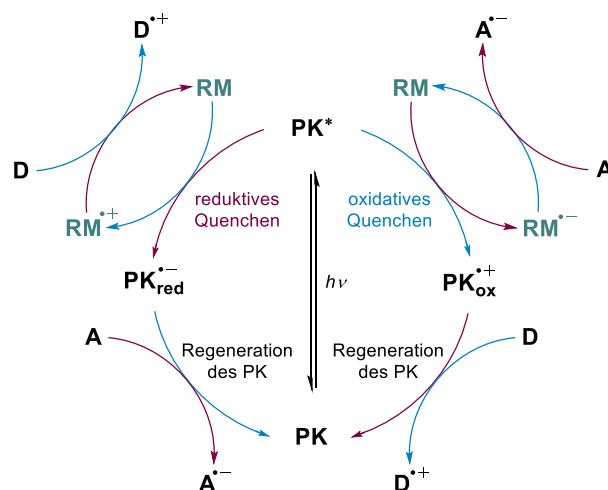
bewirkt hätte.^[39d-f, 79, 96c, 97] Wie bereits erläutert, ist der BET in der Regel der wesentliche Grund für die geringen Quantenausbeuten von PET-Reaktionen (siehe Abschnitt 1.2.1) und beeinflusst diese oft weitaus stärker als die Effizienz, mit der der entsprechende angeregte Zustand erreicht wird.^[9a, 12b, 102] Um die Produktbildung zu begünstigen, muss der Katalysator daher in der Lage sein, den BET zu hemmen.^[12b] Wie bereits in Abschnitt 1.2.2 erörtert, legen experimentelle Befunde nahe, dass letzterer für PET Reaktionen zwischen aromatischen Nitrilen und aromatischen KWS in der Marcus-inversen Region liegt.^[15-16, 33, 103] Unter dieser Annahme ist ein aromatischer KWS befähigt, die Effizienz einer PET-Reaktion zwischen einem aromatischen Nitril wie DCA (**10**), DCN, DCB oder Cyanopyridinen als Elektronenakzeptoren und Elektronendonoren-Substraten wie Amininen,^[79, 95] Alkenen,^[104] Carboxylaten^[101a, 105] oder Gruppe 14-Metallorganen^[97c] zu erhöhen, wenn das Radikalkation des KWS ein höheres Oxidationspotential aufweist als das betreffende Substrat.^[12b] In diesem Fall ist die freie Enthalpie des BET gegenüber der nicht katalysierten Reaktion betragsgrößer und seine freie Aktivierungsenthalpie daher ebenfalls.^[12b, 28] Das Radikalkation von Phenanthren (**11**) ist ein stärkeres Oxidationsmittel (+1.50 V, Acetonitril, SCE)^[87] als die Radikalkationen anderer KWS, wie Anthracen, Tetracen, Chrysen, Pyren oder Perylen (in dieser Reihenfolge: +1.09 V, +0.77 V, +1.35 V, +1.16 V, +0.85 V, Acetonitril, SCE)^[87] und sollte daher den BET stärker hemmen.^[79] Die begünstigende Wirkung von Phenanthren (**11**) auf PET-Reaktionen (z.B. aromatischer Nitrile) hat jedoch noch weitere Ursachen. So ist der S₁-Zustand von Phenanthren (**11**) langlebiger (60 ns, Acetonitril, Raumtemperatur)^[79] als der von beispielsweise DCA (**10**), DCN oder DCB (in dieser Reihenfolge: 9.7 ns,^[106] 10.1 ns,^[106] 15.3 ns,^[76] Acetonitril, Raumtemperatur) und der meisten anderen organischen Moleküle (ca. 2–20 ns),^[7b] was den bimolekularen Quenching-Prozess begünstigt. Das resultierende Phenanthren-Radikalkation ist zudem langlebiger als übliche angeregte Singulettzustände, wodurch die nachgelagerte Substratoxidation wiederum begünstigt wird.^[12b] Im Vergleich zu Naphthalin oder Biphenyl, deren Radikalkationen noch stärker oxidierend wirken (+1.54 V bzw. +1.95 V, Acetonitril, SCE),^[87, 107] absorbiert Phenanthren (**11**) längerwelliges Licht ($\lambda_{\text{max}} = 346 \text{ nm}$, Acetonitril, Abbildung 3.1 und Tabelle 1.2).^[47] Auf diese Weise ist gewährleistet, dass **11** tatsächlich effizient in Gegenwart weniger konjugierter organischer Verbindungen angeregt werden kann.

Begünstigt eine Verbindung (oft ein aromatischer KWS) eine PET-Reaktion, an der sie weder als Substrat noch als Licht-absorbierender Katalysator beteiligt ist, wird sie als Redoxmediator bezeichnet.^[92] Dieses Phänomen wird in nachfolgendem Abschnitt genauer erörtert.

Abschließend sei erwähnt, dass auch Halbleiter wie Titandioxid als heterogene PKs eingesetzt werden.^[108] Dies erlaubt eine vereinfachte Katalysatorregeneration. Da Halbleiter in der vorliegenden Arbeit nicht zur Anwendung kamen, wird an dieser Stelle lediglich auf weiterführende Literatur zu diesem Thema verwiesen.^[109]

1.3.3 Grundlagen redoxmediierter Photoredoxreaktionen

Photoredoxkatalysierte Reaktionen können unter gewissen Umständen durch Verwendung eines sogenannten Redoxmediators (RM) effizienter gestaltet werden (*vide infra*).^[23, 92] Letzterer wirkt dabei als reines Elektronenshuttle, das zunächst den angeregten Katalysator anstelle des eigentlichen Substrates quencht (Schema 1.6).^[12b, 92] Anschließend vermitteln die dabei generierten Radikationen des RM wiederum die Oxidation bzw. Reduktion des Substrates.^[92]



Schema 1.6: Schematische Darstellung beider möglicher Katalysezyklen einer beliebigen redoxmedierten Photoredoxreaktion. Oxidationen: blau, Reduktionen: rot, PK = Photoredoxkatalysator, RM = Redoxmediator, A = Elektronenakzeptor, D = Elektronendonator.

Da der RM mit den Substraten um die Reaktion mit der angeregten Spezies konkurriert, wird er häufig in stöchiometrischen Mengen zugesetzt.^[96c, 105a, 110] Es handelt es sich in der Regel jedoch um kommerziell verfügbare und besonders günstige Verbindungen, vorwiegend um aromatische KWS wie Biphenyl (Sigma-Aldrich, 25.04.2019, Mainz: 33.3 € kg⁻¹).^[23, 92] Die Wirkweise des RM kann situativ stark variieren. An dieser Stelle soll dies anhand vierer Fälle erörtert werden. Es ist zudem zu beachten, dass RMs meist in Kombination mit Singulett-Katalysatoren wie DCA (**10**) eingesetzt werden.^[92, 111]

- **Fall 1:** Der Quenching-Vorgang ist schwach endergonisch und daher wenig effizient. Unter diesen Umständen kann ein RM verwendet werden, dessen Redoxpotential etwas betragskleiner ist als das des eigentlichen Substrates, um einen exergonischen und effizienten SET mit der angeregten Spezies zu ermöglichen. Der nachgelagerte SET mit dem Substrat ist dann natürlich endergonisch, profitiert aber von der längeren Lebenszeit des RM-Radikations gegenüber den äußerst kurzlebigen S₁-Zuständen (meist 2–20 ns).^[7, 92, 112]
- **Fall 2:** Der Quenching-Vorgang ist exergonisch, aber dennoch ineffizient, beispielsweise auf Grund elektrostatischer Abstoßung zwischen dem PK und seinem

Substrat. In diesem Fall kann ein RM eingesetzt werden, dessen Annäherung an den PK ungehindert möglich ist.^[113]

- **Fall 3:** Der Quenching-Vorgang ist exergonisch und effizient. Unter diesen Umständen ist der potentielle RM so zu wählen, dass sein Redoxpotential deutlich betragsgrößer ist als das des betreffenden Substrates, aber etwas betragskleiner als das des PKs. Auf diese Weise ist der Quenching-Vorgang noch exergonisch, aber der sich oft anschließende und unerwünschte BET auf Grund der betragsgrößereren freien Enthalpie und seiner vermuteten Lage in der Marcus-inversen Region mit einer betragsgrößereren freien Aktivierungsenthalpie verbunden. Hinzu kommt erneut die begünstigende Wirkung der verlängerten Lebenszeit der RM-Radikationen im Vergleich zu angeregten Singulettzuständen auf die bimolekulare Substratoxidation bzw. -reduktion.^[12b, 13, 16, 28, 96a, 103, 114]
- **Fall 4:** Die für das Quenchen der angeregten Spezies vorgesehene Verbindung ist in der Reaktionsmischung gering konzentriert. In diesem Fall können stöchiometrische Mengen des RMs zugesetzt werden und die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die meist kurzlebige angeregte Spezies in ihrer Lebenszeit auf einen geeigneten Reaktionspartner trifft.^[96a, 110f] Ist der potentielle Quencher gar ein Intermediat und zu Beginn der Reaktion gänzlich abwesend, kann die Zugabe eines RMs zum Starten des Katalysezyklus zwingend erforderlich sein.^[59, 96c, 105a, 110c-e, 110g, 115]

Es ist außerdem zu beachten, dass an dieser Stelle vereinfacht nur redoxmedierte Photoredoxreaktionen betrachtet wurden. Tatsächlich finden sich auch vereinzelt Berichte klassischer PET-Reaktionen, welche durch die Zugabe eines RMs effizienter gestaltet werden konnten.^[12b, 116]

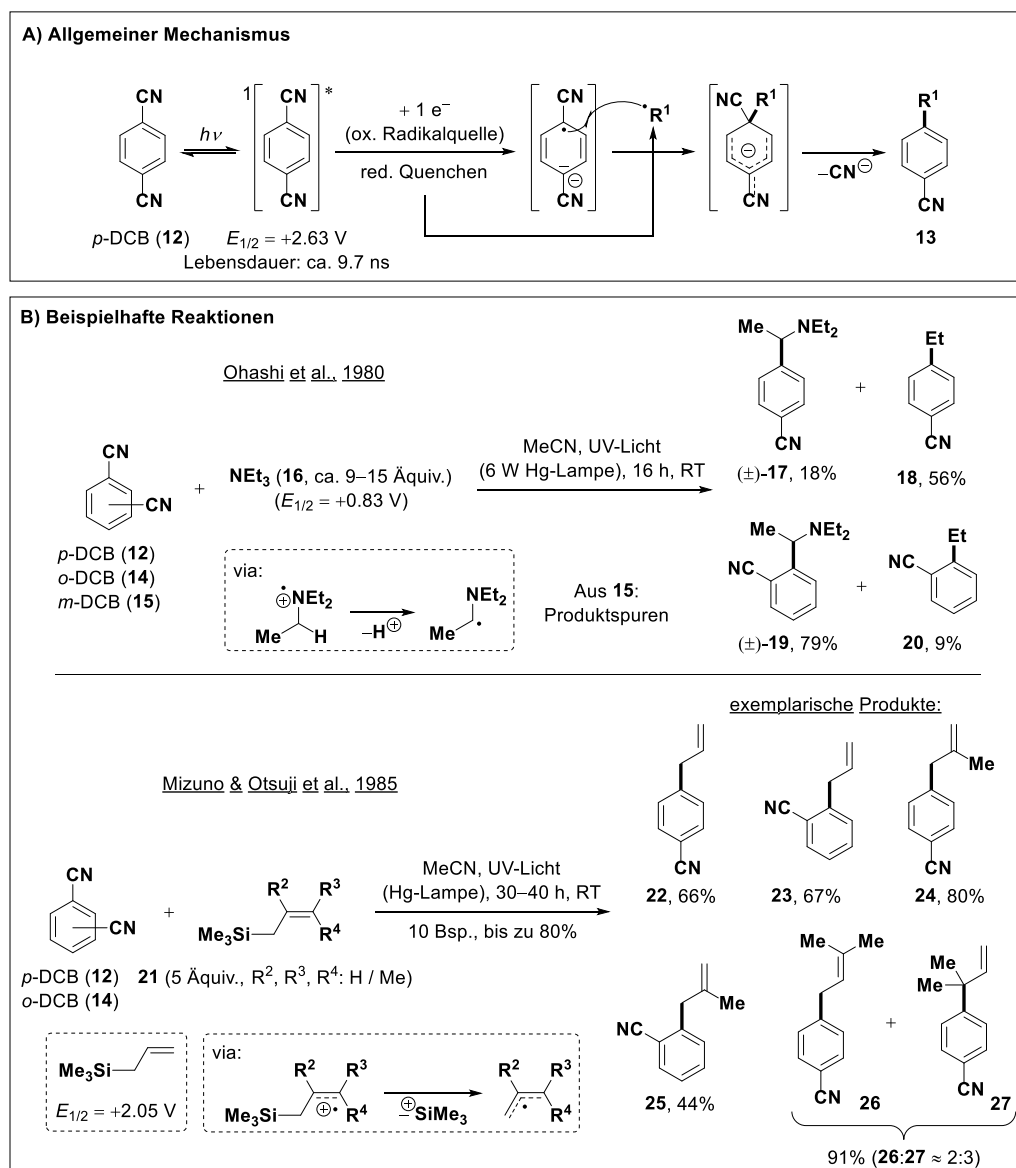
1.4 Beispiele klassischer PET-Reaktionen und photoredoxkatalysierter Umsetzungen

In diesem Abschnitt werden exemplarische klassische PET-Reaktionen sowie photoredoxkatalysierte Umsetzungen vorgestellt. Auf Grund der Vielzahl berichteter Transformationen kann hier nur ein kleiner Einblick ermöglicht werden.^[7b, 14, 35, 92, 117] Ziel ist es, für die vorliegende Arbeit relevante Konzepte zu erläutern, ohne im Detail auf einzelne Publikationen einzugehen.

1.4.1 Beispiele klassischer PET-Reaktionen

Wie bereits in Abschnitt 1.3.2 erörtert, werden aromatische Nitrile wie DCA (**10**), DCN und DCB bei Bestrahlung in stark oxidierend wirkende S_1 -Zustände angeregt, deren Lebenszeit ausreichend ist, um an bimolekularen Elektronentransferreaktionen teilzunehmen.^[14, 117a, 118]

Diese verlaufen stets nach einem einheitlichen Mechanismus (Schema 1.7 A): Auf die elektronische Anregung des Nitrils, häufig *p*-DCB (**12**), folgt die Oxidation eines geeigneten Substrates. Aus den resultierenden Substrat-Radikalkationen geht meist durch mesolytische Bindungsspaltung ein Alkylradikal hervor, welches mit dem persistenten Radikalanion des Nitrils kombiniert. Nach Eliminierung von Cyanid wird der alkylierte Aromat **13** erhalten.^[117a]



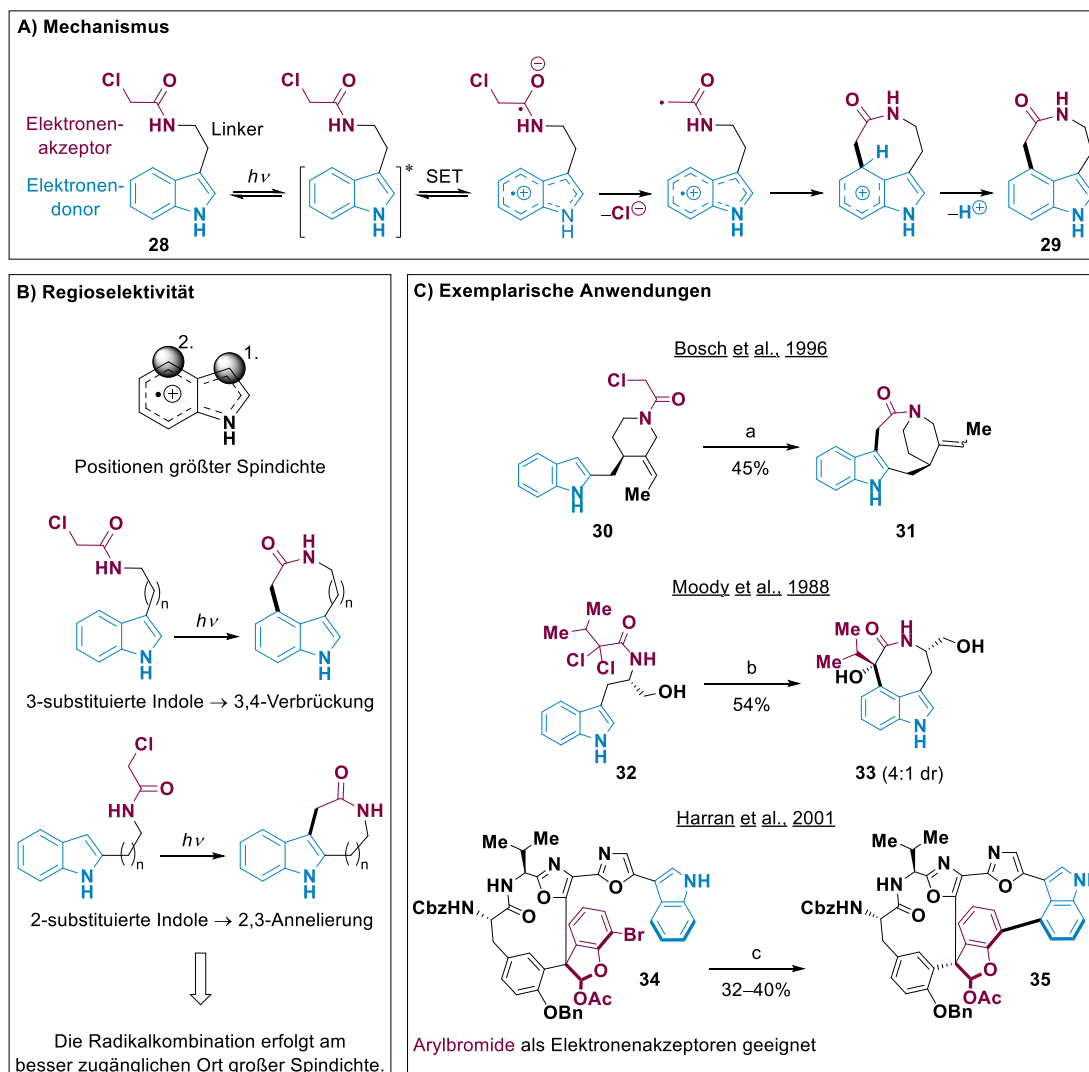
Schema 1.7: *ipso*-Substitution von *p*- und *o*-DCB (**12** bzw. **14**) durch oxidativ generierte Alkylradikale in klassischen PET-Reaktionen. A) Allgemeiner Mechanismus;^[117a] B) Exemplarische Anwendungen.^[119] Alle Redoxpotentiale sind in Acetonitril gegen die SCE gegeben.^[23, 120] Die Lebenszeit von **12**^{*} wurde in entgastem Acetonitril bei Raumtemperatur bestimmt.^[106]

Gebräuchliche oxidative Radikalquellen sind beispielsweise aliphatische Amine wie **16** und Trialkylallyl- (**21**) oder Trialkylbenzylsilane, -germane und -stannane.^[119, 121] Exemplarische Reaktionen sind in Schema 1.7 B zusammengestellt.^[119] Die Ausbeuten solcher *ipso*-Substitutionen werden wesentlich von der Spindichte in den Radikalanionen bestimmt. Bei *p*- und *o*-DCB (**12** bzw. **14**) ist sie an den Nitril-substituierten Kohlenstoffen am größten.^[122]

Die Radikalkombination in diesen Positionen kann von der Eliminierung der Abgangsgruppe gefolgt werden und damit zum Produkt führen.^[122] Dies ist nicht der Fall für die Radikalanionen von **15**, welche die größte Spindichte in Positionen 4 und 6 tragen.^[122] Hinzu kommt die geringere Stabilität dieser Radikalanionen gegenüber denen von **12** und **14**.^[122] *m*-DCB ist daher ungeeignet für photochemische *ipso*-Substitutionen. Die Anfälligkeit gegenüber vergleichbaren Alkylierungen ist, wie in Abschnitt 1.3.2 erwähnt, der Grund, weshalb die Anwendung von DCA (**10**) als organischer PK nur in Anwesenheit stöchiometrischer Mengen eines weiteren Radikalakzeptors sinnvoll ist.^[14, 92, 95-96, 96c, 123]

Arbeiten der Gruppen um Pac, Arnold, Mizuno und Otsuji zeigten, dass die Effizienz photochemischer *ipso*-Substitutionen aromatischer Nitrile wie **12** und **14** durch die Verwendung aromatischer KWS wie Phenanthren (**11**) als PKs deutlich erhöht wird.^[12b, 39d, 79, 97c, 116, 122, 124] Die Bestrahlung kann mit langwelligerer UV-Strahlung erfolgen,^[39d, 79, 116] die Reaktionen weisen deutlich höhere Quantenausbeuten (kürzere Belichtungszeiten) auf,^[39d, 79, 122, 125] und selbst bei vollem Umsatz sind die Ausbeuten gegenüber den nicht katalysierten Varianten teils erhöht.^[124] Letzteres ist wahrscheinlich auf ausbleibende Nebenreaktionen zurückzuführen.^[124] Ursachen für den vorteilhaften Effekt von Phenanthren (**11**) auf solche PET-Reaktionen wurden bereits in Abschnitt 1.3.2 erörtert und umfassen die langwelligere Absorption, die vergleichsweise lange S₁-Lebensdauer sowie die Hinderung des BET durch Erhöhung seiner Triebkraft (unter Annahme Marcus-inversen Verhaltens).^[12b, 28, 79]

Ein Beispiel für eine intramolekulare PET-Reaktion ist die sogenannte Witkop-Zyklisierung (Schema 1.8).^[117b] Sie wurde erstmals 1966 von Bernhard Witkop berichtet, der sie zufällig im Rahmen einer gescheiterten Photoreduktion von *N*-(Chloracetyl)tryptophan beobachtete.^[126] Der vermutete Mechanismus der Witkop-Zyklisierung ist in Schema 1.8 A anhand eines exemplarischen α -Chloracetamids **28** dargestellt.^[117b] Bei Belichtung mit kurzwelliger UV-Strahlung (UV-B oder UV-C) wird der Indolkörper elektronisch angeregt und kann aus diesem Zustand heraus ein Elektron auf den über einen Linker angebondenen α -Chloracetamid-Akzeptor übertragen. Mesolytische Spaltung der C–Cl-Bindung, Radikalkombination und Deprotonierung (Rearomatisierung) ergeben das 3,4-verbrückte Indol **29**.^[117b] Als Elektronendonoren eignen sich neben Indolen auch elektronenreiche Benzole, beispielsweise mit Methoxy-Substituenten.^[14, 127] Als Elektronenakzeptor werden α -Halogenacetamide und seltener Arylbromide verwendet.^[117b, 128] Die Witkop-Zyklisierung liefert in der Regel mäßige Ausbeuten (< 60%), verläuft aber sehr regioselektiv (Schema 1.8 B).^[117b] 3-Substituierte Indole ergeben ein 3,4-verbrücktes Produkt und 2-substituierte Indole liefern ein 2,3-anneliertes Derivat. Ursächlich hierfür ist vermutlich die in diesen Positionen größte Spindichte im Indol-Radikalkation.^[117b, 129] Obgleich klassische PET-Reaktionen eher selten Anwendung in Totalsynthesen finden, hat sich die Witkop-Zyklisierung auf diesem Gebiet als nützlich erwiesen (Schema 1.8 C).^[128, 130]



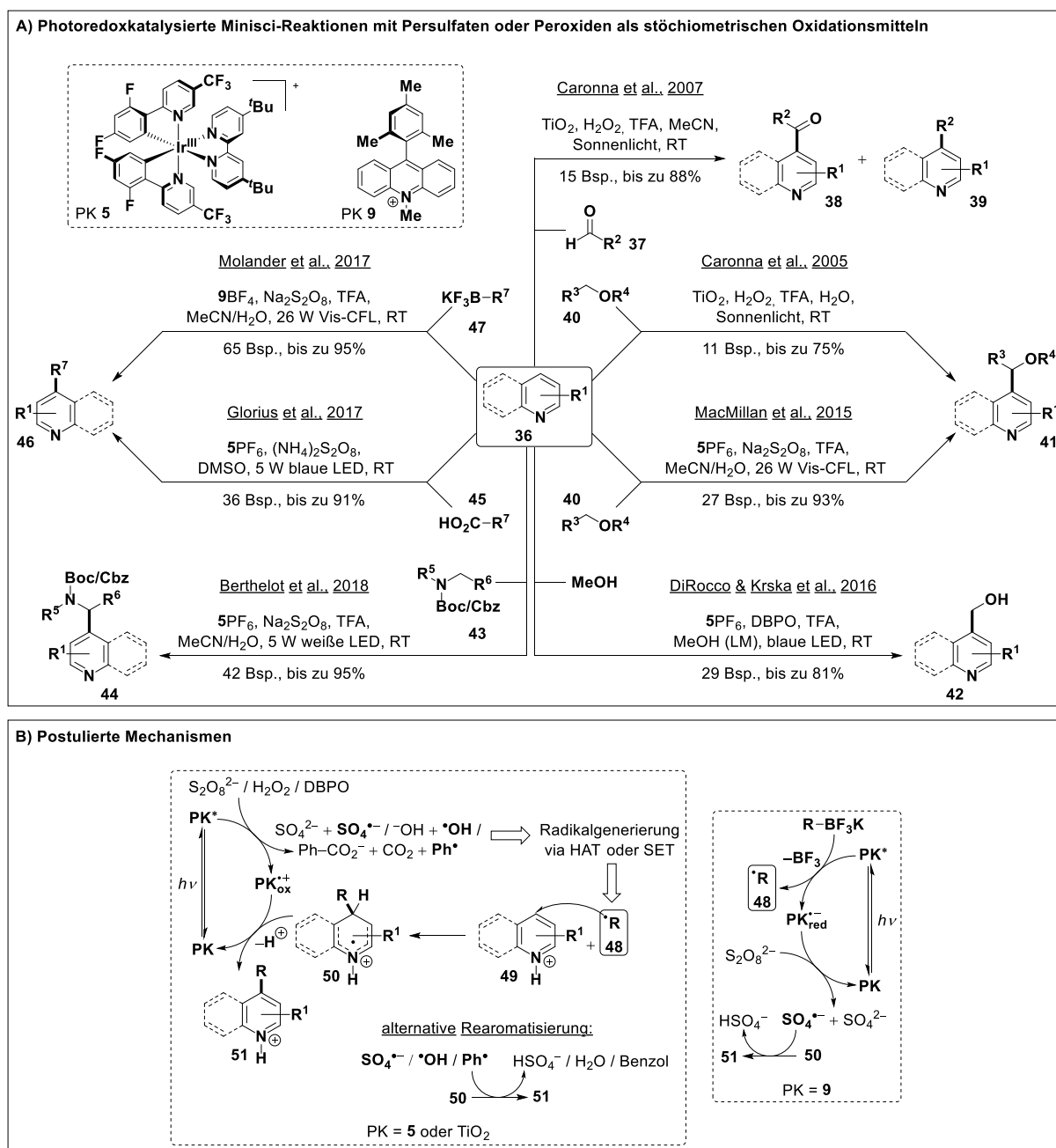
Schema 1.8: Mechanismus (A),^[117b] Regioselektivität (B)^[117b, 129] und exemplarische Anwendungen (C)^[128a, 131] der Witkop-Zyklisierung, einer klassischen, intramolekularen PET-Reaktion. a: Na_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, UV-Licht (Hg-Lampe), genaue Bedingungen nicht gegeben;^[131a] b: $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, UV-Licht, genaue Bedingungen nicht gegeben;^[131b] c: LiOAc (2.0 Äquiv.), Epichlorhydrin (3.0 Äquiv.), $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1, UV-Licht (300 nm).^[128a] Das Hauptdiastereomer von **33** ist gezeigt.^[131b]

1.4.2 Beispiele photoredoxkatalysierter Reaktionen

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt und in Abbildung 1.3 veranschaulicht, hat sich die Photoredoxkatalyse in den vergangenen zehn Jahren zu einem der lebhaftesten Forschungsfelder innerhalb der organischen Chemie entwickelt.^[35] Seit Beginn des in dieser Ausarbeitung beschriebenen Promotionsvorhabens im November 2015 wurden mehr als 1800 Publikationen auf diesem Gebiet bei Scifinder[®] registriert (Suchbegriff „photoredox catalysis“, ohne Duplikate, Stand: 06.04.2019). Es ist daher unmöglich, im Rahmen dieser allgemeinen Einleitung einen Überblick über die unzähligen, synthetisch nützlichen Konzepte zu geben, die in ebenfalls zahlreichen Übersichtsartikeln zusammengefasst wurden.^[7, 22, 35, 62, 132] Stattdessen sollen an dieser Stelle drei besonders wichtige Transformationen bzw. Konzepte vorgestellt werden – die Minisci-Reaktion, die Giese-Reaktion und allgemeine Reaktionswege tertiärer

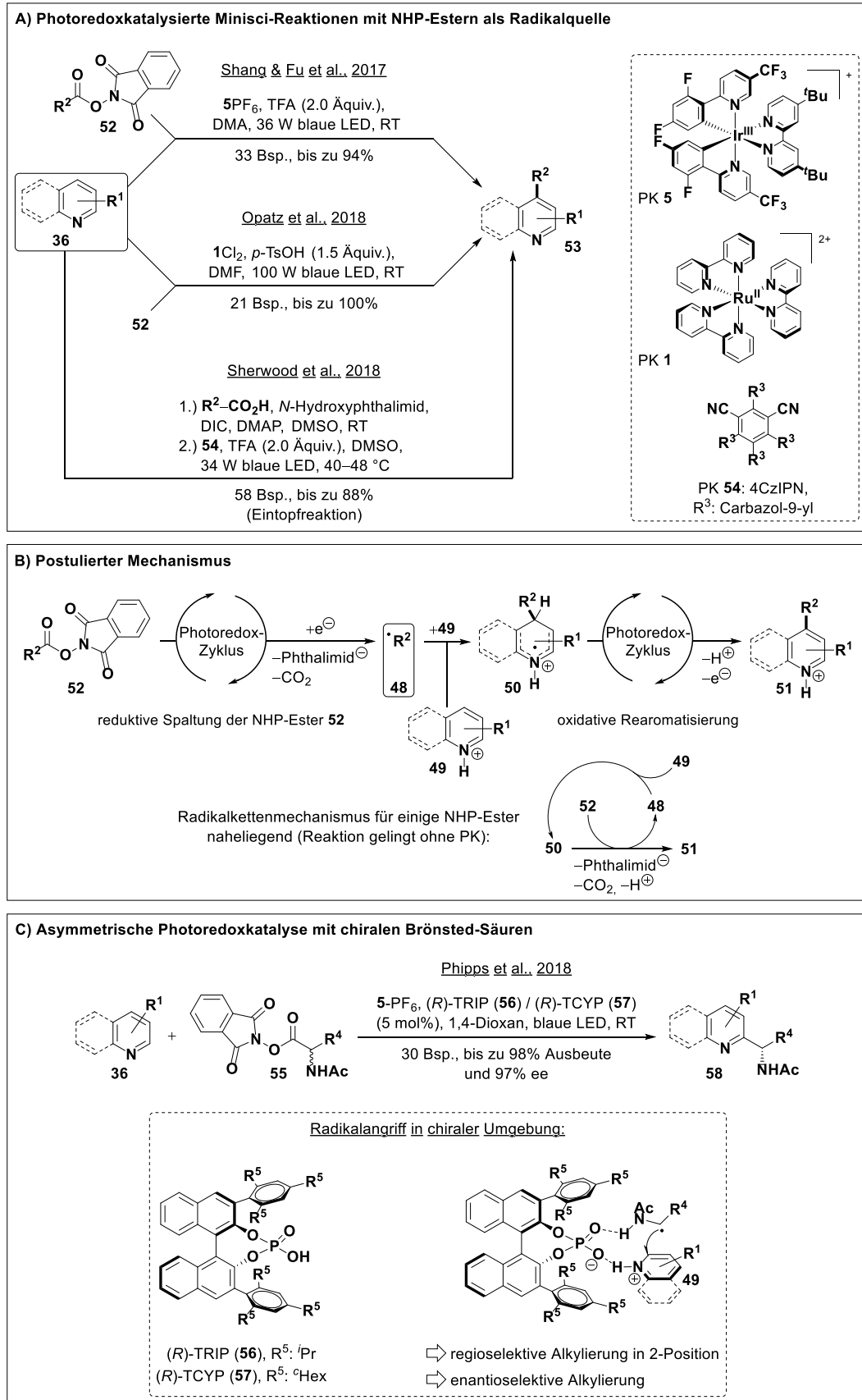
Amine. Gemeinsam mit den Informationen, welche in den nachfolgenden und jeweils Kapitel-spezifischen Zielsetzungen enthalten sind, erlauben sie die Einordnung der in dieser Arbeit beschriebenen experimentellen Ergebnisse.

Die Alkylierung oder Acylierung (meist protonierter) heteroaromatischer Basen durch kohlenstoffzentrierte Radikale wird als Minisci-Reaktion bezeichnet.^[133] Als Radikalquellen dienen dabei vorwiegend Carbonsäuren, α -Ketosäuren, Monoester sowie Monoamide der Oxalsäure, Olefine, gesättigte KWS, Alkohole, Ether und Aldehyde.^[133a] Die Minisci-Reaktion ist präparativ nützlich und findet regelmäßig medizinisch-chemische Anwendung.^[134] Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Revitalisierung der Radikalchemie im Zuge der aufkommenden Photoredoxkatalyse in zahlreichen neuen photochemischen Varianten dieser Substitutionsreaktion resultierte.^[132r] Da die Rearomatisierung nach radikalischem Angriff auf die protonierten Heteroaromaten **49** oxidativ erfolgt, ist eine substratbezogene redox-neutrale Variante der Minisci-Reaktion nur bei reduktiver Radikalgenerierung möglich.^[133b] Die Verwendung der üblichen, oxidativen Radikalquellen erzwingt hingegen den Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Oxidationsmittels und nivelliert somit einen der wesentlichen Vorteile der Photoredoxkatalyse (siehe Abschnitt 1.3.1).^[7a, 135] Solche rein oxidative Substrattransformationen sind in Schema 1.9 A zusammengestellt. Als stöchiometrische Oxidationsmittel dienen Ammonium- oder Kaliumperoxodisulfat, Wasserstoffperoxid sowie Dibenzoylperoxid (DBPO) und als Radikalquellen werden Aldehyde **37**, Ether **40**, Methanol, Carbamate **43**, Carbonsäuren **45** oder Alkyltrifluorborate **47** verwendet.^[135-136] Die postulierten Mechanismen dieser Transformationen sind in Schema 1.9 B zusammengefasst. Die Persulfate bzw. Peroxide werden durch den PK reduziert (im Rahmen des Quenchens oder der nachgelagerten Katalysatorregeneration), woraus unter anderem Sulfat-Radikalanionen, Hydroxylradikale oder Phenylradikale resultieren. Diese wiederum können ein Wasserstoffatom von den oben genannten Radikalquellen abstrahieren und hierdurch Alkylradikale **48** generieren. Im Falle der Carbonsäuren **45** kann die Radikalbildung durch sequentielle Deprotonierung und SET erfolgen.^[132a, 132c] Die Spaltung der Kaliumtrifluorborate **47** erfolgt ausschließlich durch Einelektronenoxidation.^[136e] Die Alkylradikale **48** greifen die protonierten (das LUMO wird hierdurch energetisch gesenkt) Heteroaromaten **49** in α - oder γ -Position zum Stickstoffatom (Orte größter LUMO-Koeffizienten) an, woraus radikalkationische Intermediate **50** hervorgehen.^[133] Die Aromatisierung erfolgt durch sequentielle Deprotonierung und Einelektronenoxidation oder über HAT (Schema 1.9 B).^[135-136] Auf Grund ihrer guten kommerziellen Verfügbarkeit und biologischen sowie pharmakologischen Relevanz fällt Carbonsäuren und insbesondere α -Aminosäuren besonders große Beachtung als Radikalquellen zu.^[132a, 132r]



Schema 1.9: Übersicht über photoredoxkatalysierte Minisci-Reaktionen unter Verwendung von Peroxodisulfat, Wasserstoffperoxid oder DBPO als stöchiometrischen Oxidationsmitteln (A) und postulierte Mechanismen dieser Umsetzungen (B).^[135-136]

Die Vermeidung stöchiometrischer Mengen eines Oxidationsmittels kann durch ihre vorausgehende Veresterung mit *N*-Hydroxyphthalimid (NHP) erreicht werden.^[132r] Der resultierende Ester **52** erlaubt eine reduktive Radikalgenerierung und somit die Durchführung (in Bezug auf die Substrate) redox-neutraler Minisci-Reaktionen im Eintopfverfahren.^[132r, 137] Relevante Transformationen sind in Schema 1.10 A zusammengestellt.^[138] Es wurden sowohl Ir(III)- bzw. Ru(II)-basierte Übergangsmetallkomplexe, als auch ein Carbazol-substituiertes aromatisches Dinitril (4CzIPN, **54**) als PKs verwendet.^[138a-c] Präparativ besonders einfach ist ein von der Gruppe um Sherwood entwickeltes Verfahren, bei dem die Synthese der NHP-Ester **52** in situ



Schema 1.10: Die Verwendung von *N*-Hydroxyphthalimid-Estern **52** bzw. **55** als Radikalquellen ermöglicht in Bezug auf die Substrate redox-neutrale Minisci-Reaktionen (A).^[138] Diese verlaufen teils nach einem radikalischen Kettenmechanismus (B).^[138b] Die Verwendung chiraler Brønsted-Säuren erlaubt es, solche Reaktionen enantioselektiv durchzuführen (C).^[138d]

erfolgt.^[138c] Der allgemeine Mechanismus der oben genannten Transformationen ist in Schema 1.10 B dargestellt. Die beiden SET-Schritte des Katalysezyklus ermöglichen sequentiell zunächst die reduktive Radikalgenerierung und schließlich die oxidative Rearomatisierung der radikalkationischen Intermediate **50**.^[138a-c] Die Arbeitsgruppe Opatz konnte 2018 zeigen, dass solche Minisci-Reaktionen mit einigen NHP-Estern **52** auch in Abwesenheit eines PKs ablaufen.^[138b] Tatsächlich scheint der Katalysator in solchen Fällen die Reaktion zwar zu beschleunigen, ohne aber für ihr Gelingen erforderlich zu sein. Analoge Befunde wurden auch für weitere photoredoxkatalysierte Transformationen von NHP-Estern **52** berichtet.^[137, 139] Der mechanistische Verlauf dieser unkatalysierten Reaktionen, welche ausschließlich bei Belichtung und nicht bei Erwärmen in einem Heizbad (45 °C) auftreten, ist nicht gesichert.^[137, 138b, 139] Es wird ein radikalischer Kettenmechanismus vermutet (Schema 1.9 B), wobei die initiale Radikalgenerierung nicht aufgeklärt ist.^[138b, 139] Auf Basis von UV/Vis-Spektren der Reaktionsmischungen scheint keine der Reaktionskomponente oder ein Charge-Transfer-Komplex derselben Licht im sichtbaren Wellenlängenbereich zu absorbieren.^[138b] Signifikant verlängerte Reaktionszeiten in Abwesenheit des Katalysators und eine im Rahmen eines „Licht-Dunkel-Zyklus“-Experiments beobachtete Induktionsperiode von 10 h für die von Opatz und Kollegen berichtete katalysatorfreie Variante der in Schema 1.9 A gezeigten Minisci-Reaktion könnten darauf hindeuten, dass die Licht-absorbierende Spezies durch langsame Zersetzungsprozesse in situ generiert wird.^[138b]

Alle bislang vorgestellten photoredoxkatalysierten Minisci-Reaktionen (Schemata 1.9 A und 1.10 A) teilen zwei zentrale Nachteile mit ihrer thermischen Vorbildreaktion: mangelnde Regioselektivität sowie Polyalkylierung bei Umsetzung von Substraten mit mehr als einer reaktiven Position (α - oder γ -Positionen zum Stickstoffatom).^[133a, 135-136, 138a-c] Dies wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit bislang nicht hervorgehoben. Die teilweise Polyalkylierung solcher Substrate ist darauf zurückzuführen, dass die Deaktivierung der Aromaten (energetische Anhebung des LUMO) durch Monoalkylierung nicht ausreichend ist, um die Produkte vor erneutem radikalischen Angriff zu schützen.^[133b]

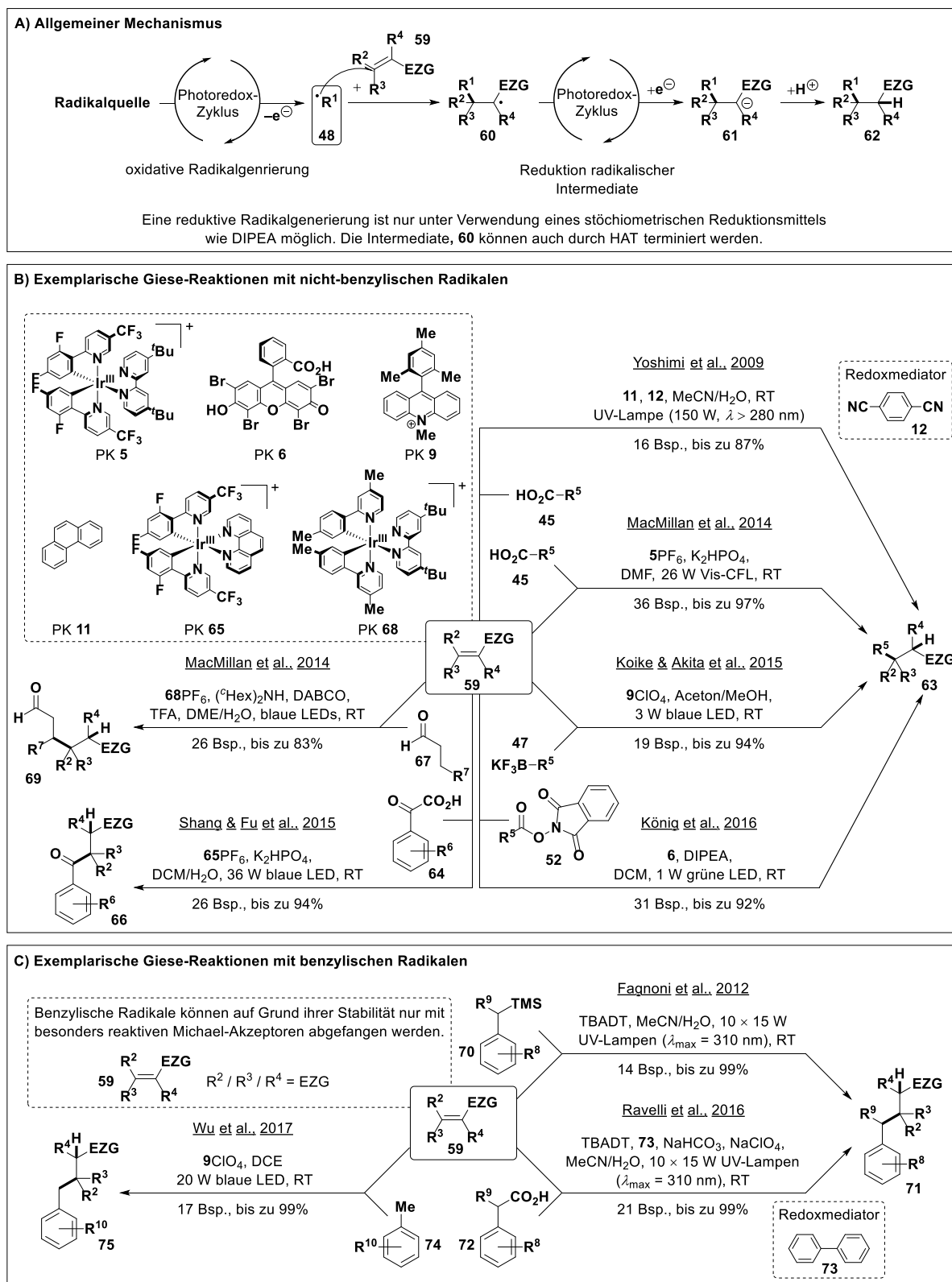
Ein weiterer zentraler Nachteil der bislang vorgestellten Minisci-Reaktionen ist die Racemisierung des Stereozentrums am α -Kohlenstoffatom als Radikalquellen eingesetzter Aminosäuren.^[136d, 138b] Sie kann durch Verwendung chiraler Brønsted-Säuren wie TRIP (**56**) oder TCYP (**57**) zur Aktivierung der Heteroaromaten **36** zwar nicht verhindert werden, es sind aber dennoch chirale Produkte zugänglich (Schema 1.10 C).^[138d, 140] Das chirale Phosphat interagiert mit dem aktivierten Pyridiniumion **49** durch elektrostatische Wechselwirkung sowie eine Wasserstoffbrücke und mit dem aus einer *N*-Acetyl-geschützten Aminosäure hervorgegangenen Radikal über eine Wasserstoffbrücke. Der für die Stereoinformation entscheidende Radikalangriff findet daher in einer chiralen Umgebung statt und somit wird das Stereozentrum selektiv aufgebaut.^[138d, 140b] Gleichzeitig weist die Reaktion durch die den

radikalischen Angriff dirigierende Wirkung der Phosphorsäure eine vollständige Regioselektivität auf.^[138d] Polyalkylierung tritt ebenfalls nicht auf, was auf die große sterische Hinderung bei Koordination der chiralen Brønsted-Säure an einen monoalkylierten Heteroaromaten zurückzuführen sein könnte.^[138d] Dies ist besonders bemerkenswert, da die selektive Monoalkylierung einer α -Position in Pyridinen bzw. Chinolinen aus bereits erwähnten Gründen eine große Herausforderung darstellt.^[133a]

Neben der Minisci-Reaktion wurde auch der Giese-Reaktion im Zuge der Revitalisierung der Photoredoxkatalyse große Aufmerksamkeit zuteil.^[59, 96b, 96c, 110c, 110e, 110g, 113, 115d-f, 137, 139, 141] Dabei handelt es sich um die Alkylierung in der Regel elektronenarmer Olefine durch kohlenstoffzentrierte Alkylradikale.^[142] Der allgemeine Mechanismus solcher Transformationen ist in Schema 1.11 A dargestellt.^[59, 141e] Einer der SET-Schritte des Photoredox-Katalysezyklus wird angewendet, um kohlenstoffzentrierte Radikale **48** zu generieren, welche elektronenarme Olefine **59** in β -Position (Ort des größeren LUMO-Koeffizienten) zur elektronenziehenden Gruppe (EZG) angreifen.^[142] Es resultiert ein elektrophiles radikalische Intermediat **60**, das nicht mit dem ebenfalls elektrophilen **59** reagiert (Polymerisation wird vermieden), sich jedoch leicht durch den PK reduzieren lässt.^[141e] Protonierung des Carbanions **61** ergibt schließlich das Giese-Produkt **62**.^[59, 141e] Da die Stabilisierung der radikalischen Intermediate **60** im Gegensatz zur Minisci-Reaktion (siehe Schemata 1.9 und 1.10) stets reduktiv erfolgt, bedingt eine substratbezogene redox-neutrale Umsetzung die Verwendung oxidativer Radikalquellen.^[7a] Hier haben sich beispielsweise Carbonsäuren **45**, vorwiegend α -Aminosäuren,^[59, 96b, 96c, 110c, 110e, 110g, 115d, 115f, 141d, 141e] Alkyltrifluorborate **47**,^[141h] NHP-Ester **52**,^[137, 139, 141k] Phenylglyoxylsäurederivate **64**^[141i] sowie Aldehyde mit freier β -Position **67**^[141f] bewährt (Schema 1.11 B). Letztere werden in situ mit Hilfe von Dicyclohexylamin in die entsprechenden Enamine überführt, welche durch PK-vermittelte Einelektronenoxidation und Deprotonierung nukleophile β -Enaminylnradikale liefern.^[141f] Nach Giese-Reaktion und Hydrolyse der β -funktionalisierten Enamine werden die entsprechenden Aldehyde **67** erhalten.^[141f] Die Verwendung reduktiver Radikalquellen, wie der bereits vorgestellten NHP-Estern **52**, erzwingt den Einsatz stöchiometrischer Mengen eines Reduktionsmittels, wobei sich DIPEA bewährt hat (Schema 1.11 A und B).^[137, 139, 141k] In diesem Fall können die radikalischen Intermediate **60** auch über einen HAT von dem Amin-Radikalkation in die Produkte **62** überführt werden.^[137, 139, 141k]

Als besonders anspruchsvoll hat sich die Verwendung benzylicher Radikale in photoredoxkatalysierten Giese-Reaktionen erwiesen. Keine der in Schema 1.11 B zusammengestellten Reaktionen wurde erfolgreich mit solch gut stabilisierten und daher wenig reaktiven Radikalen durchgeführt.^[110c, 141e, 141f, 141h, 141i, 141k] Letztere lassen sich nur ineffizient durch einfach elektronenziehend substituierte Olefine wie Acrylsäuremethylester, Acrylnitril oder Cyclohex-2-enon abfangen.^[141b] Die Giese-Reaktion gelingt jedoch in hohen Ausbeuten mit

doppelt elektronenziehend substituierten Michael-Akzeptoren, wie α,β -ungesättigten Malonsäurederivaten, Fumarsäure- oder Maleinsäurederivaten.^[113, 141a-c, 141m] Exemplarische Reaktionen sind in Schema 1.11 C aufgeführt.^[113, 141b, 141m]



Schema 1.11: Allgemeiner Mechanismus photoredoxkatalysierter Giese-Reaktionen (A)^[59, 141e, 142] sowie exemplarische Umsetzungen mit Quellen nicht-benzyllischer (B)^[110c, 141e, 141f, 141h, 141i, 141k] und benzyllischer Radikale (C).^[113, 141b, 141m] EZG = elektronenziehende Gruppe (häufig CN, CO₂R).

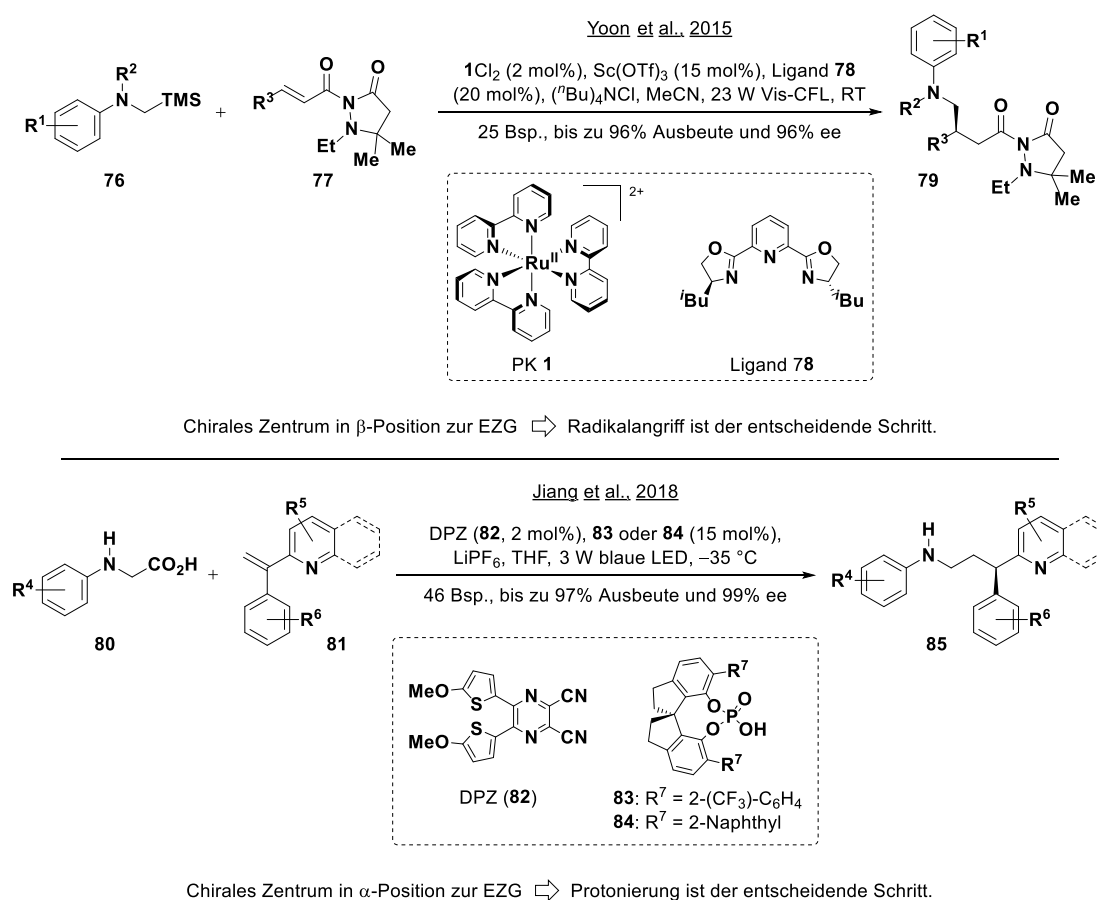
Unter Verwendung stark reduzierender PKs wie Tetra-*n*-butylammoniumdecawolframat (TBADT, $E_{1/2}(\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{4-}/\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{5-}) \approx -0.9 \text{ V bis } -1.4 \text{ V, SCE}$)^[113] oder Phenanthren (**11**, $E_{1/2}({}^1\mathbf{11}^*/\mathbf{11}^{\bullet-}) = -2.07 \text{ V, Acetonitril, SCE}$)^[23, 86-87] wurde ein von Schema 1.11 A abweichender Mechanismus postuliert: Der S_1 -Zustand von **11** (Fluoreszenz wird von entsprechenden Olefinen gelöscht)^[141a] bzw. die angeregte Spezies von $\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{5-}$ reduziert den Michael-Akzeptoren (Reduktionspotentiale: Benzylidenmalnononitril: -1.20 V , Fumarsäuredinitril: -1.31 V , Fumarsäuredimethylester: $-1.47 \text{ V, Acetonitril, SCE}$)^[113, 141b] zunächst zu dem Radikalanionen, welches dann mit einem benzyllischen Radikalen kombiniert.^[113, 141a, 141b] Es ist jedoch hervorzuheben, dass eine vergleichbare Transformation auch mit dem schwach reduzierenden Fukuzumi-Acridinium (**9**, $E_{1/2}(\mathbf{9}/\mathbf{9}^{\text{red}}) = -0.49 \text{ V, Acetonitril, SCE}$)^[81] berichtet wurde, sodass ein radikal-anionischer Mechanismus offenbar keine Grundvoraussetzung für das Gelingen der Giese-Reaktion mit benzyllischen Radikalen ist.^[141m]

Zwei der in Schema 1.11 B bzw. C aufgeführten Reaktionen eignen sich ferner als Beispiele redoxmediierter Photoredoxreaktionen, deren theoretische Grundlagen in Abschnitt 1.3.3 erörtert wurden. 2007 berichtete die Gruppe um Yasuharu Yoshimi eine Phenanthren (**11**)-katalysierte Giese-Reaktion unter Verwendung von Carbonsäuren **45** als Radikalquelle (Schema 1.11 B).^[110c] Die Reaktion erfolgt in Gegenwart stöchiometrischer Mengen *p*-DCB (**12**) als RM, welches den S_1 -Zustand von Phenanthren mit diffusionskontrollierter Rate quencht.^[79] Das resultierende Phenanthren-Radikalkation vermittelt die oxidative Decarboxylierung der Carboxylate und die generierten Alkylradikale greifen das entsprechende elektronenarme Olefin **59** an.^[110c] Das resultierende Intermediat **60** (Schema 1.11 A) ist zu Beginn der Reaktion nicht und im Reaktionsverlauf nur sehr gering konzentriert in der Lösung vorhanden. Es ist daher nicht geeignet, um selbst als oxidativer Quencher für Phenanthren (**11**) aufzutreten. Der Redoxmediator **12** steht hingegen in stöchiometrischer und konstanter Menge bereit, um mit dem S_1 -Zustand (Lebensdauer: ca. 60 ns in entgastem Acetonitril bei Raumtemperatur)^[79] von **11** zu reagieren. Die persistenten Radikalanionen von **12** vermitteln anschließend die Reduktion der radikalischen Intermediate **60**.^[110c]

Die Arbeitsgruppe um Davide Ravelli veröffentlichte 2016 eine TBADT-katalysierte Giese-Reaktion unter Verwendung von Arylessigsäuren **72** als Quellen benzyllischer Radikale (Schema 1.11 C).^[113] Obgleich die Oxidation der Carboxylate (Oxidationspotentiale der Tetra-*n*-butylammoniumsalze: *p*-OMe-Phenylacetat: $+0.99 \text{ V}$, Phenylacetat: $+1.27 \text{ V}$, *p*-CF₃-Phenylacetat: $+1.39 \text{ V, Acetonitril, SCE}$) durch die angeregte Spezies ($E_{1/2}([\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{4-}]^*/\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{5-}) \approx +2.26 \text{ V bis } +2.61 \text{ V, SCE}$) stark exergonisch ist, erwies sich der SET zwischen dem PK und den Substraten als ineffizient.^[113] Dies wurde einerseits auf elektrostatische Abstoßung zwischen den beiden negativ geladenen Spezies zurückgeführt und andererseits auf einen effizienten BET.^[113] Beidem wurde durch die Verwendung von Biphenyl (BP, **73**) als RM entgegengewirkt. BP (**73**) kann sich der angeregten Spezies ohne elektrostatische

Abstoßung nähern und sein Oxidationspotential (+1.95 V, Acetonitril, SCE)^[107] ist deutlich höher als das der Carboxylate (siehe oben). Dies führt zu einer betragsgrößerer freien Enthalpie des BET und (bedingt durch dessen vermutete Lage in der Marcus-inversen Region) zu einer betragsgrößerer freien Aktivierungsenthalpie.^[12b, 16, 28, 143]

Bei Verwendung zweifach substituierter Olefine kann im Rahmen der Giese-Reaktion ein neues Stereozentrum aufgebaut werden.^[142] In solchen Fällen ergibt sich die Möglichkeit, photoredoxkatalysierte Reaktionen ähnlich zu denen aus Schema 1.11 B bzw. C enantioselektiv durchzuführen.^[141g, 141j, 141l, 141o] Dies kann, in Abhängigkeit von den verwendeten Olefinen, beispielsweise durch den Einsatz einer chiralen Lewis- oder Brønsted-Säure gelingen. Exemplarische Reaktionen sind in Schema 1.12 zusammengestellt.^[141g, 141o]



Schema 1.12: Exemplarische enantioselektive, photoredoxkatalysierte Giese-Reaktionen unter Verwendung einer chiralen Lewis- (oben) bzw. Brønsted-Säure (unten).^[141g, 141o]

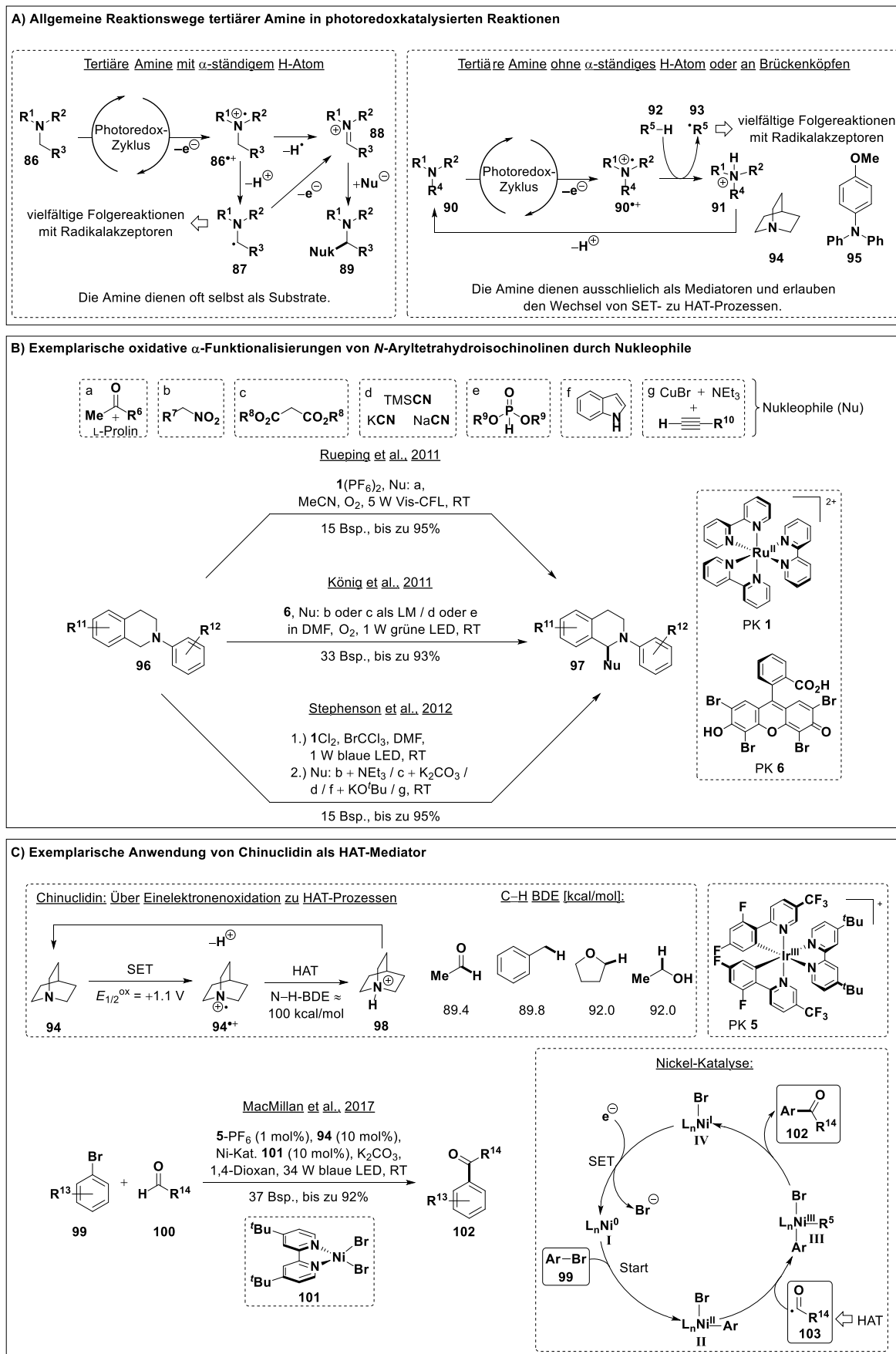
Die Gruppe um Tehshik Yoon berichtete 2015 eine enantioselektive, photoredoxkatalysierte Giese-Reaktion unter Verwendung von α -Trimethylsilylaminen **76** als Radikalquelle, Scandium(III)triflat als Lewis-Säure und *i*BuPybox (**78**) als chiralem Liganden.^[141g] Wie anhand der Informationen aus Schema 1.11 B zu erwarten war, liefert die von Yoon berichtete Reaktion die gewünschten Giese-Produkte **79** auch in Abwesenheit der Lewis-Säure in hohen Ausbeuten, aber in racemischer Form.^[141g] Da sich das aufzubauenende Stereozentrum in

β -Position zur EZG befindet, ist der radikalische Angriff an **77** für die Stereoinformation entscheidend. Wie anhand der guten Enantiomerenüberschüsse ($\geq 90\%$) deutlich wird, ist die Aktivierung der Michael-Akzeptoren **77** durch die Lewis-Säure ausreichend, um die nicht stereoselektive Hintergrundreaktion weitgehend zu vermeiden.^[141g] Das für die Reaktion erforderliche Pyrazolidinon-Auxiliar kann mit Lithiummethanthiolat in THF unter Bildung des Thioesters von **79** entfernt werden.^[141g]

Auch 2- bzw. 4-Alkenylpyridine sind als Michael-Akzeptoren in Giese-Reaktionen geeignet und können selbst benzyliche Radikale in hohen Ausbeuten abfangen.^[141n] Wie bereits in Schema 1.10 C hervorgehoben, lassen sich pyridinische Radikalakzeptoren durch die Zugabe einer organischen Phosphorsäure gegenüber Angriffen nukleophiler Radikale aktivieren.^[140a] Wird im Rahmen einer solchen Reaktion ein Stereozentrum aufgebaut, kann der Einsatz chiraler Phosphorsäuren die Kontrolle über die Stereochemie der Produkte ermöglichen.^[138d, 140b] In diesem Zusammenhang berichtete die Gruppe um Jiang 2018 eine enantioselektive Giese-Reaktion mit *N*-Arylglycinen **80** als Radikalquelle und 2-Vinylpyridinen oder -chinolinen **81** als Radikalakzeptoren (Schema 1.12).^[141o] Da sich das aufzubauende Stereozentrum in α -Position zur EZG befindet, ist die Protonierung des intermediären Carbanions **61** (siehe Schema 1.11A) für die Stereoinformation der Produkte **85** entscheidend.^[141o]

Tertiäre Amine gehören zu den gebräuchlichsten Elektronendonoren in photoredox-katalysierten Reaktionen.^[22, 35, 132b, 132d, 132e] Ihre Oxidationspotentiale liegen im Bereich von etwa +0.7 V bis +1.1 V gegen die SCE und sind für die meisten PKs erreichbar (siehe Tabellen 1.1 und 1.2).^[7, 23, 120] Die möglichen Anwendungsgebiete eines Amins hängen dabei stark von seiner Struktur ab. Dies ist in Schema 1.13 A vereinfacht zusammengefasst. Das wesentliche Kriterium hierbei ist das Vorhandensein eines Wasserstoffatoms in α -Stellung zum Stickstoff.^[22] Durch Einelektronenoxidation des Amins **86** erhöht sich die Azidität der C_{α} -H-Bindung und es kommt in der Regel zur Deprotonierung, woraus ein nukleophiles α -Aminoradikal **87** resultiert. Letzteres kann durch verschiedenste Radikalakzeptoren abgefangen und auf diese Weise synthetisch genutzt werden.^[132b, 132d, 144]

Mit diesem Vorgang konkurriert die erneute Einelektronenoxidation der Radikale **87** zu den entsprechenden Iminiumionen **88**.^[22] Diese sind ebenfalls synthetisch nutzbar, da sie mit einer großen Bandbreite an Nucleophilen (Nu) abgefangen werden können.^[22, 132b, 132e] Besonders relevant ist dieser Reaktionsweg für *N*-Aryltetrahydroisochinoline **96**, die sich sehr leicht in mesomeriestabilisierte Iminiumionen überführen lassen.^[7a, 22, 145] Beispielhafte Umsetzungen sind in Schema 1.13 B zusammengestellt.^[145b, 145d, 145e] Es handelt sich in Bezug auf die Substrate um rein oxidative Transformationen, sodass ein terminales Oxidationsmittel erforderlich ist.



Schema 1.13: Tertiäre Amine werden in photoredoxkatalysierten Reaktionen häufig als Substrate (A, B) oder als HAT-Mediatoren (A, C) eingesetzt.^[22, 145b, 145d, 145e, 146] Ar = Aryl, Nu = Nucleophil, BDE = Bindungsdissoziationsenthalpie.

In diesem Zusammenhang haben sich Luftsauerstoff sowie Bromtrichlormethan bewährt.^[22, 145b, 145d, 145e] Es ist zu beachten, dass die Amin-Radikalkationen **86**^{•+} auch durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms in die Iminiumionen **88** überführt werden können (Schema 1.13 A).^[22, 147] Die bei Einelektronenreduktion von Sauerstoff oder Bromtrichlormethan entstehenden radikalischen Spezies sind zu solch einem HAT befähigt.^[145h] Wie die Arbeitsgruppen um Zeitler und Opatz 2016 bzw. 2017 unabhängig voneinander zeigen konnten, ist Bromtrichlormethan in der Lage, die in Schema 1.13 B aufgeführten Transformationen auch in Abwesenheit eines PKs zu bewirken.^[145e, 145h, 145j] Diese Reaktionen verlaufen wahrscheinlich nach einem radikalischen Kettenmechanismus, der durch Photolyse in Spuren vorhandenen molekularen Broms initiiert werden könnte.^[145j] Die Verwendung radikalisch angreifbarer Nucleophile, wie Indol, wurde in einem zweistufigen Verfahren realisiert, bei dem die photochemisch generierten Iminiumionen nach Belichtung mit dem entsprechenden Nucleophil versetzt wurden.^[145e, 145h]

Ist nach Einelektronenoxidation eines Amins **90** die Bildung des Iminiumions gemäß der Bredtschen Regel (z.B. in Chinuclidin, **94**) oder auf Grund eines fehlenden α -ständigen Wasserstoffatoms (z.B. in Triarylaminen wie **95**) nicht möglich, kann das entsprechende Radikalkation **97**^{•+} ein Wasserstoffatom von Substraten **92** aus der Reaktionsmischung abstrahieren (Schema 1.13 A).^[148] Die resultierenden Substratradikale **93** lassen sich wiederum in verschiedensten Folgereaktionen synthetisch nutzen.^[146, 149] 2017 berichtete die Gruppe um MacMillan beispielsweise eine Methode zur direkten C–H-Arylierung von Aldehyden **100** mit strukturell vielfältigen Arylbromiden **99** durch duale Photoredox/Nickel-Katalyse unter Verwendung von Chinuclidin (**94**) als HAT-Mediator (Schema 1.13 C).^[146c] **94** wirkt dabei als reduktiver Quencher für den Ir-basierten PK **5**. Das resultierende Chinuclidin-Radikalkation **94**^{•+} (N–H-BDE in **98** \approx 100 kcal mol⁻¹)^[146b] ist in der Lage, Wasserstoffatome in aktivierten Substratpositionen zu abstrahieren (z.B. in Acetaldehyd: OC–H-BDE \approx 89.4 kcal mol⁻¹),^[146b] woraus in diesem Fall Acylradikale **103** folgen.^[146c] Die weiteren mechanistischen Abläufe entsprechen dem allgemeinen Schema der dualen Photoredox/Nickel-Katalyse, wie sie 2014 von den Arbeitsgruppen um Molander, Doyle und MacMillan vorgestellt wurde.^[150] Die Acylradikale **103** addieren an eine Ni^{II}-Spezies **II**, welche ihrerseits aus der oxidativen Addition eines Arylbromids **99** an den Ni⁰-Katalysator **I** hervorgegangen ist. Nach reduktiver Eliminierung des gewünschten Kupplungsproduktes **102** werden sowohl der Ni⁰-Katalysator **I**, als auch der PK **5** im Rahmen eines SETs regeneriert.^[146c] Vergleichbare Nickel-katalysierte Kreuzkupplungen haben sich in den vergangenen fünf Jahren zu einem wichtigen Werkzeug der synthetischen Photoredoxkatalyse entwickelt.^[151]

2. Allgemeine Zielsetzung und Aufbau dieser Arbeit

Die Photoredoxkatalyse erlaubt die Durchführung radikalischer Reaktionen unter sehr milden Bedingungen.^[7a] Die Bestrahlung erfolgt oft bei Raumtemperatur und mit sichtbarem Licht.^[35] Letzteres wird von den meisten organischen Molekülen nicht absorbiert, sodass es in der Regel keine Nebenreaktionen initiiert.^[37] Der wohl gewichtigste Vorteil der Photoredoxkatalyse besteht jedoch in der Möglichkeit, einzigartige, substratbezogene redox-neutrale Umsetzungen im Eintopfverfahren zu realisieren.^[7, 35] Photoredoxreaktionen werden meist mit Hilfe Ru(II)- bzw. Ir(III)-basierter Polypyridyl-Komplexe durchgeführt, welche vorteilhafte photophysikalische Eigenschaften besitzen.^[49] So handelt es sich beispielsweise um reine Triplett-Katalysatoren, deren angeregte ³MLCT-Zustände weitaus langlebiger sind (ca. 0.5–2.5 μ s) als die S₁-Zustände organischer Moleküle (ca. 2–20 ns).^[7] Diese Übergangsmetallkomplexe sind allerdings häufig sehr kostspielig (teils > 1000 € g⁻¹) und potentiell toxisch.^[36, 57] Als Alternative dienen organische Farbstoffe, wie Eosin Y (**6**) oder Bengalrosa (**7**), die jedoch betragskleinere Redoxpotentiale aufweisen und denen daher ein schmaleres Substratspektrum zugänglich ist.^[7b, 57, 60]

Die Vorteile, welche die Photoredoxkatalyse für die Naturstoffchemie bietet, liegen auf der Hand: Einzigartige Bindungsspaltungen und -knüpfungen sind unter sehr milden Reaktionsbedingungen möglich.^[132i, 132q, 152]

Ziel dieser Arbeit ist daher die Entwicklung photoredoxkatalysierter Reaktionen und deren Anwendung zur Synthese und Modifikation von Natur- und Wirkstoffen. Dabei sollen ausschließlich substratbezogene redox-neutrale Umsetzungen konzipiert werden, um den Verbrauch stöchiometrischer Mengen an Oxidations- oder Reduktionsmitteln zu vermeiden. Zudem sollen bevorzugt metallfreie, strukturell einfache, kommerziell verfügbare und preiswerte organische Moleküle, wie 9,10-Dicyanoanthracen (**10**) oder Phenanthren (**11**), als Katalysatoren zur Anwendung kommen.^[7b, 23] Der Verzicht auf Schweratome resultiert in Singulett-Katalysatoren und damit in der Möglichkeit, einen größeren Anteil des initialen Energieeintrags chemisch nutzbar zu machen.^[7b, 24] Die im Vergleich zu den Übergangsmetallkomplexen teils nachteiligen photophysikalischen Eigenschaften können beispielsweise durch den Einsatz von Redoxmediatoren ausgeglichen werden.^[92]

In der vorliegenden Ausarbeitung ist die Diskussion der experimentell erhaltenen Befunde in sechs Kapitel gegliedert (Kapitel 3–8). Jedes von ihnen wird von einer kapitelspezifischen „Motivation und Zielsetzung“ eingeleitet. Darin werden die dem jeweils beschriebenen Projekt zu Grunde liegenden Publikationen, Annahmen und Ziele vorgestellt. In Verbindung mit der für alle Kapitel relevanten allgemeinen Einleitung (Kapitel 1) erlauben sie die Einordnung der beschriebenen Ergebnisse.

Auf Grund der Vielzahl thematisch relevanter Publikationen, welche erst im Verlauf der hier zusammengefassten Promotion veröffentlicht wurden (siehe Abbildung 1.3), sind alle in dieser Arbeit vorgestellten Reaktionen mit dem zugehörigen Bearbeitungs- bzw. Publikationsdatum versehen. Dies soll dabei helfen, den Stand der Literatur zum Bearbeitungsbeginn der jeweiligen Projekte nachzuvollziehen.

3. Kupplung von Carbonsäuren und aktivierten Alkoholen mit (hetero)aromatischen Nitrilen

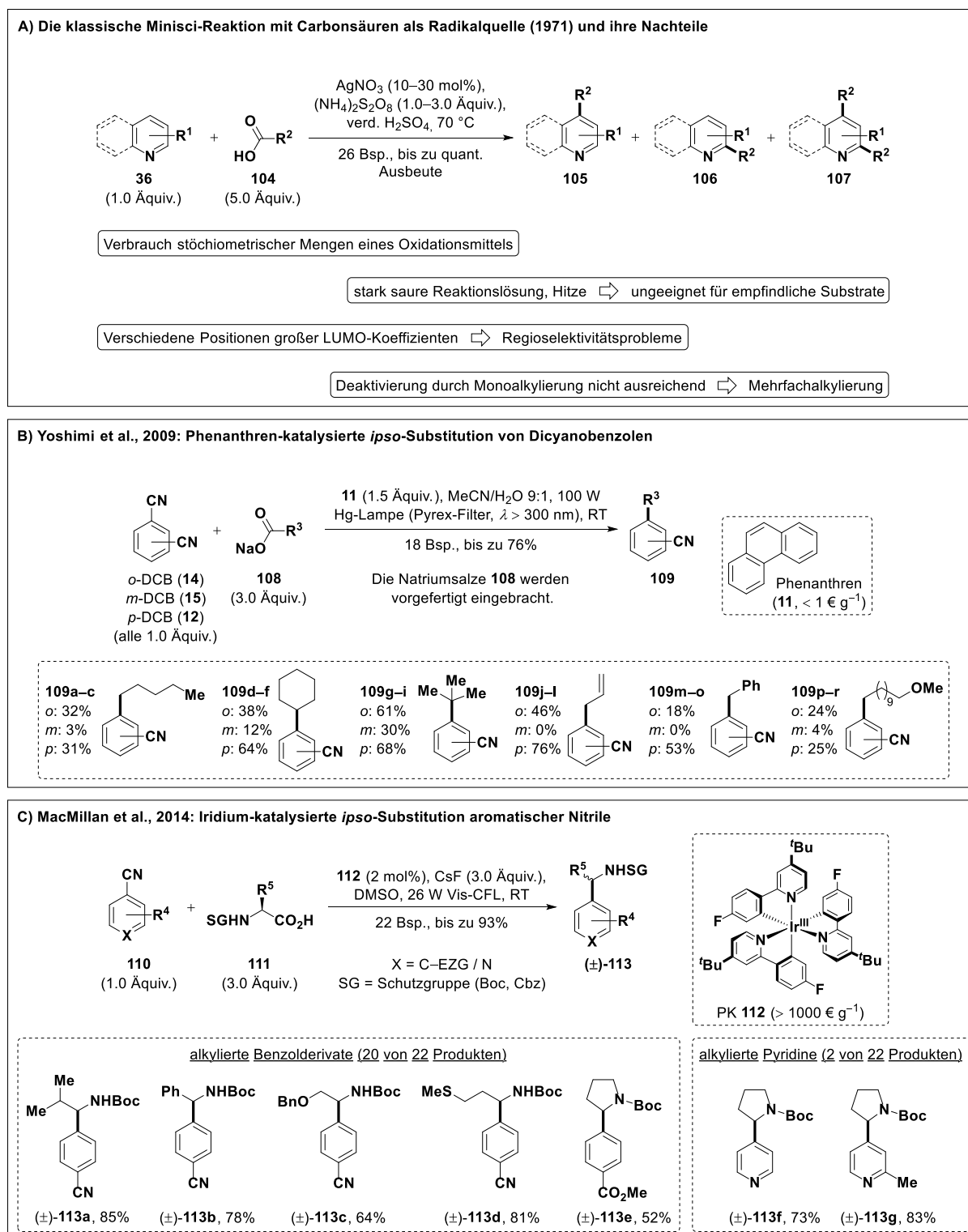
Das in diesem Kapitel beschriebene Projekt basiert auf Vorarbeiten aus der Diplomarbeit, welche von Januar bis September 2015 im Arbeitskreis [REDACTED] an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt wurde.^[153] Die sich anschließende und hier beschriebene Promotion begann im November 2015.

3.1 Motivation und Zielsetzung

1971 berichtete die Gruppe um Francesco Minisci die Alkylierung protonierter Heteroaromaten, darunter Pyridine, Chinoline, Isochinolin und Acridin, durch nukleophile Alkylradikale, welche in Gegenwart katalytischer Mengen Silbernitrat und eines Überschusses an Ammoniumperoxodisulfat aus aliphatischen Carbonsäuren **104** gebildet werden (Schema 3.1 A).^[154] Die Decarboxylierung bewirken Silber(II)-Ionen, welche Peroxodisulfat-vermittelt aus Silber(I)nitrat erzeugt und kontinuierlich regeneriert werden.^[133a] Die resultierenden Alkylradikale greifen die durch Protonierung aktivierten (das LUMO wird energetisch abgesenkt) Heteroaromaten in α - oder γ -Position zum Stickstoffatom (Orte großer LUMO-Koeffizienten) an.^[133b] Die Rearomatisierung erfolgt durch Deprotonierung und anschließende Silber(II)- oder Peroxodisulfat-vermittelte Einelektronenoxidation.^[133a] Auch eine direkte Wasserstoffatomabstraktion über Sulfat-Radikalanionen ist möglich.^[136e]

Diese Reaktion und verwandte radikalische Alkylierungen meist protonierter Heteroaromaten durch kohlenstoffzentrierte Radikale werden als Minisci-Reaktionen bezeichnet (siehe auch Abschnitt 1.4.2).^[133a] Obgleich sie synthetischen Nutzen haben, sind sie mit teils schwerwiegenden Nachteilen verbunden.^[133a, 134] In Schema 3.1 A ist dies am Beispiel der klassischen Minisci-Reaktion von 1971 verdeutlicht.^[154] Da sowohl die Radikalgenerierung als auch die Rearomatisierung oxidativ erfolgen, müssen relativ zu dem Heteroaromaten **36** mindestens äquimolare Mengen an Peroxodisulfat eingesetzt werden. In der Praxis wird meist ein Überschuss verwendet.^[133a, 154] Minisci-Reaktionen erfolgen häufig in stark saurer Lösung (verdünnte, wässrige Schwefelsäure oder TFA) und oft unter erhöhter Temperatur.^[133a] Diese harschen Bedingungen sind zur Umsetzung empfindlicher Substrate ungeeignet. Noch schwerwiegender ist jedoch die mangelnde Regioselektivität bei Alkylierung von Aromaten mit mehr als einer freien α - oder γ -Position.^[133, 154] Sie ergibt sich aus der vergleichbaren Reaktivität dieser Positionen in Pyridinen und Chinolinen.^[133b] Hinzu kommt, dass die Deaktivierung der Aromaten (energetische Anhebung des LUMO) durch Monoalkylierung nicht ausreichend ist, um einen erneuten radikalischen Angriff zu verhindern.^[133] Die Umsetzung von Pyridin mit Propionsäure gemäß den Reaktionsbedingungen in Schema 3.1 A

(3.0 Äquiv. Persulfat) liefert beispielsweise eine Gesamtausbeute von 98%, die sich auf fünf Produkte verteilt, von denen keines zu mehr als 42% (2,6-Diethylpyridin) erhalten wird.^[154]



Schema 3.1: Die klassische Minisci-Reaktion mit Carbonsäuren als Radikalquelle hat schwerwiegende Nachteile (A).^[133, 154] Diese können durch die photoredoxkatalysierte *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile überwunden werden.^[117a] Zu Beginn der hier beschriebenen Arbeit fanden sich hierzu eine Phenanthren (**11**)-katalysierte (B) und eine Iridium-katalysierte (C) Methode, wobei nur letztere auf Heteroaromaten übertragen wurde.^[105b, 155] EZG = elektronenziehende Gruppe.

Unter Verwendung eines dreifachen Überschusses an Pyridin gegenüber Peroxodisulfat tritt zwar keine Polyalkylierung auf, es werden aber dennoch Regioisomere erhalten (2-Ethylpyridin/4-Ethylpyridin 44:56).^[154] Eine alternative Strategie zur Vermeidung der Mehrfachalkylierung besteht in der Durchführung solcher Reaktionen in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Chlorbenzol.^[156] Die monoalkylierten Produkte **105** bzw. **106** sind lipophiler als die unfunktionalisierten Heteroaromaten **36** und werden daher bevorzugt in die organische Phase extrahiert, wo sie vor erneuter Alkylierung geschützt sind.^[133a, 156] Das erwähnte Regioselektivitätsproblem bleibt jedoch bestehen.^[156]

Da die Positionen großer LUMO-Koeffizienten in den Aromaten nur bedingt manipuliert werden können, ohne der Methode ihren synthetischen Nutzen zu entziehen, wäre eine Variante der Minisci-Reaktion wünschenswert, bei der der Angriff in nur einer Position produktführend ist. Um den Verbrauch stöchiometrischer Mengen eines Oxidationsmittels zu vermeiden, wäre es zudem vorteilhaft, wenn die Rearomatisierung nach dem radikalischen Angriff reduktiv erfolgen würde. Dies bedingt die Anwendung der Photoredoxkatalyse. In diesem Zusammenhang erscheint die Einbringung einer anionischen Abgangsgruppe vielversprechend. Letztere muss die sie tragende und zu alkylierende Position zusätzlich stark gegenüber nukleophilen Angriffen aktivieren. Es wurde daher beschlossen, eine auf der in Abschnitt 1.4.1 vorgestellten *ipso*-Substitution von Dicyanobenzolen aufbauende Variante der Minisci-Reaktion mit Carbonsäuren als Radikalquelle zu entwickeln (siehe auch Schema 1.7).

Als Vorlage diente zunächst eine Veröffentlichung der Gruppe um Yasuharu Yoshimi aus dem Jahr 2009 (Schema 3.1 B).^[105b] Darin wird die Phenanthren (**11**)-katalysierte *ipso*-Substitution von *o*- (**14**), *m*- (**15**), und *p*-DCB (**12**) durch vorgefertigte Natriumsalze aliphatischer Carbonsäuren **108** beschrieben. Die geringen Ausbeuten bei Verwendung von **15** wurden in Abschnitt 1.4.1 erörtert.^[122] Phenanthren (**11**) wird im Überschuss eingesetzt, was auf Grund der günstigen kommerziellen Verfügbarkeit ($< 1 \text{ € g}^{-1}$, Sigma-Aldrich, 10.05.2019, Mainz) jedoch kein ökonomischer Faktor ist. Die Verwendung stöchiometrischer Mengen von **11** ist gängige Praxis in PET-Reaktionen und der aromatische KWS kann in der Regel in sehr hohen Ausbeuten regeneriert werden ($> 80\%$).^[39f, 79, 97a, 104, 110c, 110e, 122, 124, 157] Im Falle der in Schema 3.1 B beschriebenen *ipso*-Substitution wurde Phenanthren (**11**) teils cyaniert (etwa 10%).^[105b]

Als zweite Vorlage wurde eine Publikation der MacMillan-Gruppe aus dem Jahr 2014 herangezogen, welche in Schema 3.1 C zusammengefasst ist.^[155] Darin wird die analoge *ipso*-Substitution einer größeren Bandbreite aromatischer Nitrile **110** mit α -Aminosäuren **111** als Radikalquelle beschrieben. Von besonderem Interesse ist die Umsetzung von 4-Cyanopyridin und 4-Cyano-2-methylpyridin, welche die beiden Minisci-typischen Alkylierungsprodukte (\pm)-**113 f** und **g** in hohen Ausbeuten liefert. Da ein für die Umsetzung geeigneter PK sowohl stark oxidierend (Oxidationspotential von Boc-Pro-OCs: $+0.95 \text{ V}$, Acetonitril, SCE)^[155] als auch stark reduzierend (Reduktionspotential von *p*-DCB (**12**): -1.61 V , Acetonitril, SCE)^[155]

wirken muss, stellten sich die in Schema 1.3 B gezeigten, gängigen Übergangsmetallkomplexe als ungeeignet heraus. Hohe Ausbeuten konnten hingegen mit dem modifizierten Katalysator **112** erzielt werden. Wie in Abschnitt 1.3.2 erörtert, mindern die Fluorsubstituenten die besonders wirkungsvolle σ -Donierung über die C^{2'}-Ir-Bindung und reduzieren somit die Elektronendichte am Metall. Die Folge ist ein gegenüber *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, siehe Tabelle 1.1) erhöhtes Oxidationspotential, welches MacMillan et al. jedoch nicht angegeben haben.^[152, 155] Als Reduktionspotential des ³MLCT-Zustandes von **112** wurde -1.67 V (Acetonitril, SCE) bestimmt.^[155] Dieser Katalysator ist allerdings äußerst kostspielig (1090 € g⁻¹, Sigma-Aldrich, 10.05.2019, Mainz). Unter Berücksichtigung der großen molaren Masse des Komplexes (877.07 g mol⁻¹) und der Katalysatorbeladung von 2 mol% fielen für die Umsetzung von 4-Cyanopyridin mit einer beliebigen Aminosäure Katalysatorkosten von etwa 184 € pro Gramm des eingesetzten Aromaten an. Alternativ kann **112** ausgehend von 4-*tert*-Butylpyridin, 4-Fluorphenylboronsäure und Iridium(III)-chlorid in 2 Stufen erhalten werden.^[158] Die Ausbeute beträgt jedoch lediglich 1.4% bezogen auf die Boronsäure.^[158] Dies wirkt einer breiten synthetischen Anwendung der Methode von MacMillan et al. entgegen. Zudem wurde deren Eignung zur Funktionalisierung von Heteroaromaten nur anhand sehr weniger Beispiele belegt (Schema 3.1 C).^[155]

Aufbauend auf diesen Überlegungen wurden für das in diesem Kapitel beschriebene Projekt nachfolgende **Ziele** angestrebt:

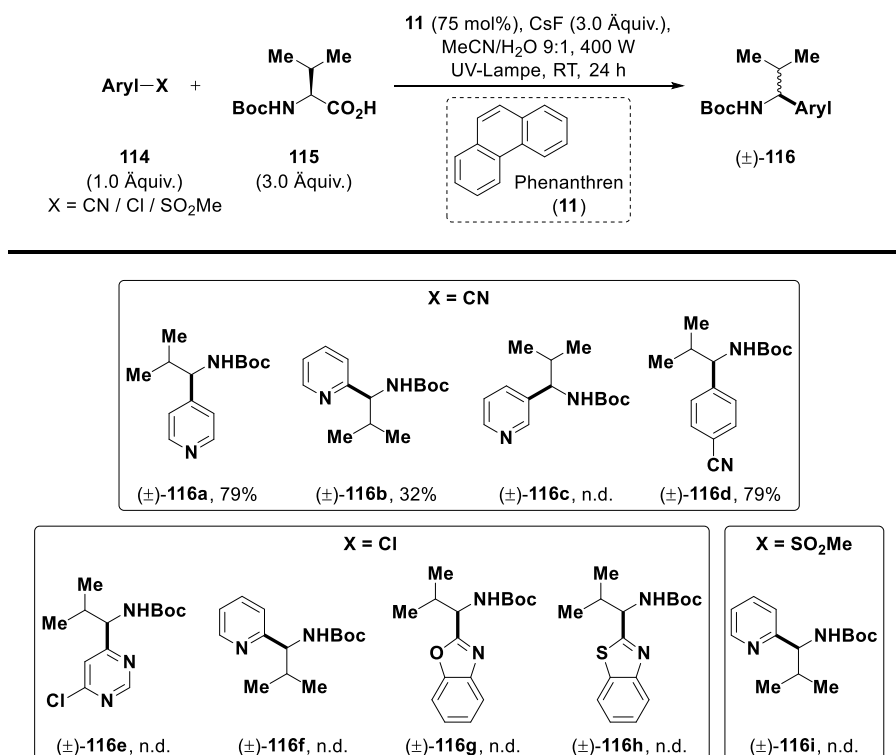
- (1) Angelehnt an die in Schema 3.1 hervorgehobenen Vorbildreaktionen sollte eine einfach und breit anwendbare, Phenanthren (**11**)-katalysierte Methode zur *ipso*-Substitution vorwiegend heteroaromatischer Nitrile durch Carbonsäuren, vorzugsweise α -Aminosäuren und Peptide, entwickelt werden.
- (2) Die gefundene Methode sollte anschließend auf Alkohole als Radikalquelle übertragen und diese hierzu in die entsprechenden Oxalsäurehalbester überführt werden.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Vorarbeiten aus der Diplomarbeit

Wie eingangs erwähnt, basiert dieses Projekt auf Vorarbeiten aus der Diplomarbeit (Januar bis September 2015).^[153] In detaillierten Optimierungsstudien wurden die in Schema 3.2 gezeigten Reaktionsbedingungen gefunden, welche erwartungsgemäß ähnlich zu denen der Vorbildreaktionen (Schema 3.1 B und C) sind. Es wurden auch bereits Versuche zur Verwendung alternativer Abgangsgruppen durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß der in Abschnitt 10.3.1 gegebenen allgemeinen Vorschrift A und mit der in Abschnitt 10.2 vorgestellten 400 W Halogen-Metalldampflampe. Es wurden 100 mL-Rundkolben aus Duran[®]

verwendet, die für kurzwellige UV-C-Strahlung nicht permeabel sind (siehe Abschnitt 10.2, insbesondere Abbildung 10.1).

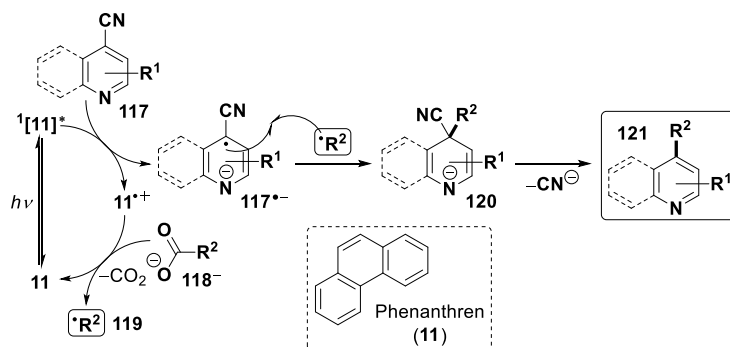


Schema 3.2: Initiale Untersuchung des Substratspektrums der im Rahmen der Diplomarbeit optimierten Phenanthren (**11**)-katalysierten *ipso*-Substitution einer anionischen (CN^- oder Cl^-) bzw. radikalischen ($^*\text{SO}_2\text{Me}$) Abgangsgruppe (X) mit Boc-L-Valin (**115**) als Radikalquelle.^[153] Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. n.d. = nicht detektiert (HPLC-MS, NMR).

Wie in Schema 3.2 gezeigt, gelang die *ipso*-Substitution lediglich mit aromatischen Nitrilen als Substraten. F\u00fcr genauere Informationen hierzu sei auf die Diplomarbeit verwiesen.^[153] Dabei wurden mit 4-Cyanopyridin (4-CP) und *p*-DCP (**12**) jeweils Ausbeuten von 79% erreicht (Produkte $(\pm)\text{-116a}$ und **d**). Dies war ein erster Hinweis darauf, dass die optimierte Methode zur Funktionalisierung von Heteroaromaten geeignet sein k\u00f6nnte. 2-Cyanopyridin (2-CP) lieferte eine deutlich geringere Ausbeute von 32% und 3-Cyanopyridin (3-CP) war als Substrat ungeeignet (Produkte $(\pm)\text{-116 b}$ und **c**). Aus Zeitgr\u00fcnden wurde dieses Projekt in der Diplomarbeit nicht weiter bearbeitet und im Rahmen der Promotion erneut aufgegriffen.

3.2.2 Mechanistische \u00dcberlegungen

Um die Befunde der im folgenden Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Untersuchung des Substratspektrums einordnen zu k\u00f6nnen, ist zun\u00e4chst eine Diskussion des der Reaktion wahrscheinlich zu Grunde liegenden Mechanismus erforderlich. Dieser ist in Schema 3.3 vereinfacht dargestellt.



Schema 3.3: Vereinfachter Mechanismus der Phenanthren (**11**)-katalysierten *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile **117** durch aus Carbonsäuren **118** generierte Alkylradikale **119**.^[79, 105b]

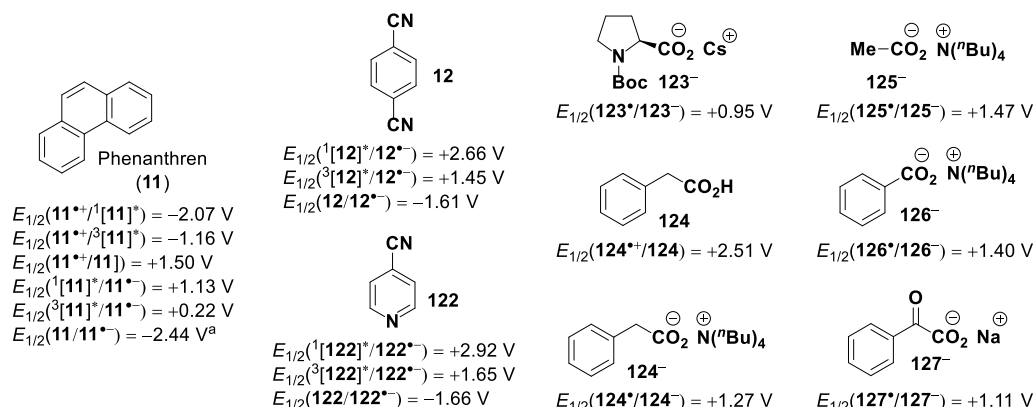
Bereits 1981 konnte die Gruppe um Pac zeigen, dass die Fluoreszenz von Phenanthren (**11**) in entgastem Acetonitril mit diffusionskontrollierter Rate von *p*-DCB (**12**) gelöscht wird.^[79] Für heteroaromatische Nitrile wie 4-CP (**122**) finden sich keine analogen spektroskopischen Untersuchungen. Da dem Arbeitskreis zu Beginn der hier beschriebenen Promotion kein Fluoreszenzspektrometer zur Verfügung stand, wurden zunächst auch keine eigenen Fluoreszenzquenching-Studien durchgeführt. Es kann jedoch über die thermodynamische Machbarkeit der einzelnen Elektronentransferschritte geurteilt und hierüber mechanistische Abläufe ggf. untermauert werden. In Tabelle 3.1 sind hierzu die Redoxpotentiale von Phenanthren (**11**), *p*-DCB (**12**), 4-CP (**122**) sowie exemplarischer Carbonsäuren bzw. Carboxylate **123–127** zusammengestellt. Zusätzlich wurden die freien Enthalpien beispielhafter SET-Schritte nach Gleichungen 1.1–1.3 (Abschnitt 1.2.2) angenähert.^[7b, 24]

Das in Schema 3.3 postulierte oxidative Quenchen von Phenanthren (**11**) durch das aromatische Nitril ist für sowohl **12** als auch **122** deutlich exergonisch, allerdings nur aus dem S_1 -Zustand (Einträge 1 und 3). Oxidatives Quenchen des T_1 -Zustandes von **11** durch **12** oder **122** ist hingegen thermodynamisch ungünstig (Einträge 2 und 4). Die vermutete Singulett-Katalyse wird durch Ergebnisse von Pac et al. gestützt: Eine analoge, Phenanthren (**11**)-katalysierte *ipso*-Substitution von *p*-DCB (**12**) durch aus Olefinen generierte Alkylradikale wurde nicht in Gegenwart von Isopren als Triplett-Quencher inhibiert.^[79]

Ein hypothetischer, reduktiv gequenchter Katalysezyklus wurde zur besseren Übersicht in Schema 3.3 nicht gezeigt und ist für Phenanthren (**11**) untypisch.^[23] Reduktives Quenchen des KWS **11** wäre zudem für alle in Tabelle 3.1 gezeigten Carboxylate mit Ausnahme von **133⁻** und **137⁻** thermodynamisch ungünstig (z.B. Einträge 5–7). Es ist daher (wenn überhaupt) mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht entscheidend an der Produktbildung beteiligt (siehe Substratspektrum in Schema 3.4) und ebenfalls nur aus dem S_1 -Zustand vorstellbar (Eintrag 6).

In Abhängigkeit von der verwendeten Lichtquelle ist auch die direkte Anregung des aromatischen Nitrils möglich. Abbildung 3.1 zeigt die Absorptionsspektren von Phenanthren (**11**) und 4-CP (**122**) in Acetonitril.

Tabelle 3.1: Redoxpotentiale von Phenanthren (**11**) und exemplarischer Substrate **12**, **124–127** sowie angenäherte freie Enthalpien beispielhafter SET-Schritte zwischen diesen Verbindungen.



Eintrag	Elektronendonator	Elektronenakzeptor	ΔG_{SET} (kcal mol ⁻¹)	Anmerkung
1	¹ [11]*	12	-10.6	
2	³ [11]*	12	+10.4	
3	¹ [11]*	122	-9.5	oxidatives Quenchen von 11
4	³ [11]*	122	+11.5	
5	123⁻	¹ [11]*	-4.2	
6	123⁻	³ [11]*	+16.8	reduktives Quenchen von 11
7	124⁻	¹ [11]*	+3.2	
8	125⁻	¹ [12]*	-27.4	
9	125⁻	³ [12]*	+0.5	
10	125⁻	¹ [122]*	-33.4	direkter PET
11	125⁻	³ [122]*	-4.2	
12	123⁻	11^{•+}	-12.7	
13	124	11^{•+}	+23.3	
14	124⁻	11^{•+}	-5.3	
15	125⁻	11^{•+}	-0.7	Regeneration von 11 nach oxidativem Quenchen
16	126⁻	11^{•+}	-2.3	
17	127⁻	11^{•+}	-2.3	
18	11^{•-}	12	-19.1	Regeneration von 11 nach reduktivem Quenchen
19	11^{•-}	122	-18.0	
20	122^{•-}	11^{•+}	-72.9	
21	122^{•-}	123[•]	-56.5	BET

Alle Redoxpotentiale sind gegen die SCE angegeben und wurden, sofern nicht anders kenntlich gemacht, in Acetonitril bestimmt.^[87, 89, 113, 120, 155, 159] Redoxpotentiale angeregter Spezies wurden ausgehend von den aufgeführten Potentialen des jeweiligen Grundzustandes und der Energie des betreffenden angeregten Zustandes gemäß Gleichungen 1.4 und 1.5 berechnet.^[25, 86, 88, 160] Die freien Enthalpien wurden über Gleichungen 1.1–1.3 angenähert ($F = 23.061$ kcal V⁻¹ mol⁻¹).^[7b] aIn DMF.

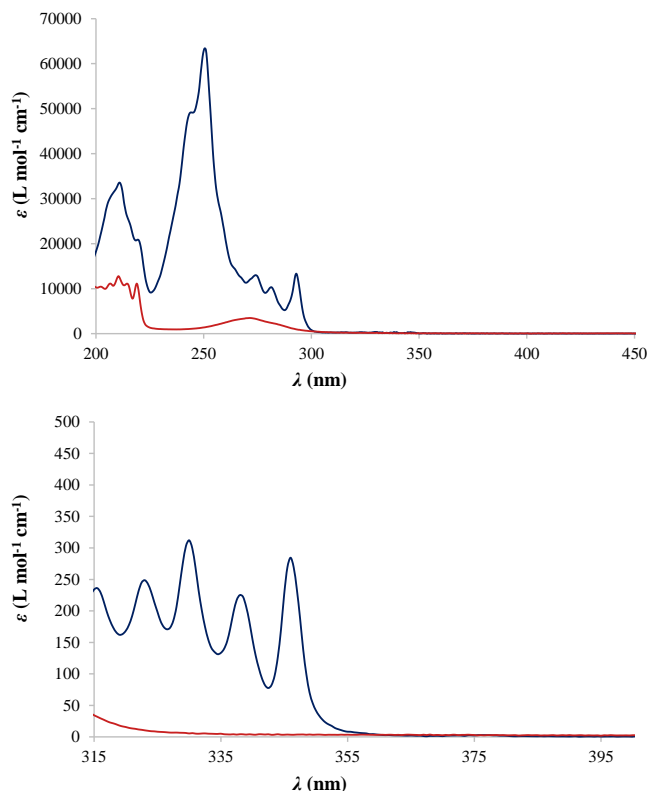
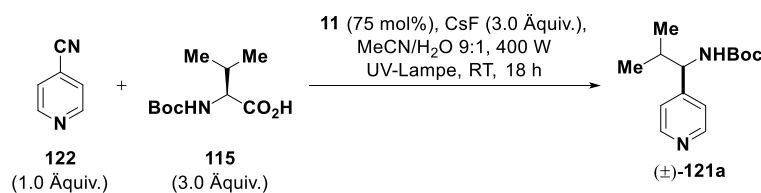


Abbildung 3.1: Absorptionsspektren von Phenanthren (**11**, blau) sowie 4-CP (**122**, rot) in Acetonitril mit Fokus auf den UV-A-Bereich.

Die Emissionsspektren sowie technische Details verschiedener in der hier beschriebenen Arbeit verwendeter Lichtquellen sind in Abschnitt 10.2 gegeben und werden später eingehender thematisiert. An dieser Stelle sei die Diskussion zunächst darauf beschränkt, dass die meisten Versuche zur hier beschriebenen *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile mit Carbonsäuren als Radikalquelle mit einer 400 W Halogen-Metaldampflampe durchgeführt wurden, welche ein breites Emissionsspektrum aufweist, das UV-A, -B sowie -C Strahlung beinhaltet. Unter Berücksichtigung der UV-Transmission der eingesetzten Rundkolben (Abschnitt 10.2, Abbildung 10.1) wird die Reaktionslösung letztlich intensiver UV-Strahlung mit Wellenlängen von mehr als etwa 275 nm ausgesetzt. Die teilweise Anregung der aromatischen Nitrile wie 4-CP (**122**) ist daher anzunehmen, selbst wenn Phenanthren (**11**) weitaus stärker absorbiert (Abbildung 3.1). Sowohl der S_1 -Zustand von *p*-DCB (**12**), als auch die S_1 - und T_1 -Zustände von **122** sind zu deutlich exergonischen direkten Elektronentransferreaktionen mit Acetat (**125⁻**) befähigt, welches das höchste Oxidationspotential aller in Tabelle 3.1 aufgeführter Carboxylate aufweist (Einträge 8, 10 und 11). Dieser direkte PET wurde jedoch der Übersichtlichkeit halber nicht in Schema 3.3 aufgenommen. Grund hierfür ist, dass der tatsächliche Anteil der katalysatorfreien Hintergrundreaktion an der Produktbildung wohl marginal ist, was sich aus den in Tabelle 3.2 gelisteten Kontrollexperimenten ableiten lässt (Einträge 1 und 2). Letztere wurden bereits im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführt, aber noch nicht in diesem Kontext diskutiert.^[153]

Tabelle 3.2: Kontrollexperimente zur Phenanthren (**11**)-katalysierten *ipso*-Substitution (hetero)-aromatischer Nitrile wie **122** mit Carbonsäuren wie **115** als Radikalquelle.^[153]



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	Standardbedingungen	77
2	ohne Phenanthren (11)	6
3	unter Lichtausschluss	0

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden alle Reaktionen gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Es wurde allerdings mit jeweils 16.7 mg (160 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4-CP (**132**), den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien und einem Lösungsmittelvolumen von 8.0 mL gearbeitet. Die Belichtungen erfolgten in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®] (siehe Abschnitt 10.2). Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Die Kontrollexperimente belegen zudem, dass die Alkylierung von **122** tatsächlich lichtabhängig ist (Eintrag 3). Bei Bestrahlung werden das aromatische Nitril und Phenanthren (**11**) teils angeregt. Wie obenstehend ausführlich erläutert, ist allerdings davon auszugehen, dass die Produktbildung im Wesentlichen auf oxidatives Quenchen des S₁-Zustandes von **11** durch das Nitril **117** zurückzuführen ist.

Es resultieren persistente Radikalanionen **117^{•-}** sowie das Radikalkation des aromatischen KWS **11**. Letzteres bewirkt die oxidative Decarboxylierung, aus der Alkylradikale **119** hervorgehen (siehe Schema 3.3). Die freien Enthalpien sind für exemplarische Carboxylate in Tabelle 3.1 gegeben (Einträge 12 und 14–17) und für alle Phenanthren (**11**)-vermittelten Decarboxylierungen negativ. Dabei ist die Deprotonierung der Carbonsäuren eine wesentliche Voraussetzung (Einträge 13 und 14). In Optimierungsstudien erwies sich Caesiumfluorid als am besten hierfür geeignete Base.^[153]

Die weiteren mechanistischen Schritte entsprechen dem üblichen Verlauf photoinduzierter *ipso*-Substitutionen aromatischer Nitrile (siehe Abschnitt 1.4.1).^[105b, 117a, 155] Die Alkylradikale **119** kombinieren mit den persistenten Radikalanionen **117^{•-}** zu den anionischen Intermediaten **120**, deren Rearomatisierung unter Eliminierung von Cyanid erfolgt (Schema 3.3).^[117a] Es ergeben sich die alkylierten Aromaten **121**. Die bevorzugte Kreuzkupplung der intermediären radikalischen Spezies **117^{•-}** und **119** ist wahrscheinlich auf den sogenannten „persistent radical effect“ zurückzuführen.^[161] Die persistenten Radikalanionen **117^{•-}** des aromatischen Nitrils sind langlebiger als die Alkylradikale **119** und dimerisieren auf Grund elektrostatischer Abstoßung nicht. Daher ist ihre Konzentration in der Reaktionslösung nach kurzer Zeit

gegenüber der der Alkylradikale **119** deutlich erhöht.^[155, 161] Dies begünstigt die Kreuzkupplung.^[161]

Wie aus Tabelle 3.1 ersichtlich wird, wären auch die einem hypothetischen reduktivem Quenchen von Phenanthren (**11**) durch die Carboxylate nachfolgenden SET-Schritte deutlich exergonisch (Einträge 18 und 19). Obgleich der oxidativ gequenchte Zyklus, welcher in Schema 3.3 gezeigt ist, entscheidend für die Produktbildung ist (siehe oben) sei darauf verwiesen, dass sowohl ein reduktiv gequenchter Zyklus, als auch ein direkter PET zwischen den angeregten Nitrilen und den Carboxylaten letztlich in denselben radikalischen Intermediaten **117**^{•-} sowie **119** resultierten. Die abschließenden mechanistischen Schritte verliefen daher analog.^[117a]

Um die mechanistische Diskussion abzuschließen, ist es erforderlich, die Rolle von Phenanthren (**11**) als Katalysator der hier thematisierten Transformation genauer zu beleuchten. In Abwesenheit des aromatischen KWS werden unter ansonsten analogen Bedingungen nur Spuren (6% statt 77%) des Produktes **121a** erhalten (Tabelle 3.2, Einträge 1 und 2). Da ein direkter PET zwischen den Substraten deutlich exergonischer ist als die katalysierte Reaktion (Tabelle 3.1) und in Abwesenheit von Phenanthren (**11**) die elektronische Anregung des Nitrils auch nicht durch Konkurrenzabsorption gehemmt wird (Abbildung 3.1), setzt die Wirkung des KWS wahrscheinlich nach dem initialen Elektronentransfer an. In Abschnitt 1.2.1 wurde bereits darauf verwiesen, dass der Elektronenrücktransfer (BET) der wesentliche Grund für die geringe Effizienz der meisten PET-Reaktionen ist.^[12] Es ist daher zu vermuten, dass Phenanthren (**11**) den BET hindert. Wie ebenfalls erläutert, legen experimentelle Befunde der Gruppen um Gould, Farid und Vauthey nahe, dass der Elektronenrücktransfer in der Marcus-inversen Region lokalisiert sein kann (siehe Abschnitt 1.2.2).^[15-16, 33-34, 143, 162] Dies wurde insbesondere für den SET zwischen aromatischen KWS und aromatischen Nitrilen gezeigt.^[33] Auf diesen Überlegungen aufbauend könnte der positive Einfluss von Phenanthren (**11**) auf das vergleichsweise hohe Oxidationspotential seines Radikalkations **11**^{•+} (+1.50 V, Acetonitril, SCE)^[87] zurückzuführen sein.^[12b] Dieses ist höher als das aller in Tabelle 3.1 gezeigten Carboxylate und insbesondere als das von α -Aminosäuren wie **115** (siehe Tabellen 3.1 und 3.2).^[113, 120, 155] Folglich ist die freie Enthalpie des BET zwischen dem Phenanthren-Radikalkation (**11**^{•+}) und dem Radikalanion **122**^{•-} von beispielsweise 4-CP (**122**) betragsgrößer als die freie Enthalpie des BET zwischen **122**^{•-} und der oxidierten Form des Carboxylats (nach direktem PET, Einträge 20 und 21 in Tabelle 3.1). Unter Annahme, Marcus-inversen Verhaltens des BET, ergäbe sich unter Einbezug von Phenanthren (**11**) eine größere freie Aktivierungsenthalpie für den Elektronenrücktransfer.^[28, 33] Zudem könnte die vergleichsweise lange Lebenszeit des S₁-Zustandes von **11** (ca. 60 ns, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur)^[79] den bimolekularen Elektronentransfer begünstigen. Der S₁-Zustand von **12** ist beispielsweise deutlich kurzlebiger (ca. 9.7 ns, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur).^[106] Auf den wie obenstehend beschrieben begünstigten Quenching-Vorgang folgt die durch das Phenanthren-

Radikalkation ($\mathbf{11}^{\bullet+}$) vermittelte, exergonische Oxidation der Carboxylate (Tabelle 3.1, Einträge 12 und 14–17). Diese profitiert von der im Vergleich zu den S_1 -Zuständen viel längeren Lebenszeit des Radikalkations $\mathbf{11}^{\bullet+}$ (Die charakteristische Absorption durch PET mit Tetranitromethan generierter $\mathbf{11}^{\bullet+}$ -Ionen wurde bei Raumtemperatur in entgastem Acetonitril für etwa 35 μs detektiert.).^[12b, 163]

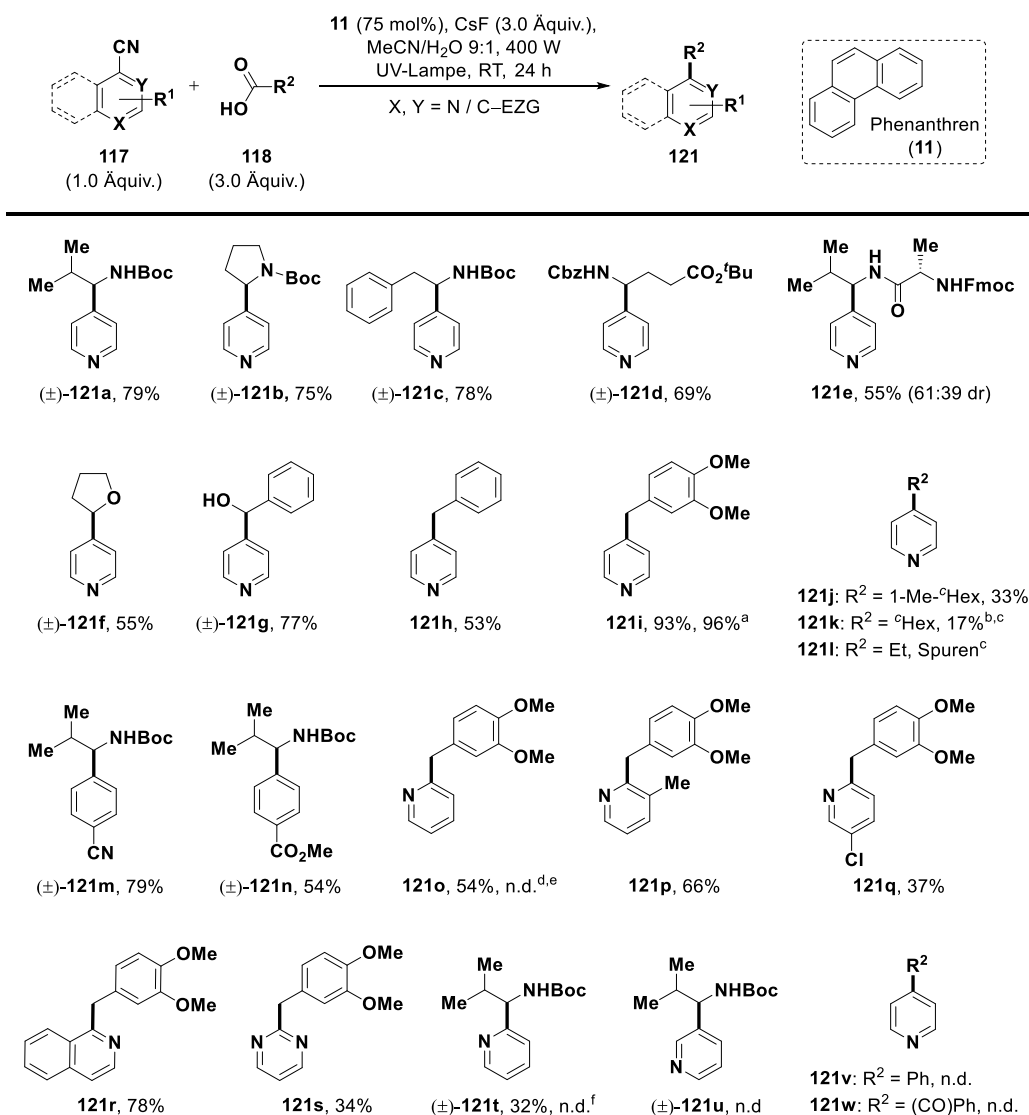
3.2.3 Weitere Versuche zur Kupplung von Carbonsäuren mit (hetero)aromatischen Nitrilen

Untersuchung des Substratspektrums

Das Substratspektrum wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen genauer untersucht (Schema 3.4). Übersichtshalber sind einzelne Einträge aus Schema 3.2 erneut aufgeführt, wobei die Nummerierung angeglichen wurde.

Erfreulicherweise gelang die Funktionalisierung von 4-CP (**122**) mit einer Reihe Boc- oder Cbz- geschützter α -Aminosäuren in hohen Ausbeuten (69–79%, Produkte (\pm)-**121a–d**). Carbonsäureester wie in Cbz-Glu(O^tBu)-OH blieben dabei erhalten (Produkt (\pm)-**121d**). Dies ist wohl der Verwendung von CsF als milder Base geschuldet. Gleiches gilt für die erfolgreiche Kupplung eines Fmoc-geschützten Dipeptids (Produkt **121e**). Auch α -Oxycarbonsäuren lieferten die Kupplungsprodukte (\pm)-**121 f** und **g** in moderater bis hoher Ausbeute, wobei die Anwesenheit einer ungeschützten Hydroxylgruppe am radikalischen Zentrum gut toleriert wurde. Die bislang beschriebenen Kupplungsreaktionen profitierten von der erhöhten Stabilität der intermediären Alkylradikale durch ein Donoratom in α -Stellung zum radikaltragenden Kohlenstoff. Arylessigsäuren als Quellen gut stabilisierter, benzyliker Radikale erwiesen sich auch als gut geeignete Substrate und Homoveratrumsäure lieferte eine beinahe quantitative Ausbeute (53–93%, Produkte **121 g–i**). Letztere Reaktion konnte im Multigramm-Maßstab (26 mmol 4-CP, 1.43 L Lösungsmittel, 2 L-Rundkolben) durchgeführt werden und erbrachte mehr als 5 g (96%) des Produktes **121i** nach ausschließlich extraktiver Aufarbeitung (Abschnitt 10.3.1).

Nicht durch Mesomerie bzw. α -ständige Donoratome stabilisierte Radikale erwiesen sich hingegen als weniger geeignet, wobei auch hier die Ausbeuten mit abnehmender Radikalstabilität sanken (Spuren–33%, Produkte **121 j–l**). Dies kann nicht einfach auf die erschwerte Oxidation der entsprechenden Carboxylate zurückgeführt werden, da selbst ein SET von Acetat **125⁻** auf das Phenanthren-Radikalkation ($\mathbf{11}^{\bullet+}$) wohl thermodynamisch günstig wäre (Tabelle 3.1, Eintrag 15).^[7b] Dieser Befund ist von besonderem Interesse, da er verdeutlicht, dass die hier beschriebene *ipso*-Substitution einen gegenüber der klassischen Minisci-Reaktion gegenläufigen Trend aufweist. Letztere gelingt mit einfachen primären, sekundären und tertiären Alkylradikalen in hohen Ausbeuten.^[133a, 154]



Schema 3.4: Substratspektrum der optimierten *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile **117** mit Carbonsäuren **118** als Radikalquelle. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, beziehen sich alle Ausbeuten auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^aMultigramm-Ansatz mit 26.0 mmol (2.71 g, 1.00 Äquiv.) 4-CP (**122**); ^bNach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt; ^cNicht isoliert; ^dAusgehend von 2-Chlorpyridin; ^eAusgehend von 2-Brompyridin; ^fAusgehend von 2-Fluorpyridin.

Die Minisci-Reaktion basiert auf einem Angriff der intermediären Radikale an protonierten Aromaten, welche in weitaus größerer Menge vorhanden sind als die Radikale selbst.^[133] Reaktive, kurzlebige Alkylradikale können abgefangen werden, bevor sie beispielsweise durch HAT abreagieren oder dimerisieren. Die Addition (stabilisierter) benzylicher Radikale an Pyridiniumionen ist hingegen reversibel und konkurriert mit der irreversiblen Dimerisierung zu den 1,2-Diarylethanen.^[133a, 164] Die Umsetzung von Pyridin mit Phenyllessigsäure, Peroxodisulfat und Silbernitrat ergibt beispielsweise nur Spuren der Benzylpyridine.^[164a] Zufriedenstellende Ausbeuten werden lediglich mit besonders aktivierten Aromaten wie 4-CP

(**122**) erhalten, wobei die Nitrilgruppe unter diesen Bedingungen natürlich erhalten bleibt. Unfunktionalisierte Benzylpyridine sind daher kaum zugänglich.^[164a]

Die hier beschriebene *ipso*-Substitution verläuft über die Kupplung der Alkylradikale mit den persistenten Radikalanionen der aromatischen Nitrile (siehe Schema 3.3).^[105b, 117a, 155] Letztere sind in der Lösung zwar konzentrierter als die Alkylradikale ("persistent radical effect") aber natürlich weitaus geringer konzentriert als die protonierten Aromaten in der klassischen Minisci-Reaktion.^[161] Die Lebenszeit der Alkylradikale ist daher von größerer Bedeutung. Umgekehrt ist der Angriff der Radikale bei der *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile wahrscheinlich irreversibel, sodass der nachteilige Einfluss zunehmender Radikalstabilität hier nicht zum Tragen kommt. Dies könnte auf folgende Vermutung heruntergebrochen werden: Bei der *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile ist die Radikallebenszeit entscheidend, da der "Radikalakzeptor" ebenfalls ein radikalisches Intermediat ist. Bei der klassischen Minisci-Reaktion ist eine hohe Radikalstabilität nicht erforderlich und kann sogar hinderlich sein, da sie die Reversibilität des radikalischen Angriffs bewirkt.^[133a, 164]

p-DCB (**12**) lieferte das Alkylierungsprodukt (\pm)-**121m** in einer Ausbeute von 79% und die Reaktion gelang ebenfalls nach Austausch der zweiten Nitrilgruppe gegen einen Carboxymethyl-Substituenten (54% Ausbeute, Produkt (\pm)-**121n**).

Wie bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt, ist die regioselektive Monoalkylierung einer α -Position in Pyridinen eine große Herausforderung der klassischen Minisci-Reaktion, welche sich aus der ähnlichen Reaktivität der α - und γ -Positionen und der Tendenz zur Mehrfachalkylierung ergibt.^[133] So liefert die bereits zuvor exemplarisch angeführte Alkylierung von Pyridin mit Propionsäure unter den in Schema 3.1 A gezeigten Bedingungen 2-Ethylpyridin in einer Ausbeute von nur 2% (3.0 Äquivalente Peroxodisulfat, 98% Gesamtausbeute an fünf alkylierten Pyridinen).^[154] Unter Verwendung des Oxidationsmittels als limitierender Komponente (Pyridin/Peroxodisulfat /Propionsäure 3:1:5) ergibt sich eine Gesamtausbeute von lediglich 12% bezogen auf den Aromaten (2-Ethylpyridin/4-Ethylpyridin 44:56).^[154] Unter zusätzlicher Berücksichtigung der obenstehend erwähnten Schwierigkeiten bei der Benzylisierung von Pyridinen in der klassischen Minisci-Reaktion, stellen 2-Benzylpyridine eine entscheidende Lücke im Substratspektrum dieser Alkylierungsreaktion dar.^[133a, 164]

Auch hier erwies sich die in dieser Arbeit beschriebene *ipso*-Substitution als sinnvolle Ergänzung. Die Umsetzung von 2-Cyanopyridinen mit Homoveratrumsäure lieferte die Produkte **121o–q** in zufriedenstellenden Ausbeuten von 37–66%. Der Chlorsubstituent in **121q** könnte zur weiteren Funktionalisierung verwendet werden – doppelte Alkylierung wurde nicht beobachtet. Erfreulicherweise gelang die analoge Funktionalisierung von 1-Cyanoisochinolin mit hoher Ausbeute (78%, Produkt **121r**), sodass die hier beschriebene Methode zur Synthese Papaverin-verwandter Strukturen geeignet ist. Bei Einbringen eines weiteren Stickstoffatoms in das aromatische Nitril wurde eine gegenüber 2-CP (54%, Produkt **121o**) verringerte

Ausbeute von 34% erhalten (Produkt **121s**). Gleiches gilt für die Verwendung von Boc-L-Valin (**115**) als Radikalquelle (32% Ausbeute, Produkt (\pm)-**131t**) anstelle von Homoveratrumsäure (54% Ausbeute, Produkt **121o**). Letzteres könnte auf die gegenüber dem 3,4-Dimethoxybenzylradikal verringerte Stabilität des aus der Aminosäure **115** zugänglichen α -Aminoradikals zurückzuführen sein (siehe oben).

Wie aus den eben beschriebenen Befunden hervorgeht, ist die Struktur der aromatischen Nitrile von zentraler Bedeutung für das Gelingen der Reaktion. 4-Cyanopyridine sind weitaus bessere Substrate als die entsprechenden 2-Cyanopyridine und 3-Cyanopyridine sind gänzlich ungeeignet (siehe Schema 3.3, Produkte (\pm)-**121a**, **t** und **u** sowie **121 i** und **o**). Dies lässt sich anhand des in Abschnitt 3.2.2 erläuterten Mechanismus der *ipso*-Substitution erklären (Schema 3.3). Die Radikalkombination resultiert nur in alkylierten Aromaten, wenn sie von der Eliminierung einer anionischen Abgangsgruppe (Rearomatisierung) gefolgt werden kann. Als solche ist das Hydridion ungeeignet, sodass ausschließlich die Kupplung am Nitrilsubstituierten Kohlenstoff produktführend ist. Dies ist ein wesentlicher Vorzug der beschriebenen Reaktion, da diese hierdurch sehr regioselektiv erfolgt. Zugleich ist es aus dem gleichen Grund entscheidend, dass das Radikalanion des aromatischen Nitrils in dieser Position die größtmögliche Spindichte aufweist, welche letztlich für die Regioselektivität der Radikalkombination entscheidend ist.^[122] Das Radikalanion von 3-CP weist die größte Spindichte an C-6 sowie C-4 und nicht am *ipso*-Kohlenstoff auf, was wesentlich dazu beiträgt, dass es für die hier beschriebenen Reaktion ungeeignet ist (Produkt (\pm)-**121 u** in Schema 3.4).^[165] Hinzu kommt seine gegenüber den Radikalanionen von 2- sowie 4-CP geringere Stabilität. Für die Radikalanionen von 2- und 4-CP finden sich in der Literatur keine Hinweise auf die Spindichte. Erfreulicherweise ergab sich im Rahmen eines späteren Projektes (Kapitel 5) eine Kooperation mit XXXXXXXXXX, der diese Wissenslücke durch eigene DFT-Rechnungen schließen konnte. Aus didaktischen Gründen werden diese Ende 2018 erhaltenen Ergebnisse bereits hier erläutert (Abbildung 3.2). Für Details zu den Rechnungen sei auf die entsprechende Veröffentlichung verwiesen.^[166] Vereinfachend wurde bislang unterschlagen, dass die Radikalanionen in wässriger Lösung wohl auch protoniert vorliegen können. Daher ist auch die Spindichte in den neutralen Radikalen gezeigt (Abbildung 3.2).

Im Radikalanion von 4-CP und seiner protonierten Form ist die Spindichte am *ipso*-Kohlenstoff sehr viel größer als an allen übrigen Kohlenstoffatomen (Abbildung 3.2, oben). Dies bewirkt, dass die Kombination mit den Alkylradikalen überwiegend in α -Stellung zur Nitrilgruppe erfolgt und somit produktführend ist. Die Folge sind hohe Ausbeuten an den alkylierten Aromaten **121a–i**, sofern ausreichend stabile Radikale als Kupplungspartner bereitstehen (siehe oben und Schema 3.4). Im Radikalanion von 2-CP und seiner protonierten Form ist die Spindichte am *ipso*-Kohlenstoff ebenfalls groß, allerdings gilt dies gleichfalls für C-5 im Anion und C-4 im neutralen Radikal (Abbildung 3.2, unten).

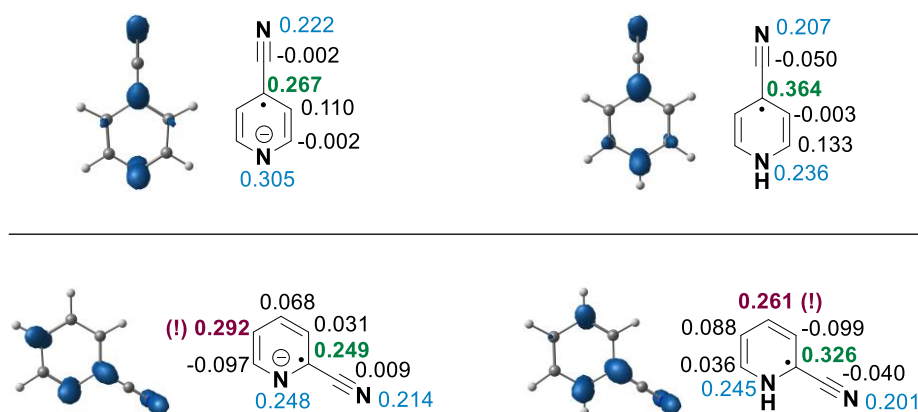


Abbildung 3.2: Spindichte-Plots (Isowert 0.015) und NBO-Spindichte-Verteilung in den Radikalanionen sowie deren protonierten Formen von 4-Cyanopyridin (oben) und 2-Cyanopyridin (unten). Die DFT-Rechnungen wurden von [redacted] durchgeführt. Technische Details sind der zitierten Quelle zu entnehmen.^[166] Spindichten von mehr als 0.200 sind farbig hervorgehoben. Blau: Stickstoffatome; Grün: *ipso*-Kohlenstoff; Rot: andere Kohlenstoffatome.

Wie vorausgehend erläutert, kann sich an einen radikalischen Angriff in diesen Positionen keine Rearomatisierung durch Eliminierung einer anionischen Abgangsgruppe anschließen. Dies ist der wahrscheinlich wesentliche Grund für die verringerten Ausbeuten bei Verwendung von 2-Cyanopyridinen an Stelle der 4-Cyanopyridine (Schema 3.4, Produkte **121a** und **t** sowie **i** und **o**). Eine tiefergehende Diskussion hierzu folgt in Kapitel 5.

Aufbauend auf diesen Überlegungen stellt sich die Frage nach Nebenreaktionen – gerade bei Umsetzungen, die die alkylierten Aromaten **121** in nur geringen Ausbeuten lieferten (Schema 3.4). Bezogen auf die aromatischen Nitrile ist hier die reduktive Decyanierung zu nennen, welche auch bei vergleichbaren *ipso*-Substitutionen mit aliphatischen Aminen als Radikalquelle beobachtet wurde.^[167] Sie verläuft über die Abstraktion eines Wasserstoffatoms durch die intermediären Radikalanionen **117^{•-}** und anschließende Eliminierung von Cyanid. Die Decyanierung resultiert zumeist in Pyridin oder Derivaten desselben mit geringem Molekulargewicht, welche bereits am Rotationsverdampfer flüchtig und daher nur schwer verlässlich quantifizierbar sind. Dies gilt jedoch nicht für Isochinolin, welches im Rahmen der Synthese von **131r** mit einer Ausbeute von 9% in der aufgearbeiteten Reaktionsmischung nachgewiesen wurde (NMR-Ausbeute mit internem Standard). Abgesehen von der reduktiven Decyanierung konnte keine sinnvolle Nebenreaktion der aromatischen Nitrile identifiziert werden. Findet die Radikalkombination an einem nicht Nitril-substituierten Kohlenstoffatom statt, was besonders für 2-Cyanopyridine anzunehmen ist (siehe Abbildung 3.2), führt dies nach Protonierung zu einem Dihydropyridin, welches unter den Reaktionsbedingungen oligo- oder polymerisieren könnte. Auch die Zersetzung bis zu nicht identifizierbaren Verbindungen ist denkbar. Die Regioselektivität der Reaktion ist besonders hervorzuheben. In keinem Fall konnte ein anderes als das jeweils in Schema 3.4 gezeigte Alkylierungsprodukt isoliert werden. In Übereinstimmung mit den in Abschnitt 3.1 vorgestellten Vorbildreaktionen wurde die

Carbonsäure stets im dreifachen Überschuss eingesetzt. Die Verringerung desselben im Rahmen der Reaktionsoptimierung ging mit einer deutlichen Reduktion der Ausbeute einher (siehe Diplomarbeit).^[153] Nach Belichtung und basischer Extraktion konnte ein Teil der überschüssigen Radikalquelle durch Ansäuern der wässrigen Phase (Achtung: HCN mit Stickstoffstrom austreiben) und erneuter Extraktion zurückgewonnen werden. Auf diese Weise wurden beispielsweise Boc-L-Phenylalanin (Reaktion zu (\pm) -**121c**, mit Citronensäure angesäuert) sowie Homoveratrumensäure (Reaktion zu **121i**, mit Salzsäure angesäuert) in Ausbeuten von 40% bzw. 48% erhalten. Als Nebenreaktionen der durch Decarboxylierung generierten Alkylradikale traten Wasserstoffatomabstraktion (bzw. Reduktion und Protonierung) sowie Dimerisierung auf, beide allerdings in geringem Ausmaß. Phenanthren (**11**) wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) in Ausbeuten von etwa 90% zurückgewonnen.

Die Diskussion des Substratspektrums abschließend sei darauf hingewiesen, dass weder Benzoessäurederivate noch α -Ketosäuren als Radikalquellen geeignet sind (Schema 3.4, Produkte **121v** und **w**). In letzterem Fall bildete sich der entsprechende Aldehyd, was darauf hinweist, dass zwar Acylradikale generiert werden, jedoch nicht zur Kupplung mit den Radikalanionen befähigt sind. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 erwähnt, eignen sich Halogenide nicht als Abgangsgruppen (Schema 3.4, Produkte **121o** und **t**).

Verwendung alternativer Lichtquellen und flusschemische Reaktionen

Ziel des hier beschriebenen Projektes war die Entwicklung einer einfach und breit anwendbaren Variante der Minisci-Reaktion mit Carbonsäuren als Radikalquelle (siehe Abschnitt 3.1). Die Verwendung von Phenanthren (**11**, $< 1 \text{ € g}^{-1}$, Sigma-Aldrich, 10.05.2019, Mainz; Regeneration: ca. 90%) anstelle von MacMillans modifiziertem Iridium-basierten Katalysator (1090 € g^{-1} , Sigma-Aldrich, 10.05.2019, Mainz; Regeneration nicht berichtet) ist diesem Ziel zuträglich.

Ein wesentliches Argument, das gegen die Verwendung von Phenanthren (**11**) als PK angeführt werden kann, ist die fehlende Absorption im sichtbaren Wellenlängenbereich (siehe Abbildung 3.1).^[7a, 35] Dies kann die selektive Anregung des Katalysators erschweren und Nebenreaktionen initiieren, sollten die Substrate ebenfalls das eingestrahlte Licht absorbieren.^[37] Diese Argumentation ist bei der *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile **117** jedoch nur bedingt gerechtfertigt. Die direkte Anregung der Nitrile resultiert in diesem Fall in der gewünschten Reaktion, auch wenn sie weniger effizient ist (siehe Tabelle 3.2, Einträge 1 und 2).^[105b, 117a, 168] Tatsächlich sind die erhaltenen Ausbeuten mit denen von MacMillans Iridium-katalysierter, von sichtbarem Licht initiiertem Vorbildreaktion (Schema 3.1 C) vergleichbar. So wurden die Produkte (\pm) -**121b** und **m** (75% bzw. 79% Ausbeute) von MacMillan et al. in Ausbeuten von 73% bzw. 85% erhalten.^[155] Allerdings kam bei allen in Schema 3.4 zusammengefassten Reaktionen eine 400 W UV-Lampe zum Einsatz, deren Verwendung nicht in vielen

Arbeitsgruppen vorausgesetzt werden kann. Dies war für Phenanthren (**11**)-katalysierte Reaktionen bis zu diesem Zeitpunkt jedoch gängige Praxis.^[23]

Um die hier beschriebene Variante der Minisci-Reaktion anwenderfreundlicher zu gestalten, wurden Versuche unternommen, einfach zugängliche, günstige, schwächere und weitestgehend ungefährliche Lichtquellen zu nutzen. Initiale Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 zusammengestellt. Die Emissionsspektren der verwendeten Lampen und Informationen zum apparativen Aufbau der Belichtungen können Abschnitt 10.2 entnommen werden.

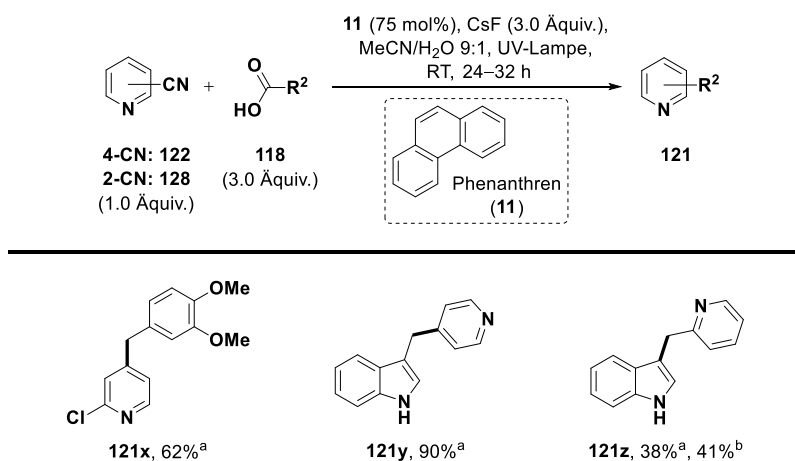
Tabelle 3.3: Versuche zur Eignung verschiedener Lichtquellen.

Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute (%)
1	400 W Halogen-Metall dampflampe	79 ^a
2	25 W UV/Vis-CFL	82 ^a
3 ^b	Sonnenlicht	61 ^a
4	25 W UV-A-Lampe	26 ^c
5 ^d	25 W UV-A-Lampe	70 ^c

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden alle Reaktionen gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Technische Details zu den verwendeten Lampen, ihre Emissionsspektren sowie Informationen zum Aufbau der Reaktionen sind Abschnitt 10.2 zu entnehmen. ^aIsolierte Ausbeute nach Reinigung; ^b30 h diskontinuierliche Belichtung; ^cNach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. ^d1.5 mL der üblichen Reaktionslösung wurden in einem NMR-Röhrchen belichtet.

Erfreulicherweise ließ sich die 400 W Halogen-Metall dampflampe ohne Ausbeuteverluste gegen eine 25 W UV/Vis-CFL austauschen, welche zur Anwendung in Terrarien günstig (< 30 €) und leicht verfügbar ist (Einträge 1 und 2, 79% bzw. 82% Ausbeute an (±)-**121a**). Selbst bei diskontinuierlicher Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht konnte (±)-**121a** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 61% erhalten werden (Eintrag 3). Lediglich eine 25 W UV-A-Energiesparlampe erwies sich als weniger geeignet, was durch die verringerte Absorption von Phenanthren (**11**) in diesem Wellenlängenbereich erklärt werden kann (Eintrag 4, Abbildung 3.1). Erwartungsgemäß konnte die Ausbeute durch Vergrößerung des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses bei Durchführen der Reaktion in einem NMR-Röhrchen enorm gesteigert werden (Eintrag 5).^[44]

Schema 3.5 zeigt weitere alkylierte Pyridine **121x–z**, welche exemplarisch unter Verwendung der erwähnten 25 W UV/Vis-CFL synthetisiert wurden (38–90% Ausbeute).

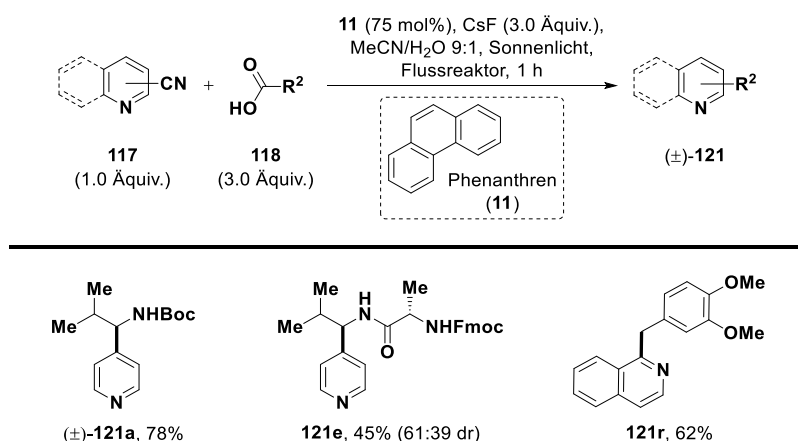


Schema 3.5: Weitere Reaktionen unter Verwendung alternativer UV-Quellen. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt und alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^a25 W UV/Vis-CFL, 24 h Belichtungszeit; ^b16 × 8 W UV-A-Leuchtstoffröhren (Rayonet-Photoreaktor), 32 h Belichtungszeit. Technische Details zu den verwendeten Lampen sowie Informationen zum Aufbau der Reaktionen sind Abschnitt 10.2 zu entnehmen.

Produkt **121z** wurde auch unter Belichtung mit intensiver UV-A-Strahlung in einem Rayonet-Photoreaktor erhalten (siehe Abschnitt 10.2). Die Verwendung von UV-A-Strahlung könnte sinnvoll sein, um Phenanthren (**11**) in Gegenwart anderer konjugierter organischer Verbindungen wie der Indo-3-ylessigsäure selektiver anzuregen (siehe Abbildung 3.1). Dies hatte jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die Ausbeute (Produkt **131z**, 41% anstatt 38% Ausbeute).

Wie bereits in Zusammenhang mit Tabelle 3.3 erörtert, lässt sich die Effizienz photochemischer Reaktionen wie der hier beschriebenen *ipso*-Substitution durch Vergrößerung des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses erhöhen.^[44, 110g, 169] Werden Photoreaktionen mit Substraten bzw. Katalysatoren (wie **11**) großer molarer Extinktionskoeffizienten nicht außerordentlich verdünnt angesetzt (was mehr Lösungsmittelabfall bedingt), dringt das Licht nur bis kurz hinter die Kolben- bzw. Reaktoroberfläche ein.^[44] Je größer diese Oberfläche ist, desto größer ist auch der Anteil an Katalysator- bzw. Substratmolekülen, welche sich im lichtdurchfluteten Lösungsbereich befinden. Diesen Vorteil maximierend können Photoreaktionen in Mikroreaktoren, deren Schläuche einen Durchmesser von wenigen Millimetern aufweisen, durchgeführt werden.^[44, 99] Dies resultiert in der Regel in drastisch verkürzten Belichtungszeiten und ist besonders relevant, wenn die angedachte Lichtquelle schwach ist oder nur zeitlich begrenzt zur Verfügung steht, wie natürliches Sonnenlicht.^[169b] Durch Applikation eines kontinuierlichen Flusses der Reaktionslösung durch den Mikroreaktor lassen sich trotz eines oftmals kleinen Reaktorvolumens präparativ sinnvolle Produktmengen erhalten.^[44, 99, 169] Aufbauend auf diesen Überlegungen entwickelte [REDACTED] im Frühjahr 2016 den sogenannten "Sunflow-Reaktor", welcher in Abschnitt 10.2 dieser Arbeit sowie der Dissertation von Herrn Nauth beschrieben ist.^[101b, 170] Dabei handelt es sich um einen FEP-Schlauch (Länge:

25 m, Innendurchmesser: 1.0 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm), welcher, um einen Hasendraht gewunden, direkter Sonnenbestrahlung ausgesetzt wird. Mit Hilfe zweier Spritzenpumpen kann eine Reaktionslösung mit definierter Verweildauer durch den Reaktor geleitet werden. Herr Nauth fand in Optimierungsversuchen heraus, dass die in Schema 3.4 gezeigte Synthese des Pyridins (\pm)-**121a** das beste Ergebnis bei einer Reaktorverweildauer von 1 h liefert. Darauf aufbauend wurden im Rahmen dieser Promotion die in Schema 3.6 zusammengefassten präparativen Belichtungen durchgeführt.



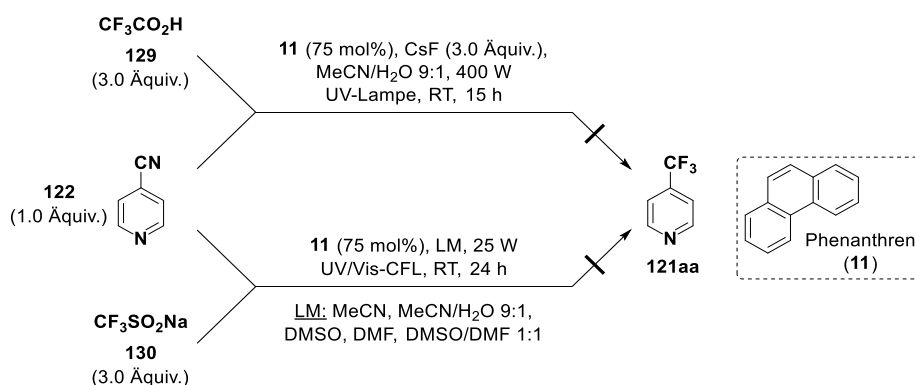
Schema 3.6: Flusschemische Kupplung von Carbonsäuren **118** mit heteroaromatischen Nitrilen **117** unter Bestrahlung mit Sonnenlicht. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift B (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt und alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung.

Produkt (\pm)-**121a** konnte in einer Ausbeute von 78% erhalten werden, was dem Ergebnis der Batch-Reaktion (79% Ausbeute, Schema 3.4) entspricht. Pyridin **121e** sowie Isochinolin **121r** wurden hingegen mit gegenüber den Batch-Ansätzen etwas verringerten Ausbeuten isoliert (45% bzw. 62% anstatt 55% bzw. 78%, Schemata 3.6 und 3.4). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass für diese Verbindungen keine gesonderte Optimierung der Flussrate erfolgte. Letzteres weist auf einen Nachteil der Flusschemie, nämlich die Notwendigkeit weitergehender Optimierungsversuche, hin. Dieser Aufwand ist vor allem lohnenswert, wenn ein bestimmtes Produkt wiederholt erhalten werden soll, nicht aber für einmalige Synthesen.

Versuche zur Trifluormethylierung von Heteroaromaten

Die Fluorierung und insbesondere die Trifluormethylierung ist in der medizinischen Chemie und Agrochemie von größter Bedeutung.^[171] Im Jahr 2007 waren etwa 20% aller pharmazeutischen Wirkstoffe und 30% aller Agrochemikalien fluorierte organische Verbindungen.^[171a] Die Fluorierung kann beispielsweise die metabolische Stabilität erhöhen und die Bioverfügbarkeit verbessern.^[171a, 171c] Von besonderem Interesse sind trifluormethylierte aromatische Verbindungen.^[171b, 171d] Daher wurde versucht, die hier beschriebene

ipso-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile in diesem Sinne zu nutzen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Schema 3.7 zusammengefasst.



Schema 3.7: Versuche zur Trifluormethylierung von 4-Cyanopyridin (**122**) mit Trifluoressigsäure (**129**) oder Langlois-Reagenz (**130**) als Radikalquellen in verschiedenen Lösungsmitteln (LM).

Die Trifluormethylierung von 4-CP (**122**) mit TFA (**129**) gelang unter den optimierten Reaktionsbedingungen nicht. Dies ist wenig überraschend, da die Decarboxylierung von Trifluoressigsäure (Oxidationspotential des Natriumsalzes $\geq +2.4$ V, Acetonitril, SCE)^[172] durch die Radikalkation von Phenanthren **11**^{•+} (Oxidationspotential: +1.50 V, Acetonitril, SCE)^[87] stark endergonisch ist ($\Delta G_{\text{SET}} \geq 20.8$ kcal mol⁻¹, Gleichung 1.1). Eine alternative, oxidative Quelle von Trifluormethylradikalen ist Natriumtrifluormethansulfonat (Langlois-Reagenz, **130**), welches ein bedeutend geringeres Oxidationspotential (+1.05 V, Acetonitril, SCE)^[173] aufweist.^[174] Die Phenanthren (**11**)-vermittelte Decarboxylierung wäre exergonisch ($\Delta G_{\text{SET}} = -10.4$ kcal mol⁻¹, Gleichung 1.1). Die beabsichtigte Trifluormethylierung von **122** gelang jedoch auch mit diesem Reagenz in verschiedenen Lösungsmitteln nicht (Schema 3.7).

Dies ist wahrscheinlich auf die Eigenschaften des Trifluormethylradikals zurückzuführen. Im Gegensatz zu den bislang verwendeten Alkylradikalen (siehe Schema 3.4) ist es elektrophil und weniger stabil.^[171e] Gerade die Radikalstabilität wurde, wie im Rahmen der Diskussion des Substratspektrums erläutert, jedoch als entscheidender Faktor für das Gelingen der *ipso*-Substitution identifiziert. Letztere scheint nicht zur Trifluormethylierung von Heteroaromaten geeignet zu sein.

Funktionalisierung von Wirkstoffen

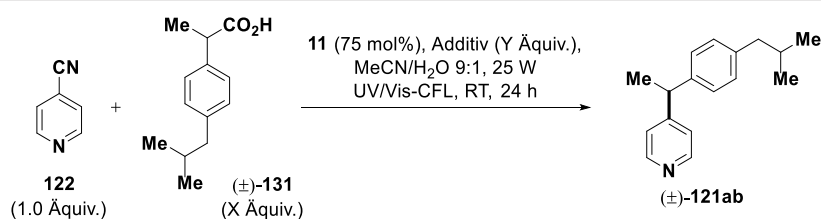
Wie anhand von Schema 3.4 erörtert, zeichnet sich die in diesem Projekt entwickelte Alkylierung (hetero)aromatischer Nitrile durch milde Reaktionsbedingungen aus. Sie könnte daher zur Funktionalisierung komplexerer Moleküle von pharmakologischem Interesse geeignet sein. Insbesondere Arylessigsäuren erwiesen sich als geeignete Radikalquellen (Schemata 3.4 und 3.5). Diese finden sich als Strukturmotiv in nichtselektiven, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) wie Ibuprofen, Diclofenac oder Indometacin.^[175] Die genannten

NSARs scheinen daher geeignete Substrate für die exemplarische Funktionalisierung mit 4-CP (**122**) zu sein.

Im Rahmen der Reaktionsoptimierung, welche in der Diplomarbeit^[153] durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 3.2.1), ergaben sich die höchsten Ausbeuten unter Verwendung eines dreifachen Überschusses der Radikalquelle. Dies ist in Einklang mit den in Abschnitt 3.1 vorgestellten Vorbildreaktionen der Gruppen um Yoshimi und MacMillan (siehe Schema 3.1).^[105b, 155] Allerdings erfolgte die Reaktionsoptimierung mit Boc-L-Valin (**115**) als leicht zugänglicher Radikalquelle, sodass der Einsatz größerer Eduktmengen problemlos möglich war. Dies ist bei der Funktionalisierung von Wirkstoffen nicht zwingend der Fall. Es muss in Betracht gezogen werden, dass die Radikalquelle schlecht zugänglich oder zumindest deutlich kostspieliger als der Heteroaromat sein könnte. In diesem Fall wäre die Verwendung der Carbonsäure im dreifachen Überschuss nur schwer zu rechtfertigen. Hinzu kommt, dass sich Arylessigsäuren wie Homoveratrumsäure oder Indol-3-yllessigsäure als besonders gut geeignete Radikalquellen erwiesen haben (Produkte **121i** und **y**, 90–96% Ausbeute, Schemata 3.4 und 3.5), die das Abweichen von den für α -Aminosäuren optimierten Bedingungen ohne große Ausbeuteverluste erlauben sollten.

Versuche zur Reoptimierung der Reaktionsbedingungen unter den genannten Gesichtspunkten und mit (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**, Reinsubstanz) als Radikalquelle sind in Tabelle 3.4 zusammengestellt. Sie wurden mit Unterstützung von [REDACTED] durchgeführt.

Tabelle 3.4: Reoptimierung der Reaktionsbedingungen mit (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**) als Radikalquelle.

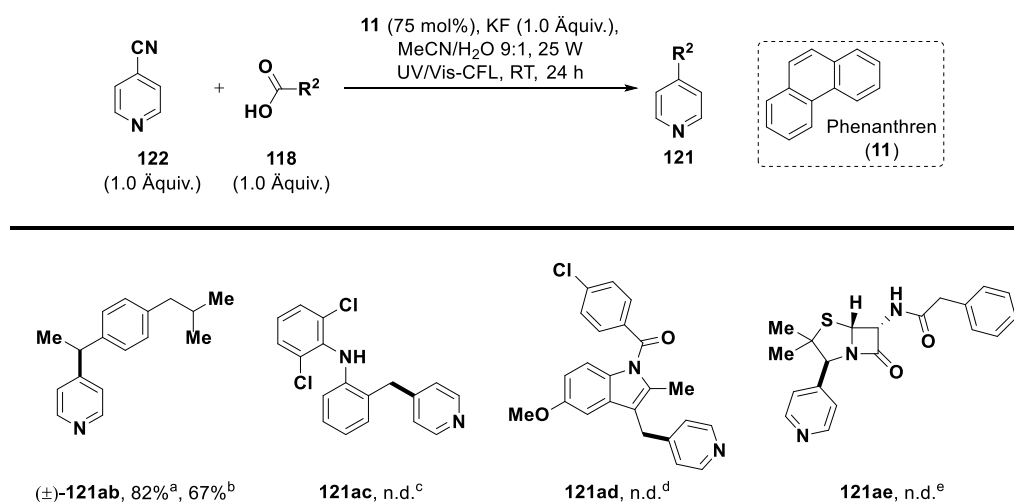


Eintrag	Äquiv. X und Y	Additiv	Ausbeute (%)
1	3.0	CsF	85
2	3.0	KF	81
3	3.0	(N ⁿ Bu ₄)F	81
4	3.0	2,6-Lutidin	79
5	3.0	(N ⁿ Bu ₄)H ₂ PO ₄	59
6	1.0	KF	82

Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Es wurde allerdings mit jeweils 16.7 mg (160 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4-CP (**122**), den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien und einem Lösungsmittelvolumen von 8.0 mL gearbeitet. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Erfreulicherweise gelang die Kupplungsreaktion unter den Standardbedingungen gut (85% Ausbeute, Eintrag 1) und Caesiumfluorid konnte ohne signifikante Ausbeuteverluste gegen das günstigere Kaliumsalz ausgetauscht werden (81% Ausbeute, Eintrag 2). Die Verwendung von Kalium anstelle von Caesium könnte auch im Hinblick auf medizinische Anwendungen sinnvoll sein. Alternativ kann mit TBAF gearbeitet werden (81% Ausbeute, Eintrag 3). Auch 2,6-Lutidin scheint als Base geeignet zu sein (79% Ausbeute, Eintrag 4), könnte allerdings im präparativen Maßstab zu Schwierigkeiten bei der Reinigung führen. Wie auf Basis der thermodynamischen Betrachtungen in Tabelle 3.1 ersichtlich wurde (Einträge 13 und 14), ist die Deprotonierung der Carbonsäuren eine Grundvoraussetzung für ihre Oxidation. Dies erklärt den günstigen Einfluss der basischen Additive. Der Austausch von Fluorid gegen eine noch schwächere Base wie Dihydrogenphosphat geht mit einer drastischen Reduktion der Ausbeute einher (59%, Eintrag 5). Im Gegensatz zu den Reaktionen der Aminosäuren^[153] war es mit (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**) problemlos möglich, die Radikalquelle und 4-CP (**122**) in äquimolaren Mengen einzusetzen (82% Ausbeute, Eintrag 6).

Unter den optimierten Bedingungen (Eintrag 6 in Tabelle 3.4) wurden Versuche zur Funktionalisierung verschiedener NSARs mit Arylessigsäure-Motiv im präparativen Maßstab durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Herrn ████████ erhalten und sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.



Schema 3.8: Versuche zur Funktionalisierung von Wirkstoffen. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) unter Verwendung von KF als Base und mit veränderter Stöchiometrie durchgeführt. Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^aAusgehend von reinem Ibuprofen; ^bAusgehend von einer zerstoßenen IbuHEXAL 400[®] Tablette mit 400 mg Ibuprofen; ^cAusgehend von fünf zerstoßenen Voltaren-Dolo[®] Tabletten mit jeweils 25 mg Diclofenac-Kaliumsalz. Es wurde je ein Ansatz mit und ohne KF-Zusatz durchgeführt. ^dAusgehend von reinem Indometacin; ^eAusgehend von reinem Penicillin G-Natriumsalz. Es wurde kein KF zugesetzt. n.d. = nicht detektiert (HPLC-MS, NMR).

Die Arylierung von (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**, 400 mg, 1.94 mmol) gelang auch im präparativen Maßstab mit hoher Ausbeute (Produkt (\pm)-**121ab**, 82% Ausbeute). Erfreulicherweise war es

möglich, eine zerstoßene IbuHEXAL 400[®] Tablette anstelle des reinen Wirkstoffes einzusetzen (67% Ausbeute), was zeigt, dass die entwickelte Reaktion robust gegenüber Verunreinigungen der Ausgangsverbindungen ist. Die analoge Funktionalisierung von Diclofenac (aus zerstoßenen Voltaren-Dolo[®] Tabletten) gelang nicht (Produkt **121ac**). Es konnte keine Umsetzung von 4-CP (**122**) beobachtet werden. Dies ist wohl auf das in Diclofenac enthaltene Diarylamin-Motiv zurückzuführen, dessen Stickstoffatom ein besserer Elektronendonator als die Carboxylatgruppe sein könnte (Oxidationspotentiale, *N*-Phenylalanin: +0.92 V, *o*-(OMe)-Phenylacetat: +0.99 V, *p*-(NHBoc)-Phenylacetat: +0.91 V, Acetonitril, SCE).^[113, 120] Auch Indometacin erwies sich als ungeeignete Radikalquelle. Das gewünschte Produkt **121ad** wurde nicht erhalten und es konnte kein Umsatz des Nitrils **122** oder des Wirkstoffes festgestellt werden. Das Oxidationspotential von Indometacin ist nicht bekannt, aber sicher deutlich höher als das von 5-Methoxyindol (+1.04 V, Acetonitril, SCE).^[120] Die oxidative Decarboxylierung könnte endergonisch sein. Zudem färbte sich die belichtete Reaktionslösung nach kurzer Zeit intensiv gelb und behielt diese Farbe bei Unterbrechung der Bestrahlung. Die Ursache hierfür konnte nicht identifiziert werden. Die Konkurrenzabsorption (auch im UV-Bereich anzunehmen) könnte allerdings die Umsetzung von 4-CP (**122**) gehemmt haben. Abschließend wurde Penicillin G als Radikalquelle eingesetzt, erwies sich aber ebenfalls als ungeeignet. Das Produkt **121ae** konnte nicht einmal in Spuren nachgewiesen werden. In der Literatur findet sich kein zuverlässiges Oxidationspotential für Penicillin G unter ähnlichen Bedingungen wie denen der hier berichteten *ipso*-Substitution. Studien zur anodischen Oxidation des Antibiotikums in wässrigen oder organisch-wässrigen Lösungen deuten darauf hin, dass die initiale Oxidation der Bildung des Sulfoxids zuzuordnen sein könnte und somit keine direkte Decarboxylierung möglich ist.^[176] Die Strukturen der anodischen Zersetzungsprodukte von Penicillin G sind Gegenstand aktueller Forschung.^[176-177]

Diese Ergebnisse zeigen, dass die entwickelte *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile zwar breite Anwendung zur Funktionalisierung von α -Aminosäuren, Peptiden und strukturell einfachen Arylessigsäuren finden könnte (Schemata 3.4–3.6), sich jedoch nur bedingt auf komplexere Moleküle von pharmakologischem Interesse übertragen lässt (Schema 3.7). Strukturell einfachere Wirkstoffe wie Ketoprofen (**132**), Naproxen (**133**), Tolmetin (**134**) und Ketorolac (**135**) könnten hingegen gut als Radikalquellen geeignet sein (Schema 3.9).^[175a]

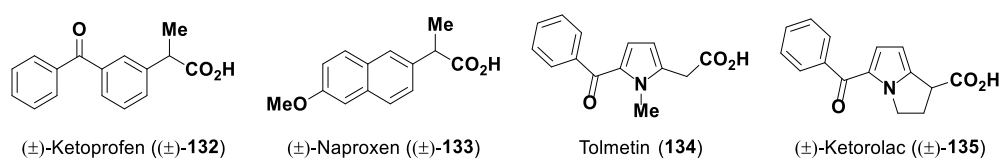


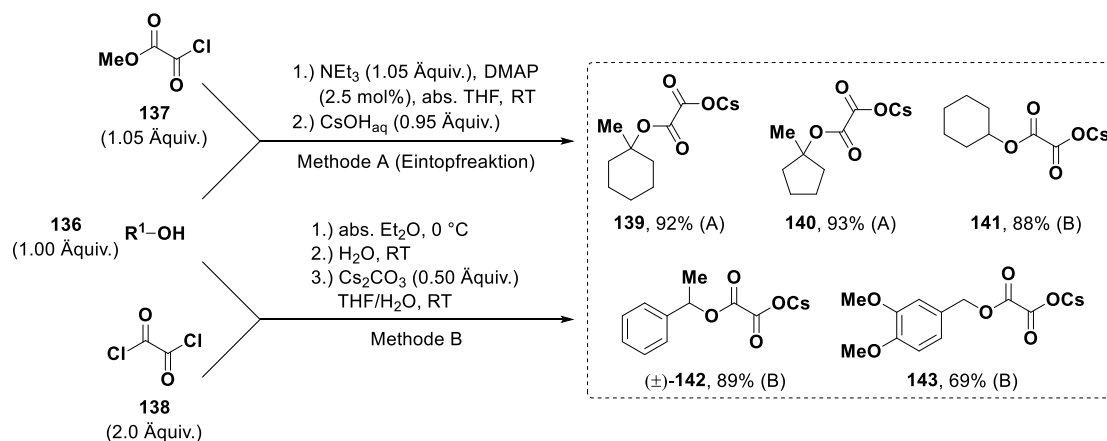
Abbildung 3.3: Strukturell einfache Wirkstoffe, welche geeignete Radikalquellen für die entwickelte *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile sein könnten.^[175a]

3.2.4 Kupplung aktivierter Alkohole mit (hetero)aromatischen Nitrilen

Abgesehen von Carbonsäuren sind auch Alkohole kommerziell gut verfügbare Quellen strukturell vielfältiger Alkyldradikale und stellen somit attraktive Substrate für die in diesem Kapitel thematisierte *ipso*-Substitution dar.^[133a] Die Radikalgenerierung mittels Einelektronenoxidation kann durch Überführung der Alkohole in die Oxalsäurehalbester bzw. deren Salze ermöglicht werden.^[178] Es handelt sich dabei um anspruchsvolle Radikalquellen (Oxidationspotential von $t\text{BuOCOCO}_2\text{Cs}$: +1.28 V, Acetonitril, SCE)^[178b] und bis zum Abschluss der Arbeiten an diesem Projekt (Publikation im Juli 2016)^[101a] fand sich in der Literatur nach bestem Wissen nur eine Anwendung in einer photoredoxkatalysierten Reaktion.^[178b] Dabei wurden sekundäre sowie tertiäre aliphatische Alkohole (aktiviert als Caesiumsalze ihrer Oxalsäurehalbester) in einer Giese-Reaktion mit elektronenarmen Olefinen gekuppelt (siehe auch Schema 1.11).^[178b]

Aufbauend auf den in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Befunden in Zusammenhang mit der Verwendung von Carbonsäuren als Radikalquelle (insbesondere Schema 3.4) erschien es fraglich, ob einfache aliphatische Alkohole in zufriedenstellenden Ausbeuten mit aromatischen Nitrilen umgesetzt werden können. Wie an genannter Stelle erwähnt, gelang die *ipso*-Substitution am besten mit durch Mesomerie oder ein α -ständiges Donoratom besonders stabilisierten Alkyldradikalen. 1-Methylcyclohexancarbonsäure lieferte jedoch bei Umsetzung mit 4-CP (**122**) das Alkylierungsprodukt **121j** in einer moderaten Ausbeute von 33% (Schema 3.4). Die in Schema 3.4 gezeigten Reaktionsbedingungen wurden allerdings unter Verwendung von Boc-L-Valin (**115**) als Radikalquelle optimiert und schienen beispielsweise für Arylessigsäuren nicht in gleichem Maße zu gelten (siehe Tabelle 3.4). Es wurde daher beschlossen, spezifische Optimierungsstudien durchzuführen (vide infra). Als Modellsubstrate wurden 4-CP (**122**) sowie 1-Methylcyclohexanol ausgewählt. Diese liefern ebenfalls Produkt **121j** und erlauben somit einen direkten Vergleich der neu optimierten Reaktion mit der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Carbonsäure-Kupplung.

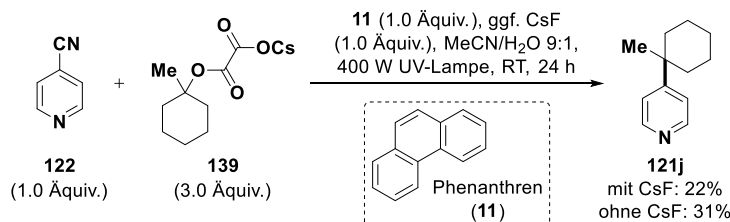
Die Synthese aller verwendeter Caesiumoxalathalbestere **139–143** erfolgte nach Vorschriften der Gruppen um Overman sowie MacMillan und wie in Schema 3.9 zusammengefasst ausgehend von den entsprechenden Alkoholen **136**.^[178b] Diese wurden hierzu entweder mit Oxalsäuremethylesterchlorid (**137**, Methode A) oder Oxalylchlorid (**138**, Methode B) umgesetzt und die resultierenden Oxalsäurehalbester/-chloride hydrolysiert. Alle potentiellen Radikalquellen **139–143** wurden in zufriedenstellenden Ausbeuten von 69–93% erhalten und ohne chromatographische Reinigung in die Kupplungsreaktionen eingebracht.



Schema 3.9: Synthese der Caesiumoxalaldehyde **139–143** ausgehend von den entsprechenden Alkoholen **136** nach Methoden von Overman und MacMillan et al.^[178b]

Reaktionsoptimierung und Kontrollexperimente

Die initiale Belichtung von 4-CP (**122**, 20 mmol L⁻¹) in Gegenwart eines dreifachen Überschusses des Oxalats **139** sowie je eines Äquivalents Phenanthren (**11**) und Caesiumfluorid in einer 9:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser lieferte das gewünschte Produkt **121j** in einer Ausbeute von 22% (Schema 3.10).



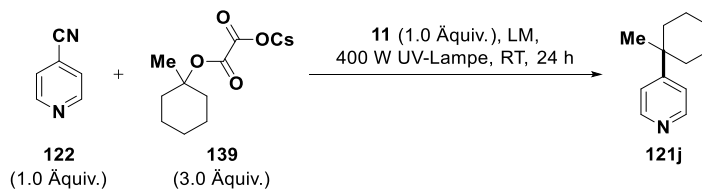
Schema 3.10: Initiale Versuche zur Alkylierung von 4-CP (**122**, 160 μmol, 20 mmol L⁻¹) mit Caesiumoxalaldehyd **139** als Radikalquelle. Alle Versuche wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Die Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Da die Decarboxylierung der Caesiumoxalaldehyde keiner vorausgehender Deprotonierung bedarf, wurde ein analoger Ansatz ohne Base durchgeführt und **121j** mit 31% Ausbeute erhalten (Schema 3.10). Dies entspricht in etwa dem Ergebnis unter Verwendung von 1-Methylcyclohexancarbonsäure (33%, Schema 3.4) und lässt vermuten, dass Caesiumoxalaldehyd ebenso gut als Radikalquellen geeignet sind wie die entsprechenden Carbonsäuren.

Erfahrungsgemäß hat das Lösungsmittel einen zwar entscheidenden aber schwer abschätzbaren und daher nur durch Optimierungsversuche ermittelbaren Einfluss auf das Gelingen photoredoxkatalysierter Reaktionen. Solche Versuche sind in Tabelle 3.5 zusammengestellt. Wie für PET-Reaktionen üblich, wurden polare Lösungsmittel verwendet, um die Trennung bzw. Solvatisierung der Radikationen nach dem Elektronentransfer zu begünstigen (siehe

Abschnitt 1.2.1).^[9a, 12a] Dabei erwies sich eine 1:1-Mischung von DMSO und DMF als gut geeignet (42% Ausbeute an **121j**, Tabelle 3.5, Eintrag 12).

Tabelle 3.5: Versuche zur Eignung verschiedener Lösungsmittel.



Eintrag	Lösungsmittel (LM)	Ausbeute (%)
1	MeCN	28
2	MeCN/H ₂ O 9:1	31
3	MeCN/H ₂ O 7:3	7
4	DMF	28
5	DMF/H ₂ O 9:1	36
6	DMSO	37
7	DMSO/H ₂ O 9:1	26
8	DME	Spuren
9	DME/H ₂ O 9:1	24
10	DME/DMF 3:1	10
11	DME/DMSO 3:1	24
12	DMSO/DMF 1:1	42

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Anschließend wurde der Einfluss der Substratkonzentration überprüft (Tabelle 3.6). Durch Verdünnung der Reaktionsmischung bis zu einer 4-CP (**122**)-Konzentration von 13 mmol L^{-1} konnte die Ausbeute an **121j** auf 46% gesteigert werden (Tabelle 3.6, Eintrag 2).

Untersuchungen bezüglich der optimalen Stöchiometrie der Radikalquelle **139** und des aromatischen Nitrils **122** sind in Tabelle 3.7 zusammengefasst. Eine Verringerung des dreifachen Überschuss des Oxalats **139** resultierte in deutlich reduzierten Ausbeuten (Einträge 1–3). Eine Erhöhung desselben bewirkte jedoch keine weitere Ausbeutesteigerung (Einträge 3 und 4). Gleiches wurde unter Verwendung von Carbonsäuren als Radikalquelle gefunden und scheint lediglich auf die besonders gut geeigneten Arylessigsäuren nicht übertragbar zu sein (siehe Tabelle 3.4).^[153]

Tabelle 3.6: Optimierungsversuche bezüglich der Substratkonzentrationen.

Eintrag	[122] (mmol L ⁻¹)	Ausbeute (%)
1	10	37
2	13	46
3	20	42
4	27	31
5	40	29

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**132**) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extractiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Tabelle 3.7: Optimierungsversuche bezüglich der Reaktandenstöchiometrie.

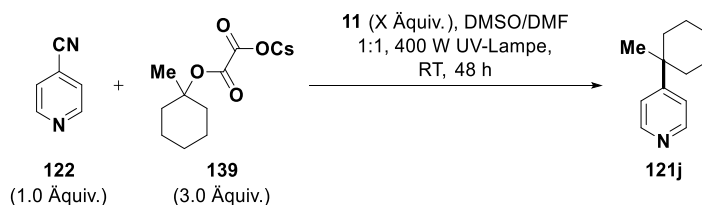
Eintrag	Äquiv. an 122	Äquiv. an 139	Ausbeute (%)
1	1.0	1.0	23
2	1.0	2.0	33
3	1.0	3.0	46
4	1.0	5.0	45
5	3.0	1.0	17

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt (1.0 Äquiv. entspricht 160 μmol). Die Konzentration der Unterschuskomponente betrug 13 mmol L⁻¹. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extractiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Die Optimierungsstudien für die Kupplung von Caesiumoxalalathalbestern wie **139** mit (hetero)aromatischen Nitrilen wie **122** wurden mit Untersuchungen bezüglich der Katalysatorbeladung sowie erneuten Kontrollexperimenten abgeschlossen, welche gemeinsam in Tabelle 3.8 aufgeführt sind. Da eine verlängerte Belichtungsdauer durch eine signifikante

Reduktion der Phenanthren (**11**)-Beladung gerechtfertigt wäre, wurde die Reaktionszeit für alle Ansätze auf 48 h erhöht.

Tabelle 3.8: Optimierungsversuche bezüglich der Phenanthren (**11**)-Beladung, Kontrollexperimente.



Eintrag	Äquiv. an 11	Ausbeute (%)
1	0	0
2	0.10	7
3	0.25	16
4	0.50	22
5	0.75	34
6	1.00	47
7 ^a	1.00	46
8 ^b	1.00	0
9	1.25	55
10	1.50	55
11	1.75	53

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 13 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16×100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. ^a24 h Belichtungszeit; ^bUnter Lichtausschluss.

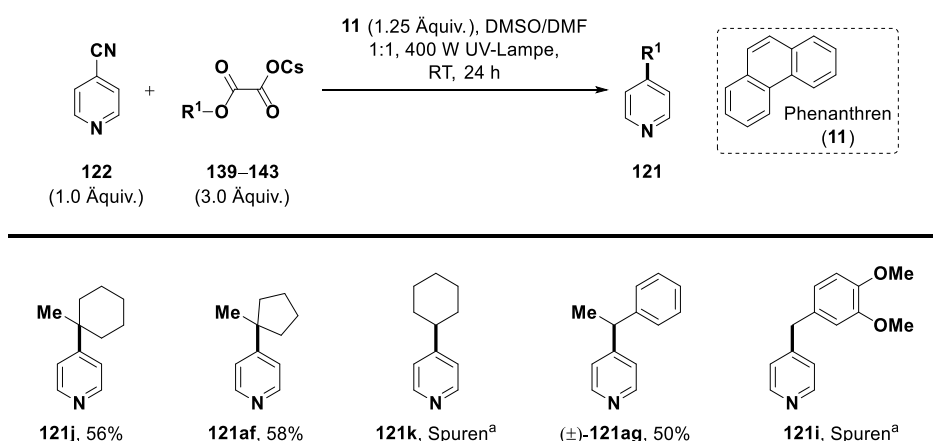
In Abwesenheit des aromatischen KWS **11** oder unter Lichtausschluss kam es nicht zur Alkylierung von **122** (Einträge 1 und 7). Dieser Befund bestätigt zunächst, dass die Produktbildung mit großer Wahrscheinlichkeit auf Phenanthren (**11**)-vermittelte PET-Reaktionen zurückzuführen ist. Es ist ein zur Carbonsäure-Kupplung analoger Mechanismus zu erwarten (siehe Abschnitt 3.2.2, insbesondere Schema 3.3). Die Katalysatorbeladung hatte großen Einfluss auf das Gelingen der *ipso*-Substitution, welche das beste Ergebnis unter Verwendung von 1.25 Äquivalenten des aromatischen KWS **11** lieferte (55% Ausbeute, Eintrag 9). Die Notwendigkeit stöchiometrischer Mengen Phenanthren (**11**) zum Erreichen zufriedenstellender Ausbeuten könnte auf zwei Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen absorbieren sowohl der aromatische KWS **11** als auch das aromatische Nitril **122** Licht der eingestrahlenen Wellenlängen (siehe Abbildung 3.1). Wie aus Eintrag 1 in Tabelle 3.8 hervorgeht, ist jedoch nur die Anregung von **11** produktführend. Gründe hierfür wurden in Abschnitt 3.2.2 diskutiert. Es ist daher eine ausreichend große Menge Phenanthren (**11**) erforderlich, um effektiv mit dem

aromatischen Nitril um die Absorption des bereitgestellten Lichts zu konkurrieren. Bei einer Katalysatorbeladung von 1.25 Äquivalenten scheint dieses Ziel bestmöglich erreicht und eine weitere Zugabe des KWS **11** bewirkt keine Steigerung der Ausbeute mehr (Einträge 9–11). Es ist nicht möglich, die Verringerung der Katalysatorbeladung beliebig durch Verlängerung der Reaktionszeit zu kompensieren, wie aus Einträgen 6 und 7 hervorgeht. Dies wurde auch für eine Phenanthren (**11**)-katalysierte Giese-Reaktion mit Carbonsäuren als Radikalquelle, berichtet.^[141d] Ursächlich hierfür ist, das verstärkte Auftreten von Nebenreaktionen bei zu geringen Katalysatorbeladungen.^[141d] Nebenreaktionen der hier beschriebenen *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile wurden in Abschnitt 3.2.3 diskutiert und umfassen beispielsweise die reduktive Decyanierung.^[167]

Ein Grund für die oft sehr geringe Katalysatorbeladung (< 5 mol%) bei Photoredoxreaktionen mit Ru(II)- oder Ir(III)-basierten Polypyridyl-Komplexen sind deren vorteilhafte photophysikalische Eigenschaften, welche in Abschnitt 1.3.2 ausführlich erörtert wurden.^[35] Wie an gleicher Stelle erwähnt, sind diese den aromatischen KWS nicht zu eigen.^[7b] Besonders relevant in diesem Sinne ist die lange Lebensdauer der ³MLCT-Zustände (Beispiele aus Schema 1.3: ca. 557 ns bis 1900 ns, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur, siehe Tabelle 1.1) gegenüber den S₁-Zuständen der Organokatalysatoren wie Phenanthren (**11**, S₁-Lebensdauer ca. 60 ns, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur).^[79]

Untersuchung und Diskussion des Substratspektrums

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 3.8, Eintrag 8) und den Caesiumoxalathalbestern **139–143** aus Schema 3.9 wurden Photoreaktionen im präparativen Maßstab durchgeführt, die in Schema 3.11 zusammengefasst sind.



Schema 3.11: Substratspektrum der optimierten *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile wie **122** mit Caesiumoxalathalbestern **139–143** aliphatischer Alkohole als Radikalquelle. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift C (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt und alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^aNicht isoliert.

Als aromatisches Nitril diente 4-CP (**122**). Erfreulicherweise gelang die Synthese von **121j** ausgehend von **139** im präparativen Maßstab (0.9 mmol **122**) mit einer Ausbeute von 56%. Ein ebenso gutes Ergebnis wurde mit dem von 1-Methylcyclopentanol abgeleiteten Oxalat **140** erhalten (Produkt **121af**, 58% Ausbeute). Diese Resultate sind deutlich besser als auf Basis der Befunde in Schema 3.4 zu erwarten war. Wie erwähnt, wurde beispielsweise Pyridin **121j** ausgehend von 1-Methylcyclohexan-carbonsäure mit einer Ausbeute von nur 33% erhalten (Schema 3.4). Dieser Unterschied ist wohl auf die vorausgehend beschriebene, gezielte Reoptimierung der für α -Aminosäuren als Radikalquelle gefundenen Reaktionsbedingungen aus Schema 3.4 zurückzuführen.

Der Erfolg ist jedoch nicht auf Quellen sekundärer Alkylradikale wie den Oxalaten **141** und **142** übertragbar. Produkt **121k** wurde beispielsweise nur in Spuren detektiert und Pyridin (\pm)-**121ag** mit einer Ausbeute von 50% erhalten (Schema 3.11). Beide Ergebnisse sind deutlich schlechter als die mit vergleichbaren Carbonsäuren erzielten Resultate (Schemata 3.4, 3.5 und 3.8). Hinzu kommt, dass Produkt **121i** ausgehend von Oxalat **143** nur in Spuren gebildet, aber ausgehend Homoveratrumsäure mit Ausbeuten von 93–96% isoliert wurde (Schemata 3.4 und 3.11). Diese enormen Unterschiede können nicht einfach durch die reoptimierten Reaktionsbedingungen erklärt werden. Die Eignung benzylicher Radikale zur Kombination mit den Radikalanionen der aromatischen Nitrile steht außer Frage (Schema 3.4). Die einzig denkbare Erklärung für die teils unbefriedigenden Ausbeuten mit Oxalaten als Radikalquelle scheint die wohl ausbleibende doppelte Decarboxylierung zu sein. Tatsächlich finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass sich bei Raumtemperatur nur Oxalate tertiärer und sekundärer benzylicher Alkohole als Radikalquellen eignen, da andernfalls die zweite Decarboxylierung ausbleibt und die Reaktion von den Alkoxyacylradikalen getragen wird.^[178b-d] Diese C(sp²)-zentrierten Radikale sind jedoch, wie in Abschnitt 3.2.3 diskutiert, keine geeigneten Reaktionspartner für die hier beschriebene *ipso*-Substitution.

Zum Zeitpunkt der Bearbeitung dieses Projektes (Frühjahr 2016) fand sich im Arbeitskreis keine verlässliche Möglichkeit, UV-getriebene Photoreaktionen unter kontrollierter Wärmezufuhr durchzuführen. Aus diesem Grund und zu Gunsten anderer Vorhaben wurde auf eine weitergehende Untersuchung der Kupplung aktivierter Alkohole mit aromatischen Nitrilen verzichtet. Letztere liefert unter Generierung strukturell einfacher, tertiärer, aliphatischer Alkylradikale bessere Ausbeuten als bei Verwendung der analogen Carbonsäuren. Das Substratspektrum scheint allerdings auf eben jene Radikale beschränkt zu sein. Die Benzylierung von Heteroaromaten gelingt hingegen ausgehend von den entsprechenden Arylessigsäuren sehr viel besser.

3.2.5 Versuche zur formalen Totalsynthese von (\pm)-Lysergsäure

Die entwickelte *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile erwies sich als gut zur Modifikation von Aminosäuren und Peptiden geeignet (Schema 3.4). Auch die Funktionalisierung einfacher Wirkstoffe ist realisierbar (Schema 3.8 und Abbildung 3.3). Abschließend sollte die Anwendbarkeit der Reaktion als Schlüsselschritt in einer Naturstoffsynthese unter Beweis gestellt werden.

Als Zielverbindung wurde Lysergsäure (**144**) gewählt. Diese zählt zu den Ergolinalkaloiden und ist gemeinsam mit ausgewählten, von ihr abgeleiteten Amiden in Abbildung 3.4 gezeigt.^[179] LSD (**145**), ein semisynthetisches Halluzinogen, ist wohl das bekannteste Lysergsäurederivat und in Deutschland als nicht verkehrsfähiges Betäubungsmittel eingestuft.^[180] Methylergometrin (**146**) findet Anwendung zur Behandlung und Prävention postpartaler Blutungen.^[181] Cabergolin (**147**) ist ein Dopamin-D₂-Rezeptoragonist und wird in frühen Stadien zur symptomatischen Behandlung von Morbus Parkinson eingesetzt.^[182] Das Ergopeptid Ergotamin (**148**) wirkt gegen Migräne.^[183]

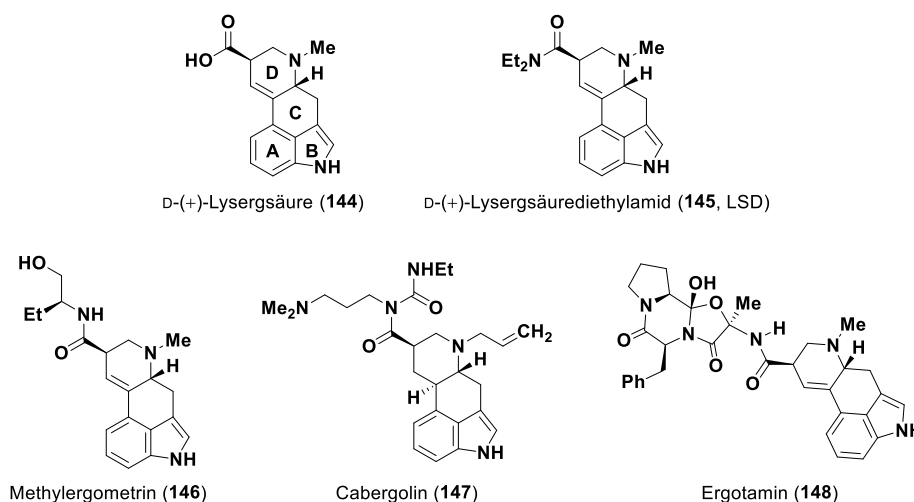


Abbildung 3.4: Struktur von D-(+)-Lysergsäure (**144**) sowie der von ihr abgeleiteten Amide LSD (**145**), Methylergometrin (**146**), Cabergolin (**147**) und Ergotamin (**148**).

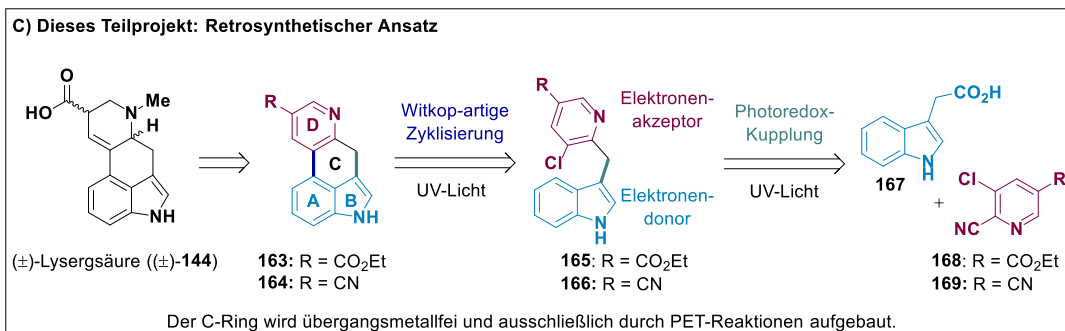
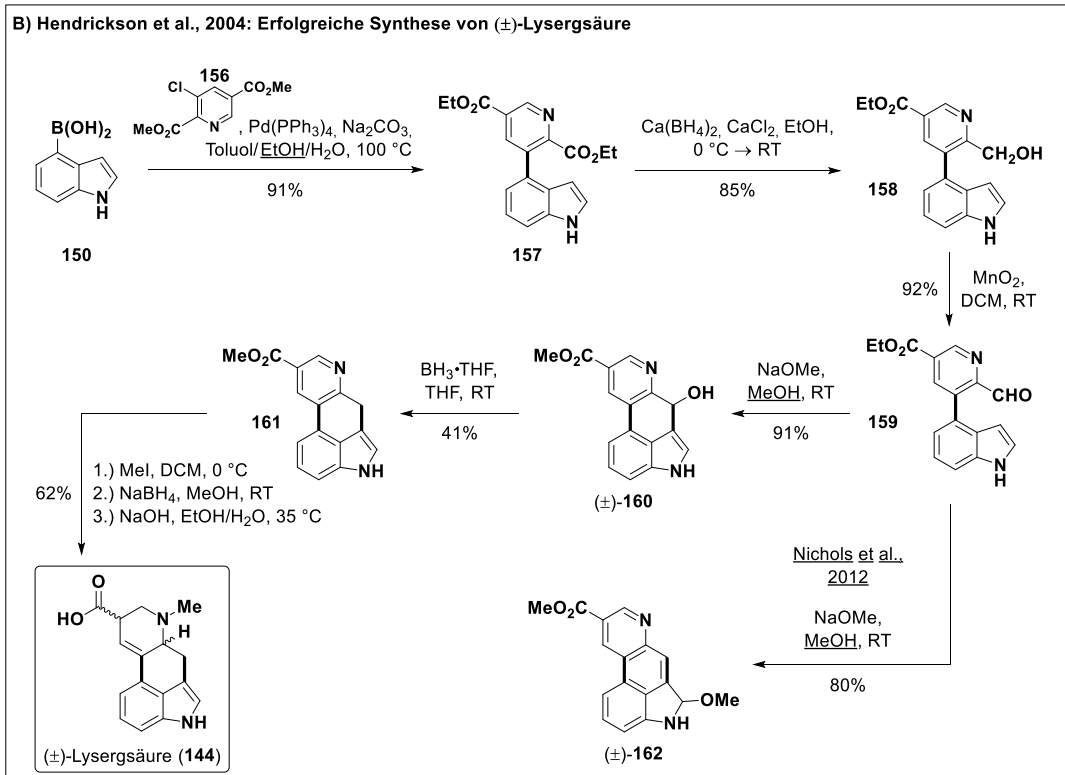
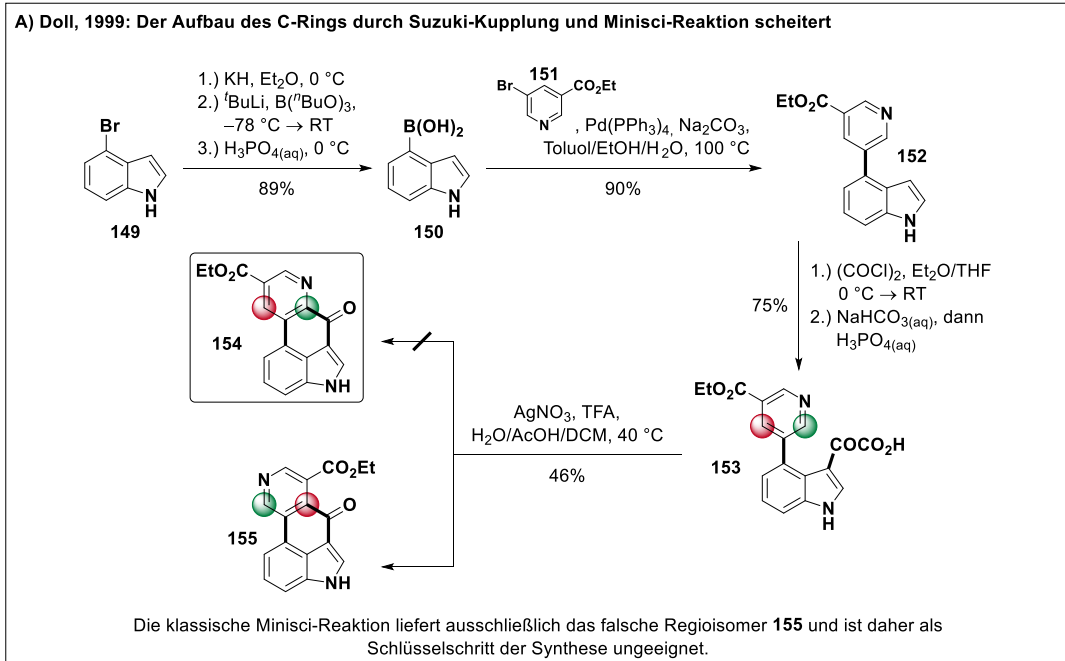
Diese Beispiele verdeutlichen die pharmakologische Relevanz von Lysergsäurederivaten und so verwundert es nicht, dass sich zahlreiche racemische^[184] und enantioselektive^[185] totalsynthetische Ansätze zu **144** finden. Häufig werden dabei das Uhle-Keton oder verwandte Strukturen, die bereits den A-, B- sowie C-Ring enthalten, als Baustein verwendet und hiervon ausgehend der D-Ring konstruiert.^[184a, 184b, 184e, 184f, 184h, 184i, 184n] Einfacher und vor allem schneller erscheint jedoch der Aufbau des C-Rings ausgehend von geeigneten indolischen und pyridinischen Bausteinen.^[185a] Die Verknüpfung eben jener könnte durch die im Rahmen dieses Projektes untersuchte *ipso*-Substitution erfolgen (siehe Schema 3.5, Produkt **121z**).

In diesem Zusammenhang diente zunächst eine Veröffentlichung von Martin Doll als Vorlage (Schema 3.12 A).^[186] Darin wird ein letztlich nicht erfolgreicher Ansatz zur Synthese von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) beschrieben. Das kommerziell verfügbare 4-Bromindol (**149**), welches bereits den späteren A- sowie B-Ring beinhaltet, wurde zunächst in die entsprechende Boronsäure **150** überführt und mit Hilfe einer Suzuki-Kupplung der ebenfalls kommerziell erhältliche 5-Bromnicotinsäureethylester (**151**, D-Ring) angefügt. Der C-Ring sollte durch eine intramolekulare Minisci-Reaktion geschlossen werden. Zu diesem Zweck wurde Verbindung **152** mit Oxalylchlorid behandelt und nach Hydrolyse die α -Ketosäure **153** erhalten. Diese lieferte jedoch unter für Minisci-Acylierungen typischen Bedingungen ausschließlich das falsche Regioisomer **155** in Ausbeute von bis zu 46%.^[133a, 186] Die klassische Minisci-Reaktion ist daher nicht als Schlüsselschritt zum Aufbau des C-Rings in Ergolinalkaloiden geeignet. Die Schwierigkeiten der selektiven Monoalkylierung bzw. -acylierung einer pyridinischen α -Position wurden bereits in den Abschnitten 1.4.2 sowie 3.2.3 erörtert.^[133]

Ein ähnlicher Ansatz wurde 2004 von der Gruppe um Hendrickson berichtet (Schema 3.12 B).^[184m] Analog zu der Arbeit von Doll erfolgten zunächst die Synthese der Boronsäure **150** ausgehend von 4-Bromindol (**149**, nicht erneut gezeigt) und das Anfügen eines geeigneten Pyridinbausteins, in diesem Fall **156**. Durch Reduktion und erneute Oxidation wurde **157** in den Zyklisierungsvorläufer **159** überführt. Der Ringschluss erfolgte bei Raumtemperatur in Gegenwart von Natriummethanolat und lieferte den Alkohol (\pm)-**160** in einer Ausbeute von 91%. Reduktion desselben und abschließende Modifikationen am pyridinischen D-Ring ergaben (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) in einer Gesamtausbeute von 11% ausgehend von 4-Bromindol (**149**) und Pyridin-2,5-dicarbonsäure (Vorläufer von **156**, nicht gezeigt).^[184m] Zahlreiche Versuche der Arbeitsgruppe um Nichols, diese Synthese zu reproduzieren scheiterten allerdings an der Zyklisierung von **159** und lieferten ausschließlich Verbindung (\pm)-**162**.^[184p]

Aufbauend auf diesen Veröffentlichungen wurde der in Schema 3.12 C gezeigte retrosynthetische Ansatz entwickelt. Da die Darstellung von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) genehmigungspflichtig ist, wurde eine formale Totalsynthese angestrebt, welche als Ziel die Verbindungen **163** bzw. **164** hatte. Diese könnten analog oder zumindest sehr ähnlich zu der Arbeit von Hendrickson in (\pm)-**144** überführt werden (Schema 3.12 B).^[184m, 187] Beide Stereozentren werden im Rahmen der Reduktion des Pyridinrings aufgebaut. Bei Gelingen der formalen Totalsynthese und nach Erhalt einer entsprechenden Genehmigung könnte versucht werden, diese Reduktion asymmetrisch durchzuführen.^[188]

Der Aufbau des C-Rings soll ausgehend von der Indol-3-yllessigsäure (**167**) und einem geeigneten Pyridinbaustein **168** bzw. **169** durch zwei aufeinanderfolgende PET-Reaktionen erfolgen – der in diesem Kapitel thematisierten *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile, gefolgt von einer Witkop-artigen Zyklisierung (siehe Abschnitt 1.4.1).^[101a, 117b]

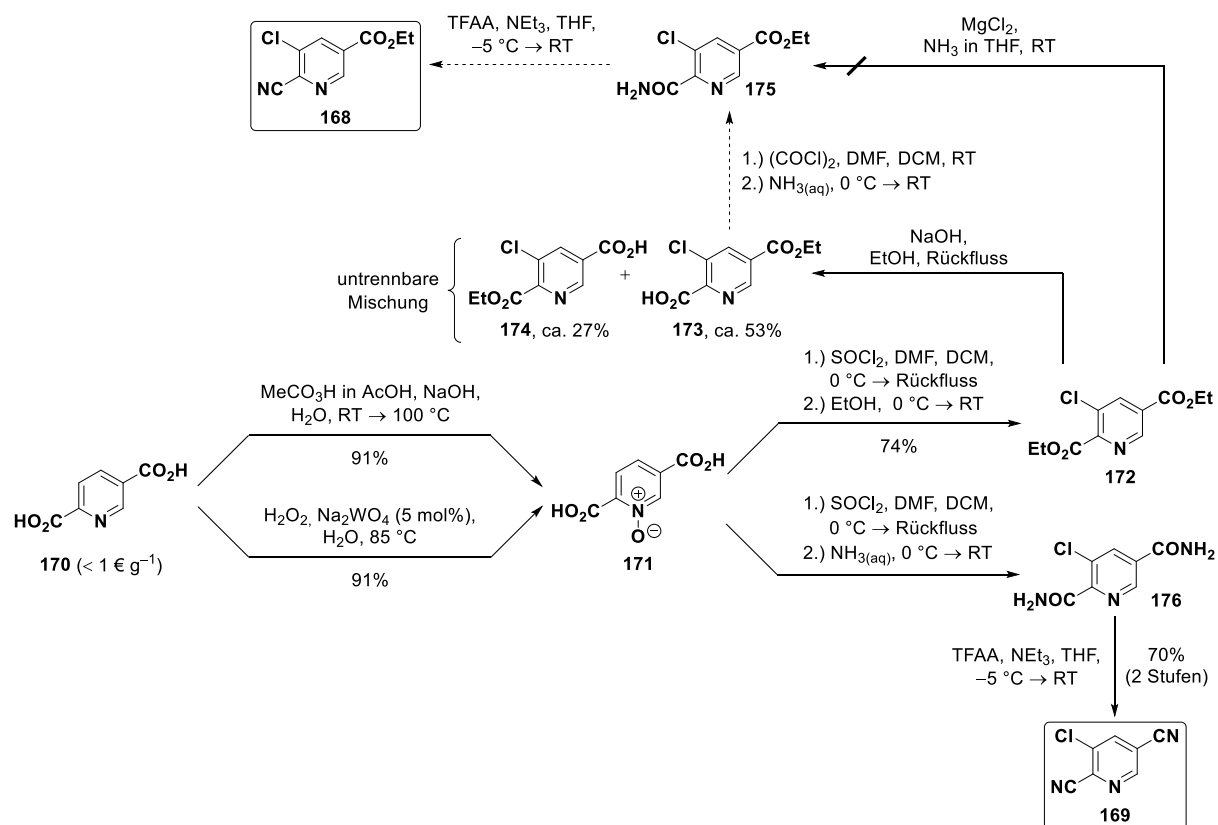


Schema 3.12: Der eigene retrosynthetische Ansatz zur Synthese von (±)-Lysergsäure ((±)-144) (C) basiert auf Arbeiten der Gruppen um Doll (A) sowie Hendrickson (B).^[184m, 184p, 186]

Beide PET-Prozesse könnten entweder im Eintopfverfahren oder nacheinander durchgeführt werden.

Die Synthese der Pyridine **168** bzw. **169** sollte ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonsäure möglich sein.^[184m, 189] Die Wahl eines Chlorids anstelle des entsprechenden Bromids als Elektronenakzeptor für die Witkop-Zyklisierung ergab sich aus Vorversuchen. Die Umsetzung von 5-Brom-2-cyanopyridin mit Homoveratrumsäure gemäß der allgemeinen Vorschrift A lieferte eine geringe Menge (< 20%) einer untrennbaren Mischung, welche sowohl das 2- als auch das 5-substituierte Produkt enthält. Mehrfachalkylierung trat nicht auf. Die Verwendung von 5-Chlor-2-cyanopyridin hingegen lieferte das gewünschte Produkt **121q** in einer Ausbeute von 37% (siehe Schema 3.4).

Die im Folgenden beschriebene Laborarbeit zur Synthese der Verbindungen **163** bzw. **164** wurde zu Teilen gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt, der ein Forschungsmodul im Arbeitskreis Opatz absolvierte. Versuche zur Darstellung der Pyridinbausteine **168** sowie **169** sind in Schema 3.13 zusammengefasst.



Schema 3.13: Versuche zur Synthese der Pyridinbausteine **168** und **169** in drei bis fünf Stufen ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**170**).

Die kommerziell verfügbare Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**170**, $< 1 \text{ € g}^{-1}$, Sigma-Aldrich, 24.05.2019, Mainz) wurde zunächst zu dem entsprechende *N*-Oxid **171** umgesetzt.^[184m, 189a] Letzteres wurde mit einem vierfachen Überschuss Thionylchlorid versetzt und das intermediäre

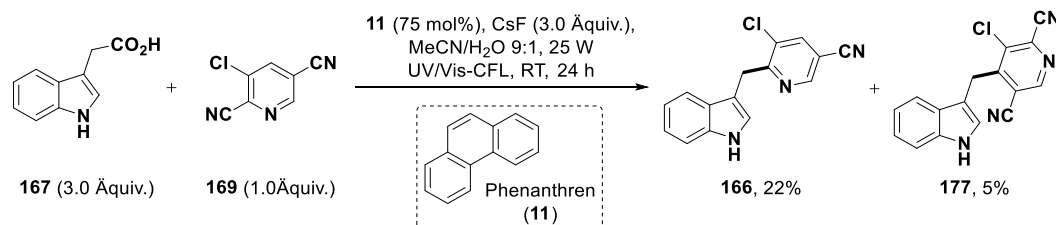
3-Chlorpyridin-2,5-dicarbonyldichlorid mit Ethanol in den Diester **172** überführt.^[184m, 189c, 189e] Für die Synthese des Monoamids **175** aus dem Diester **172** fanden sich in der Literatur zwei Vorlagen.^[189b, 189d] Oestreich et al. beschrieben die selektive Hydrolyse von Pyridin-2,5-dicarbonyldiethylester in 2-Position durch Erhitzen in Gegenwart nur eines Äquivalents Natriumhydroxid.^[189d] Die regioselektive Hydrolyse resultiert sicherlich aus der erhöhten Carbonylreaktivität in Folge des negativen induktiven Effektes des Heteroatoms. Dieser Effekt ist für den hier relevanten Diester **172** nochmals durch den benachbarten Chlorsubstituenten verstärkt. Dennoch gelang die selektive Umsetzung zu **173** nicht und es wurde eine untrennbare Mischung der beiden Monoester **173** bzw. **174** erhalten (53% bzw. 27% Ausbeute). Der Begünstigung der beabsichtigten Reaktion durch induktive Effekte steht die sterische Abstoßung durch den Chlorsubstituenten entgegen. Auf Grund der dann gegebenen Konjugation mit dem aromatischen System wird die Carboxylgruppe in der Ebene des Pyridinrings liegen und zwar so, dass der Carbonylsauerstoff auf die entgegenliegende Seite des Chlorrestes weist. Letzterer hindert damit die Annäherung möglicher Nukleophile an den Carbonylkohlenstoff, welche nicht ganz orthogonal, sondern im sogenannten Bürgi-Dunitz-Winkel (ca. 107 °) erfolgt.^[190]

Als Alternative zur gescheiterten sequentiellen selektiven Hydrolyse und Amidierung in 2-Position nach Oestreich (siehe oben) diente eine Veröffentlichung der Gruppe um Guo aus dem Jahr 2001.^[189b] Darin wird die direkte und selektive Amidierung der 2-Position in Pyridin-2,5-dicarbonyldimethylester durch Umsetzung mit Ammoniak in THF in Gegenwart von Magnesiumchlorid als Lewis-Säure beschrieben (97% Ausbeute). Die Übertragung dieser Reaktion auf den hier relevanten Diester **172** gelang wiederholt nicht. Die Synthese des Pyridinbausteins **168** wurde daher nicht weiterverfolgt und stattdessen das *N*-Oxid **171** nach Behandlung mit Thionylchlorid und Einengen der Reaktionslösung in eisgekühlte wässrige Ammoniaklösung gegeben, aus der das rohe Diamid **176** ausfiel.^[184m, 189c, 189e] Dieses wurde mit TFAA in das gewünschte Dinitril **169** überführt.^[189f]

Zusammenfassend konnte Pyridinbaustein **168** auf Grund von Problemen bei der regioselektiven Hydrolyse des Diesters **172** nicht erhalten werden. Baustein **169** hingegen war in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 64% ausgehend von Pyridin-2,5-dicarbonyl (**170**) zugänglich, wobei eine Filtration über eine kurze Kieselgelsäule als Reinigung ausreichte.

Die photochemische Umsetzung von **169** mit Indol-3-yllessigsäure (**167**) gemäß der allgemeinen Vorschrift A lieferte eine komplexe Produktmischung aus der das Kupplungsprodukt **166** mittels chromatographischer Reinigung an Kieselgel und anschließender präparativer HPLC in einer Ausbeute von 22% erhalten wurde (Schema 3.14). Zudem konnte das klassische Minisci-Produkt **177** isoliert werden (5% Ausbeute). Verbindung **164** (siehe Schema 3.12 D) war hingegen nicht nachweisbar (HPLC-MS, NMR), sodass davon auszugehen ist, dass keine Witkop-artige Zyklisierung von **166** aufgetreten ist. Unter Berücksichtigung der

Tatsache, dass der eingesetzte Pyridinbaustein **169** nicht nur drei potentielle Abgangsgruppen trägt, sondern auch die beiden unsubstituierten Positionen stark gegenüber nukleophilen Angriffen aktiviert sind, ist eine Ausbeute von 22% akzeptabel.^[133a]



Schema 3.14: Photoredoxkupplung von Indol-3-yllessigsäure (**167**) mit dem vorgefertigten Pyridinbaustein **169** gemäß der allgemeinen Vorschrift A. Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung.

Hinzu kommt, dass diese sicherlich zum Teil auf die komplexe Reinigung zurückzuführen ist, bei der auch mittels präparativer HPLC Mischfraktionen anfielen. Diese könnten, sofern sich geeignete Bedingungen für die Witkop-Zyklisierung finden, ggf. als solche umgesetzt werden. Daher wurden vier analoge Ansätze nach extraktiver Aufarbeitung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und zweier interner Standards analysiert. Dies erlaubt, auf Grund der charakteristischen Signale des nicht länger cyanierten Pyridins, in diesem Fall eine bessere Beurteilung der tatsächlich generierten Ausbeute an dem Kupplungsprodukt **166**. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.9 zusammengestellt.

Tabelle 3.9: Versuche zur Photoredoxkupplung von Indol-3-yllessigsäure (**167**) mit Pyridinbaustein **169** bei verschiedenen Wellenlängen.

Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute (%)
1	Rayonet-Photoreaktor (UV-A)	37 ^a
2	Rayonet-Photoreaktor (UV-A)	38 ^b
3	25 W UV/Vis-CFL (UV-A & -B)	36 ^a
4	25 W UV/Vis-CFL (UV-A & -B)	35 ^b

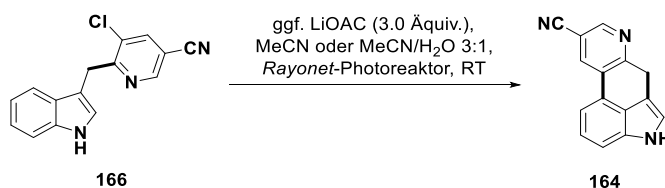
Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) ausgehend von 160 μ mol des Nitrils **169** durchgeführt. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von ^a1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol oder ^bDimethylsulfon als internem Standard bestimmt. Technische Angaben zu den verwendeten Lichtquellen und Informationen zum apparativen Aufbau sind Abschnitt 10.2 zu entnehmen. Rayonet-Photoreaktor: 30 h Belichtungszeit; 25 W UV/Vis-CFL: 24 h Belichtungszeit.

Unabhängig von den eingestrahelten Wellenlängen wurde das Produkt **166** bei vollem Umsatz an **169** mit Ausbeuten 35–38% nachgewiesen. Dies zeigt zum einen, dass die

Photoredoxkupplung gut reproduzierbar ist und zum anderen, dass, die tatsächliche Ausbeute an **166** die in Reinform isolierbare Produktmenge auf Grund der äußerst komplexen Reinigung deutlich übersteigt. Die in diesem Kapitel thematisierte *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile ist folglich selbst zur Umsetzung solch anspruchsvoller Pyridine wie **169** gut geeignet. Die Darstellung von **166** in einer klassischen Minisci-Reaktion wäre aus den in Abschnitt 3.2.3 erörterten Gründen sicherlich nicht mit einer vergleichbaren Ausbeute möglich.^[133a] Das Produkt **164** einer möglichen klassischen oder Phenanthren (**11**)-vermittelten Witkop-artigen Zyklisierung konnte in keinem der Ansätze aus Tabelle 3.9 nachgewiesen werden (HPLC-MS, NMR).

Es wurden daher Versuche zur Zyklisierung des in Reinform isolierten Produktes **166** unter für Witkop-Zyklisierungen üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt.^[117b, 128a, 128b, 128d] Der Zusatz von Lithiumacetat ist gängige Praxis und dient wahrscheinlich der Stabilisierung der ionischen Intermediate.^[18, 117b] Die Befunde sind in Tabelle 3.10 zusammengefasst.

Tabelle 3.10: Versuche zur Witkop-Zyklisierung von Verbindung **166**.



Eintrag	LiOAc	Strahlung	Belichtungszeit (h)	Ergebnis
1 ^a	nein	UV-B	3	kein Umsatz
2 ^a	nein	UV-C	3	kaum Umsatz
3 ^a	nein	UV-C	24	komplexe Mischung
4 ^b	ja	UV-B	4	kein Umsatz
5 ^b	ja	UV-B	12	kaum Umsatz
6 ^b	ja	UV-C	3	kaum Umsatz
7 ^b	ja	UV-C	20	komplexe Mischung

Alle Reaktionen wurden mit 160 μmol des Zyklisierungsvorläufers **166** in entgastem ^aMeCN oder ^bMeCN/H₂O 3:1 (jeweils 3.0 mmol L⁻¹) durchgeführt, teils in Gegenwart von 3.0 Äquiv. LiOAc. Die Belichtung erfolgte in einem Quarzglas Kolben, welcher gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in einen Rayonet-Photoreaktor eingebracht wurde. Technische Angaben zu den Lampen sind ebenfalls Abschnitt 10.2 zu entnehmen.

Unter Belichtung mit intensiver UV-B-Strahlung kam es auch nach 12-stündiger Belichtung zu keiner nennenswerten Umsetzung von **166** (Einträge 1, 4 und 5). Die Verwendung von UV-C-Strahlung führte hingegen zu komplexen Mischungen (Einträge 2, 3, 6 und 7). In keinem Fall konnte das Zyklisierungsprodukt **164** nachgewiesen werden (HPLC-MS, NMR).

Der S₁-Zustand von Indol ist ein sehr starkes Reduktionsmittel (Oxidationspotential: -3.26 V, Acetonitril, SCE)^[24, 120, 191], sodass selbst ein SET auf Chlorbenzol (Reduktionspotential:

-2.61 V, Acetonitril, SCE)^[120] thermodynamisch günstig wäre ($\Delta G_{\text{PET}} \approx -15.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, Gleichung 1.4).^[7b] Dementsprechend ist sicherlich auch die Reduktion des pyridinischen Elektronenakzeptors in **166** thermodynamisch machbar. Zudem finden sich in der Literatur Beispiele photoinduzierter Einelektronenreduktionen chlorierter Cyanobenzole, welche mit hohen Ausbeuten in den dechlorierten aber nicht decyanierten Produkten resultierten.^[94, 192] Wie bereits in Abschnitt 1.4.1 erwähnt, ist ferner bekannt, dass Arylbromide geeignete Reaktionspartner für die Witkop-Zyklisierung sind.^[117b, 128a, 128b, 128d] All diesen Überlegungen folgend, ist das Ausbleiben der Zyklisierung von **166** wahrscheinlich auf sterische Hinderung zurückzuführen, welche eine geometrisch günstige Anordnung des indolischen und pyridinischen aromatischen Systems verhindert. Da sich dieser Umstand nicht verändern lässt, ohne den C-Ring zu vergrößern und damit das Zielmolekül aus den Augen zu verlieren, wurden keine weiteren Versuche zur Witkop-Zyklisierung durchgeführt.

Die Überführung von **166** in **164** könnte stattdessen Pd-katalysiert möglich sein.^[193] Dies wäre jedoch weniger neuartig und interessant als der ursprünglich geplante, rein photochemische und übergangsmetallfreie Aufbau des C-Rings (siehe Schema 3.12 C). Es wurde daher beschlossen, die Synthese von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) zu Gunsten anderer Vorhaben nicht weiterzuverfolgen.

3.3 Fazit und Beurteilung des Projekts

Im Rahmen des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes sollte zunächst, aufbauend auf Vorarbeiten aus der Diplomarbeit sowie der Gruppen um Yoshimi und MacMillan,^[105b, 153, 155] eine einfache und breit anwendbare, Phenanthren (**11**)-katalysierte Methode zur *ipso*-Substitution heteroaromatischer Nitrile durch Carbonsäuren, vorzugsweise α -Aminosäuren und Peptide, als Radikalquelle entwickelt werden (siehe Abschnitt 3.1). Dies ist gelungen (Schema 3.4). Das Substratspektrum der Reaktion wurde anhand von insgesamt 32 Beispielen (Produkte **121a–ae** und **166**, Schemata 3.4, 3.5, 3.8 und 3.14) untersucht und dabei erstmals 2-Cyanopyridine, 1-Cyanoisochinolin sowie 2-Cyanopyrimidin funktionalisiert. Auch in Bezug auf die eingesetzten Carbonsäuren ist das Substratspektrum deutlich heterogener als das der genannten Vorarbeiten.^[105b, 155] Aufbauend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurden für das Gelingen der Reaktion relevante Faktoren identifiziert (siehe Abschnitt 3.2.3). In Bezug auf die Carbonsäure stellte sich die Stabilität der generierten Radikale als entscheidend heraus. Die Eignung der aromatischen Nitrile wird wesentlich von der Spindichte ihrer Radikalanionen sowie derer protonierter Formen bestimmt (siehe Abbildung 3.2).

Eine zentrale Schwäche der klassischen Minisci-Reaktion ist die mangelhafte Regioselektivität.^[133a] Die hier beschriebene *ipso*-Substitution ist hingegen regioselektiv und beispielsweise gut zur Monoalkylierung einer pyridinischen α -Position geeignet. Die Radikalkombination als mechanistischer Schlüsselschritt erlaubt zudem das Abfangen

besonders stabilisierter benzylischer Radikale. Auch dies ist mit der klassischen Minisci-Reaktion auf Grund des dann reversiblen radikalischen Angriffes nur bedingt möglich.^[133a, 164] Die entwickelte Reaktion erwies sich als gut geeignet zur Funktionalisierung von Aminosäuren und Peptiden und zeigt auf Grund der milden Reaktionsbedingungen eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bzw. den gängigen Schutzgruppen der Aminosäure- und Peptidchemie (siehe Schema 3.4). Auch in diesem Punkt unterscheidet sie sich von der klassischen Minisci-Reaktionen, welche in der Regel unter deutlich harscheren Bedingungen (Erhitzen in stark saurer Lösung) durchgeführt wird.^[133a, 154, 156] Umgekehrt ist diese thermische Reaktion aus den in Abschnitt 3.2.3 genannten Gründen besser zur Umsetzung nicht durch Mesomerie oder ein α -ständiges Donoratom stabilisierter Alkylradikale geeignet.^[133a, 154] Die klassische Minisci-Reaktion und die in diesem Projekt entwickelte Methode ergänzen sich folglich hinsichtlich ihrer Möglichkeiten und Limitationen.

Die Anwenderfreundlichkeit der hier beschriebenen Methode profitiert von der nach bestem Wissen für Phenanthren (**11**)-katalysierte PET-Reaktionen erstmaligen Verwendung einer solch einfach zugänglichen, günstigen, schwachen und weitestgehend ungefährlichen Lichtquelle wie der in Abschnitt 10.2 beschriebenen 25 W UV/Vis-CFL (siehe Tabelle 3.3 und Schema 3.5). Auch natürliches Sonnenlicht erwies sich als geeignete Energiequelle, wobei die Reaktionszeit durch flusschemisches Arbeiten in einem Mikroreaktor enorm verkürzt werden konnten (siehe Tabelle 3.3 und Schema 3.6).

Ein weiteres Ziel des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes war die Verwendung von Alkoholen als kommerziell gut verfügbare Quelle strukturell vielfältiger Alkylradikale (siehe Abschnitt 3.1). Auch dieses Vorhaben konnte realisiert werden (siehe Abschnitt 3.2.4). Die Alkohole wurden hierzu in die Caesiumsalze ihrer Oxalsäurehalbester überführt (siehe Schema 3.9).^[178b] Nach einer erneuten Optimierung der Reaktionsbedingungen (siehe Tabellen 3.5–3.8) erwiesen sich die Caesiumoxalathalbestere als gut geeignete Quellen tertiärer Alkylradikale (siehe Schema 3.11). Ihre Funktionalisierung gelang deutlich besser als mit den entsprechenden Carbonsäuren als Radikalquelle (siehe Schemata 3.4 und 3.11). Sekundäre und primäre Alkohole sind jedoch als Radikalquellen wenig oder sogar ungeeignet (siehe Schema 3.11). Dies ist wohl auf die in diesen Fällen bei Raumtemperatur erschwerte oder sogar ausbleibende doppelte Decarboxylierung zurückzuführen. Die resultierenden Alkoxyacylradikale sind keine geeigneten Kupplungspartner für die Radikalanionen aromatischer Nitrile (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Die entwickelte *ipso*-Substitution ist zur Funktionalisierung strukturell einfacher Wirkstoffe wie Ibuprofen (**131**) geeignet (siehe Schema 3.8 und Abbildung 3.3). Sie wurde zudem erfolgreich als Schlüsselschritt in einer letztlich leider nicht zielführenden formalen Totalsynthese von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) eingesetzt (siehe Schemata 3.12 und 3.14 sowie Tabelle 3.9).

4. Alkylierung heteroaromatischer Nitrile in einer licht-induzierten C–C- σ -Bindungsmetathese

Das in diesem Kapitel beschriebene Projekt wurde in Kooperation [REDACTED] [REDACTED] diskontinuierlich von Mai 2016 bis April 2017 bearbeitet. Beiträge von [REDACTED] [REDACTED] sind an den entsprechenden Stellen kenntlich gemacht.

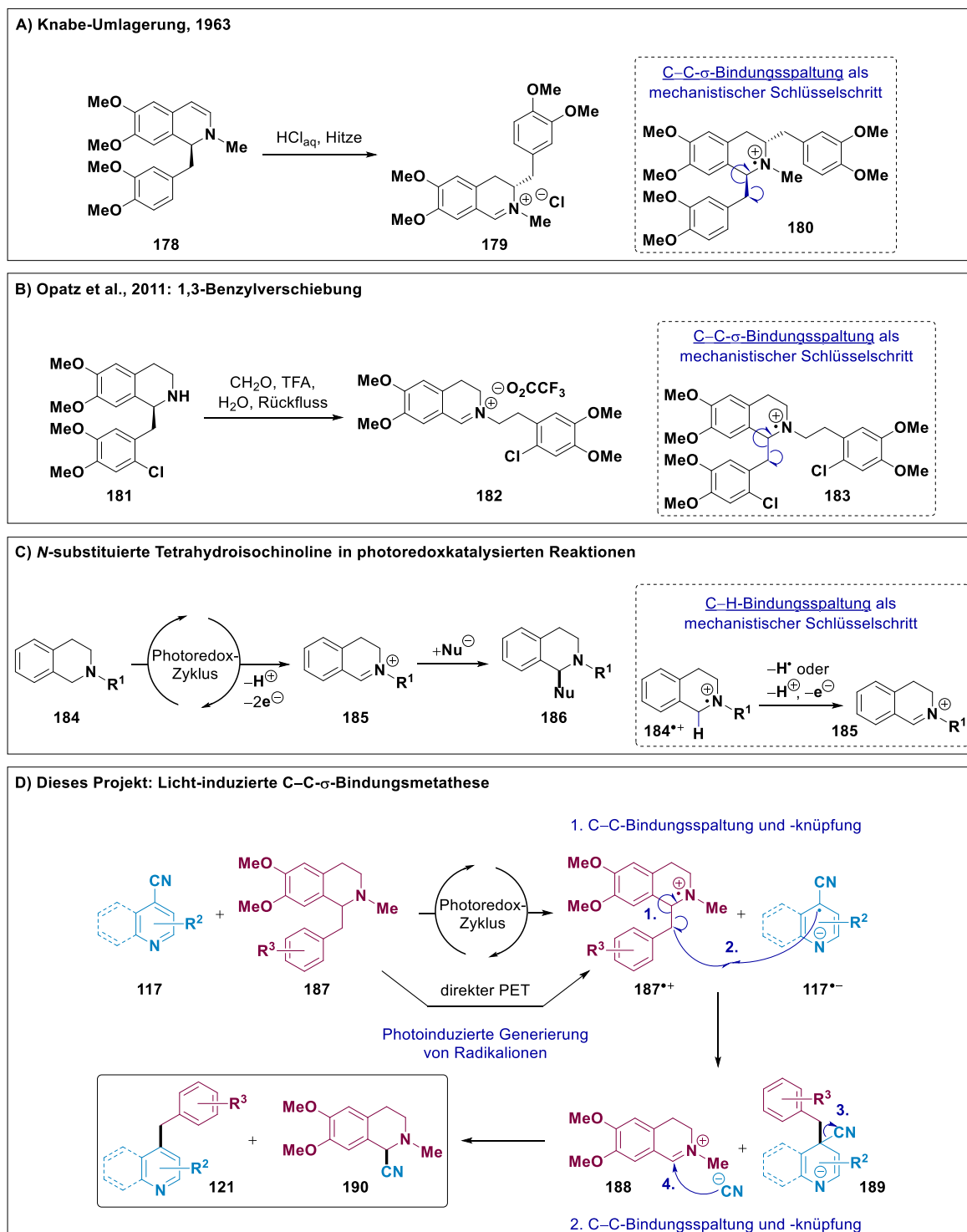
4.1 Motivation und Zielsetzung

Ungespannte C(sp³)–C(sp³)-Bindungen sind thermodynamisch stabil und gering polarisiert, sodass ihre Spaltung eine große Herausforderung darstellt.^[194] Es finden sich daher nur wenige Beispiele hierzu, von denen die Mehrzahl auf der Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren beruht.^[194-195] Eine alternative Strategie zur Spaltung solcher starker Bindungen stellt die Fragmentierung radikalkationischer Intermediate dar.^[196] Beispiele hierfür sind in Schema 4.1 A sowie B gezeigt.

Bei der Knabe-Umlagerung, welche erstmals 1963 berichtet wurde, handelt es sich um eine säurekatalysierte und stereospezifische formale Umlagerung von 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinolin wie **178** (Schema 4.1 A).^[133b, 197] Die Reaktion verläuft allerdings intermolekular über einen radikalischen Kettenmechanismus, dessen Initiierung nicht abschließend geklärt ist.^[133b, 198] Als mechanistischer Schlüsselschritt wird die homolytische Spaltung eines intermediären, radikalkationischen 1,3-Dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-derivates **180** angenommen.^[133b] Die Reaktion gelingt auch mit Allyl- sowie Cinnamylsubstituenten in 1-Position.^[199]

2011 berichtete die Arbeitsgruppe Opatz eine 1,3-Benzylverschiebung in mit Formaldehyd generierten Iminiumionen von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin wie **181**.^[200] Die Reaktion verläuft wahrscheinlich ebenfalls über einen radikalischen Kettenmechanismus und eine zur Knabe-Umlagerung analoge homolytische C–C- σ -Bindungsspaltung in einem intermediären Tetrahydroisochinolin-Radikalkation **183**.^[200]

Wie bereits in der allgemeinen Einleitung (Kapitel 1) erörtert, ermöglichen PET-Reaktionen und insbesondere die Photoredoxkatalyse die Generierung von Radikalkationen unter besonders milden Reaktionsbedingungen.^[7b, 14, 35] *N*-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline wie **184** sind gängige Elektronendonoren in diesem Sinne (siehe Schemata 1.13 B und 4.1 C).^[22, 145e] Die Einelektronenoxidation wird in der Regel von Wasserstoffatomabstraktion oder Deprotonierung und erneuter Oxidation gefolgt, woraus konjugierte Iminiumionen **185** resultieren.^[22] Diese können durch Abfangen mit einer großen Bandbreite an Nukleophilen synthetisch genutzt werden.^[145b, 145d, 145e]



Schema 4.1: Die Knabe-Umlagerung (A) und eine 1,3-Benzylverschiebung nach Opatz (B) verlaufen über homolytische C–C- σ -Bindungsspaltungen in Radikalkationen **180** bzw. **183** von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolen.^[197a, 200] N-substituierte Tetrahydroisochinoline **184** zählen zu den gebräuchlichsten Elektronendonoren in photoredoxkatalysierten Reaktionen.^[22] Ihre Oxidation zu den Amin-Radikalkationen **184**^{•+} wird in der Regel von der Spaltung der C¹-H-Bindung gefolgt (C).^[145b, 145d, 145e] Ziel des hier beschriebenen Projektes war die Entwicklung der ersten Licht-induzierten C–C- σ -Bindungsmetathese durch Kombination der erwähnten Konzepte (D). Nu = Nukleophil.

Ziel des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes war die Nutzung der obenstehend erwähnten Konzepte (Schema 4.1 A–C) zur Entwicklung einer (formalen) lichtinduzierten

C–C- σ -Bindungsmetathese (Schema 4.1 D). Aufbauend auf den in Kapitel 2 beschriebenen Vorarbeiten könnten hierzu von (\pm)-Laudanosin abgeleitete, *N*-substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **187** mit heteroaromatischen Nitrilen **117** in einer ggf. photoredoxkatalysierten PET-Reaktion zu den entsprechenden Radikationen **187^{•+}** sowie **117^{•-}** umgesetzt werden. Analog zur Knabe-Umlagerung oder der 1,3-Benzylverschiebung nach Opatz würde sich wahrscheinlich die homolytische Spaltung der C¹–(CH₂)-Bindung in **187^{•+}** anschließen (Schritt 1), welche auch im Rahmen der anodischen Oxidation von Laudanosinderivaten beobachtet wurde.^[197a, 200–201] Das resultierende benzyliche Radikal ist nach den Erfahrungen aus Kapitel 3 ein geeigneter Kupplungspartner für das im Rahmen des initialen SETs generierte, persistente Radikalanion **117^{•-}** des aromatischen Nitrils.^[101a] Aus der Kombination der radikalischen Spezies (Schritt 2) ginge ein anionisches Intermediat **189** hervor, dessen Rearomatisierung zu dem Alkylierungsprodukt **121** unter Eliminierung von Cyanid erfolgte (Schritt 3). Diese anionische Abgangsgruppe könnte als Nukleophil zum Abfangen des im Rahmen der ersten C–C-Bindungsspaltung anfallenden Iminiumions **188** dienen, woraus sich α -Aminonitril **190** ergäbe.^[202] Die beiden letztlichen Produkte **121** und **190** gingen aus den Edukten **117** sowie **187** durch Austausch des benzylichen Substituenten gegen die Nitrilgruppe hervor. Die Spaltung und anschließende Neuknüpfung je zweier C–C- σ -Bindungen wäre mechanistisch äußerst interessant. Es würde sich zudem um die nach bestem Wissen erste lichtinduzierte und metallfreie (formale) C–C- σ -Bindungsmetathese handeln.

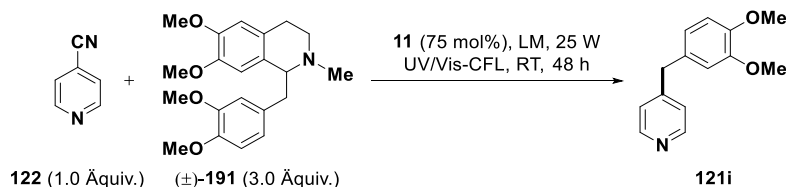
4.2 Reaktionsentwicklung und -optimierung

Als Modellsubstrate für die Reaktionsentwicklung bzw. -optimierung wurden (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) sowie 4-Cyanopyridin (4-CP, **122**) ausgewählt, da diese Produkt **121i** ergeben würden, welches unter Verwendung von Homoveratrumsäure als Radikalquelle mit besonders hohen Ausbeuten erhalten wurde (93–96%, siehe Schema 3.4). 4-CP (**122**) ist kommerziell günstig verfügbar und (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) wurde nach Vorschriften der Arbeitsgruppe Opatz synthetisiert (siehe Abschnitt 10.3.2).^[203] Als Katalysator wurde aus den in Kapitel 2 geschilderten Gründen zunächst Phenanthren (**11**) verwendet. α -Aminonitrile wie **190** sind relativ instabil auf Kieselgel und lassen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit daher nicht aus den zu erwartenden komplexen Produktmischungen isolieren. Bei der hier beschriebenen Reaktionsoptimierung wurde daher die Maximierung der Ausbeute an dem alkylierten Pyridin **121i** angestrebt. Der Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Bildung des Aminonitrils **190** wird im Rahmen der mechanistischen Überlegungen diskutiert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, hat das Lösungsmittel häufig einen großen und nur schwer abschätzbaren Einfluss auf PET-Reaktionen, sodass es sinnvoll ist, die Reaktionsentwicklung mit einem Lösungsmittelscreening zu beginnen. Um die Solvatisierung der (radikal)ionischen

Intermediate zu begünstigen, wurde in polaren Lösungsmitteln gearbeitet.^[12a, 14] Ergebnisse dieser initialen Versuche sind in Tabelle 4.1 zusammengestellt.

Tabelle 4.1: Versuche zur Eignung verschiedener Lösungsmittel mit Phenanthren (**11**) als PK.



Eintrag	Lösungsmittel (LM)	Ausbeute (%)
1	MeCN	15
2	MeCN/H ₂ O 9:1	17
3	DMI	15
4	DMSO	15
5	DMF	11

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon.

Bereits in diesen ersten Ansätzen wurde das gewünschte Alkylierungsprodukt **121i** gebildet (11–17% Ausbeute). Überraschenderweise war die Ausbeute dabei weitestgehend lösungsmittelunabhängig (Einträge 1–4). Wie bereits bei Verwendung von Carbonsäuren als Radikalquelle schien eine 9:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser am besten geeignet zu sein (Eintrag 2).

Sich anschließende Versuche bezüglich der Stöchiometrie von **122** bzw. (\pm)-**191** sind in Tabelle 4.2 aufgeführt. Im Gegensatz zu den in Kapitel 3 beschriebenen *ipso*-Substitutionen lieferte die hier zu optimierende Reaktion das beste Ergebnis mit einem Überschuss des aromatischen Nitrils **122** (Einträge 4 und 5) anstatt der Radikalquelle (\pm)-**191**. Dies ist erfreulich, da letztere die schwieriger zugängliche Komponente darstellt.

Die initiale C(sp³)-C(sp³)-Bindungsspaltung in den Amin-Radikalkationen **187**^{•+} ist wahrscheinlich reversibel, da Iminiumionen wie **188** gute Radikalakzeptoren sind (siehe Schema 4.1 D).^[133b] Tatsächlich ist der Angriff benzylicher Radikale an ähnliche Iminiumionen Teil der vermuteten radikalischen Kettenmechanismen der Knabe-Umlagerung und der 1,3-Benzylverschiebung aus Schema 4.1 A bzw. B.^[133b, 197a, 200] Unter dieser Annahme konkurrieren die Iminiumionen **188** bei der hier zu entwickelnden Reaktion mit den Radikalanionen **117**^{•-} um das Abfangen der benzylichen Radikale. Der Zusatz einer externen Cyanidquelle sollte folglich die Bildung der letztlich isolierbaren Alkylierungsprodukte **121**

begünstigen. Es wurden daher Belichtungen in Gegenwart verschiedener Additive durchgeführt, wobei auch Caesiumfluorid als schwache und für vergleichbare Reaktionen geeignete Base zum Einsatz kam (siehe Abschnitt 3.2.3).^[101a, 155] Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 4.3 zusammengestellt.

Tabelle 4.2: Optimierungsversuche bezüglich der Reaktandenstöchiometrie mit Phenanthren (**11**) als PK.

122 (X Äquiv.) + (±)-191 (Y Äquiv.) $\xrightarrow[25\text{ W UV/Vis-CFL, RT, 48 h}]{11\text{ (75 mol\%), MeCN/H}_2\text{O 9:1}}$ 121i

Eintrag	Äquiv. an 122	Äquiv. an 191	Ausbeute (%)
1	1.0	5.0	16
2	1.0	3.0	17
3	1.0	1.0	27
4	3.0	1.0	36
5	5.0	1.0	37

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) durchgeführt (1.0 Äquiv. entspricht 160 μmol). Die Konzentration der Unterschuskomponente betrug 20 mmol L^{-1} . Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extractiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Tabelle 4.3: Versuche zur Überprüfung von Additiveinflüssen mit Phenanthren (**11**) als PK.

122 (3.0 Äquiv.) + (±)-191 (1.0 Äquiv.) $\xrightarrow[25\text{ W UV/Vis-CFL, RT, 48 h}]{11\text{ (75 mol\%), Additiv (3.0 Äquiv.), LM}}$ 121i

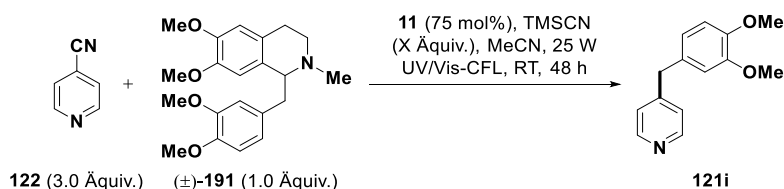
Eintrag	Additiv	Lösungsmittel (LM)	Ausbeute (%)
1	–	MeCN/H ₂ O 9:1	36
2	TMSCN	MeCN	63
3	TMSCl	MeCN	24
4	KCN	MeCN/H ₂ O 9:1	Spuren
5	CsF	MeCN/H ₂ O 9:1	17

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) ausgehend von 160 μmol ((±)-Laudanosin ((±)-**191**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extractiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Ansätzen mit TMSCN bzw. TMSCl wurde auf Grund der Hydrolyse-empfindlichkeit dieser Additive kein Wasser zugesetzt. Gemäß den Befunden aus dem Lösungsmittelscreening sollte diese Änderung keinen großen Einfluss auf die Reaktion haben (siehe Tabelle 4.1, Einträge 1 und 2). Tatsächlich wurde die Bildung von **121i** durch den Zusatz von TMSCN enorm begünstigt (63% anstatt 36% Ausbeute, Einträge 1 und 2). TMSCl hatte hingegen einen negativen Einfluss (Eintrage 3). Dies deutet darauf hin, dass der förderliche Effekt von TMSCN tatsächlich, wie vorausgehend vermutet, auf die Funktion als externe Cyanidquelle und das effizientere Abfangen der Iminiumionen **188** zurückzuführen ist. KCN ist als Additiv ungeeignet, was durch die schlechte Löslichkeit in dem Reaktionsmedium bedingt sein könnte (Eintrag 4). Die offensichtlich starke Hemmung der Alkylierungsreaktion in Anwesenheit des Salzes überrascht jedoch und ist wohl nicht ausschließlich auf die geminderte Lichtdurchflutung der heterogenen Reaktionslösung zurückzuführen. Auch Caesiumfluorid hatte einen nachteiligen Effekt auf die Alkylierung von **122** (Eintrag 5).

Im Folgenden wurden Versuche zur Ermittlung der optimalen TMSCN-Beladung durchgeführt. Sie sind in Tabelle 4.4 zusammengestellt. Ab einer Zugabe von 2.0 Äquivalenten bewirkte eine weitere Zufuhr von TMSCN keine signifikante Steigerung der Ausbeute mehr (61%, Eintrag 4). Die Belichtungszeit konnte auf 24 h reduziert werden (Eintrag 5).

Tabelle 4.4: Optimierungsversuche bezüglich der TMSCN-Beladung mit Phenanthren (**11**) als PK.

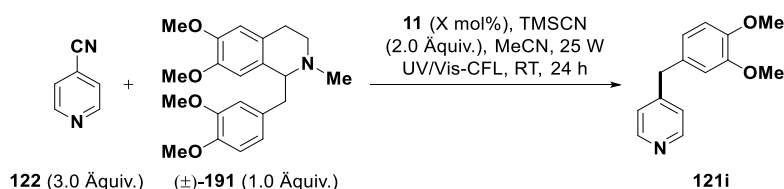


Eintrag	Äquiv. an TMSCN	Ausbeute (%)
1 ^a	0.50	40
2 ^a	0.75	44
3 ^a	1.00	49
4 ^a	2.00	61
5^b	2.00	61
6 ^a	3.00	63
7 ^a	4.00	61
8 ^a	5.00	60

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol (\pm)-Laudanosin (\pm -**191**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. ^a48 h Belichtungszeit; ^b24 h Belichtungszeit.

Analoge Versuche wurden bezüglich der Phenanthren (**11**)-Beladung durchgeführt und sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst. In Gegenwart von 25 mol% des aromatischen KWS **11** wurde dabei die höchste Ausbeute an **121i** erhalten (64%, Eintrag 4).

Tabelle 4.5: Optimierungsversuche bezüglich der Phenanthren (**11**)-Beladung.



Eintrag	X mol%	Ausbeute (%)
1	0	50
2	5	54
3	15	60
4	25	64
5	50	61
6	75	61
7	100	60
8	125	61
9	150	59

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Die Optimierung der Phenanthren (**11**)-katalysierten Alkylierung wurde mit Versuchen bezüglich der Substratkonzentrationen abgeschlossen, die in Tabelle 4.6 zusammengestellt sind. Ausgehend von der initialen (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**)-Konzentration von 20 mmol L^{-1} gingen sowohl die Verdünnung der Reaktionslösung (Eintrag 1), als auch ihre Aufkonzentrierung (Einträge 3 und 4) mit einer Reduktion der Ausbeute einher.

Die generell geringe Abhängigkeit der Ausbeute an **121i** von der Phenanthren (**11**)-Beladung, welche aus Tabelle 4.5 hervorgeht, legt eine signifikante Beteiligung der nicht katalysierten, direkten PET-Reaktion an der Produktbildung nahe. Dies steht im Widerspruch zu den Befunden aus Kapitel 3 und wird im nachfolgenden Abschnitt 4.3 umfassender thematisiert. Wie in den Abschnitten 1.3.2 sowie 3.2.2 erörtert, liefern direkte PET-Reaktionen häufig schlechtere Ergebnisse als in Gegenwart eines wirksamen PKs. Die zu optimierende Reaktion könnte daher von der Verwendung eines im sichtbaren Wellenlängenbereich absorbierenden Katalysators profitieren. Die Reduktion der heteroaromatischen Nitrile wie 4-CP (**122**,

Reduktionspotential: -1.66 V, Acetonitril, SCE)^[159a] ist allerdings sehr anspruchsvoll, sodass nur eine begrenzte Zahl an Katalysatoren hierfür in Frage kommt (siehe Tabellen 1.1 und 1.2).

Tabelle 4.6: Optimierungsversuche bezüglich der Substratkonzentrationen mit Phenanthren (**11**) als PK.

132 (3.0 Äquiv.) + (±)-191 (1.0 Äquiv.) $\xrightarrow[UV/Vis-CFL, RT, 24 h]{11 (25 \text{ mol}\%), TMSCN (2.0 \text{ Äquiv.}), MeCN, 25 W}$ 121i

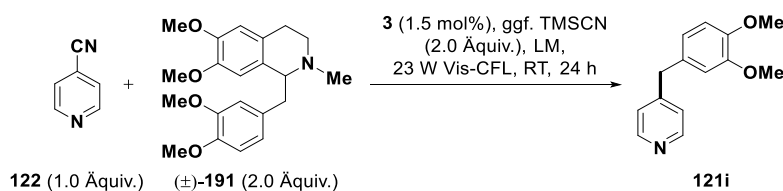
Eintrag	[191] (mmol L ⁻¹)	Ausbeute (%)
1	10	55
2	20	64
3	80	43
4	160	30

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von $160 \mu\text{mol}$ (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16×100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Die erste Photoredoxreaktion mit biphotonisch angeregtem Rhodamin 6G (**8**) wurde etwa zeitgleich durch die Gruppe um König entwickelt, stand also zu Beginn der hier beschriebenen Arbeit im Mai 2016 noch nicht als Vorlage zur Verfügung.^[61] Gleiches gilt für die biphotonische Anregung von DCA (**10**).^[85] Letzteres wäre zudem auf Grund seiner Eignung als Substrat der *ipso*-Substitution als PK derselben unbrauchbar (siehe Abschnitt 1.4.1). Hinzu kommt, dass die zu katalysierende C–C-Bindungsmetathese auf einer komplexen Abfolge mechanistischer Schritte beruht (siehe Abschnitt 4.3) und durch die zweifache Anregung des PKs noch komplexer bzw. empfindlicher würde (siehe z.B. Schema 1.5). Es wurde daher beschlossen, den sehr leicht aus Iridiumchlorid und 2-Phenylpyridin zugänglichen, homoleptischen *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-Komplex als PK zu testen (siehe Tabelle 1.1 für Redoxpotentiale).^[7a, 158, 204] Letzterer wurde bereits zuvor erfolgreich als Katalysator in *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile mit Alkylradikalen verwendet und erschien auch deshalb sehr vielversprechend.^[205] Die nachfolgend beschriebenen Optimierungsversuche wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

Unter Verwendung von Komplex **3** wurde zunächst erneut die Eignung verschiedener Lösungsmittel untersucht und dabei teilweise TMSCN zugegeben. In den vorausgehend erwähnten *ipso*-Substitutionen mit diesem Katalysator war die Radikalquelle stets die Überschusskomponente, sodass ebenfalls ein Überschuss an (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) eingesetzt wurde.^[205] Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst.

Tabelle 4.7: Versuche zur Eignung verschiedener Lösungsmittel und von TMSCN als Additiv mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als PK.



Eintrag	Lösungsmittel (LM)	TMSCN?	Ausbeute (%)
1	MeCN	Nein	42
2	MeCN	Ja	51
3	DMSO	Nein	37
4	DMSO	Ja	41
5	DMI	Nein	47
6	DMI	Ja	53

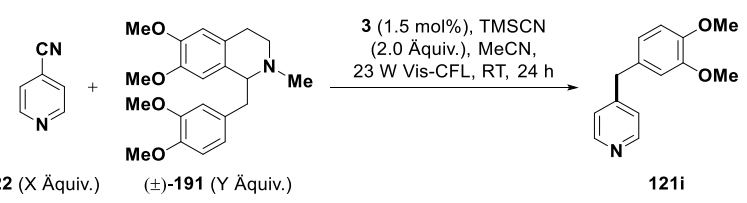
Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon.

Die Reaktionen gelangen alle in akzeptablen Ausbeuten (37–53%), wobei sich Acetonitril und DMI als besser geeignete Lösungsmittel herausstellten (Einträge 2 und 6). Da letzteres deutlich kostspieliger ist, wurde im Folgenden in Acetonitril gearbeitet. Wie erwartet, wurden in Gegenwart von TMSCN allgemein höhere Ausbeuten erhalten, auch wenn der Einfluss des Additivs nicht so ausgeprägt war wie bei der Phenanthren (**11**)-katalysierten Reaktion. Dies könnte auf die unterschiedliche Reaktandenstöchiometrie zurückzuführen sein. Letztere wurde ebenfalls untersucht und die Ergebnisse sind in Tabelle 4.8 zusammengestellt.

Wie auf Basis der erwähnten Literaturvorlagen vermutet, ergaben sich die besten Ausbeuten unter Verwendung der Radikalquelle als Überschusskomponente, wobei das optimale Ergebnis mit 2.0 Äquivalenten erhalten wurde (51% Ausbeute, Eintrag 3).^[205]

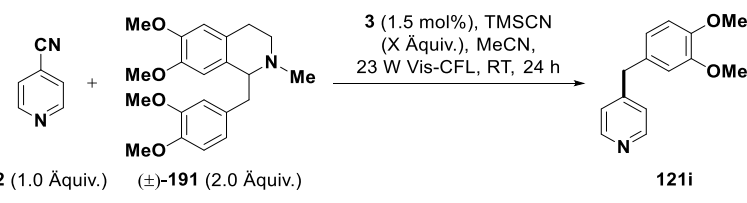
Abschließend erfolgte die Untersuchung des Einflusses der TMSCN-Beladung auf die Iridium-katalysierte Reaktion (Tabelle 4.9). Eine Erhöhung der Additivmenge bewirkte dabei eine Abnahme der Ausbeute (Einträge 3 und 4).

Die maximal erreichte Ausbeute an **121i** der Iridium-katalysierten Reaktion betrug 51% (Tabelle 4.9, Eintrag 2). Das Phenanthren (**11**)-basierte Protokoll lieferte hingegen unter optimalen Bedingungen eine Ausbeute von 64% (Tabelle 4.6, Eintrag 2). Alle weiteren Versuche zu diesem Projekt wurden daher mit **11** als PK durchgeführt

Tabelle 4.8: Optimierungsversuche bezüglich der Reaktandenstöchiometrie mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als PK.


Eintrag	Äquiv. an 122	Äquiv. an 191	Ausbeute (%)
1	1.0	4.0	40
2	1.0	3.0	37
3	1.0	2.0	51
4	1.0	1.0	26
5	2.0	1.0	15

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) durchgeführt (1.0 Äquiv. entspricht 160 μmol). Die Konzentration der Unterschusskomponente betrug 20 mmol L^{-1} . Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Tabelle 4.9: Optimierungsversuche bezüglich der TMSCN-Beladung mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als PK.


Eintrag	Äquiv. an TMSCN	Ausbeute (%)
1	0	42
2	2.0	51
3	3.0	35
4	4.0	29

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der in der Reaktionsgleichung kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

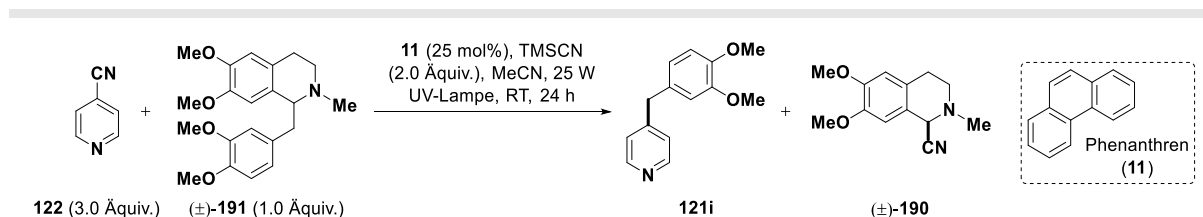
4.3 Mechanistische Überlegungen

Der postulierte Mechanismus der in diesem Kapitel beschriebenen, formalen C–C- σ -Bindungsmetathese wurde bereits in Schema 4.1 D skizziert und in Abschnitt 4.1 kurz erörtert. Er lässt sich in die photoinduzierte Generierung der Radikationen **117**^{•-} und **187**^{•+} sowie den nachfolgenden formalen Austausch des Benzylsubstituenten gegen die Nitrilgruppe mittels je zweier C–C-Bindungsspaltungen und -knüpfungen unterteilen. Diese beiden Phasen werden im Folgenden getrennt voneinander eingehender betrachtet.

Vorab sind in Tabellen 4.10 sowie 4.11 Kontrollexperimente mit Phenanthren (**11**) bzw. *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als Katalysator zusammengefasst, auf die im Rahmen der mechanistischen Diskussion an geeigneten Stellen zurückgegriffen wird.

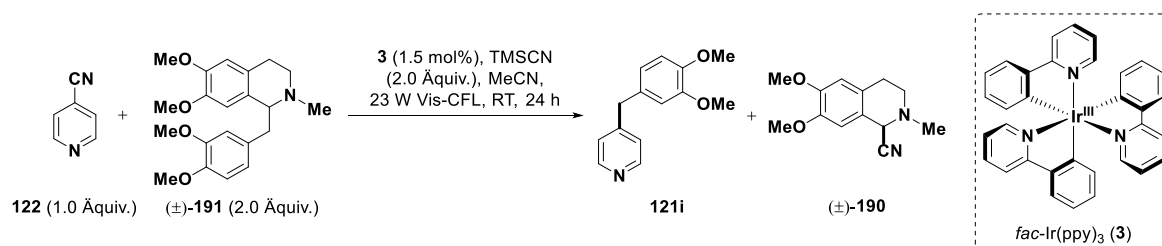
Alle in diesem Unterkapitel aufgeführten mechanistischen Untersuchungen wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt.

Tabelle 4.10: Kontrollexperimente bezüglich der Phenanthren (**11**)-katalysierten, formalen C–C- σ -Bindungsmetathese.



Eintrag	Bedingungen	Umsatz 191 (%)	Ausbeute 121i (%)	Ausbeute 190 (%)
1	Standard (UV-A & -B)	100	64	65
2	Lichtausschluss	0	0	0
3	ohne 11	100	50	59
4	nur UV-A	80	54	76
5	nur UV-A, ohne 11	24	10	13
6	ohne TMSCN	100	45	39
7	ohne 11 und TMSCN	100	36	42

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol **(±)-Laudanosin** (**(±)-191**, 20 mmol L^{-1}) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 mit einer 25 W UV/Vis-CFL und in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Einzelne Ansätze wurden mit einer 25 W UV-A-Energiesparlampe bestrahlt. Die Emissionsspektren der verwendeten Lichtquellen sind Abschnitt 10.2 zu entnehmen. Alle Umsätze und Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Tabelle 4.11: Kontrollexperimente bezüglich der *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-katalysierten, formalen C–C-σ-Bindungsmetathese.

Eintrag	Bedingungen	Umsatz 122 (%)	Ausbeute 121i (%)	Ausbeute 190 (%)
1	Standard	100	51	56
2	Lichtausschluss	0	0	0
3	ohne 3	<10%	Spuren	Spuren
4	ohne TMSCN	100	42	32

Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) und ausgehend von 160 μmol 4-CP (**122**, 20 mmol L⁻¹) durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 mit einer 23 W Vis-CFL und in Kulturröhrchen (16 × 100 mm) aus AR-Glas®. Das Emissionsspektrum der verwendeten Lichtquelle ist Abschnitt 10.2 zu entnehmen. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Photoinduzierte Generierung der Radikationen

Die Kontrollexperimenten belegen zunächst, dass die hier thematisierte Reaktion vollständig lichtinduziert ist (Einträge 2 in Tabellen 4.10 und 4.11). Aus diesem Befund ergibt sich die Frage nach den jeweils absorbierenden Spezies. Neben den Reaktanden **122** sowie **(±)-191** und den Katalysatoren **11** bzw. **3** könnten auch Charge-Transfer-Komplexe in diesem Sinne relevant sein. Dies gilt insbesondere bei Verwendung planarer, organischer Moleküle.^[9a, 12a]

Um dieser Möglichkeit auf den Grund zu gehen, wurden Absorptionsspektren aller Reaktionskomponenten und Mischungen derselben in Acetonitril aufgenommen. Sie sind in Abbildung 4.1 zusammengestellt. Die Konzentrationsverhältnisse der Proben entsprechen denen der präparativen Photoreaktionen (siehe Eintrag 1 in Tabelle 4.10 und Abschnitt 4.4).

Das Absorptionsspektrum von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) ist Abbildung 5.1 zu entnehmen und an dieser Stelle nicht relevant. Aus Abbildung 4.1 geht eindeutig hervor, dass nur der Iridiumkomplex **3** Licht im sichtbaren Wellenlängenbereich absorbiert. Die Anregung durch UV-Licht muss hingegen deutlich differenzierter betrachtet werden. Da die Mischungen (jeweils rot) gegenüber den Reinsubstanzen keine verschobenen Absorptionsmaxima aufweisen, ist das Auftreten von Charge Transfer Komplexen im Grundzustand sehr unwahrscheinlich. Die Absorption des eingestrahlt UV-Lichts ist folglich ausschließlich auf die aromatischen Verbindungen **122**, **(±)-191** sowie **11** zurückzuführen (die Absorption durch Produktmoleküle wird hier vernachlässigt).

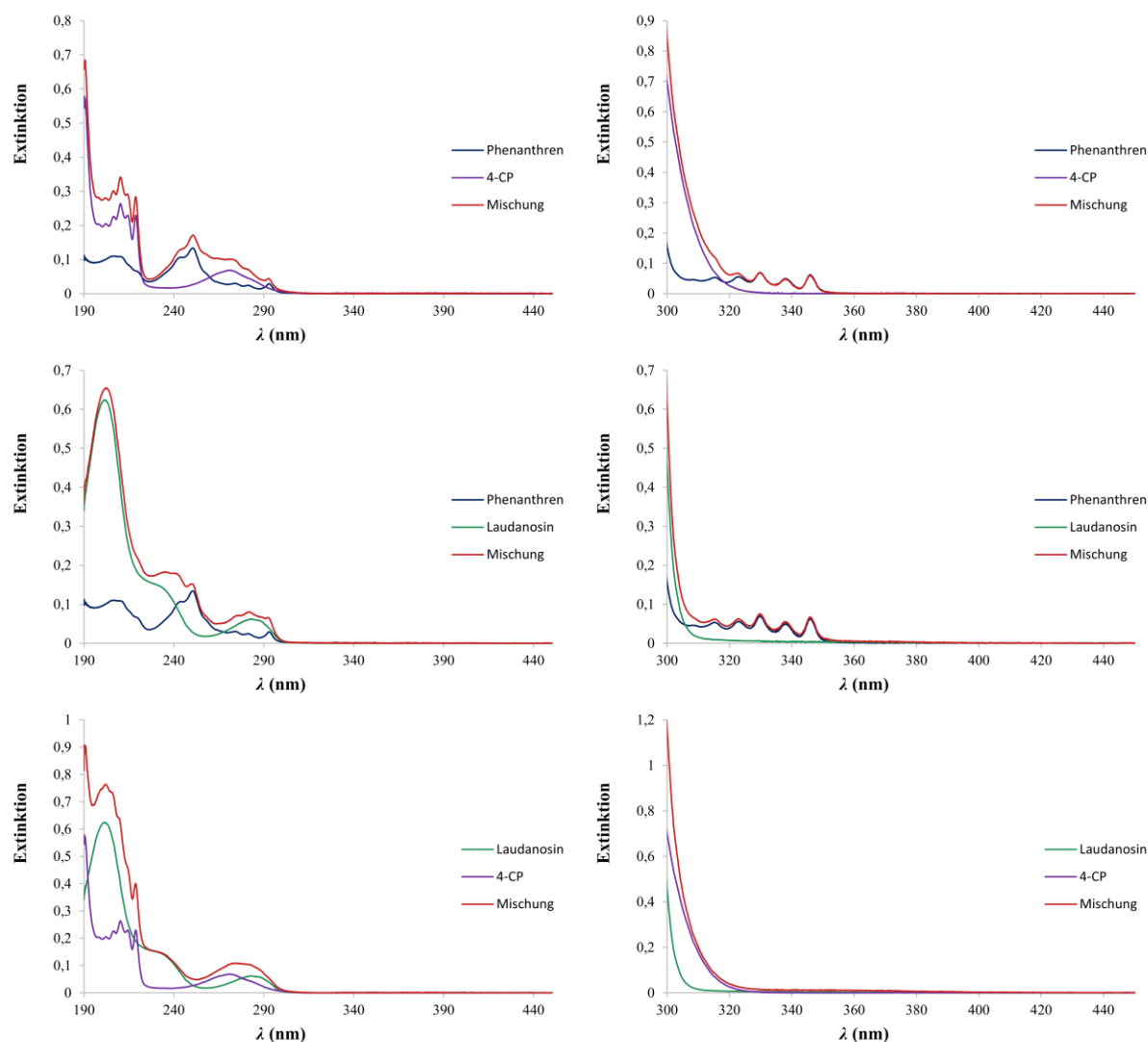


Abbildung 4.1: Absorptionsspektren von Phenanthren (**11**, $0.25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, 25 mol%, blau), 4-Cyanopyridin (4-CP, **122**, $3.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, 3.0 Äquiv., violett) sowie Laudanosin (**191**, $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, 1.0 Äquiv., grün) und Mischungen jeweils zweier Komponenten (rot). Die Konzentrationsverhältnisse der Einzelproben und die Zusammensetzung der Mischungen entsprechen der für die präparativen Reaktion verwendeten Stöchiometrie (siehe Eintrag 1 in Tabelle 4.10 und Abschnitt 4.4).

Als Lichtquelle dienten eine 25 W UV/Vis-CFL für den Heimgebrauch in Terrarien (Phenanthren-katalysierte Reaktionen) bzw. eine 23 W Haushaltslampe (Iridium-katalysierte Reaktionen). Ihre Emissionsspektren sowie die Transmissionsspektren der verwendeten Gläser sind in Abschnitt 10.2 gegeben (siehe Abbildungen 10.1, 10.2 und 10.4).

Ansätze mit Phenanthren (**11**) wurden folglich UV-B und UV-A-Strahlung mit Wellenlängen von mehr als etwa 290 nm ausgesetzt, wobei diese bis zu ungefähr 300 nm von sehr geringer Intensität war (siehe Abbildung 10.1 und 10.2). Unter diesen Bedingungen ist die teilweise elektronische Anregung von Phenanthren (**11**), 4-CP (**122**) und Laudanosin (**191**) anzunehmen. Das Nitril **122** liegt gegenüber dem aromatischen KWS **11** in der Reaktionslösung im 12-fachen Überschuss vor und absorbiert daher am stärksten im relevanten Wellenlängenbereich (siehe Abbildung 4.1). Dennoch ist eine selektive und effiziente Anregung von Phenanthren (**11**)

möglich, da es als einzige Komponente der Reaktionsmischung eine nennenswert Absorption von UV-A-Licht mit Wellenlängen von mehr als etwa 330 nm aufweist. Eben hier liegt das Emissionsmaximum der verwendeten Lampe (siehe Abbildung 10.2).

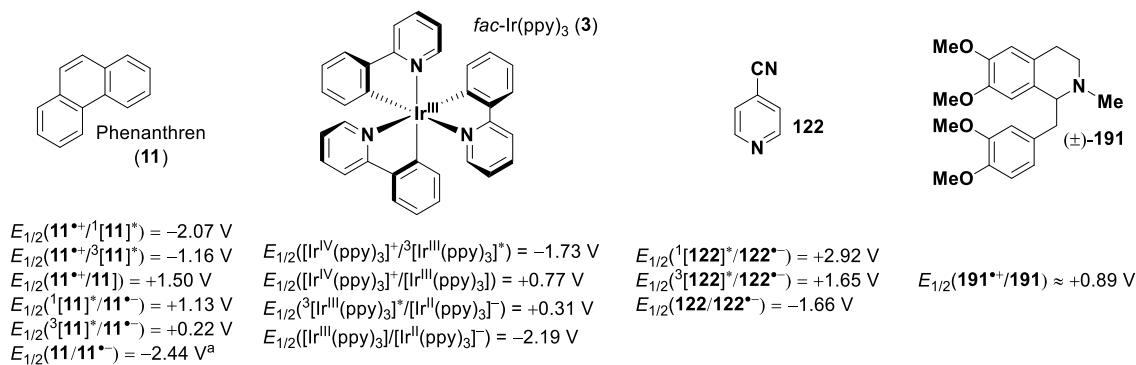
Unter diesen Bedingungen sind folglich direkte PET-Reaktionen zwischen 4-CP (**122**) und Laudanosin (**191**) ebenso denkbar wie Phenanthren (**11**)-katalysierte SETs. Dieser Befund wird durch die Kontrollexperimente bestätigt. Der aromatische KWS **11** begünstigt die Produktbildung, ist aber nicht alleinig für sie verantwortlich (Einträge 1 und 3 in Tabelle 4.10). Sein positiver Effekt ist unter Verwendung einer 25 W UV-A-Lampe (Emissionsspektrum in Abbildung 10.3 gegeben) deutlich verstärkt (Einträge 1 und 3 sowie 4 und 5 in Tabelle 4.10), sodass davon auszugehen ist, dass die elektronische Anregung von Phenanthren (**11**) direkt an der Produktbildung beteiligt ist. Der aromatische KWS **11** wirkt folglich als PK. Diese Überlegung wird zu einem späteren Zeitpunkt erneut aufgegriffen.

Ansätze mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) wurden im Wesentlichen Licht mit Wellenlängen von mehr als 400 nm ausgesetzt (siehe Abbildung 10.4). Unter diesen Umständen ist die selektive Anregung des PKs gewährleistet und in Abwesenheit desselben wurden nur Spuren der Produkte **121i** und (\pm)-**190** gebildet (Einträge 1 und 3 in Tabelle 4.11). Letzteres ist wohl auf eine in Abbildung 10.4 kaum sichtbare Restemission der verwendeten Haushaltslampe im relevanten UV-Bereich (siehe Abbildung 4.1) zurückzuführen.

Aufbauend auf diesen Überlegungen ist es sinnvoll, die thermodynamische Machbarkeit der mechanistisch potentiell relevanten SET-Schritte durch Annäherung ihrer freien Enthalpien gemäß Gleichungen 1.1–1.3 zu beurteilen. Eine entsprechende Zusammenstellung ist Tabelle 4.12 zu entnehmen. Es wird zunächst ersichtlich, dass der S₁-Zustand von Phenanthren (**11**) sowie der ³MLCT-Zustand von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) zu wohl exergonischen Elektronentransfers auf das aromatische Nitril **122** befähigt sind (Einträge 1 und 3). Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 erörtert, gilt dies nicht für den T₁-Zustand des aromatischen KWS **11** (Eintrag 2). Reduktives Quenchen durch Laudanosin (**191**) ist für den Übergangsmetallkomplex **3** kaum vorstellbar (Eintrag 6), aber eine realistische Option für Phenanthren (**11**, Eintrag 4). Erneut muss der SET aus dem S₁-Zustand erfolgen (Einträge 4 und 5). Erwartungsgemäß ist auch ein direkter PET zwischen 4-CP (**122**) und (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) thermodynamisch günstig (Einträge 7 und 8). Es ist dabei zu beachten, dass in Tabelle 4.12 lediglich die Anregung des Nitrils **122** angenommen wird. Wie vorausgehend erläutert, ist auch die elektronische Anregung von (\pm)-**191** denkbar. Auf Grund nicht auffindbarer Werte für dessen S₁- bzw. T₁-Energie können für das oxidative Quenchen des Naturstoffes (\pm)-**191** durch 4-CP (**122**) jedoch keine Aussagen bezüglich der thermodynamischen Machbarkeit getroffen werden.

Auf das oxidative Quenchen des Katalysators folgt dessen Regeneration im Zuge der Oxidation des Tetrahydroisochinolins (\pm)-**191**. Unter Verwendung von Phenanthren (**11**) ist dieser SET exergonisch (Eintrag 9), mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) hingegen schwach endergonisch (Eintrag 10).

Tabelle 4.12: Redoxpotentiale von Phenanthren (**11**), *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**), 4-CP (**122**) und (±)-Laudanosin ((±)-**191**) sowie freie Enthalpien relevanter SET-Schritte zwischen diesen Verbindungen.



Eintrag	Elektronendonor	Elektronenakzeptor	ΔG_{SET} (kcal mol ⁻¹)	Anmerkung
1	¹ [11]*	122	-9.5	
2	³ [11]*	122	+11.5	oxidatives Quenchen
3	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃]*	122	-1.6	
4	191	¹ [11]*	-5.5	
5	191	³ [11]*	+15.5	reduktives Quenchen
6	191	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃]*	+13.4	
7	191	¹ [122]*	-46.8	direkter PET
8	191	³ [122]*	-17.5	
9	191	11 ^{•+}	-14.1	SET nach ox. Quenchen
10	191	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	+2.8	
11	11 ^{•-}	122	-18.0	SET nach red. Quenchen
12	[<i>fac</i> -Ir ^{II} (ppy) ₃] ⁻	122	-12.2	
13	122 ^{•-}	191 ^{•+}	-58.8	
14	122 ^{•-}	11 ^{•+}	-72.9	
15	122 ^{•-}	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	-56.0	BET
16	11 ^{•-}	191 ^{•+}	-76.8	

Alle Redoxpotentiale sind gegen die SCE angegeben und wurden, sofern nicht anders kenntlich gemacht, in Acetonitril bestimmt.^[52, 87, 89, 159a, 159c, 206] Redoxpotentiale angeregter Spezies wurden ausgehend von den aufgeführten Potentialen des jeweiligen Grundzustandes und der Energie des betreffenden angeregten Zustandes gemäß Gleichungen 1.4 und 1.5 berechnet.^[7a, 24-25, 86, 88] Die freien Enthalpien wurden gemäß Gleichungen 1.1–1.3 angenähert ($F = 23.061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).^[7b] ^aIn DMF.

Es ist jedoch zu beachten, dass die in Tabelle 4.12 gegebenen Enthalpien nur Richtwerte darstellen, da ihre Berechnung sowie die dafür verwendeten Redoxpotentiale Näherungen bzw. Messfehlern unterliegen.^[7b, 24-25] Ferner hat sich in der Praxis wiederholt bestätigt, dass auch solch schwach endergonische SET-Schritte durchaus ablaufen und direkt an der Produktbildung beteiligt sein können.^[207] Dies ist hier sicherlich der Fall, denn die Iridium-katalysierte C–C- σ -Bindungsmetathese liefert unbestritten das gewünschte Produkt **121i** (siehe Eintrag 1 in Tabelle

4.11) und verläuft mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit über einen oxidativ gequenchten Katalysezyklus (vgl. Einträge 3 und 6 in Tabelle 4.12). Alle einem hypothetischen reduktivem Quenching-Vorgang nachfolgenden SET-Schritte wären exergonisch (Einträge 11 und 12).

Die thermodynamische Machbarkeit ist jedoch nicht allein ausschlaggebend für die Effizienz eines Elektronentransfers. Lumineszenzquenching-Studien stellen daher wichtige Bestandteile mechanistischer Diskussionen von Photoredoxreaktionen dar.^[7a] Sie ermöglichen es, einen oxidativ oder reduktiv gequenchten Katalysezyklus zu untermauern oder auszuschließen. In dem Zeitraum, in dem das hier beschriebene Projekt bearbeitet wurde (bis April 2017), stand dem Arbeitskreis Opatz kein eigenes Fluoreszenzspektrometer zur Verfügung. In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um [REDACTED] (JGU Mainz) konnten dennoch Fluoreszenzquenching-Studien mit Phenanthren (**11**) als Katalysator durchgeführt werden. Dies ist besonders relevant, da mit dem aromatischen KWS **11** im Gegensatz zu dem Übergangsmetallkomplex **3** beide möglichen Quenching-Vorgänge thermodynamisch günstig sind (Einträge 1–6 in Tabelle 4.12). Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte das oxidative Quenchen von Phenanthren (**11**) durch 4-CP (**122**) experimentell bestätigt werden. Es handelt sich um einen effizienten Vorgang. Der zugehörige Stern-Volmer-Plot ist in Abbildung 4.2 gezeigt.

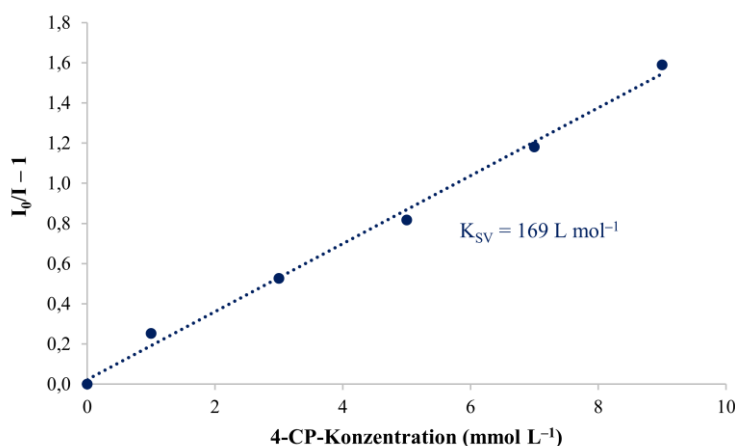


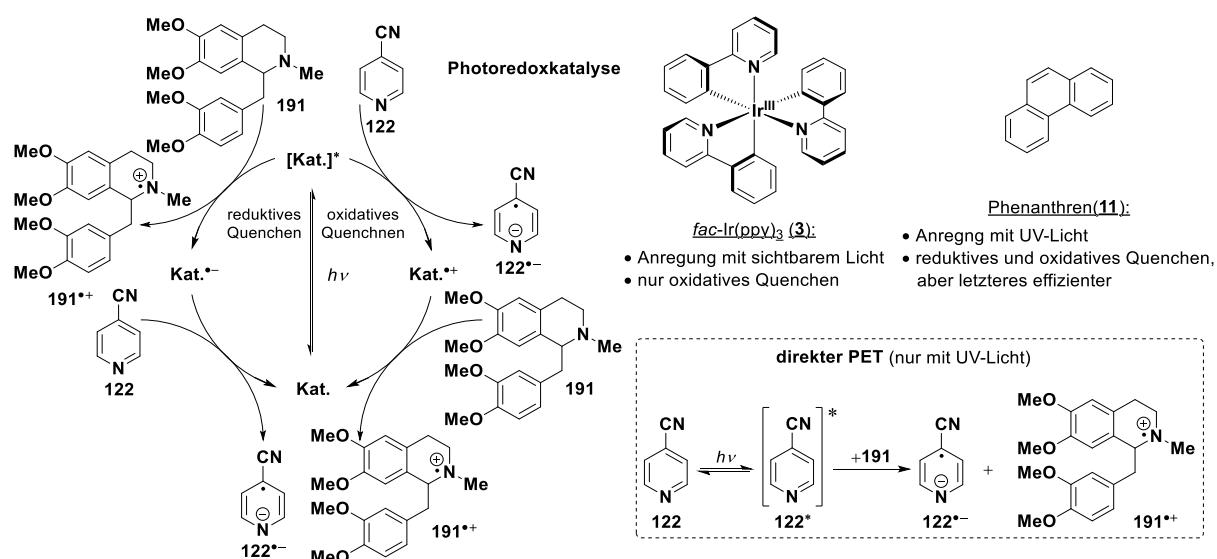
Abbildung 4.2: Stern-Volmer-Plot für das Löschen der Fluoreszenz von Phenanthren (**11**, $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) durch 4-Cyanopyridin (4-CP, **122**) in entgastem Acetonitril. Anregungswellenlänge: 345 nm, Emissionswellenlänge: 365 nm, K_{SV} = Stern-Volmer-Konstante.

Die Stern-Volmer-Konstante beträgt 169 L mol^{-1} , woraus sich unter Berücksichtigung der S_1 -Lebensdauer von Phenanthren (**11**, ca. 60 ns in entgastem Acetonitril bei Raumtemperatur)^[79] die bimolekulare Quenching-Konstante $k_q \approx 2.82 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ abschätzen lässt.^[208] Unter Verwendung von (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) als Quencher wurden wiederholt willkürlich schwankende Fluoreszenzintensitäten gemessen, sodass kein belastbarer Stern-Volmer-Plot darstellbar war. Dies ist wahrscheinlich auf die sich sehr schnell an die Einelektronenoxidation von (\pm)-**191** anschließende C–C-Bindungsspaltung und die damit einhergehende Freisetzung

des Iminiumions **188** zurückzuführen (siehe Schema 4.1 D). Letzteres absorbiert Licht im relevanten Wellenlängenbereich.^[209] Es finden sich in der Literatur jedoch Studien zur Löschung der Phenanthren (**11**)-Fluoreszenz durch *p*-DCB (**12**) sowie Triethylamin in einer entgasten 4:1-Mischung aus Acetonitril und Methanol.^[79] Als bimolekulare Quenching-Konstanten wurden $k_q \approx 1.5 \times 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für *p*-DCB (**12**, Reduktionspotential: -1.61 V , Acetonitril, SCE)^[155] und $k_q \approx 7 \times 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für Triethylamin (Oxidationspotential: $+0.83 \text{ V}$, Acetonitril, SCE)^[120] bestimmt.^[79]

Die Lumineszenz von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) wurde in entgastem DMA zwar durch *p*-DCB (**12**), nicht jedoch durch *N*-Phenylpyrrolidin gelöscht.^[205a]

Die obenstehend geschilderten Befunde bezüglich der photoinduzierten Generierung der Radikationen **122^{•-}** und **191^{•+}** sind in Schema 4.2 zusammengestellt.



Schema 4.2: Mechanismen der photoinduzierten Generierung der Radikationen **122^{•-}** sowie **191^{•+}** unter Verwendung von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, Anregung durch sichtbares Licht) oder Phenanthren (**11**, Anregung durch UV-Licht) als Katalysatoren. Alle Prozesse führen letztlich zu denselben Radikationen.

Die *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-katalysierte Generierung der Radikationen **122^{•-}** sowie **191^{•+}** unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht erfolgt ausschließlich über einen oxidativ gequenchten Katalysezyklus mit initialer Reduktion des aromatischen Nitrils **122**. Mit Phenanthren (**11**) als PK greifen unter Bestrahlung mit UV-Licht verschiedene Mechanismen ineinander. Von größter Relevanz für die Produktbildung sind der direkte PET zwischen dem aromatischen Nitril **122** und dem Tetrahydroisochinolin **191** sowie ein oxidativ gequenchter Katalysezyklus des aromatischen KWS **11**. Ein reaktiv gequenchter Zyklus ist ebenfalls vorstellbar, sollte aber gegenüber den eben geschilderten Prozessen kaum ins Gewicht fallen.

Die Überlegungen bezüglich der Generierung der Radikationen abschließend stellt sich die Frage nach der Wirkungsweise der Katalysatoren. Die zentrale Funktion des

Übergangsmetallkomplexes **3** ist es, die Absorption sichtbaren Lichtes zu ermöglichen und daraufhin die erforderlichen SET-Schritte zu bewerkstelligen.^[7a] Es besteht unter diesen Umständen keine Konkurrenz zu der direkten PET-Reaktion.

Die Phenanthren (**11**)-katalysierte Reaktion muss hingegen erneut differenzierter betrachtet werden. Es stellt sich die Frage, weshalb die Anwesenheit des aromatischen KWS **11** die Produktbildung begünstigt, obgleich eine direkte, nicht katalysierte PET-Reaktion ebenfalls zielführend ist (Einträge 1 und 3 in Tabelle 4.10). Es wurde bereits erläutert, dass die Verstärkung des positiven Einflusses von **11** unter Ausschluss von UV-B-Strahlung nahelegt, dass der aromatische KWS tatsächlich als PK auftritt (Einträge 4 und 5 in Tabelle 4.10). Die anzunehmende Wirkungsweise von Phenanthren (**11**) in diesem Sinne wurde bereits in den Abschnitten 1.3.2 sowie 3.2.2 erörtert und soll daher an dieser Stelle nur kurz aufgegriffen werden. Drei Gründe sind wohl anzuführen, weshalb es günstig sein kann, wenn der aromatische KWS **11** den direkten PET unterbricht.

In Abschnitt 1.2.1 wurde bereits erläutert, dass der Elektronenrücktransfer (BET) die wesentliche Ursache für die meist geringe Effizienz von PET-Reaktionen ist.^[12] Gerade für Kombinationen aus aromatischen KWS als Elektronendonoren und aromatischen Nitrilen als Elektronenakzeptoren legen experimentelle Befunde nahe, dass der Elektronenrücktransfer in der Marcus-inversen Region lokalisiert ist, also mit zunehmender Triebkraft an Effizienz verliert (siehe auch Abschnitt 1.2.2).^[33] Das Radikalkation von Phenanthren (**11**^{•+}, Oxidationspotential von **11**: +1.50 V, Acetonitril, SCE)^[87] ist ein deutlich stärkeres Oxidationsmittel als das Radikalkation **191**^{•+} von Laudanosin (Oxidationspotential von **191**: +0.89 V, Acetonitril, SCE).^[159c, 206] Folglich ist die freie Enthalpie des BET zwischen dem Phenanthren-Radikalkation (**11**^{•+}) und dem Radikalanion **122**^{•-} von beispielsweise 4-CP betragsgrößer als die freie Enthalpie des BET zwischen **122**^{•-} und dem Amin-Radikalkation **191**^{•+} (Einträge 13 und 14 in Tabelle 4.12). Gleiches gilt für den BET nach einem potentiell denkbaren aber wohl weniger relevanten (siehe oben) reduktivem Quenchen des KWS **11** (Einträge 13 und 16 in Tabelle 4.12). Des Weiteren könnte die vergleichsweise lange Lebenszeit des S₁-Zustandes von **11** (ca. 60 ns, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur)^[79] den bimolekularen Elektronentransfer begünstigen. Die S₁-Lebensdauer der meisten organischen Verbindungen liegt im Bereich von nur 2–20 ns.^[7b] Für 4-CP (**122**) ist diesbezüglich nach bestem Wissen kein Wert literaturbekannt. Auf den wie obenstehend begünstigten Quenching-Vorgang folgt entweder die durch das Phenanthren-Radikalkation (**11**^{•+}) vermittelte, exergonische Oxidation von Laudanosin (**191**, Eintrag 9 in Tabelle 4.12) oder die ebenfalls exergonische Reduktion von 4-CP (**122**) durch das Phenanthren-Radikalanion (**11**^{•-}, Eintrag 11 in Tabelle 4.12). Beide Vorgänge profitieren von den verlängerten Lebenszeiten der Radikationen gegenüber den potentiell beteiligten S₁-Zuständen (siehe oben).^[12b] Die

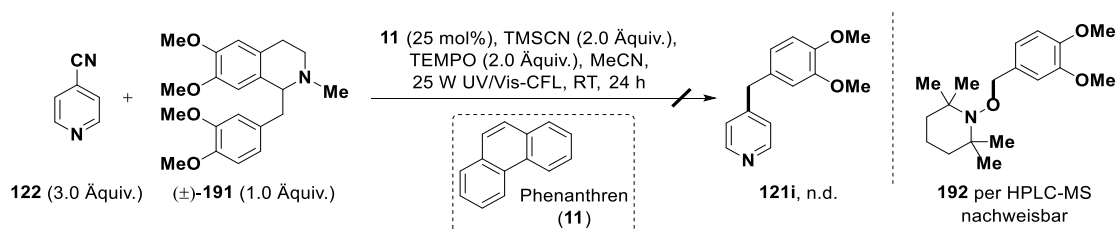
charakteristische Absorption durch PET mit Tetranitromethan generierter $11^{\bullet+}$ -Ionen wurde beispielsweise bei Raumtemperatur in entgastem Acetonitril für etwa 35 μs detektiert.^[165]

Die bisher genannten Argumente sprechen zunächst lediglich für eine Erhöhung der Quantenausbeute durch Phenanthren (**11**), also für eine Verkürzung der erforderlichen Belichtungszeit. Auch bei vollem Umsatz liefert die katalysierte Reaktion jedoch eine höhere Ausbeute an den beiden Produkten **121i** und (\pm)-**190** als der direkte PET (Einträge 1 und 3 in Tabelle 4.10). Dieser Befund wurde bereits zuvor in Zusammenhang mit Phenanthren (**11**)-katalysierten PET-Reaktionen berichtet und ist wohl auf das verstärkte Auftreten von Nebenreaktionen in Abwesenheit des Katalysators zurückzuführen.^[141d] Nebenreaktionen der hier beschriebenen *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile wurden in Abschnitt 3.2.3 diskutiert und umfassen beispielsweise die reduktive Decyanierung.^[167]

Formaler Austausch der Substituenten zwischen den Radikationen

An die photochemische Generierung der Radikationen, welche vorausgehend diskutiert wurde, schließt sich der formale Austausch des Benzylrestes des Tetrahydroisochinolins gegen die Nitrilgruppe an. Dieser verläuft offensichtlich über die sequentielle Spaltung und Knüpfung je zweier C–C- σ -Bindungen. Letzteres wurde bereits in Schema 4.1 D dargestellt und in Abschnitt 4.1 beschrieben.

Elektrochemische Untersuchungen belegen, dass die initiale Oxidation von Laudanosin (**191**) am Stickstoffatom und nicht an den oxygenierten aromatischen Ringen stattfindet.^[210] Auf Grund der Mesomeriestabilisierung der resultierenden benzylichen Radikale ist die Spaltung der C¹–(CH₂)-Bindung offenbar gegenüber der üblichen C¹–H-Bindungsaktivierung begünstigt (siehe Schema 4.1 C und D).^[22] Der postulierte radikalische Mechanismus konnte experimentell durch Abfangen der intermediären benzylichen Radikale mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) nachgewiesen werden (Schema 4.3).



Schema 4.3: Inhibierung der optimierten C–C-Bindungsmetathese (allgemeine Vorschrift D, Abschnitt 10.3.2) durch TEMPO. n.d. = nicht detektiert.

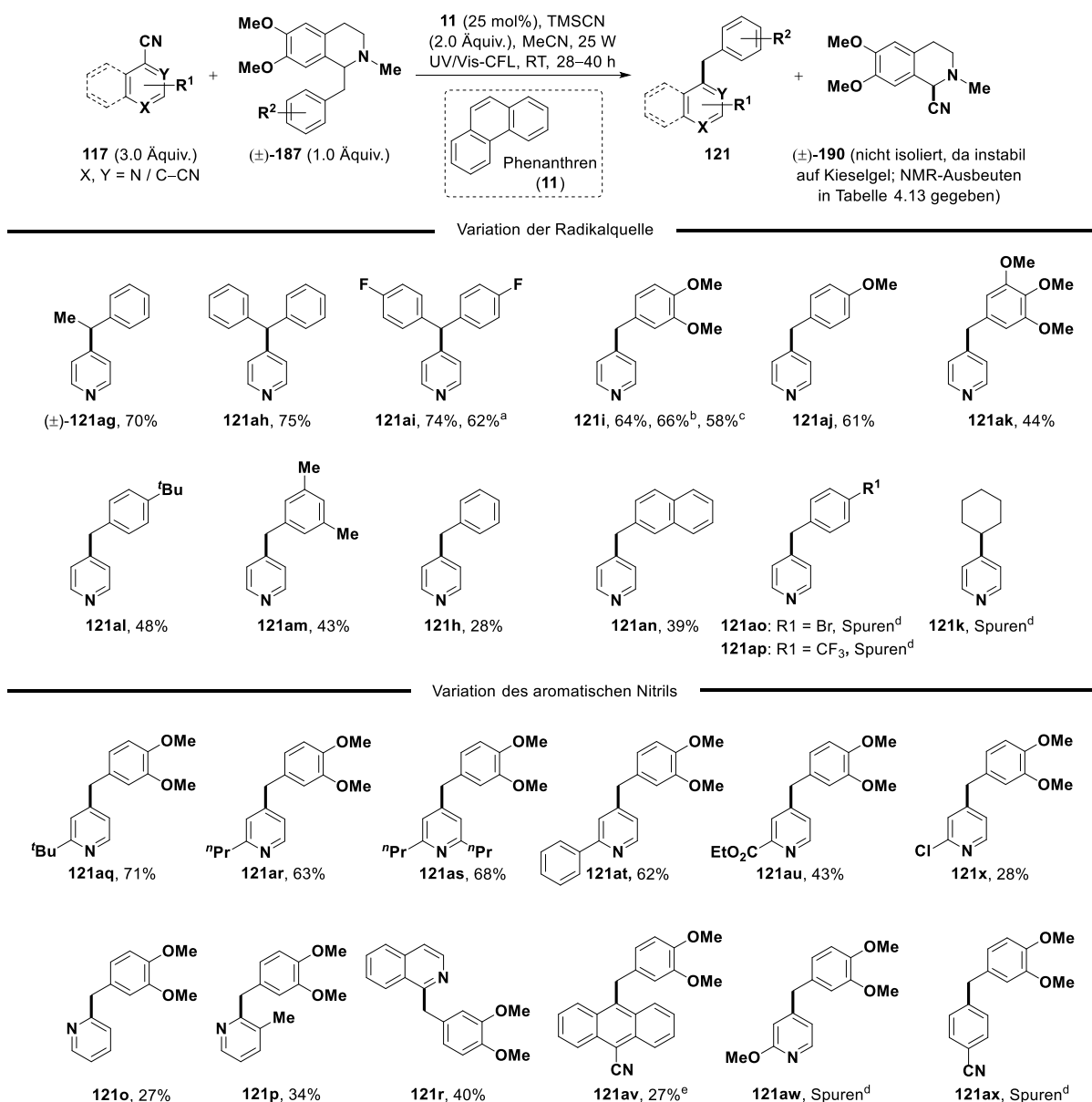
Der in Schema 4.1 D für die *ipso*-Substitution des aromatischen Nitrils durch die benzylichen Radikale postulierte Mechanismus ist allgemein akzeptiert und wurde bereits in den Abschnitten 1.4.1 sowie 3.2.2 thematisiert.^[117a] In diesem Zusammenhang ist allerdings der positive Einfluss von TMSCN auf die Produktbildung zu berücksichtigen (Einträge 1 und 6 in

Tabelle 4.10 sowie Einträge 1 und 4 in Tabelle 4.11). Dieser könnte auf eine Lewis-Säure/Base-Interaktion mit dem pyridinischen Stickstoffatom zurückzuführen sein. Eine solche Wechselwirkung würde die Reduktion des Nitrils **117** erleichtern (siehe Schema 4.1 D). Zudem könnten die resultierenden Radikalanionen stabilisiert werden. Beides ist allerdings nicht anzunehmen, da die Zugabe von TMSCl einen sogar negativen Einfluss auf die Produktbildung hatte (Einträge 1–3 in Tabelle 4.3). Der förderliche Effekt von TMSCN scheint tatsächlich ausschließlich auf die Funktion als externe Cyanidquelle zurückzuführen sein. Die zusätzlichen Cyanidionen helfen dabei, die Iminiumionen **188** abzufangen. Dies ist vorteilhaft, da Iminiumionen gute Radikalakzeptoren sind und die C–C-Bindungsspaltung, aus der sie hervorgehen, sicherlich reversibel verläuft.^[133b, 198, 200] Wenn die benzyllischen Radikale nicht mit den Radikalanionen **117**^{•–} des Nitrils kombinieren, gehen letztere wohl vermehrt Nebenreaktionen wie die reduktive Decyanierung ein.^[167]

4.4 Untersuchung des Substratspektrums

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Eintrag 1 in Tabelle 4.10) und unter Verwendung von Phenanthren (**11**) als PK wurde das Substratspektrum der in diesem Kapitel thematisierten, formalen C–C- σ -Bindungsmetathese untersucht. Die Ergebnisse sind in Schema 4.4 zusammengefasst. Auf Grund seiner geringen Stabilität auf Kieselgel konnte α -Aminonitril (\pm)-**190** nicht in Reinform aus den Reaktionsmischungen isoliert werden. Die nachfolgende Ergebnisdiskussion beschränkt sich daher zunächst auf die Ausbeuten der alkylierten Aromaten **121**. Zur besseren Vergleichbarkeit der bisher beschriebenen Methoden zur *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile wird dabei die Produktnummerierung aus den Schemata 3.4–3.11 übernommen bzw. fortgeführt. NMR-Ausbeuten des α -Aminonitrils (\pm)-**190** sind in Tabelle 4.13 gegeben und werden später diskutiert.

Variationsmöglichkeiten bezüglich der Radikalquelle wurden mit Ausnahme von Verbindung **121i** von XXXXXXXXXX überprüft. Aufbauend auf den Befunden aus Kapitel 3 konnte die Stabilität der intermediären Alkylradikale als wesentlich für das Gelingen der *ipso*-Substitution aromatischer Nitrile identifiziert werden (siehe Abschnitt 3.2.3). Je länger die Lebenszeit dieser Alkylradikale ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass sie mit den ebenfalls nur als radikalische Intermediate auftretenden Akzeptoren **117**^{•–} kombinieren. Bei der hier thematisierten Reaktion konkurriert die zur Freisetzung der Alkylradikale erforderliche C¹–(CH₂)-Bindungsspaltung in den Radikalkationen **187**^{•+} mit der üblichen C¹–H-Aktivierung (siehe Schema 4.1 C und D). Auch deshalb ist die Stabilität der potentiell generierten Radikale von großer Bedeutung. Sie verleiht der beabsichtigten C–C-Spaltung einen kompetitiven Vorteil.



Schema 4.4: Substratspektrum der Phenanthren (**11**)-katalysierten, formalen C–C- σ -Bindungs-metathese. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) durchgeführt. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, beziehen sich alle Ausbeuten auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^aReinigung mittels präp. HPLC; ^bDiskontinuierliche Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht; ^cAusgehend von 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin; ^dNicht isoliert; ^e0.80 mmol-Ansatz, Bestrahlung mit zwei 25 W UV/Vis-CFL. Die Variationsmöglichkeiten bezüglich der Radikalquelle wurde mit Ausnahme von Verbindung **121i** von [REDACTED] untersucht. Die übrigen Reaktionen wurden im Rahmen der hier beschriebenen Promotion durchgeführt. NMR-Ausbeuten für α -Aminonitril (\pm)-**190** folgen in Tabelle 4.13.

Erwartungsgemäß wurden daher die Alkylierungsprodukte **121ag–ai** mit Quellen gut stabilisierter, sekundärer benzyli-scher Radikale in hohen Ausbeuten von 70–75% erhalten. Auch die Freisetzung und Kupplung Alkyl- und Alkoxy-substituierter, primärer benzyli-scher Radikale war erfolgreich (Produkte **121i, aj–am**, 43–66% Ausbeute). Die Synthese von **121i** gelang unter Verwendung von natürlichem Sonnenlicht als Energiequelle (66% Ausbeute). Ferner stellten sich die beiden Methoxygruppen in 6- und 7-Position des Tetrahydroisochinolins

187 als nicht für das Gelingen der formalen C–C-Bindungsmetathese entscheidend heraus. So wurde Produkt **121i** beispielsweise auch ausgehend von 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin erhalten (58% Ausbeute).

Die Freisetzung und Kupplung unsubstituierter, primärer benzylicher Radikale gelang weniger gut (Produkte **121h** und **an**, 28% bzw. 39% Ausbeute). Elektronenarme, primäre benzyliche sowie aliphatische Substituenten in C¹-Position des Tetrahydroisochinolins (\pm)-**187** erwiesen sich als gänzlich ungeeignet. Die entsprechenden Produkte **121ao**, **ap** sowie **k** wurden jeweils nur in Spuren gebildet und in diesen Fällen konnten die aus C¹–H-Aktivierung hervorgehende Iminiumionen mittels HPLC-MS nachgewiesen werden.

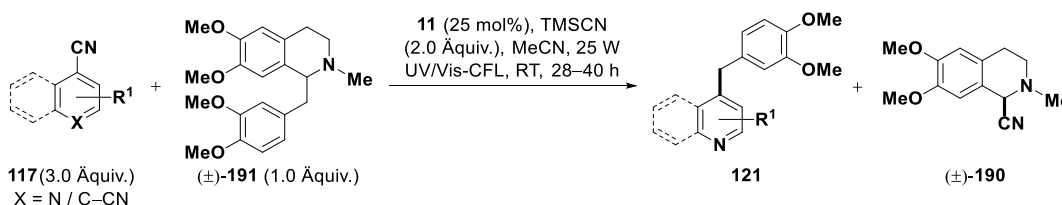
Die Überprüfung der Variationsmöglichkeiten bezüglich des Nitrils **117** erfolgte im Rahmen dieser Promotion. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 erläutert, wird die Eignung aromatischer Nitrile **117** für *ipso*-Substitutionen, wie der in diesem Kapitel thematisierten, wesentlich von der Spindichte in den Radikalanionen **117**^{•-} bestimmt (siehe auch Schema 4.1 D).^[122] Die Reaktion gelingt umso besser, je größer diese am Nitril-substituierten Kohlenstoffatom ist (siehe Abschnitt 3.2.3), da nur die Radikalkombination in dieser Position von der Rearomatisierung durch Eliminierung einer anionischen Abgangsgruppe gefolgt werden kann. Ein radikalischer Angriff an einem anderen Kohlenstoffatom führt vermutlich nach Protonierung zu Dihydropyridinen, welche vermutlich oligo- bzw. polymerisieren oder bis zu undefinierbaren Verbindungen zersetzt werden. *Ips*o-Substitutionen wie die hier beschriebene C–C- σ -Bindungsmetathese ergeben daher auch bei moderaten Ausbeuten in der Regel nur ein einziges Alkylierungsprodukt in nennenswerten Mengen. Wie in Abschnitt 3.2.3 anhand von Abbildung 3.2 erörtert, weisen das Radikalanion von 4-CP (**122**) und seine protonierte Form am *ipso*-Kohlenstoff eine weitaus größere Spindichte auf als an allen anderen Kohlenstoffatomen. 4-Cyanopyridine sind daher besonders gut als Substrate geeignet. Im Radikalanion von 2-CP (**128**) und seiner protonierten Form finden sich nicht nur am *ipso*-Kohlenstoff, sondern auch an C-5 bzw. C-4 große Spindichten (siehe Abbildung 3.2). 2-Cyanopyridine liefern daher die Alkylierungsprodukte **121** üblicherweise in deutlich geringeren Ausbeuten (siehe Abschnitt 3.2.3). Eine allgemeine Nebenreaktion der aromatischen Nitrile ist die reduktive Decyanierung.^[167]

Im Einklang mit diesem Befund lieferten alkylierte sowie arylierte 4-Cyanopyridine die entsprechenden Kupplungsprodukte **121aq–at** in hohen Ausbeuten (62–71%). Ein Carboxyethyl- sowie Chlorsubstituent wurden dabei toleriert (Produkte **121au** und **x**). Erwartungsgemäß waren 2-Cyanopyridine zwar prinzipiell als Substrate geeignet, ergaben jedoch aus dem obenstehend erwähnten Grund die Alkylierungsprodukte **121o** und **p** in geringeren Ausbeuten von 27% bzw. 34%. 1-Cyanoisochinolin sowie 9,10-DCA (**10**) waren ebenfalls als Substrate geeignet (Produkte **121r** und **121av**). In keinem Fall konnte ein weiteres Alkylierungsprodukt isoliert werden.

Elektronenschiebende Substituenten in den aromatischen Nitrilen **117** resultieren in deren erschwerter Reduktion und einer verringerten Stabilität der potentiell generierten Radikalanionen. Beides steht einer effizienten *ipso*-Substitution im Wege. 4-Cyano-2-methoxypyridin war daher als Substrat ungeeignet (Produkt **121aw**). Überraschenderweise lieferte auch *p*-DCB (**12**) wiederholt nur Spuren des Alkylierungsproduktes **121aw**. Das Radikalanion dieses Nitrils weist die mit Abstand größte Spindichte an den *ipso*-Kohlenstoffen auf und ist daher prinzipiell ein gutes Substrat für Alkylierungen in diesen Positionen.^[122] Unter Verwendung von Boc-L-Valin (**115**) als Radikalquelle gelang die *ipso*-Substitution und liefert das Alkylierungsprodukt **121m** in einer Ausbeute von 79% (siehe Schema 3.4). Tatsächlich wurde *p*-DCB (**12**) auch mehrfach erfolgreich in vergleichbaren Umsetzungen mit anderen Radikalquellen eingesetzt.^[105b, 155, 205] Offenbar ist das Radikalanion von *p*-DCB (**12**) in der hier beschriebenen Reaktion nur unzureichend zur Kupplung mit den benzylicischen Radikalen befähigt. Diese Überlegung wird in Kapitel 5 erneut aufgegriffen.

Obleich es auf Grund seiner Instabilität nicht aus der Produktmischung isoliert werden konnte, wurde die Ausbeute an α -Aminonitril (\pm)-**190** in exemplarischen Umsetzungen aus Schema 4.4 nach extraktiver Aufarbeitung NMR-spektroskopisch mit Hilfe eines internen Standards bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.13 zusammengestellt.

Tabelle 4.13: Ausbeuten des α -Aminonitrils (\pm)-**190** in exemplarischen Umsetzungen aus Schema 4.4.

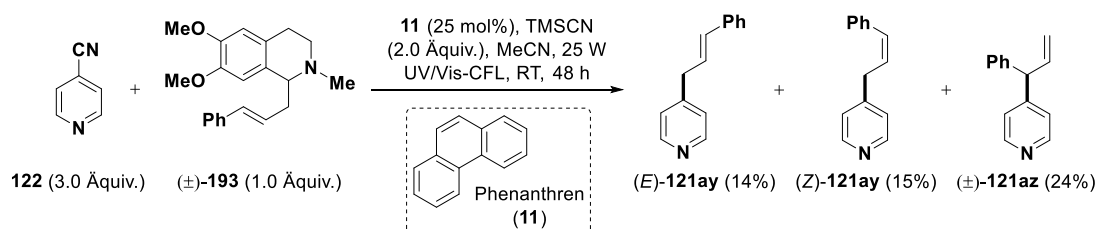


Eintrag	Produkt 121 (Ausbeute, %)	Ausbeute an 190 (%)
1	121aq (71)	54
2	121ar (63)	72
3	121at (62)	57
4	121au (43)	63
5	121x (28)	68
6	121o (27)	59
7	121p (34)	48
8	121r (40)	39

Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift D (Abschnitt 10.3.2) durchgeführt. Die Ausbeuten an den Alkylierungsprodukten **121** beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen und sind Schema 4.4 entnommen. Die Ausbeuten an α -Aminonitril (\pm)-**190** wurden nach extraktiver Aufarbeitung über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Es wird ersichtlich, dass die nachweisbare Ausbeute an dem α -Aminonitril (\pm)-**190** in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der isolierten Menge des jeweiligen Alkylierungsproduktes **121** steht. Dies ist wohl auf die Zugabe an TMSCN zurückzuführen. Es steht immerzu eine Grundmenge an Cyanid bereit, um die intermediären Iminiumionen **188** abzufangen. Die schwankenden Ausbeuten an Aminonitril (\pm)-**190** sind wahrscheinlich auf dessen Instabilität zurückzuführen.

Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, gelingt die teils zum Vorbild genommene Knabe-Umlagerung auch mit Allyl- sowie Cinnamylsubstituenten in 1-Position des Dihydroisochinolins **178** (siehe Schema 4.1 A).^[199] führte daher im Rahmen des hier beschriebenen Projektes auch einen Versuch zur Verwendung des Tetrahydroisochinolins (\pm)-**193** in der entwickelten, formalen C–C- σ -Bindungsmetathese durch (Schema 4.5).



Schema 4.5: Bei Umsetzung des Cinnamyl-substituierten *N*-Methyltetrahydroisochinolins (\pm)-**193** mit 4-CP (**122**) wurden die drei isomeren Alkylierungsprodukte (*E*)-**121ay**, (*Z*)-**121ay** sowie (\pm)-**121az** in einer Gesamtausbeute von 53% erhalten.

Es wurden die bei Verlauf über ein allylisches Radikal erwartbaren isomeren Produkte (*E*)-**121ay**, (*Z*)-**121ay** sowie (\pm)-**121az** in einer Gesamtausbeute von 53% erhalten. Dies ist ein weiterer Beleg für die postulierte C¹–(CH₂)-Bindungsspaltung.

4.5 Fazit und Beurteilung des Projekts

Im Rahmen des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes sollte, aufbauend auf der Knabe-Umlagerung und einer 1,3-Benzylverschiebung nach Opatz, ein alternativer Reaktionsweg *N*-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolone in photoredoxkatalysierten Umsetzungen entwickelt werden (siehe Schema 4.1).^[197a, 200] Dies ist gelungen. Durch Einbringen eines benzylichen oder allylichen Substituenten in 1-Position konnte die homolytische C¹–(CH₂)-Bindungsspaltung gegenüber der gängigen C¹–H-Aktivierung begünstigt werden. Die hier berichtete Arbeit (Veröffentlichung im April 2017)^[95] stellt nach bestem Wissen die erste Anwendung von Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden wie Laudanosin (**191**) als Radikalquellen in photoredoxkatalysierten Reaktionen dar. Die freigesetzten Alkyldradikale wurden exemplarisch in der aus Kapitel 3 dieser Promotionsarbeit hervorgegangenen *ipso*-Substitution heteroaromatischer Nitrile eingesetzt, wofür eine ausführliche Reoptimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich war (siehe Abschnitt 4.2). Die dabei freiwerdenden

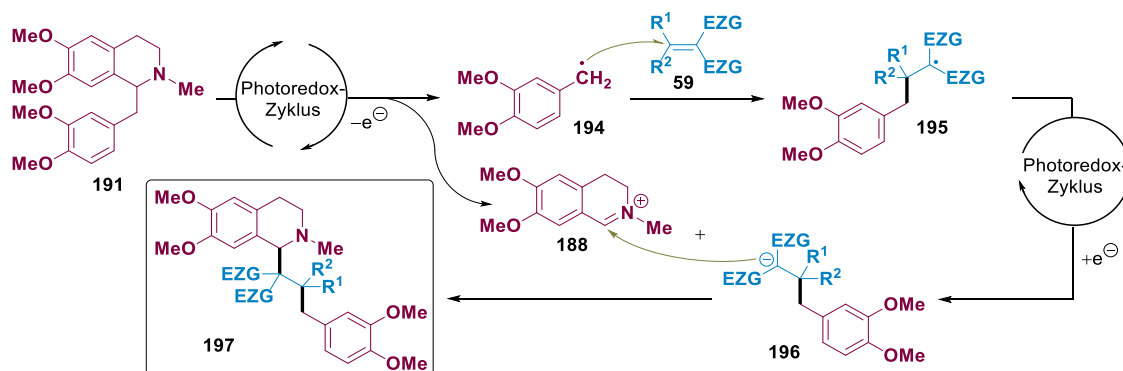
Cyanidionen fangen die aus den Laudanosin-Derivaten **187** resultierenden Iminomionen **188** nukleophil ab, sodass neben den alkylierten Aromaten **121** auch das α -Aminonitril **190** entsteht (siehe Schema 4.1 D). Bei der entwickelten Reaktion handelt es sich daher nach bestem Wissen um die erste, lichtinduzierte, formale C–C- σ -Bindungsmetathese. Diese ist präparativ etwas weniger nützlich und weniger breit anwendbar als die zuvor entwickelten *ipso*-Substitutionen mit Carbonsäuren und aktivierten Alkoholen als Radikalquellen (siehe Abschnitt 4.4 und Kapitel 3). Auf Grund des Verlaufs über je zwei aufeinanderfolgende C–C- σ -Bindungsspaltungen sowie -knüpfungen ist die hier berichtete Reaktion jedoch mechanistisch sehr interessant. Der postulierte Mechanismus (siehe Schemata 4.1 D sowie 4.2) konnte in umfangreichen Untersuchungen untermauert werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Folgeprojekt: Insertion elektronenarmer Olefine in 1-Benzyltetrahydroisochinoline

Die in diesem Kapitel thematisierte, photoinduzierte C¹–(CH₂)-Bindungsspaltung in Benzyltetrahydroisochinolinalkaloiden wie Laudanosin (**191**) resultiert in einem radikalischen und einem ionischen Fragment (siehe Schema 4.1 D). Im Rahmen der vorausgehend beschriebenen formalen C–C- σ -Bindungsmetathese wurden diese beiden Fragmente mit einem Akzeptor, nämlich dem aromatischen Nitril, abgefangen. Letzteres eliminierte hierzu nach Radikalkombination Cyanid als Nukleophil. Auf diese Weise resultierten zwei Produkte, die jeweils Teile der Radikalquelle und des Radikalakzeptors beinhalteten.

Bei Verwendung eines Radikalakzeptors, welcher nach reduktiver Stabilisierung als Nukleophil wirkt, ohne dabei selbst zu fragmentieren, wäre ein einzelnes Produkt zugänglich, das alle Atome beider Substrate beinhaltet. Auf diese Weise könnte ein geeigneter Radikalakzeptor mit vollständiger Atomökonomie in Naturstoffe wie Laudanosin (**191**) eingefügt werden. Aufbauend auf den Informationen aus Abschnitt 1.4.2 und insbesondere Schema 1.11 C erschienen zweifach elektronenziehend substituierte Olefine in diesem Sinne brauchbar zu sein.^[113, 141b, 141m] Ziel des hier beschriebenen Folgeprojektes war daher die photoredoxkatalysierte Insertion von Alkylidenmalononitrilen oder -malonsäurediestern **59** in *N*-substituierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline. Die entworfene Reaktion ist in Schema 4.6 gezeigt.

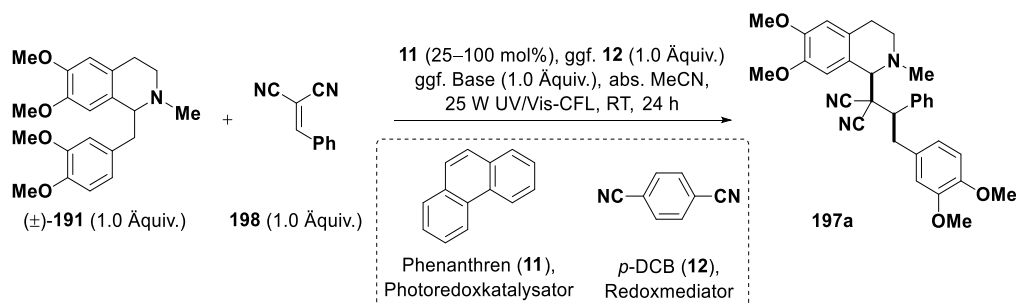
Wie ebenfalls bereits in Abschnitt 1.4.2 erörtert, aber aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht in Schema 4.6 aufgenommen, ist auch die initiale Reduktion des Michael Akzeptors **59** und anschließende Kombination seines Radikalanions mit dem benzyllischen Radikal **194** denkbar.^[113, 141b]



Schema 4.6: Konzipierte, photoredoxkatalysierte Insertion zweifach elektronenziehend substituierter Olefine **59** in die C¹–(CH₂)–Bindung *N*-substituierter 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline wie Laudanosin (**191**). EZG = elektronenziehende Gruppe.

Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Ravelli legen nahe, dass Benzylidenmalononitril (**198**) besonders gut zum Abfangen benzylicher Radikale geeignet ist.^[113] Die Umsetzung desselben mit (±)-Laudanosin ((±)-**191**) in Gegenwart von Phenanthren (**11**) in absolutem Acetonitril ergab jedoch auch nach eintägiger Belichtung nicht einmal Spuren des gewünschten Produktes **197a** (Eintrag 1 in Tabelle 4.14). Es war kein sinnvolles Nebenprodukt identifizierbar.

Tabelle 4.14: Versuche zur Phenanthren (**11**)-katalysierten Insertion von Benzylidenmalononitril (**198**) in Laudanosin (**191**).



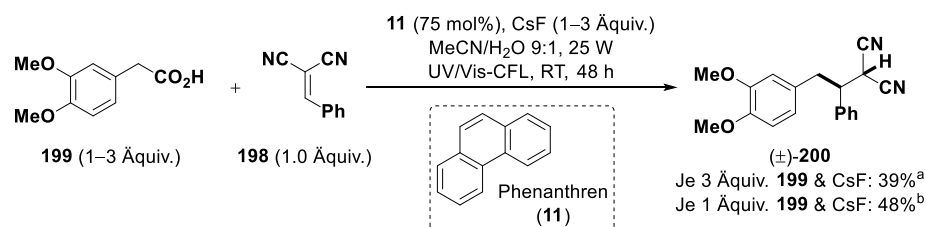
Eintrag	11, mol%	<i>p</i> -DCB (12)?	Base	197a detektierbar?
1	25	nein	keine	nein
2	100	nein	keine	nein
3	100	nein	CsF	nein
4	100	nein	Cs ₂ CO ₃	nein
5	100	ja	keine	nein
6	100	ja	CsF	nein
7	100	ja	Cs ₂ CO ₃	nein

Durchführung: Alle Reaktionskomponenten (Eintrag 1: 1.0 Äquiv. = 1.0 mmol, Einträge 2–7: 1.0 Äquiv. = 160 µmol) wurden unter Argonatmosphäre in gemäß Abschnitt 10.1 getrocknetem und entgastem Acetonitril ([**191**] = 20 mmol L⁻¹) gelöst. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in 100 mL Rundkolben aus Duran[®] (Eintrag 1) oder in Kulturröhrchen (16 × 100 mm) aus AR-Glas[®] (Einträge 2–7). Nach extraktiver Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung NMR-spektroskopisch und mittels HPLC-MS analysiert. Ansatz 1 wurde zudem flashchromatographisch gereinigt (siehe Text).

p-DCB (**12**) erwies sich im Rahmen der C–C- σ -Bindungsmetathese als nicht zur Kupplung mit den freigesetzten benzylichen Radikalen befähigt (siehe Abschnitt 4.4). Es sollte daher als Redoxmediator in der Lage sein, Phenanthren (**11**) oxidativ zu quenchen und das übernommene Elektron auf das radikalische Intermediat **195** zu übertragen (siehe Abschnitt 1.3.3).^[110c] Auch unter Verwendung von *p*-DCB (**12**) und in Gegenwart von Caesiumfluorid oder Caesiumcarbonat als Base konnte das Produkt **197a** jedoch nicht detektiert werden (HPLC-MS, NMR, Einträge 2–7 in Tabelle 4.14).^[110c]

Die ab hier beschriebenen Versuche zu diesem Teilprojekt wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt, welcher ein Forschungsmodul in der Arbeitsgruppe Opatz absolvierte.

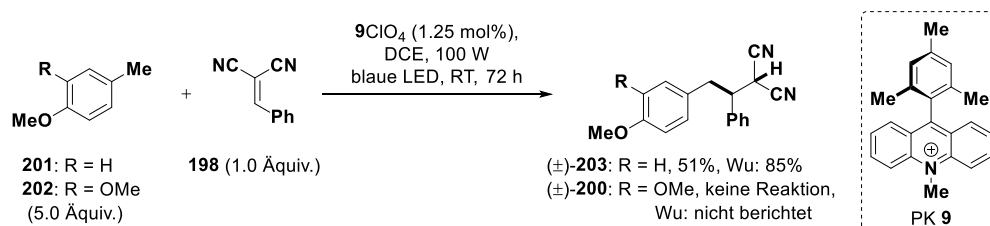
Um dem Scheitern aller in Tabelle 4.14 aufgeführter Reaktionen auf den Grund zu gehen, ist zunächst die Eignung von Benzylidenmalononitril (**198**) als Akzeptor der aus (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**) generierten benzylichen Radikale **194** zu überprüfen. Hierzu wurde das Alkaloid **191** gegen Homoveratrumsäure (**199**) als erprobte Radikalquelle ausgetauscht (siehe Abschnitt 3.2.3). Als Vorlage diente die ebenfalls im Rahmen dieser Promotion entwickelte und in Kapitel 3 thematisierte *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile mit Carbonsäuren als Radikalquelle (Allgemeine Vorschrift A, Abschnitt 10.3.1). Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Schema 4.7 zusammengefasst. Erfreulicherweise wurde Produkt (\pm)-**200** bereits unter nicht optimierten Bedingungen mit einer Ausbeute von 48% erhalten.



Schema 4.7: Versuche zur Phenanthren (**11**)-katalysierten Giese-Reaktion mit Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle und Benzylidenmalononitril (**198**). Alle Versuche wurden, unter Berücksichtigung der kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.2) durchgeführt. ^aNMR-Ausbeute; ^bIsolierte Ausbeute nach Reinigung.

Um Nebenreaktionen zu vermeiden, könnte es sinnvoll sein, die geplante Insertionsreaktion mit sichtbarem Licht durchzuführen. Als Vorlage hierfür eignet sich eine Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Wu aus dem Jahr 2017.^[141m] Darin wird unter anderem die Fukuzumi-Acridinium (**9**)-katalysierte Kupplung von Toluolderivaten mit Benzylidenmalononitril (**198**) unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht berichtet. Wie in Schema 4.8 dargestellt, konnte diese Reaktion unter Verwendung von 4-Methylanisol (**201**) als Radikalquelle bedingt reproduziert werden (51% Ausbeute an (\pm)-**203**, Lit.: 85%).^[141m] Mit 4-Methylveratrol (**202**) kam es hingegen auch nach 72-stündiger Belichtung zu keiner nennenswerten Umsetzung. Dies könnte auf die gute Stabilisierung der positiven Ladung im zweifach methoxylierten Aromaten nach

Einelektronenoxidation zurückzuführen sein, die der mechanistisch postulierten Deprotonierung des Radikalkations in benzyllischer Position entgegenwirkt.^[141m]



Schema 4.8: Versuche zur Fukuzumi-Acridium (**9**)-katalysierten Kupplung von 4-Methylanisol (**201**) sowie 4-Methylveratrol (**202**) mit Benzylidenmalononitril (**198**) nach Wu.^[141m]

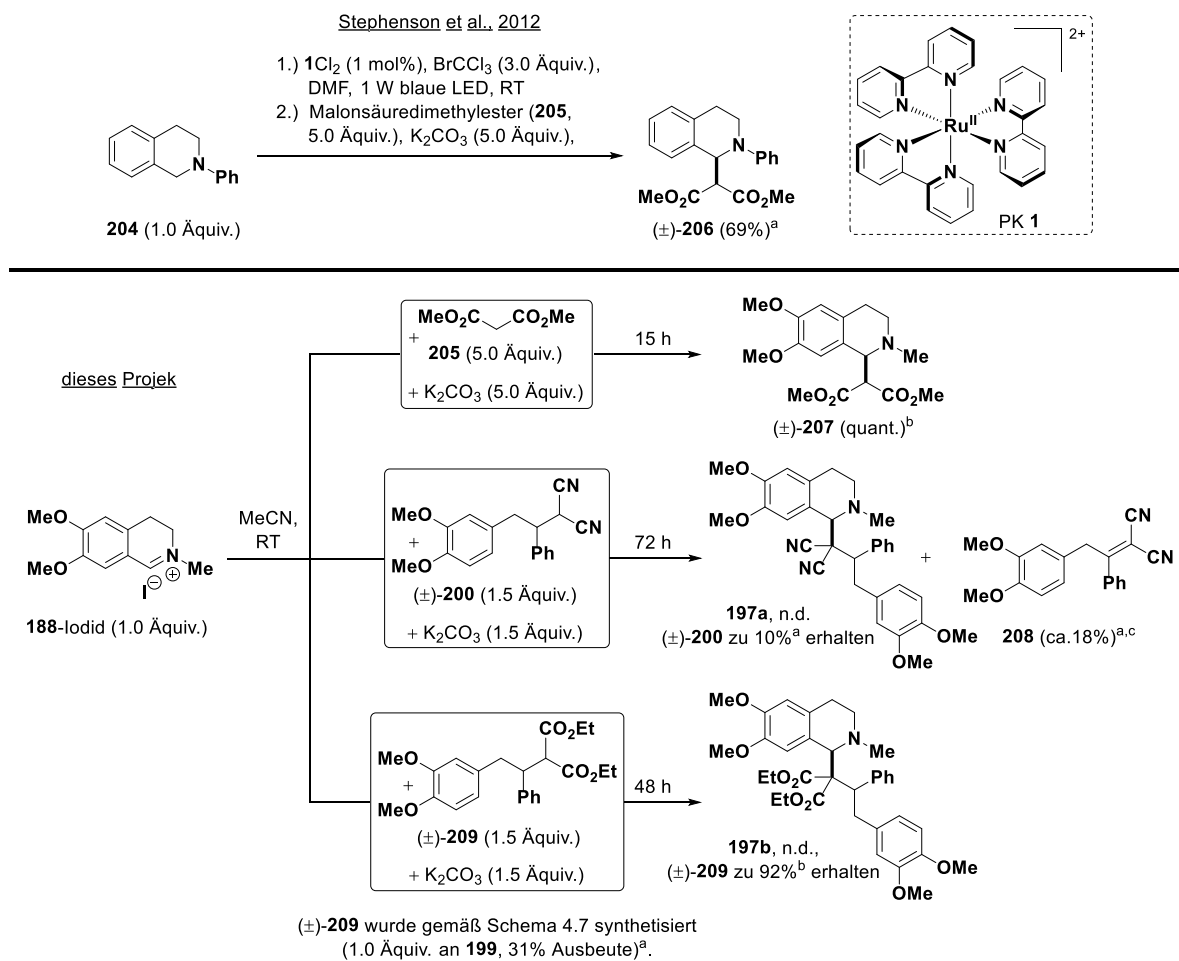
Diese Versuche zeigen erneut, dass Benzylidenmalononitril (**198**) als Akzeptor für benzyllische Radikale geeignet ist. Mit Fukuzumi-Acridium (**9**) sind dabei nicht zwingend bessere Ergebnisse zu erwarten als unter Verwendung von Phenanthren (**11**) und einer schwachen UV-Lampe. Hinzu kommt, dass der elektronisch angeregte Farbstoff **9** ein solch starkes Oxidationsmittel ($E_{1/2}(\text{¹9, CT}^{\text{S}}\text{9}^{\text{red}}) = +2.08 \text{ V, Acetonitril, SCE}$)^[81] ist, dass die Zersetzung des Insertions-Produktes **197** denkbar wäre (siehe auch Abbildung 1.4).

Die ausbleibende Produktbildung im Rahmen der Versuche aus Tabelle 4.14 trotz prinzipieller Eignung des Olefins **198** könnte auf die bei Radikalgenerierung freigesetzten Iminiumionen **188** zurückzuführen sein. Letztere sind gute Radikalakzeptoren und bekanntermaßen in der Lage, selbst stabilisierte, benzyllische Radikale wie **194** effizient abzufangen.^[133b, 198, 200] Die $\text{C}^1\text{-(CH}_2\text{)-Bindungsspaltung}$ in den Radikalkationen **191** ist folglich reversibel und die Iminiumionen **188** konkurrieren mit dem Olefin **198** um die benzyllischen Radikale **194**. Hierfür spricht auch der äußerst geringe Umsatz an Laudanosin (**191**, 86% reisoliert) bei fortgeschrittenem Verbrauch des Olefins **198** (53% reisoliert, Eintrag 1 in Tabelle 4.14), vermutlich durch Nebenreaktionen wie der Polymerisation. Dies legt nahe, dass die im mechanistischen Verlauf potentiell generierten Anionen **196** die Iminiumionen **188** nicht effizient abfangen.

Die Annahme, dass Anionen wie **196** als Nukleophile in der beabsichtigten Reaktion geeignet sein könnten, basiert auf einer Publikation der Gruppe um Stephenson, die bereits im Rahmen der allgemeinen Einleitung vorgestellt wurde (siehe Schema 1.13 B).^[145e] Wie in Schema 4.9 gezeigt, konnte diese Modellreaktion unter Verwendung von Malonsäuredimethylester (**205**) gut auf das hier relevante Iminiumion **188**, welches als Iodid vorgelegt wurde, übertragen werden (Produkt (\pm) -**207**, quant. Ausbeute). Die gemäß den Angaben in Schema 4.7 synthetisierten Kohlenstoffnukleophile (\pm) -**200** und (\pm) -**209** waren hingegen gänzlich ungeeignet. In ersterem Fall konnten nach 72-stündigem Rühren bei Raumtemperatur Reste des eingesetzten Malononitrils (\pm) -**200** (10%) sowie das davon abgeleitete Alkylidenmalononitril **208** (etwa 18%, verunreinigt) erhalten werden. Dieses Nebenprodukt ist von besonderem

Interesse, da es die Bildung von **197a** nahelegt. Letzteres scheint jedoch anfällig gegenüber Deprotonierung und unter den Reaktionsbedingungen instabil zu sein. Es wäre auch denkbar, dass die negative Ladung in dem Anion des Malononitrils (\pm)-**200** so gut stabilisiert ist, dass der Angriff an dem Iminiumion **188** reversibel verläuft. Unter Verwendung des Diesters (\pm)-**209** als Nukleophil konnte kein zu **208** analoges Nebenprodukt identifiziert werden. (\pm)-**200** wurde zudem kaum umgesetzt. Möglicherweise ist seine Anlagerung an das Iminiumion **188** aus sterischen Gründen ungünstig.

Die erhaltenen Ergebnisse legen nahe, dass die konzipierte Insertionsreaktion (siehe Schema 4.6) mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zufriedenstellend realisiert werden kann. Dieses Projekt wurde daher zu Gunsten anderer Vorhaben eingestellt.



Schema 4.9: Literaturvorlage^[145e] und darauf aufbauende Versuche zum nukleophilen Abfangen des Iminiumions **188** durch die Malonsäurediester **205** bzw. (\pm)-**209** oder das Malononitril (\pm)-**200**. ^aIsolierte Ausbeute; ^bNMR-Ausbeute; ^cVerunreinigt; n.d. = nicht detektiert (HPLC-MS, NMR).

5. Sulfonylierung und Arylierung von Styrolderivaten in einer Dreikomponentenreaktion

Das in diesem Kapitel beschriebene Projekt wurde diskontinuierlich von März 2017 bis April 2019 und zeitweise in einem großen Team bearbeitet. Beiträge anderer sind an den betreffenden Stellen kenntlich gemacht und wie üblich nicht im Experimenterteil (Abschnitt 10.3.3) aufgeführt.

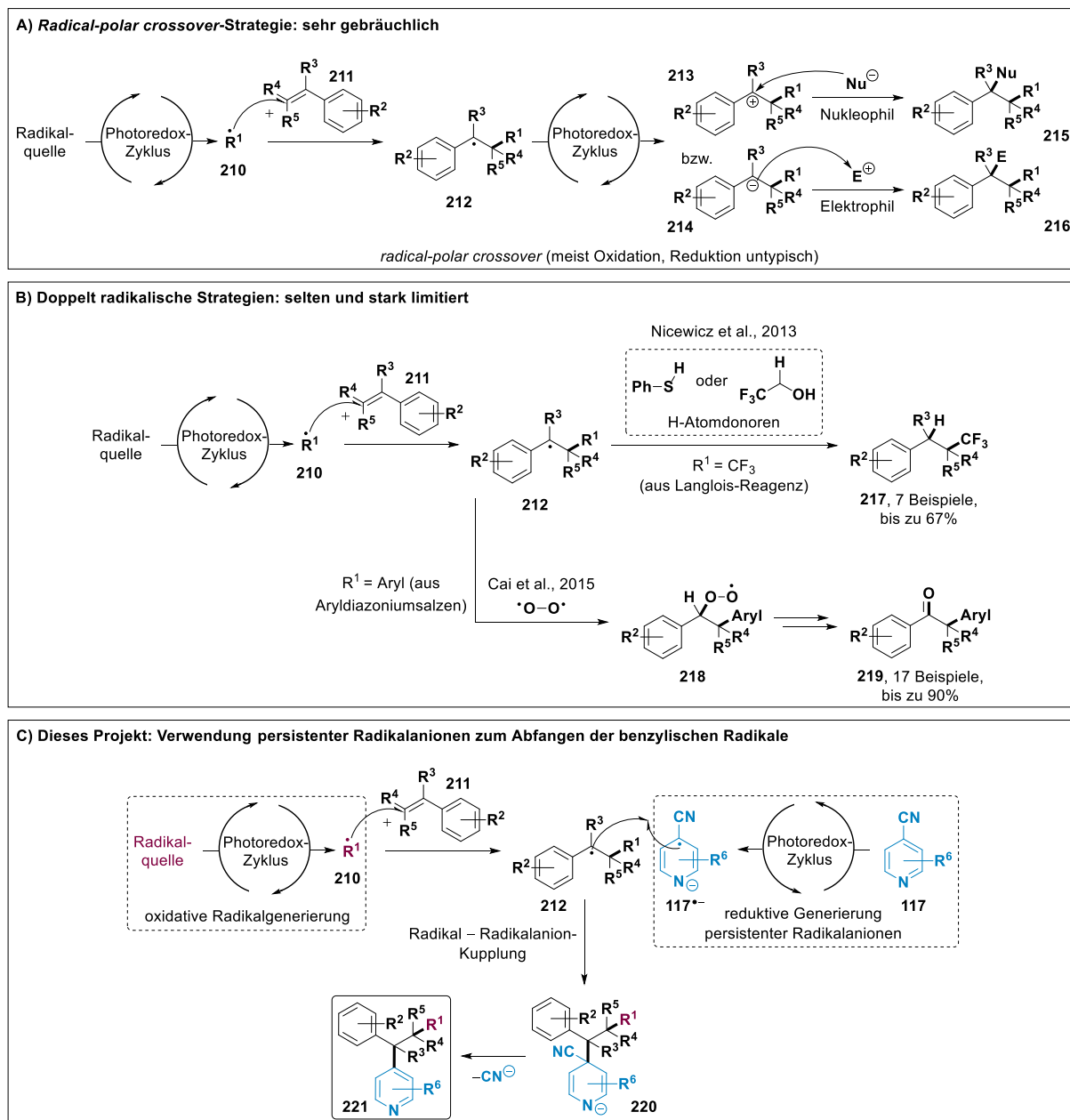
5.1 Motivation und Zielsetzung

Multikomponentenreaktionen (MKRs) sind Umsetzungen mindestens dreier Verbindungen im Eintopfverfahren, aus denen Produkte hervorgehen, die (möglichst viele) Atome aller eingesetzter Substrate enthalten.^[211] Das Knüpfen mehrerer Bindungen im Rahmen nur einer Reaktion ermöglicht es, komplexe Zielstrukturen sehr schnell ausgehend von einfachen Substraten aufzubauen.^[212] MKRs eignen sich daher in der Regel zur automatisierten Synthese bzw. der kombinatorischen Chemie.^[213] Ferner finden sie häufig Anwendung in der Naturstoff-^[214] sowie Medizinalchemie^[215] und zur Biokonjugation.^[216] Die durch MKRs ermöglichte Verringerung einzelner synthetischer Operationen geht mit einer Reduktion verbrauchter Reagenzien sowie Lösungsmittel einher.^[211c] Da solche Reaktionen zudem häufig eine gute Atomökonomie aufweisen, entsprechen sie dem Konzept der *Grünen Chemie*.^[217]

Wie bereits im Rahmen der allgemeinen Einleitung (Kapitel 1) erörtert, ist eben dieses Konzept auch eine Triebkraft des aktuell großen wissenschaftlichen Interesses an PET-Reaktionen.^[2] Die Entwicklung photoredoxkatalysierter MKRs ist daher naheliegend.^[218] In diesem Sinne wurde vor allem die Difunktionalisierung von Styrolderivaten ausführlich untersucht.^[218c, 219]

Solche Transformationen werden von der Addition photoredoxkatalytisch generierter Radikale **210** an die styrolische Doppelbindung initiiert (Schema 5.1 A und B).^[218c] Es schließt sich meist die Oxidation der resultierenden benzyllischen Radikale **212** an.^[218c, 219] Für das Abfangen der Carbeniumionen **213** haben sich Wasser,^[220] Alkohole,^[220-221] Amide,^[221b] Aniline,^[222] Nitrile,^[223] Azidionen,^[222a] Halogenide^[224] sowie elektronenreiche Aromaten^[225] als Nucleophile bewährt (Schema 5.1 A). Die Reduktion der benzyllischen Radikale **212** erfordert die initiale Addition einer stark elektronenziehenden Gruppe.^[99b] Dies ist beispielsweise mit durch Einelektronenreduktion generierten Radikalanionen von Kohlenstoffdioxid gelungen. Nach deren Addition an die Doppelbindung, erneuter Reduktion und Protonierung durch Wasser wurden die entsprechenden 3-Arylpropionsäuren erhalten.^[99b] Obgleich formal drei Komponenten an der Reaktion beteiligt sind, handelt es sich um eine nicht ideale MKR, da bei Protonierung nur ein Atom übertragen wird.^[218c] Allen vorausgehenden Ansätzen zur Styrol-Difunktionalisierung ist gemein, dass je eine radikalische und eine ionische Spezies verwendet

werden. Diese Strategie wird daher in Anlehnung an einen Übersichtsartikel der Gruppe um Géraldine Masson als „radical-polar crossover“ bezeichnet und ist in Schema 5.1 A zusammengefasst.^[218c]



Schema 5.1: Strategien zur photoredoxkatalysierten Difunktionalisierung von Styrolderivaten lassen sich gemäß der elektronischen Eigenschaften der angreifenden Spezies kategorisieren. „Radical-polar crossover“-Strategien sind gängige Praxis, aber im Hinblick auf die Nukleophile (Nu) bzw. Elektrophile (E) limitiert (A, siehe Text).^[99b, 218c, 219] Doppelt radikalische Strategien sind sehr selten und ebenfalls limitiert, da das Abfangen der benzylichen Radikale mit ihrer Oxidation/Reduktion und Styrolpolymerisation konkurriert (B).^[218c, 226] Durch Verwendung persistenter Radikal-anionen von beispielsweise heteroaromatischen Nitrilen **117** zum Abfangen der benzylichen Radikale könnten neuartige Dreikomponentenreaktionen realisierbar sein (C).

Weitaus seltener sind doppelt radikalische Ansätze zur Difunktionalisierung von Styrolen **211** (Schema 5.1 B). Diese sind sehr vielversprechend, da sie nicht der üblichen Limitierung durch

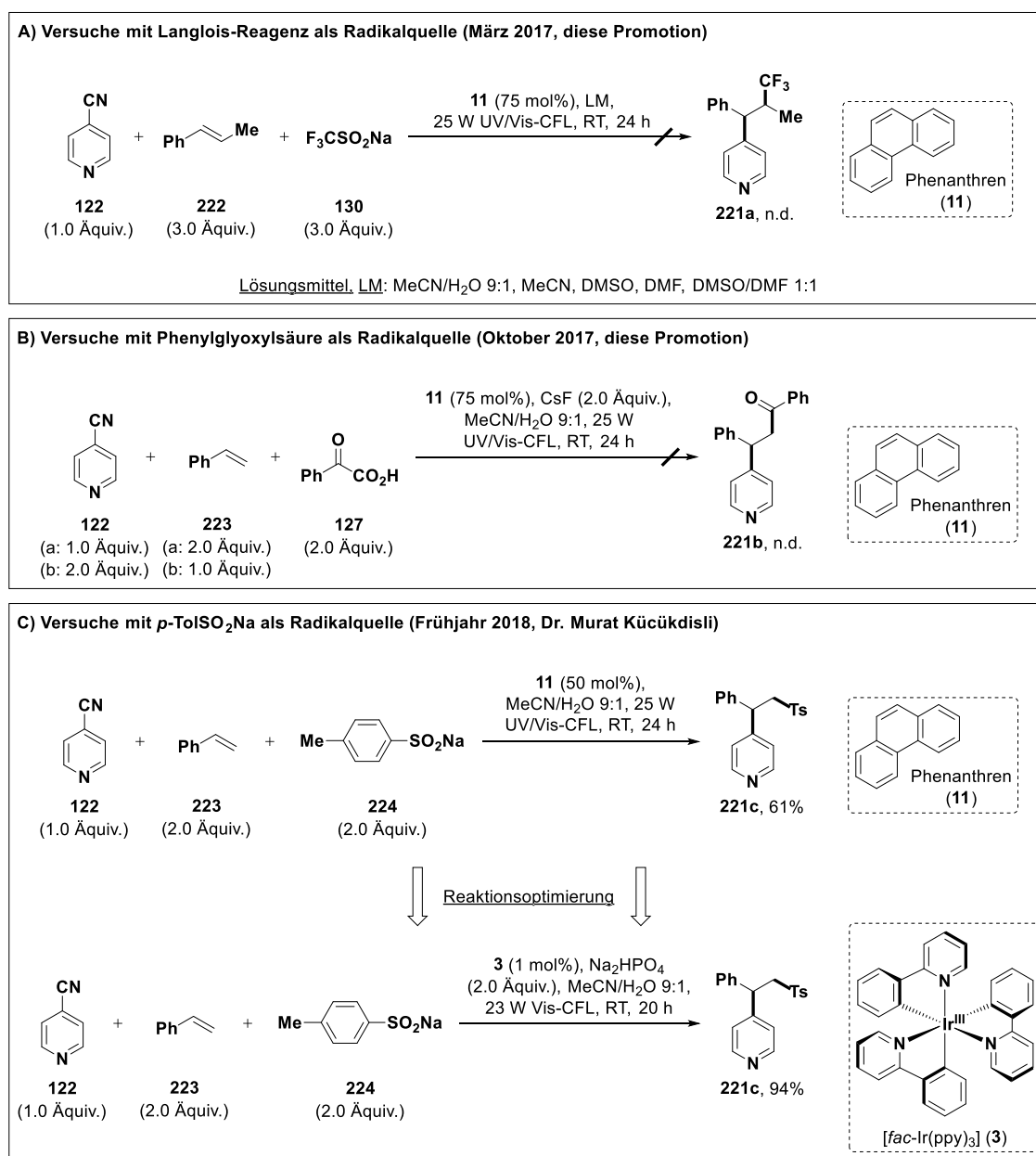
die beschränkte Bandbreite geeigneter Nukleophile bzw. Elektrophile unterliegen.^[218c] Das Abfangen der benzyllischen Radikale **212** konkurriert jedoch mit ihrer Oxidation bzw. Reduktion und Styrolpolymerisation. Solche Umsetzungen wurden daher nach bestem Wissen bis zu Beginn des hier beschriebenen Projektes im März 2017 ausschließlich mit einem Überschuss eines Wasserstoffatomdonors,^[226a] molekularen Sauerstoffs^[226b, 227] sowie von *tert*-Butylhydroperoxid^[228] berichtet (Schema 5.1 B). Obgleich die genannten Reaktionen synthetisch nützlich sind, ist die generierbare strukturelle Komplexität limitiert.

Aufbauend auf den in Kapiteln 3 und 4 beschriebenen Erfahrungen mit der *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile **117** über deren persistente Radikalanionen, erschien eine alternative doppelt radikalische Strategie zur Difunktionalisierung von Styrolen **220** realisierbar (Schema 5.1 C).^[95, 101a, 229] Die Radikalanionen der Nitrile **117**^{•-} erwiesen sich als besonders gut zum Abfangen benzyllischer Radikale wie **212** geeignet.^[95, 101a] Es handelt sich um reaktive Radikalfänger, deren Konzentration in der Reaktionslösung auf Grund des sogenannten „persistent radical effect“ gegenüber der gewöhnlicher Alkylradikale erhöht ist.^[161] Wenn es gelänge, die dem PK verbleibende Substratoxidation zur Generierung von Radikalen **210** zu nutzen, die leicht mit Styrolen **211**, aber nicht mit den Radikalanionen **117**^{•-} reagieren, könnten effiziente Dreikomponentenreaktionen (3-KRs) möglich sein. Ziel des hier beschriebenen Projektes war die Entwicklung und Untersuchung einer solchen Umsetzung.

5.2 Reaktionsentwicklung und -optimierung

Im Rahmen des in Kapitel 3 beschriebenen Projektes erwiesen sich potentiell mit Hilfe von Phenanthren (**11**, Oxidationspotential des Radikalkations: +1.50 V, Acetonitril, SCE)^[87] aus Natriumtrifluormethansulfonat (Langlois-Reagenz, **130**, Oxidationspotential: +1.05 V, Acetonitril, SCE)^[173] generierbare Trifluormethylradikale als nicht zur Kupplung mit den Radikalanionen **117**^{•-} aromatischer Nitrile geeignet. Dies könnte auf die Elektrophilie und verringerte Stabilität gegenüber benzyllischen Radikalen und α -Aminoradikalen zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 3.2.3).^[171e] Zahlreiche Publikationen belegen, dass Trifluormethylradikale sehr effizient mit Styrolen **211** unter Generierung der entsprechenden benzyllischen Radikale **212** abgefangen werden können (gängige Praxis in „radical-polar crossover“-Reaktionen).^[221a, 221d, 222a, 223a, 224a, 225a, 230] Langlois-Reagenz (**130**) schien daher eine ideale Radikalquelle für die beabsichtigte 3-KR zu sein (Schema 5.1 C). Aufbauend auf Erfahrungen aus vorangegangenen Projekten (siehe Kapitel 3 und 4) wurden 4-CP (**122**) als Nitril und Phenanthren (**11**) als PK gewählt. Die Ergebnisse dieser initialen Versuche aus dem März 2017 sind in Schema 5.2 A zusammengestellt. In keinem der Ansätze war nach 24-stündiger Belichtung das gewünschte Produkt **221a** nachweisbar. Es kam augenscheinlich zur Polymerisation des eingesetzten β -Methylstyrols (**222**). Zu Gunsten anderer Vorhaben (z.B.

Lysergsäuresynthese aus Abschnitt 3.2.5 und Kooperation mit [REDACTED] aus Kapitel 7) wurde das hier thematisierte Projekt zunächst nicht fortgeführt.



Schema 5.2: Entwicklung einer Methode zur Difunktionalisierung von Styrolderivaten gemäß der in Schema 5.1 C konzipierten Radikal–Radikalanion-Kupplungsstrategie unter Verwendung verschiedener Radikalquellen. Die Experimente wurden im Rahmen der hier beschriebenen Promotion (A, B) begonnen und von [REDACTED] fortgeführt (C).

Die Ergebnisse aus Abschnitt 3.2.3 legen nahe, dass Phenanthren (**11**)-katalysiert aus α -Ketosäuren (Oxidationspotential des Natriumsalzes von Phenylglyoxylsäure, **127**: ca. +1.40 V, Acetoniril, SCE)^[159b, 159c] erhältliche Acylradikale nicht zur Kupplung mit den heteroaromatischen Radikalanionen **117**^{•-} befähigt sind. Ihre Addition an styrolische Doppelbindungen ist hingegen bekannt.^[228] Im Oktober 2017 wurden daher weitere Versuche zur in Schema 5.1 C vorgestellten 3-KR unter Verwendung von Phenylglyoxylsäure (**127**) als

Radikalquelle durchgeführt. Diese sind in Schema 5.2 B zusammengestellt. Es wurden äußerst komplexe Mischungen erhalten, in denen das gewünschte Produkt (**221b**) nicht nachweisbar war. Es kam erneut augenscheinlich zur Polymerisation des eingesetzten Styrols (**223**).

Auf Grund der in Schema 5.1 A und B zusammengefassten Befunde schien es nicht möglich, die Styrolpolymerisation durch Kupplung der intermediären benzylicischen Radikale **212** mit den persistenten Radikalanionen **117^{•-}** zu überwinden. Zu Gunsten anderer Projekte (z.B. Insertion elektronenarmer Olefine in 1-Benzyltetrahydroisochinoline aus Abschnitt 4.6, Kooperation mit [REDACTED] aus Kapitel 7, Verfassen eines Übersichtsartikels^[23]) wurden die Arbeiten an der hier thematisierten 3-KR vorläufig eingestellt.

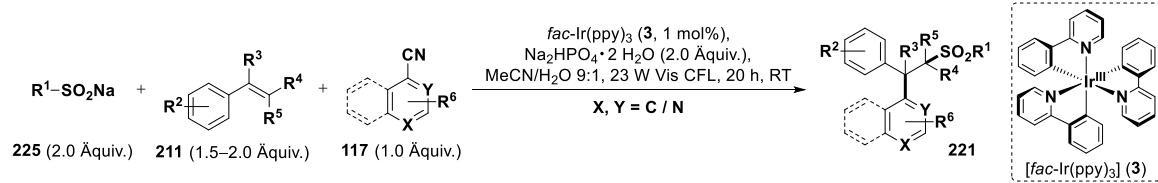
Sie wurden im Frühjahr 2018 von [REDACTED] erneut aufgenommen. Unter Verwendung von Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) als Radikalquelle konnte die Zielverbindung **221c** Phenanthren (**11**)-katalysiert mit einer Ausbeute von 61% erhalten werden (Schema 5.2 C). Im Rahmen sich anschließender Optimierungsstudien, die ebenfalls von [REDACTED] durchgeführt wurden, stellte sich *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, 1 mol%) als geeignetster PK heraus. Es wurde fortan mit einem zweifachen Überschuss des Sulfonats sowie 1.5–2.0 Äquivalenten des Styrolderivats in Gegenwart von Dinatriumhydrogenphosphat (2.0 Äquivalente) und in einer 9:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser gearbeitet (siehe allgemeine Vorschrift E, Abschnitt 10.3.3).

5.3 Untersuchung des Substratspektrums

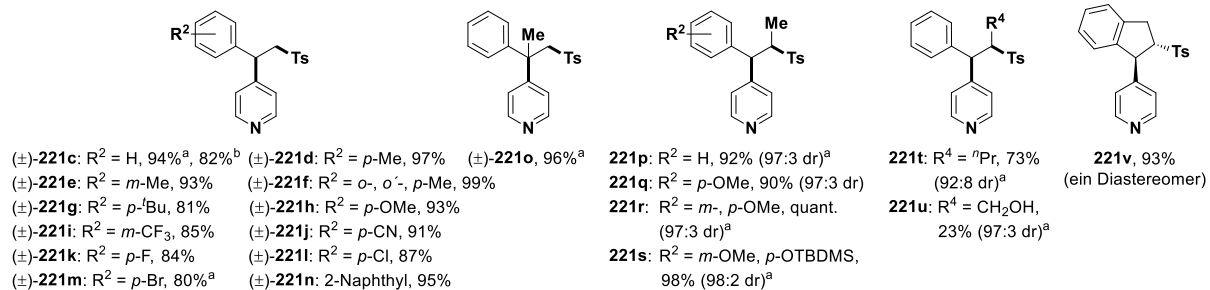
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde das Substratspektrum der entwickelten 3-KR untersucht. Dies erfolgte in Kooperation [REDACTED]

[REDACTED]. Auf die hier beschriebene Promotion entfielen die Versuche zur Variation des aromatischen Nitrils. In Schema 5.3 sind vollständigshalber die Ergebnisse aller Kooperationspartner aufgeführt. Der Experimententeil (Abschnitt 10.3.3) enthält hingegen nur im Rahmen dieser Promotion durchgeführte Versuche.

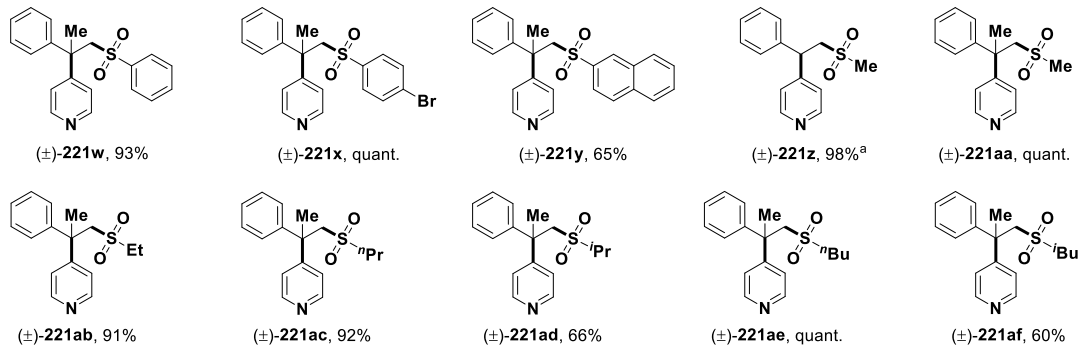
Styrolderivate mit elektronenschiebenden (Produkte (±)-**221d–h**) sowie elektronenziehenden Substituenten (Produkte (±)-**230i–m**) konnten in sehr hohen Ausbeuten funktionalisiert werden (≥ 80%). Die Reaktion gelang auch mit 2-Vinylnaphthalin (Produkt **230n**, 95% Ausbeute) und im Gramm-Maßstab (4.8 g an Produkt (±)-**221c** ausgehend von 1.5 g 4-CP, **122**, 82% Ausbeute). α -Methylstyrol sowie β -substituierte Styrolderivate und Inden lieferten die gewünschten Produkte **221o–t** und **221v** in ebenfalls sehr hohen Ausbeuten (≥ 73%).



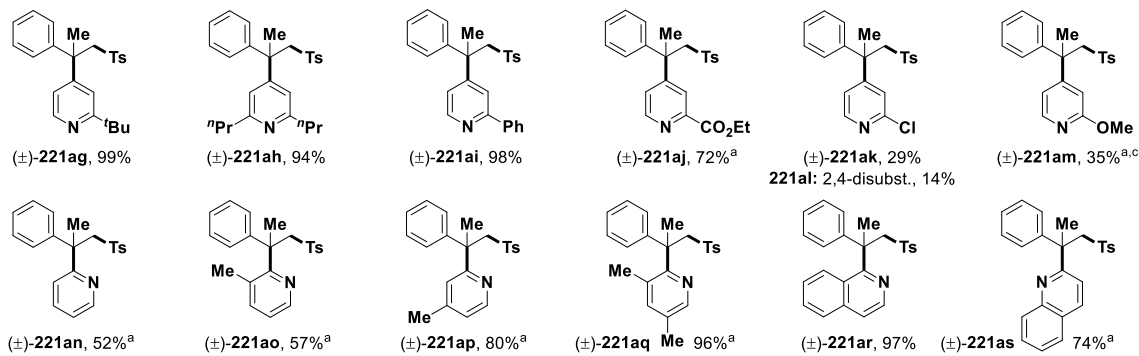
Variation des Styrols



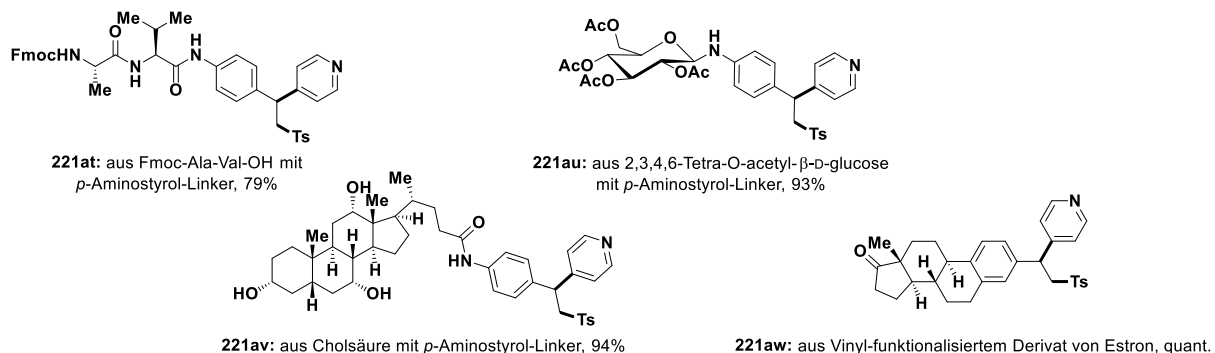
Variation des Sulfinats



Variation des Nitrils



Styrol-funktionalisierte Biomoleküle



Schema 5.3: Substratspektrum der entwickelten 3-KR. Alle Reaktionen wurden gemäß der allgemeinen Vorschrift E (Abschnitt 10.3.3) durchgeführt und alle Ausbeuten beziehen auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^a2.0 Äquiv. des Styrolerivates; ^bAusgehend von 1.5 g 4-CP (**122**) ^cReinigung mittels präp. HPLC. Kooperationsprojekt (siehe Text), diese Promotion: Variation des Nitrils.

Lediglich eine Hydroxymethylgruppe in β -Position hatte einen negativen Einfluss (Produkt **221u**, 23% Ausbeute). Erstaunlicherweise wurden die Produkte **221p–v** mit beachtlicher Diastereoselektivität gebildet ($dr \geq 92:8$). Eine mögliche Erklärung hierfür wird in Abschnitt 5.4 diskutiert.

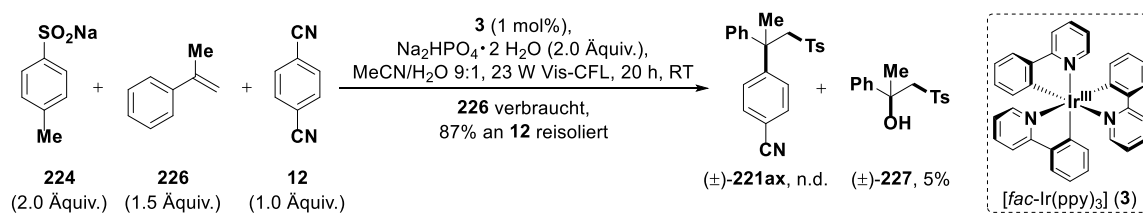
Auch in Bezug auf das Sulfinat erlaubt die entwickelte 3-KR signifikante Variationen. Verschiedene Aryl- und Alkylsulfinate ergaben die Produkte (\pm)-**221w–af** in sehr zufriedenstellenden Ausbeuten ($\geq 60\%$). Dabei scheint die sterische Hinderung der Kupplung zwischen dem Radikalanion **117^{•-}** und dem benzyllischen Radikal **212** einen großen Einfluss zu haben. Lineare Alkylsulfinate erwiesen sich als weitaus besser geeignet als ihre verzweigten Isomere (Produkte (\pm)-**221ac–af**).

Wie erwartet, stellte sich das heteroaromatische Nitril **117** als kritischste Komponente heraus. In den Kapiteln 3 und 4 wurde bereits erörtert, dass die erfolgreiche *ipso*-Substitution der Nitrilgruppe eine hohe Spindichte der Radikalanionen **117^{•-}** und ihrer protonierten Formen (wässriges Lösungsmittel) am *ipso*-Kohlenstoff voraussetzt.^[122] Wie aus Abbildung 3.2 hervorgeht, ist dieses Kriterium für 4-CP (**122**) sehr gut erfüllt. Die Spindichte am Nitrilsubstituierten Kohlenstoffatom ist weitaus größer als an allen anderen Kohlenstoffatomen. Alkyl- und arylsubstituierte 4-Cyanopyridine lieferten die Produkte (\pm)-**221ag–ai** daher in sehr hohen Ausbeuten (94–99%). Auch ein α -ständiger Carboxyethylrest wurde gut toleriert (Produkt (\pm)-**221aj**, 72% Ausbeute). Ein Chlorsubstituent in gleicher Position resultierte hingegen in einer stark reduzierten Ausbeute und teilweiser Doppeltalkylierung des Pyridins (Produkte (\pm)-**221ak** und (\pm)-**221al**). Letzteres wurde bei den zuvor entwickelten *ipso*-Substitutionen aromatischer Nitrile nicht beobachtet (siehe Produkt **121x** in Schemata 3.5 und 4.4). Da der ³MLCT-Zustand von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, $E_{1/2}([\text{Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3]/[\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3]^*) = -1.73 \text{ V}$, Acetonitril, SCE)^[7a] nicht ausreichend stark reduzierend ist, um ein Elektron auf 2-Chlorpyridin (Reduktionspotential ca. -2.38 V , DMF, SCE)^[231] zu übertragen, wird die Doppeltalkylierung von 2-Chlor-4-cyanopyridin sehr wahrscheinlich von der *ipso*-Substitution des Halogenids initiiert. Diese gelingt allerdings nur in Anwesenheit der Nitrilgruppe. Stark elektronenschiebende Substituenten im aromatischen Nitril sind ebenfalls hinderlich (Produkt (\pm)-**221am**, 35% Ausbeute). Dies ist wohl einerseits auf die erschwerte Reduktion und andererseits auf die verringerte Stabilität der aus ihr hervorgehenden Radikalanionen **117^{•-}** zurückzuführen.

Das Radikalanion von 2-CP (**128**) und seine protonierte Form weisen ebenfalls eine hohe Spindichte am *ipso*-Kohlenstoff auf. Sie ist allerdings auch in 5- bzw. 4-Position beachtlich und so lieferte 2-CP (**128**) Produkt (\pm)-**221an** in einer gegenüber 4-CP (**122**, Produkt (\pm)-**221o**, 96% Ausbeute) verringerten Ausbeute von 52%. Dieser Wert konnte durch Blockieren der 5- bzw. 4-Position mit Methylgruppen jedoch deutlich verbessert werden (Produkte (\pm)-**230ap** und (\pm)-**221aq**, 80% bzw. 96% Ausbeute). Letzteres ist ein starkes Indiz für die postulierte Radikal–

Radikalanion-Kupplung als mechanistischen Schlüsselschritt (siehe Schema 5.1 C sowie Abschnitt 5.4). In Abschnitt 3.2.3 wurde bereits erläutert, dass die Benzylisierung von Pyridin in α -Position eine große Herausforderung und wichtige Limitierung der klassischen Minisci-Reaktion darstellt.^[133a, 164] Ergebnisse, wie die in Schema 5.3 gezeigten, wäre nicht vorstellbar. Auch 1-Cyanoisochinolin und 2-Cyanochionolin erwiesen sich als gut geeignete Substrate (Produkte (\pm)-**221ar** und (\pm)-**221as**, 97% bzw. 74% Ausbeute).

Im Rahmen der in Kapitel 4 thematisierten formalen C–C- σ -Bindungsmetathese stellte sich das Radikalanion von *p*-DCB (**12**) als nicht zur Kupplung mit den intermediären benzyllischen Radikalen befähigt heraus (Produkt **121ax**, siehe Abschnitt 4.4, insbesondere Schema 4.4). Dieser Befund bestätigte sich anhand der hier berichteten 3-KR. Wie Schema 5.4 zu entnehmen ist, lieferte die Umsetzung von **12** unter optimierten Bedingungen nicht das gewünschte Produkt (\pm)-**221ax**, sondern den Alkohol (\pm)-**227**. Es handelt sich um das „radical-polar crossover“-Produkt, welches mit keinem anderen Nitril erhalten wurde. Bei vollständigem Verbrauch des α -Methylstyrols (**226**, augenscheinlich polymerisiert) betrug der Umsatz an *p*-DCB (**12**) lediglich 13%.



Schema 5.4: Die Verwendung von *p*-DCB (**12**) in der entwickelten 3-KR (allgemeine Vorschrift E, Abschnitt 10.3.3) gelingt nicht und liefert anstatt des gewünschten Produktes (\pm)-**221ax** den Alkohol (\pm)-**227**.

Das oxidative Quenchen des verwendeten Katalysators **3** durch **12** ist effizient und wurde spektroskopisch belegt.^[205a] Das Radikalanion dieses Nitrils weist zudem die mit Abstand größte Spindichte an den *ipso*-Kohlenstoff auf und ist daher ein eigentlich gutes und erprobtes Substrat für Alkylierungen in diesen Positionen.^[122, 155, 205a] Es scheint folglich speziell zur Kupplung mit den intermediären benzyllischen Radikalen nicht befähigt zu sein. Dies wirft die Frage auf, ob die hier thematisierte 3-KR die Protonierung der Radikalanionen **117^{•-}** voraussetzt. Letzteres wird im nachfolgenden Abschnitt 5.4 eingehender diskutiert.

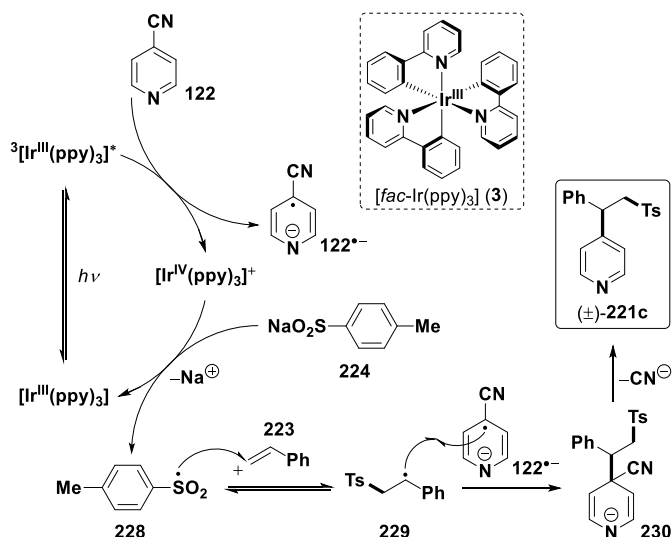
Die entwickelte Methode wurde ferner von [REDACTED] zur Modifikation Styrol-funktionalisierter Biomoleküle verwendet. Je ein entsprechendes Peptid **221at** und Kohlenhydrat **221au** sowie die beiden Steroidderivate **221av** und **221aw** wurden in sehr hohen Ausbeuten (79%–quant.) erhalten. Dies belegt die breite Anwendbarkeit der berichteten 3-KR zur Funktionalisierung selbst sehr komplexer Zielstrukturen unter besonders milden Bedingungen.

5.4 Mechanistische Überlegungen

Die in diesem Unterkapitel beschriebenen mechanistischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Frau [REDACTED] durchgeführt.

Postulierter Mechanismus:

Der für die entwickelte 3-KR postulierte Mechanismus ist in Schema 5.5 zusammengefasst.



Schema 5.5: Postulierter Mechanismus der entwickelten 3-KR am Beispiel der Difunktionalisierung von Styrol (**223**) mit Natrium-*p*-toluolsulfinat (**224**) und 4-CP (**122**).

Durch Absorption sichtbaren Lichts wird *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) elektronisch angeregt und erreicht einen langlebigen (ca. 1.9 μs, entgastes Acetonitril, Raumtemperatur)^[52] ³MLCT-Zustand.^[7a] Dieser wird oxidativ durch das aromatische Nitril **122** gequench und vermittelt im Zuge seiner Regeneration die Oxidation des Sulfinats **224**. Das resultierende Sulfonylradikal **228** greift die styrolische Doppelbindung unter Bildung des benzylichen Radikals **229** an. Letzteres kombiniert mit dem im Rahmen des Quenching-Vorgangs gebildeten Radikalanion des Nitrils **122**^{•-}. Rearomatisierung durch Eliminierung von Cyanid liefert das gewünschte Produkt (±)-**221c**.

Im Folgenden werden die SET-Schritte zur Generierung der radikalischen Spezies **122**^{•-} sowie **228** und die sich anschließenden mechanistischen Schritte getrennt voneinander diskutiert. Vorab sind in Tabellen 5.1 Kontrollexperimente bezüglich der in Schema 5.5 gezeigten Umsetzung zusammengefasst, auf die im Rahmen der mechanistischen Diskussion an geeigneten Stellen zurückgegriffen wird.

Tabelle 5.1: Kontrollexperimente zur *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-katalysierten Difunktionalisierung von Styrol (**223**) mit Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) und 4-CP (**122**).

CC1=CC=C(S(=O)(=O)C)C=C1.[Na] + C=Cc1ccccc1 + N#Cc1ccncc1

224 (2.0 Äquiv.) **223** (2.0 Äquiv.) **122** (1.0 Äquiv.)

fac-Ir(ppy)₃ (**3**, 1 mol%), Na₂HPO₄ · 2 H₂O (2.0 Äquiv.), MeCN/H₂O 9:1, 23 W Vis-CFL, 20 h, RT

Cc1ccc(C(C)C)cc1

(±)-221c

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	Standardbedingungen	94
2	unter Lichtausschluss	0
3	ohne <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ (3)	0
4	ohne Na ₂ HPO ₄	63
5	Ohne H ₂ O und Na ₂ HPO ₄	0

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden alle Reaktionen gemäß der allgemeinen Vorschrift E (Abschnitt 10.3.3) durchgeführt. Es wurde allerdings mit jeweils 15.6 mg (150 µmol) 4-CP (**122**), den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien und einem Lösungsmittelvolumen von 8.0 mL gearbeitet. Die Belichtungen erfolgten in Kulturröhrchen (16 × 100 mm) aus AR-Glas® (siehe Abschnitt 10.2). Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung.

Photoinduzierte Generierung der radikalischen Spezies

Die Kontrollexperimente bestätigen, dass die hier thematisierte 3-KR vollständig lichtinduziert und von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) abhängig ist (Einträge 2 sowie 3 in Tabelle 5.1).

Dies deutet auf einen photoredoxkatalysierten Mechanismus hin. Absorptionsspektren aller Reaktionskomponenten und einer Kombination derselben in einer 9:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser sind in Abbildung 5.1 zusammengestellt.

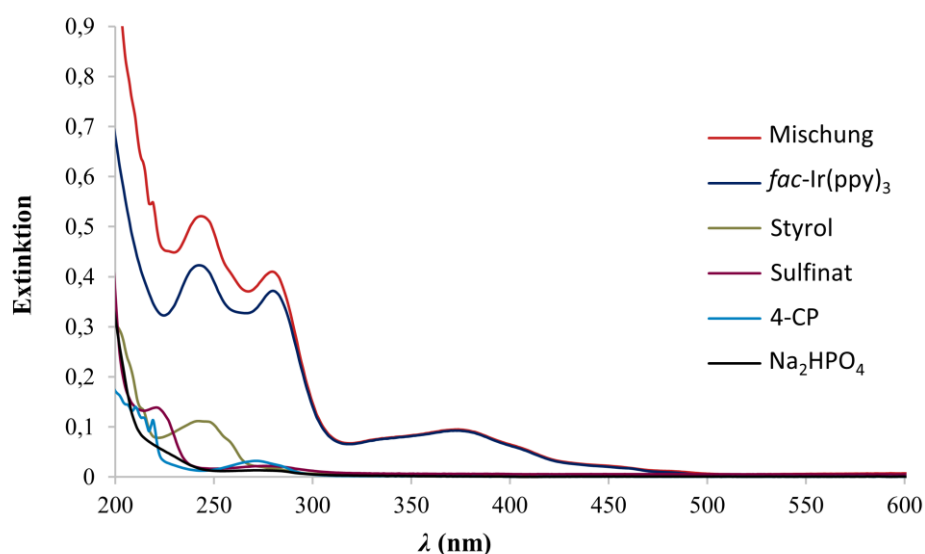


Abbildung 5.1: Absorptionsspektren aller Reaktionskomponenten der Umsetzung aus Eintrag 1 in Tabelle 5.1 (alle $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) und einer Mischung derselben (alle Komponenten $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in Acetonitril/Wasser 9:1.

Das Ausbleiben neuer Absorptionsmaxima bzw. derer Verschiebung legt nahe, dass keine Charge-Transfer-Komplexe als absorbierende Spezies auftreten.

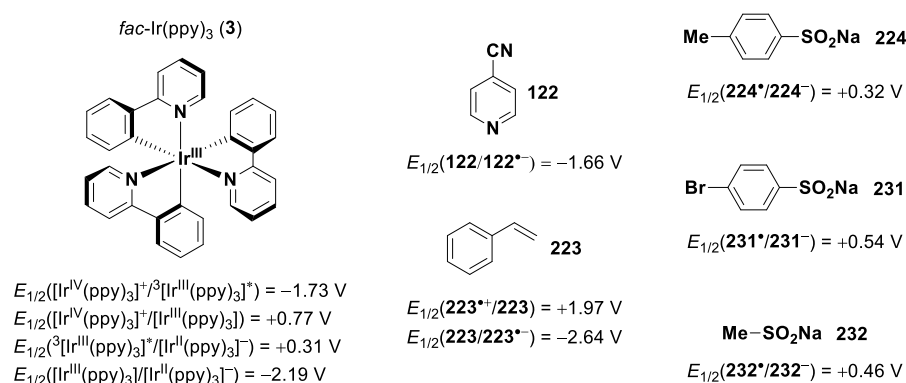
Das Emissionsspektrum der für alle Belichtungen aus diesem Kapitel verwendeten Haushaltslampe ist in Abbildung 10.4 gegeben. Ihm ist zu entnehmen, dass die Reaktionslösungen intensiver Strahlung mit Wellenlängen von mehr als etwa 400 nm ausgesetzt werden. Dieses Licht kann gemäß Abbildung 5.1 nur von dem Iridiumkatalysator **3** absorbiert werden. Die Kontrollexperimente verdeutlichen, dass die sehr schwache Restemission im UV-Bereich (siehe Abbildung 10.4) keine nicht katalysierte Hintergrundreaktion bewirkt (Eintrag 3 in Tabelle 5.1). Es ist daher als sicher anzunehmen, dass die hier thematisierte 3-KR durch einen *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-katalysierten Photoredoxzyklus angetrieben wird.

Im Folgenden ist zu prüfen, ob ein oxidativ und/oder reduktiv gequenchter Katalysezyklus vorliegt und welche der drei Reaktionskomponenten potentiell als Quencher auftreten können. Zu diesem Zweck sind in Tabelle 5.2 die Redoxpotentiale des Katalysators **3**, von 4-CP (**122**) und Styrol (**223**) sowie der exemplarischen Natriumsulfinate **224**, **231** und **232** aufgelistet. Zudem sind die gemäß Gleichungen 1.1–1.3 angenäherte freie Enthalpien aller potentiell relevanten SET-Schritte zwischen den oben genannten Komponenten aufgeführt. Aus ihnen ist ersichtlich, dass das oxidative Quenchen des ³MLCT-Zustandes von **3** durch 4-CP (**122**) exergonisch sein sollte (Eintrag 1). Alle anderen realistischen Quenching-Vorgänge sind wahrscheinlich thermodynamisch ungünstig (Einträge 2–6). Im Falle von Styrol (**223**) sind die angenäherten freien Enthalpien ausreichend betragsgroß, um eine Beteiligung dieses Olefins als Quencher mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können (Einträge 2 und 6). Dies gilt nicht für die Sulfinate **224**, **231** sowie **232** (Einträge 3–5). Die in Tabelle 4.12 gegebenen Enthalpien stellen nur Richtwerte dar, weil ihre Berechnung sowie die dafür verwendeten Redoxpotentiale Näherungen bzw. Messfehlern unterliegen.^[7b, 24-25] Ferner hat sich in der Praxis wiederholt bestätigt, dass auch solch schwach endergonische SET-Schritte durchaus ablaufen und direkt an der Produktbildung beteiligt sein können.^[207] Anhand dieser thermodynamischen Betrachtung kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Sulfinate als reduktive Quencher an der Produktbildung beteiligt sind.

Um dies zu überprüfen, wurden Lumineszenzquenching-Studien mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**), 4-CP (**122**), Styrol (**223**) sowie Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) durchgeführt. Die erhaltenen Stern-Volmer-Plots sind Abbildung 5.2 zu entnehmen. Wie erwartet, wird die Lumineszenz des Iridiumkomplexes **3** sehr effizient durch das aromatische Nitril **122** gelöscht. Ein oxidativ gequenchter Katalysezyklus ist daher, in Einklang mit den Ergebnissen aus Tabelle 5.2 (Eintrag 1), als sicher anzunehmen. Reduktives Quenchen durch das Sulfinat (**224**) ist, sofern es überhaupt auftritt, sehr viel weniger effizient und daher nicht nennenswert an der Produktbildung beteiligt. Es ist dabei zu beachten, dass das hier gewählte Natrium-*p*-

toluolsulfonat (**224**) das betragskleinste Oxidationspotential aller zur Synthese der in Schema 5.3 gezeigten Produkte verwendeten Sulfinate aufweist.^[232] Deren Oxidationspotentiale liegen im Bereich von etwa +0.32 bis +0.54 V (Acetonitril, SCE).^[232]

Tabelle 5.2: Relevante Redoxpotentiale von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**), 4-CP (**122**), Styrol (**223**), der exemplarischen Natriumsulfinate **224**, **231**, **232** und freie Enthalpien potentieller SET-Schritte zwischen diesen Verbindungen.



Eintrag	Elektronendonor	Elektronenakzeptor	ΔG_{SET} (kcal mol ⁻¹)	Anmerkung
1	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	122	-1.6	oxidatives
2	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	223	+21.0	Quenchen
3	224 ⁻	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	+0.2	
4	231 ⁻	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	+5.3	reduktives
5	232 ⁻	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	+3.5	Quenchen
6	223	³ [<i>fac</i> -Ir ^{III} (ppy) ₃] [*]	+38.3	
7	224 ⁻	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	-10.4	
8	231 ⁻	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	-5.3	SET nach ox.
9	232 ⁻	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	-7.1	Quenchen
10	223	[<i>fac</i> -Ir ^{IV} (ppy) ₃] ⁺	+27.7	
11	[<i>fac</i> -Ir ^{II} (ppy) ₃] ⁻	122	-12.2	SET nach red.
12	[<i>fac</i> -Ir ^{II} (ppy) ₃] ⁻	223	+10.4	Quenchen

Alle Redoxpotentiale sind gegen die SCE angegeben und wurden in Acetonitril bestimmt.^[52, 120, 159a, 232-233] Die Redoxpotentiale angeregter Spezies wurden ausgehend von den aufgeführten Potentialen des jeweiligen Grundzustandes und der Energie des betreffenden angeregten Zustandes gemäß Gleichungen 1.4 und 1.5 berechnet.^[7a, 24] Die freien Enthalpien wurden gemäß Gleichungen 1.1–1.3 angenähert ($F = 23.061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).^[7b]

Die Lumineszenz von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) wird auch von Styrol (**223**) gelöscht, allerdings deutlich weniger effizient als von dem aromatischen Nitril **122** (siehe Abbildung 5.2). Unter Berücksichtigung der vorausgehend diskutierten Ergebnisse aus Tabelle 5.2 ist dies mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einen Elektronentransfer zurückzuführen (Einträge 2 und 6), sondern auf einen Triplett-Energietransfer.^[9b]

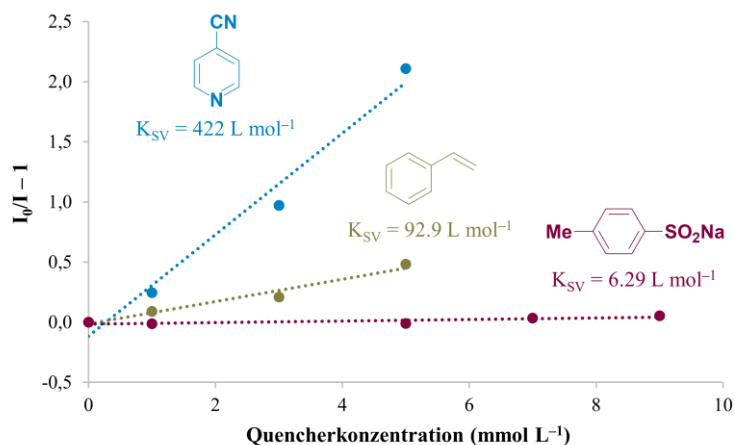
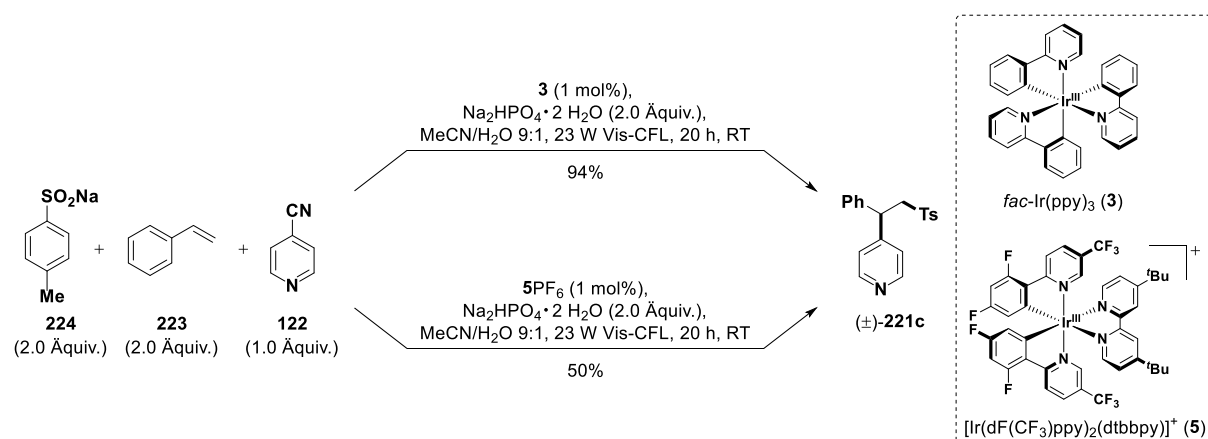


Abbildung 5.2: Stern-Volmer-Plots für das Löschen der Lumineszenz von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, $1.0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) durch 4-Cyanopyridin (**122**, blau), Styrol (**223**, ockerfarben) sowie Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**, rot) in einer entgasten 9:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser. Anregungswellenlänge: 372 nm, Emissionswellenlänge: 536 nm, K_{SV} = Stern-Volmer-Konstante.

Die Gruppe um Jimmie Weaver berichtete beispielsweise 2014 eine photochemische, (*Z*)-selektive Isomerisierung von Styrolderivaten in Acetonitril, welche über einen *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-vermittelten Triplett-Energietransfer verläuft.^[234] Die Effizienz eines solchen Energietransfers korreliert in der Regel mit der Energiedifferenz der beteiligten Triplettzustände.^[9b] Da die Triplett-Energie von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, $58.1 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[9b] etwas geringer ist als die von Styrol ($61.7 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[9b] sollten gekoppelte Übergänge nur aus schwingungs- bzw. rotationsangeregten Zuständen auftreten.^[9b] Dies könnte die gegenüber dem oxidativen Quenchen deutlich verringerte Effizienz des beobachteten Energietransfers erklären (siehe Abbildung 5.2). Letzterer ist wohl nicht an der Produktbildung beteiligt, sondern resultiert in einer verminderten Quantenausbeute ohne aber zu Nebenprodukten zu führen. Diese Vermutung wird von einem in Schema 5.6 gezeigten Kontrollexperiment untermauert: Die Umsetzung von Styrol (**223**) mit 4-CP (**122**) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) gemäß der allgemeinen Vorschrift E (Abschnitt 10.3.3) lieferte unter Verwendung von $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$ (**5**) als Katalysator das gewünschte Produkt (\pm)-**221c** in nur 50% anstatt 94% Ausbeute. Dieser alternative Iridiumkomplex **5** weist eine gegenüber *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) erhöhte Triplett-Energie von $61.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ auf und ist für die Befähigung zum effizienten Energietransfer auf Styrolderivate bekannt.^[9b, 235] Wäre ein Triplett-Energietransfer nennenswert an der Produktbildung beteiligt, hätte mit **5** als PK eine ebenso gute oder bessere Ausbeute erzielt werden müssen wie mit **3**. Tatsächlich ist die Bildung von (\pm)-**221c** unter Verwendung von $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$ (**5**), dessen Redoxpotentiale Tabelle 1.1 zu entnehmen sind, wohl auf einen reduktiv gequenchten Katalysezyklus zurückzuführen (stark exergonisches Quenchen durch das Sulfonat gefolgt von mäßig endergonischer Reduktion des Nitrils). Die $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$ (**5**)-vermittelte Reduktion aromatischer Nitrile nach reduktivem Quenchen durch Triethylamin ist literaturbekannt.^[236]



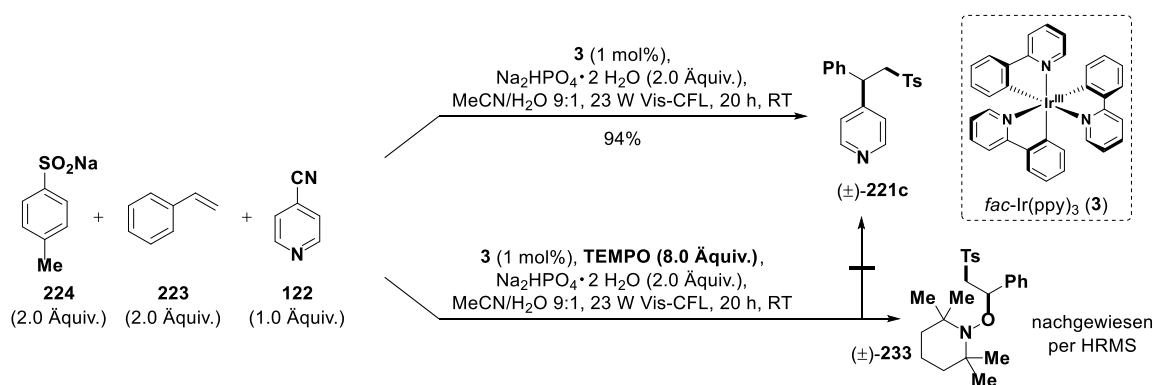
Schema 5.6: Difunktionalisierung von Styrol (**223**) mit 4-CP (**122**) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) gemäß der allgemeinen Vorschrift E (Abschnitt 10.3.3) unter Verwendung von Iridiumkatalysatoren unterschiedlicher Triplett-Energien.

Zusammenfassend legen die thermodynamische Betrachtung aus Tabelle 5.2 sowie die Stern-Volmer-Plots aus Abbildung 5.2 nahe, dass die Produktbildung im Rahmen der hier thematisierten 3-KR ausschließlich oder überwiegend auf einen reduktiv durch das aromatische Nitril gequenchten Photoredoxzyklus von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) zurückzuführen ist. Die Quantenausbeute der Reaktion wird wohl durch einen weitaus weniger effizienten Triplett-Energietransfer von dem ³MLCT-Zustand des Katalysators **3** auf das Styrolerivat (Triplett-Energien ca. 60 kcal mol⁻¹,^[235] 61.7 kcal mol⁻¹ für Styrol,^[9b] **223**) gemindert.

Die sich gemäß dem postulierten Mechanismus (siehe Schema 5.5) an das oxidative Quenchen anschließende Oxidation der Sulfinat durch die Ir^{IV}-Spezies ist für alle verwendeten Radikalquellen (Oxidationspotentiale im Bereich von ca. +0.32 bis +0.54 V, Acetonitril, SCE)^[232] exergonisch (Einträge 7–9 in Tabelle 5.2). Gleiches gilt für die Reduktion von 4-CP (**122**) durch den Ir^{II}-Katalysator in einem hypothetischen reduktiv gequenchtem Katalysezyklus (Eintrag 11 in Tabelle 5.2). Die Beteiligung von Styrol (**223**) an einem sekundären Elektronentransferprozess wäre signifikant endergonisch und kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Einträge 10 und 12 in Tabelle 5.2).

Den SET-Schritten nachfolgende Abläufe

Die elektrophilen Sulfonylradikale wie **228** werden effizient von Styrolerivaten wie **223** unter Generierung benzyliischer Radikale wie **229** abgefangen (siehe Schema 5.5). Dieser Vorgang ist literaturbekannt und durch die gegenüber allen radikalischen Spezies erhöhte Konzentration des Olefins **223** stark begünstigt.^[232] In Gegenwart von TEMPO wurde die hier thematisierte 3-KR vollständig inhibiert und anstelle des Produktes (\pm)-**221c** das TEMPO-Addukt (\pm)-**233** des intermediären benzyliischen Radikals **229** nachgewiesen (Schema 5.7).



Schema 5.7: Die entwickelten 3-KR (allgemeine Vorschrift E, Abschnitt 10.3.3) wird vollständig durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) inhibiert, wobei das TEMPO-Addukt (\pm)-**233** der postulierten, intermediären benzylichen Radikale **229** nachgewiesen werden konnte.

Die meist sehr hohen Ausbeuten, in denen die difunktionalisierten Produkte (\pm)-**221c–aw** erhalten wurden, belegen, dass die sich gemäß dem postulierten Mechanismus (siehe Schema 5.5) anschließende Radikal–Radikalanion-Kombination effektiv gegen die konkurrierende Styrolpolymerisation durchsetzt. Die persistenten Radikalanionen wie **122** \cdot^- dimerisieren auf Grund der elektrostatischen Abstoßung nicht, sodass ihre Konzentration gegenüber der der benzylichen Radikale **229** erhöht ist, was die beobachtete Kupplungsreaktion begünstigt.^[161] Dieser sogenannte „persistent radical effect“ kann aber nicht als alleinige Erklärung für die offenbar weitgehend unterdrückte Styrolpolymerisation dienen, da das Olefin **223** weitaus höher konzentriert vorliegt als die Radikalanionen **122** \cdot^- . Die erstaunliche Selektivität zur Kupplung mit letzteren könnte auf elektrostatische Interaktionen zurückzuführen sein. Die genaue Ursache hierfür ist jedoch nicht bekannt.

Die Regioselektivität der Radikalkombination wird maßgeblich von der Spindichte in den Radikalanionen und ihren protonierten Formen beeinflusst.^[122] Diese sind für 4-CP (**122**) und 2-CP (**128**) in Abbildung 3.2 gegeben. Wie in Abschnitt 5.3 ausführlich erläutert, korrelieren die Ausbeuten der hier thematisierten 3-KR sehr gut mit der Spindichte an den *ipso*-Kohlenstoffen und lassen sich durch Blockierung sonstiger Kohlenstoffatome hoher Spindichte enorm verbessern (Produkte (\pm)-**221an–aq** in Schema 5.3). Dies ist ein starkes Indiz für die postulierte Radikalkombination als mechanistischen Schlüsselschritt. Die sich anschließende Rearomatisierung der anionischen Intermediate **230** unter Eliminierung von Cyanid bzw. HCN ist allgemein akzeptiert.^[117a, 237]

An dieser Stelle sind erneut die dieser Diskussion vorangestellten Kontrollexperimente in Tabelle 5.1 zu berücksichtigen. Die entwickelte 3-KR gelingt nicht in Abwesenheit von Wasser (Eintrag 5). Um zu vermeiden, dass unter diesen Bedingungen unlösliches Dinatriumhydrogenphosphat durch Streuung die Belichtung hemmt, wurde ohne das Additiv gearbeitet. Dieser Befund legt auf den ersten Blick nahe, dass die Protonierung der Radikalanionen **127** der heteroaromatischen Nitrile eine zwingende Voraussetzung für die zur

Styrolpolymerisation konkurrenzfähige Kombination mit den benzyllischen Radikalen wie **229** darstellt. Letzteres würde auch das Scheitern der Reaktion unter Verwendung von *p*-DCB (**12**) anstelle von Cyanopyridinen erklären (siehe Abschnitt 5.3, insbesondere Schema 5.4). Dies ist jedoch nicht anzunehmen, da die in Kapitel 4 thematisierte formale C–C- σ -Bindungsmetathese in wasserfreiem Acetonitril und in Abwesenheit einer die Radikalanionen potentiell stabilisierenden Lewis-Säure gelang (siehe Einträge 1 und 6 in Tabelle 4.10). Ursächlich für das Scheitern der wasserfreien Reaktion ist wahrscheinlich eher die unter diesen Bedingungen drastisch verringerte Löslichkeit des Natriumsulfinats.

Der förderliche, aber für das Gelingen der Umsetzung nicht entscheidende Einfluss von Dinatriumhydrogenphosphat (siehe Einträge 1 und 4 in Tabelle 5.1) kann wahrscheinlich durch die in seiner Gegenwart erleichterte Trennung der Ionenpaare nach dem oxidativen Quenchen erklärt werden („Salzeffekt“, siehe auch Abschnitt 1.2.1).^[18] Dies ist ein weiteres Indiz für den postulierten Elektronen- anstatt eines Energietransfermechanismus, da letzterer nicht über geladene Intermediate verläuft und daher in der Regel nicht nennenswert von der Polarität des Reaktionsmediums beeinflusst wird.^[9b]

Bei radikalischen Umsetzungen wie der hier thematisierten 3-KR steht häufig der Verdacht eines Kettenmechanismus im Raum. Um einen solchen belegen zu können, müsste für die Produktbildung eine Quantenausbeute über 100% bestimmt werden. Hierzu stand dem Arbeitskreis nicht die erforderliche Ausrüstung zur Verfügung. Zudem kann eine geringere Quantenausbeute nicht als Negativbeweis für das Ausbleiben eines Kettenmechanismus herangezogen werden. Daher wurde ein „Licht-Dunkel Zyklus-Experiment“ für die Bildung von Produkt (\pm)-**221c** durchgeführt, dessen Ergebnis in Abbildung 5.3 gezeigt ist. Die Variation der Ausbeute an (\pm)-**221c** innerhalb der Dunkelphasen war marginal und innerhalb des Fehlerrahmens. Die Produktbildung erfolgte ausschließlich während der Belichtung und kann daher nicht nennenswert auf einen radikalischen Kettenmechanismus zurückzuführen sein. Sehr kurze Reaktionsketten können auf diesem Wege allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Unter Annahme der Reduktion des benzyllischen Radikals **229** durch den angeregten PK oder die Radikalanionen **122**^{•-} als Redoxmediatoren ergäbe sich das entsprechende Carbanion **234**, welches mit dem heteroaromatischen Nitril **122** in einer klassischen nukleophilen aromatischen Substitution Produkt (\pm)-**221c** bilden könnte (Schema 5.8).^[238] Ein solcher „radical-polar crossover“-Verlauf ist jedoch in dem verwendeten, wässrigen Lösungsmittel nicht anzunehmen. Die hypothetischen Carbanionen **234** würden sicherlich protoniert werden. Tatsächlich konnte das entsprechende Sulfon **236** als Nebenprodukt im Rahmen der Synthese von **221au** mit einer Ausbeute von 12% erhalten werden. Auch die Eliminierung des Sulfinats unter Rückbildung von Styrol **223** wäre ausgehend von dem Carbanion **234** denkbar, hätte aber keinen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion.

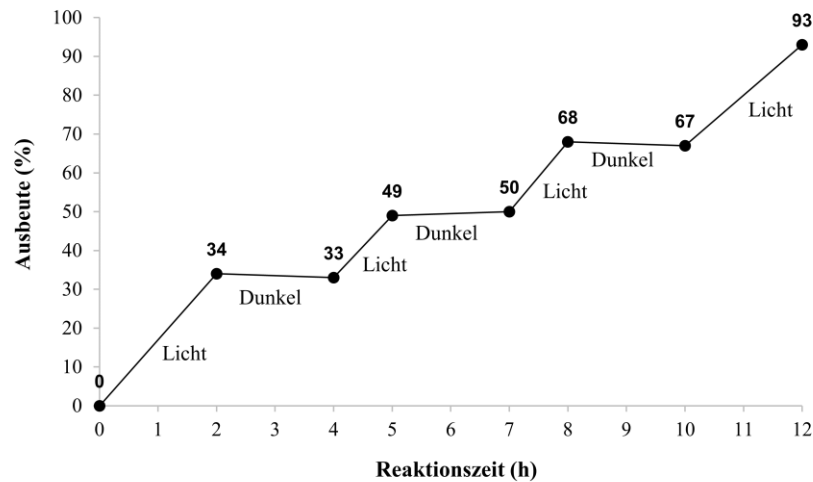
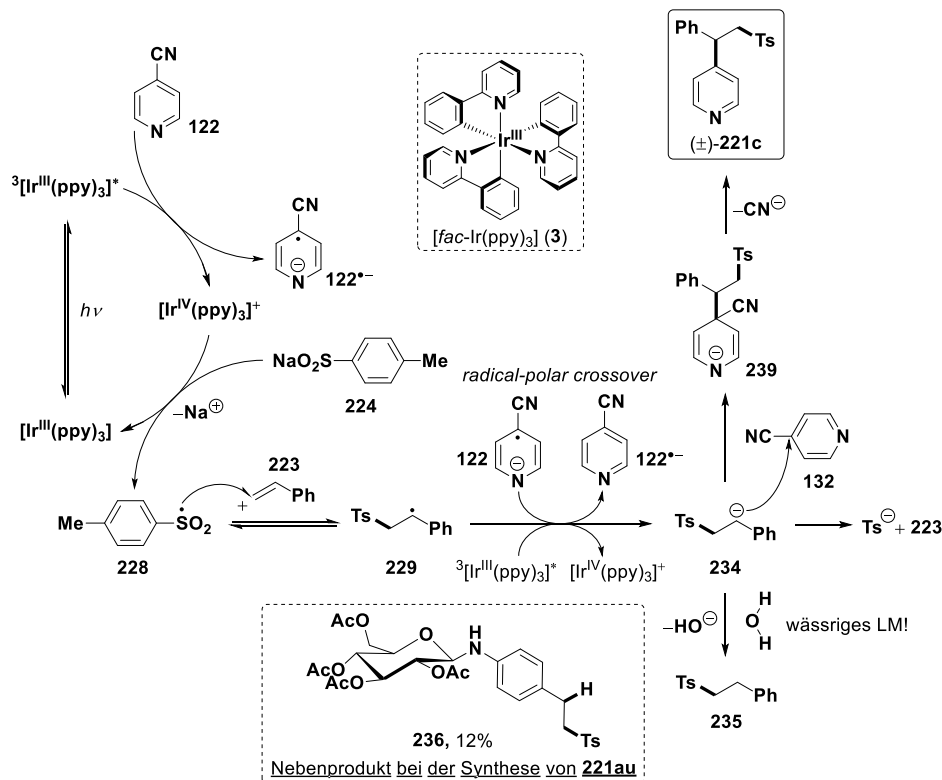
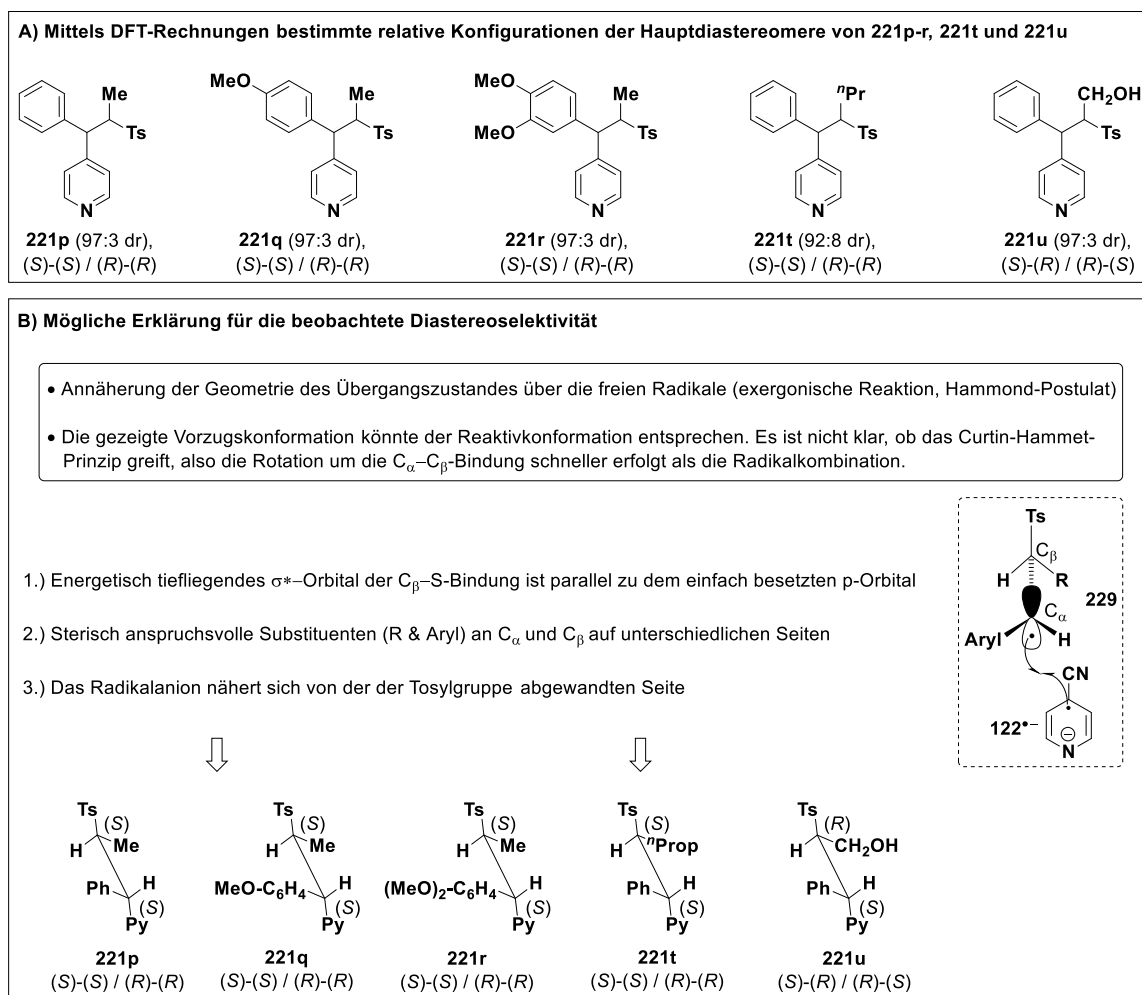


Abbildung 5.3: „Licht-Dunkel Zyklus-Experiment“ zur Difunktionalisierung von Styrol (**223**) mit 4-CP (**122**) und Natrium-*p*-toluolsulfonat (**224**) gemäß der allgemeinen Vorschrift E (Abschnitt 10.3.3). Die Reaktion wurde ausgehend von 312 mg (3.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-CP (**122**) und den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien in einem 250 mL-Rundkolben aus Duran® durchgeführt (siehe Abschnitt 10.2). Nach jeder Licht- oder Dunkelphase wurde der Reaktionslösung (Gesamtvolumen: 146 mL MeCN + 16 mL H₂O) ein Aliquot von 6.0 mL entnommen. Die Ausbeuten an (±)-**221c** wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.



Schema 5.8: Ein potentieller „radical-polar crossover“-Mechanismus unter Reduktion der intermediären benzylichen Radikale **229** könnte theoretisch über eine klassische, nukleophile aromatische Substitution an der Produktbildung beteiligt sein.^[238] Dies ist jedoch nicht anzunehmen, da es unter den Reaktionsbedingungen wohl zur sehr schnellen Protonierung der Carbanionen **234** kommt. Auch die Eliminierung des Sulfinats **224** ist denkbar, hätte jedoch keinen Einfluss auf die Produktbildung. LM = Lösungsmittel.

Die mechanistische Diskussion abschließend wird nachfolgend eine mögliche Erklärung für die beobachtete, aber überraschende Diastereoselektivität der entwickelten 3-KR erläutert (Produkte **221p–v**, dr \geq 92:8, siehe Schema 5.3). Die relativen Konfigurationen aller Hauptdiastereomere der Produkte **221p–r**, **221t** sowie **221u** wurden von [REDACTED] über DFT-Rechnungen und Vergleich mit den experimentell erhaltenen NMR-Daten (DP4+-Wahrscheinlichkeit) bestimmt. Sie sind Schema 5.9 A zu entnehmen. Für technische Details hierzu sei auf die entsprechende Publikation verwiesen.^[166]



Schema 5.9: Über DFT-Rechnungen sowie Vergleich mit experimentellen NMR-Daten (DP4+-Wahrscheinlichkeit) bestimmte relative Konfigurationen der Produkte **221p–r**, **221t** und **221u** (A). Die Rechnungen wurden von [REDACTED] durchgeführt. Technische Details können der entsprechenden Publikation entnommen werden.^[166] Eine mögliche Erklärung der beobachteten Diastereoselektivität (B) basiert auf der Annahme eines den freien Radikalen energetisch und damit auch strukturell ähnlichen Übergangszustandes der Radikal–Radikalanion-Kupplung (detaillierte Beschreibung im Text).^[239]

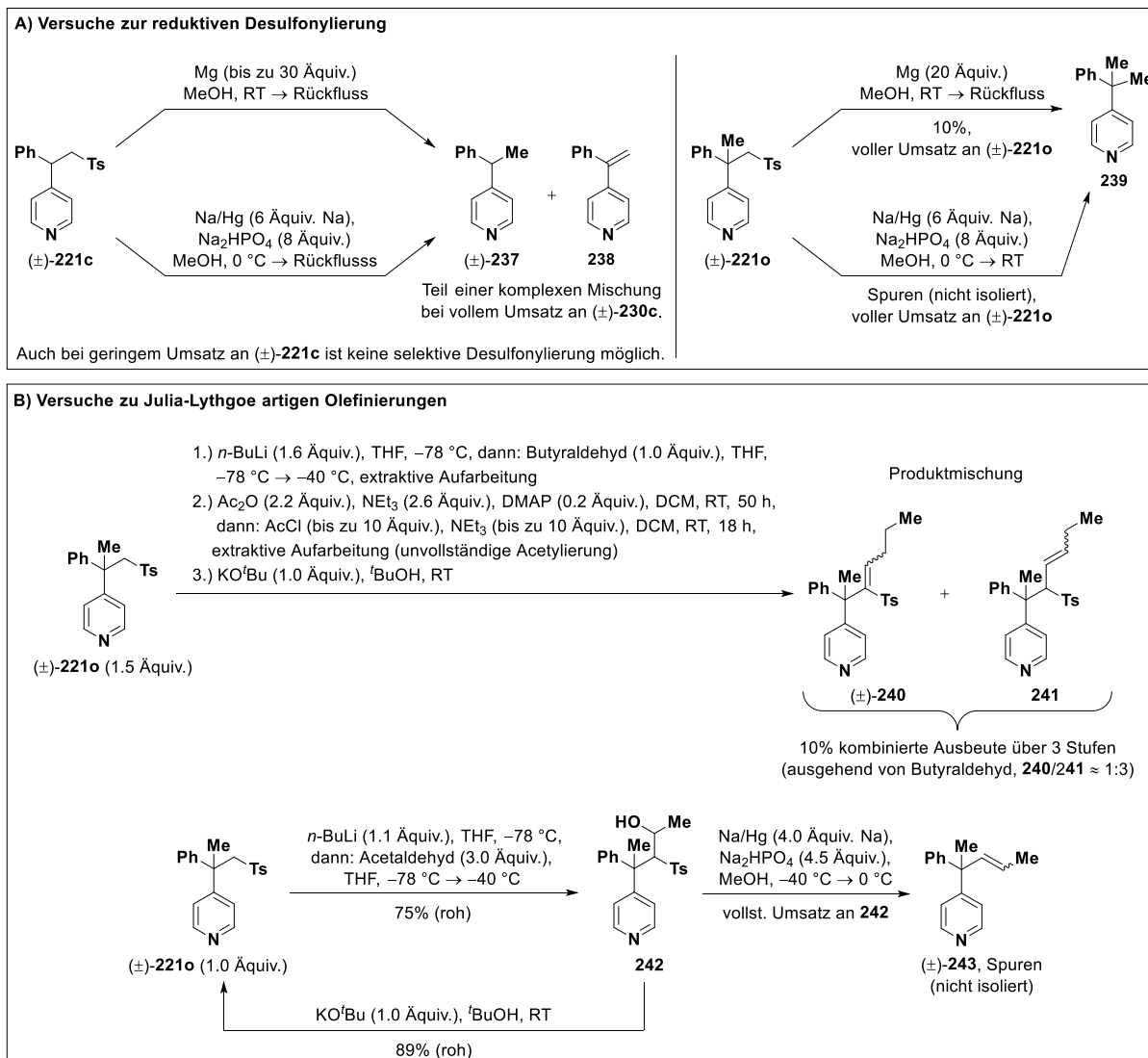
Der für die Diastereoselektivität entscheidende mechanistische Schritt ist die Kupplung der Radikalanion von 4-CP **122*–** mit den intermediären benzyllischen Radikalen wie **229** (siehe Schema 5.5). Eine solche Radikalkombination ist sicherlich stark exergonisch. Gemäß dem Hammond-Postulat sollte der betreffende Übergangszustand daher energetisch und strukturell

den beiden Radikalen ähnlich sein.^[239] Es ist folglich gerechtfertigt, den Übergangszustand für die Bildung des Haupt-Diastereomers anhand der Vorzugskonformation des benzylichen Radikals **229** anzunähern, sofern davon ausgegangen wird, dass die Rotation um die zentrale C_α-C_β-Bindung langsamer erfolgt als die Radikalkombination, für die eine sehr geringe Aktivierungsenergie anzunehmen ist.^[240] In diesem Fall stünde wohl das energieärmste σ*-Orbital (der C_β-S-Bindung) parallel zu dem einfach besetzten p-Orbital an C_α und die sterisch anspruchsvolleren Substituenten an C_α sowie C_β würden auf unterschiedlichen Seiten liegen. Die Annäherung des Radikalanions **122**^{•-} erfolgte wahrscheinlich von der der Tosylgruppe entgegengesetzten Seite. Diese Überlegungen sind in Schema 5.9 B zusammengefasst und würden in allen getesteten Fällen die gefundenen relativen Konfigurationen erklären. Unter der Annahme, dass die Aktivierungsenergie der Radikal-Radikalanion-Kupplung größer ist als die Rotationsbarriere um die zentrale C_α-C_β-Bindung, würde das Curtin-Hammett-Prinzip greifen.^[240b, 241] An Stelle der Vorzugskonformation würde sich die Reaktivkonformation des benzylichen Radikals **229** im Hauptprodukt widerspiegeln.^[240b] Die beiden Konformationen wären jedoch äquivalent, wenn davon ausgegangen wird, dass eine energetische Absenkung des SOMOs des benzylichen Radikals **229** in einem energetisch günstigeren Übergangszustand resultiert.

5.5 Untersuchung möglicher Folgereaktionen der Produkte

Sulfone wie die im Rahmen der hier thematisierten 3-KR erhaltenen Produkte **221c–aw** sind potentiell nützliche Synthesebausteine.^[242] Ihre Eignung in diesem Sinne wurde im Rahmen dieser Promotion anhand zweier beispielhafter Transformationen untersucht – der reduktiven Desulfonylierung^[243] sowie der Julia-Lythgoe Olefinierung.^[244] Die Ergebnisse entsprechender Versuche sind in Schema 5.10 zusammengefasst.

Die reduktive Desulfonylierung von (±)-**221c** gelang weder mit Magnesium in Methanol,^[245] noch mit Natriumamalgam^[246] in demselben Lösungsmittel zufriedenstellend (Schema 5.10 A). Dies sind Standardprotokolle für vergleichbare Umsetzungen.^[243] In beiden Fällen wurde das verwendete Sulfon (±)-**221c** vollständig verbraucht und komplexe Produktgemische erhalten, in denen sowohl die gewünschte Verbindung (±)-**237**, als auch das Eliminierungsprodukt **238** nachweisbar waren (HPLC-MS). Auch bei geringen Umsätzen gelang die selektive reduktive Desulfonylierung zu (±)-**237** nicht. Dies ist wahrscheinlich auf die stark aktivierte, doppelt benzyliche Position in (±)-**221c** zurückzuführen. Es wurden daher analoge Versuche mit Sulfon (±)-**221o** durchgeführt und erneut bei vollständigem Umsatz des Sulfons Produktmischungen erhalten (Schema 5.10 A). Unter Verwendung von Mg/MeOH konnte das gewünschte Pyridin **239** mit einer Ausbeute von 10% isoliert werden (siehe Abschnitt 10.3.3).^[246] Natriumamalgam lieferte hingegen nur Spuren des Produktes **239**.^[246]



Schema 5.10: Versuche zur Modifikation der exemplarischen 3-KR-Produkte (±)-221c und (±)-221o mittels reduktiver Desulfonylierung (A)^[245-247] sowie Julia-Lythgoe artiger Olefinierungen (B).^[248]

Die Julia-Lythgoe Olefinierung erfordert die initiale Deprotonierung des betreffenden Sulfons in α -Position.^[243-244] Die obenstehend beschriebenen Befunde verdeutlichen, dass dies nur mit einem quartären benzylicen Zentrum erfolgen kann. Andernfalls ist mit Deprotonierung in der doppelt benzylicen Position und Eliminierung zu dem entsprechenden Styrolerivat wie **238** zu rechnen. Es wurde daher mit (±)-221o gearbeitet. Durch nukleophilen Angriff des generierten Carbanions an den Carbonylkohlenstoff eines Aldehyds wird zunächst ein β -Hydroxysulfon erhalten, welches beispielsweise durch Acetylierung für die bevorstehende Eliminierung vorbereitet wird.^[244] Letztere erfolgt in der Regel mit Hilfe von Natriumamalgam in einem alkoholischen Lösungsmittel.^[248a, 248b, 249] Auf Grund der schlechten Erfahrungen mit diesem Reagenz im Rahmen der reduktiven Desulfonylierung (siehe Schema 5.1 A) ist diese Strategie wahrscheinlich nicht zielführend. Es wurde daher zunächst die Keck-Variante der Julia-Lythgoe Olefinierung angestrebt (Schema 5.10 B).^[250] Dabei wird das O-geschützte β -Hydroxysulfon mit Hilfe einer starken Base wie DBU,^[250-251] KO^tBu^[248b, 252] oder LDA^[250]

in das entsprechende Vinylsulfon überführt. Letzteres kann beispielsweise mit Samariumdiodid reduktiv desulfonyliert werden.^[248b, 250] Sulfon (\pm)-**221o** wurde zunächst angelehnt an eine Vorschrift von Gosh et al. mit *n*-BuLi und Butyraldehyd in das entsprechende β -Hydroxysulfon überführt und das aufgearbeitete Rohprodukt mit Essigsäureanhydrid, DMAP und Triethylamin in Dichlormethan versetzt.^[248a] Die Acetylierung gelang unter diesen Bedingungen und auch mit Acetylchlorid nur unvollständig. Die schwierige und unvollständige Schützung der Hydroxylgruppe könnte auf signifikante sterische Hinderung im β -Hydroxysulfon zurückzuführen sein, die nicht in allen vier Diastereomeren gleich ausgeprägt ist. Die rohe Mischung wurde daher nach einer Vorschrift von Joseph Marino mit KO^tBu/^tBuOH versetzt, wobei eine untrennbare Mischung des gewünschten Vinylsulfons (\pm)-**240** und des isomerisierten Allylsulfons **241** in einer Gesamtausbeute von nur 10% (**240/241** \approx 1:3) erhalten wurde.^[248b] Die Isomerisierung von Vinyl- zu den entsprechenden Allylsulfonen unter basischen Bedingungen ist literaturbekannt.^[248b, 250, 253] Es wurden daher keine weiteren Versuche zur Keck-Variante der Julia-Lythgoe Olefinierung durchgeführt.

Die vorausgehend erwähnten Schwierigkeiten bei der Acetylierung des intermediären β -Hydroxysulfons sind eine enorme Hürde für die beabsichtigte Olefinierungsreaktion.^[243-244] Es finden sich in der Literatur nur vereinzelt Berichte der direkten reduktiven Desulfonylierung der ungeschützten Hydroxysulfone in Na₂HPO₄-gepufferten, methanolischen Suspensionen von Natriumamalgam.^[248d, 249, 254] Um die Übertragbarkeit dieser Strategie auf die Produkte der hier thematisierten 3-KR zu überprüfen, wurde Sulfon (\pm)-**221o** zunächst mit *n*-BuLi und Acetaldehyd in das β -Hydroxysulfon **242** überführt.^[248c] Letzteres wurde nach Extraktion und schneller Säulenchromatographie (SiO₂, ^oHex/EtOAc 1:2, alle Fraktionen mit R_f < 0.20 vereinigt) angelehnt an eine Vorschrift von Carretero et al. mit Natriumamalgam versetzt.^[248d] Bei -40 °C kam es zu keiner nennenswerten Reaktion. Nach fünfstündigem Rühren bei 0 °C war das Hydroxysulfon **242** vollständig verbraucht. Es wurden allerdings nur Spuren des gewünschten Produktes (\pm)-**253** gebildet, das nicht in Reinform erhalten werden konnte.

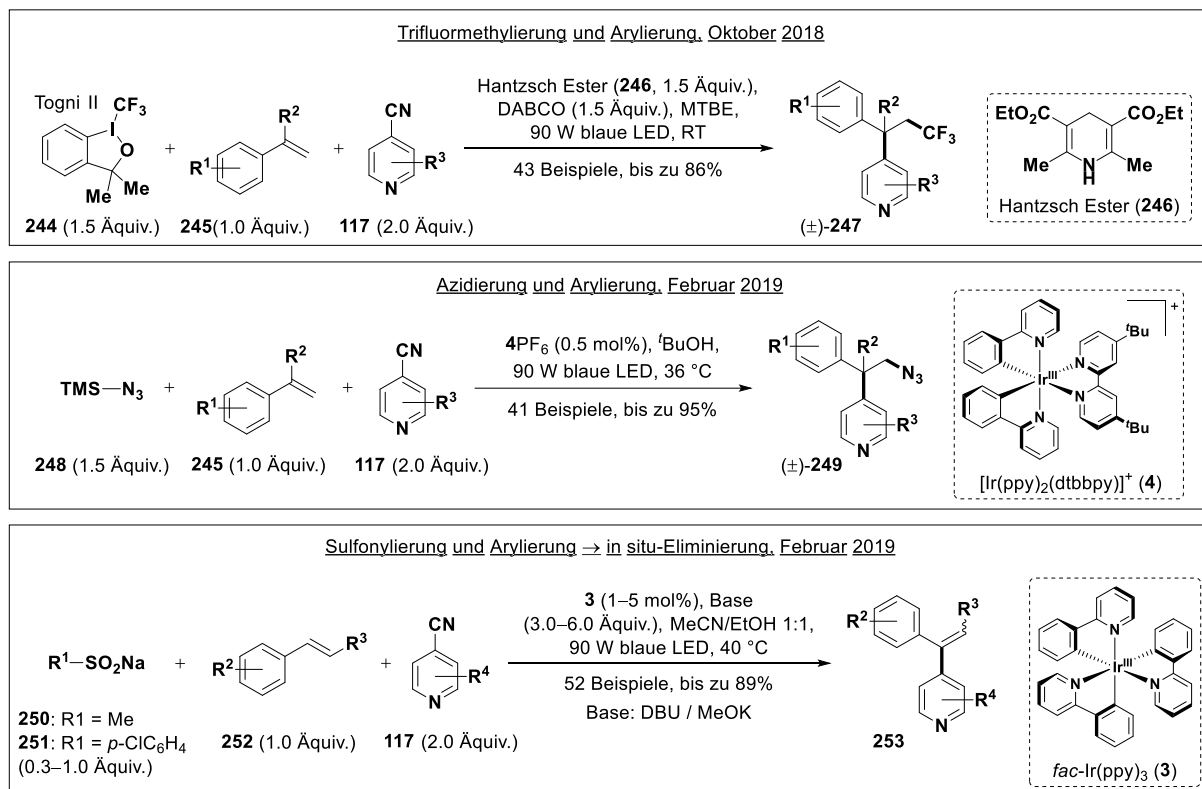
Abschließend sei darauf hingewiesen, dass ungeschützte β -Hydroxysulfone wie **242** unter basischen Bedingungen instabil sind und nach Deprotonierung der Hydroxylgruppe in einer Retro-Aldol ähnlichen Reaktion das initiale Sulfon (hier (\pm)-**221o**) ergeben (Schema 5.10 B).^[255]

5.6 Parallele Arbeiten Anderer an vergleichbaren Umsetzungen

Wie in Schemata 5.1 sowie 5.2 verdeutlicht, wurde die in diesem Kapitel thematisierte Strategie zur Difunktionalisierung von Styrolderivaten über eine Radikal–Radikalanion-Kombination zur Überwindung des sonst üblichen „radical-polar crossover“-Schrittes im März 2017 entwickelt. Auf Grund der zwar gut begründbaren, aber letztlich unglücklichen Wahl der initialen Modellsubstrate und parallel bearbeiteter Projekte gelang es erst 2018, gemeinsam mit

Dr. [REDACTED], das Potential der Strategie durch die Entwicklung einer robusten 3-KR zu belegen (siehe Schema 5.2).

Parallel hierzu erarbeitete die Gruppe um Lingling Chu 2018 sowie 2019 drei sehr ähnliche Reaktionen, welche auf derselben Strategie beruhen.^[256] Sie sind in Schema 5.11 zusammengefasst. Für mechanistische Details sei auf die Originalliteratur verwiesen.



Schema 5.11: Parallel zu der in diesem Kapitel beschriebenen Laborarbeit entwickelte Reaktionen der Arbeitsgruppe um Lingling Chu.^[256] Sie basieren auf derselben Radikal–Radikalanion-Kupplungsstrategie zur Überwindung des üblichen „radical-polar crossover“-Schrittes (siehe auch Schema 5.1).

5.7 Fazit und Beurteilung des Projekts

Ziel des in diesem Kapitel thematisierten Projektes war die Entwicklung einer Methode zur Difunktionalisierung von Styrolderivaten mit zwei radikalischen Spezies (siehe Schema 5.1 C). Dies stellt aus den in Abschnitt 5.1 erläuterten Gründen eine große Herausforderung dar, die durch Verwendung persistenter Radikalanionen heteroaromatischer Nitrile als Kupplungspartner für die intermediären benzyllischen Radikale überwunden werden sollte. Letzteres ist in Zusammenarbeit mit Dr. [REDACTED] unter Verwendung von Natriumsulfonaten als Radikalquelle gelungen (siehe Abschnitt 5.2).

In Kooperation [REDACTED] wurde das Substratspektrum der entwickelten 3-KR untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Die Produkte **221c–aw** wurden meist in sehr hohen Ausbeuten und, sofern strukturell

zutreffend, mit hoher Diastereoselektivität erhalten ($dr \geq 92:8$). Dabei wurden signifikante Variationen in allen drei Komponenten gut toleriert (siehe Schema 5.3). Das aromatische Nitril erwies sich als in diesem Sinne kritischstes Substrat. Wie bereits im Rahmen der in Kapiteln 3 und 4 thematisierten *ipso*-Substitutionsreaktionen erläutert, zeigte sich eine Abhängigkeit der erzielbaren Ausbeuten von der Spindichte des Radikalanions des jeweiligen Nitrils und seiner protonierten Form (wässriges Lösungsmittel).

Gemeinsam mit [REDACTED] wurden umfangreiche mechanistische Untersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.4). Diese unterstützen den in Schema 5.5 dargestellten mechanistischen Vorschlag. Sie beinhalten auch eine mögliche Erklärung für die beobachtete Diastereoselektivität der Reaktion, welche auf der Annahme eines den freien Radikalen energetisch und damit auch geometrisch ähnlichen Übergangszustandes der sicherlich exergonischen Radikal–Radikalanion-Kombination beruht (siehe Schema 5.9).

Die Verwendung der Produkte in klassischen Reaktionen der Sulfonchemie, wie der reduktiven Desulfonylierung oder Julia-Lythgoe artigen Olefinierungen, gelang nicht zufriedenstellend (siehe Abschnitt 5.5).

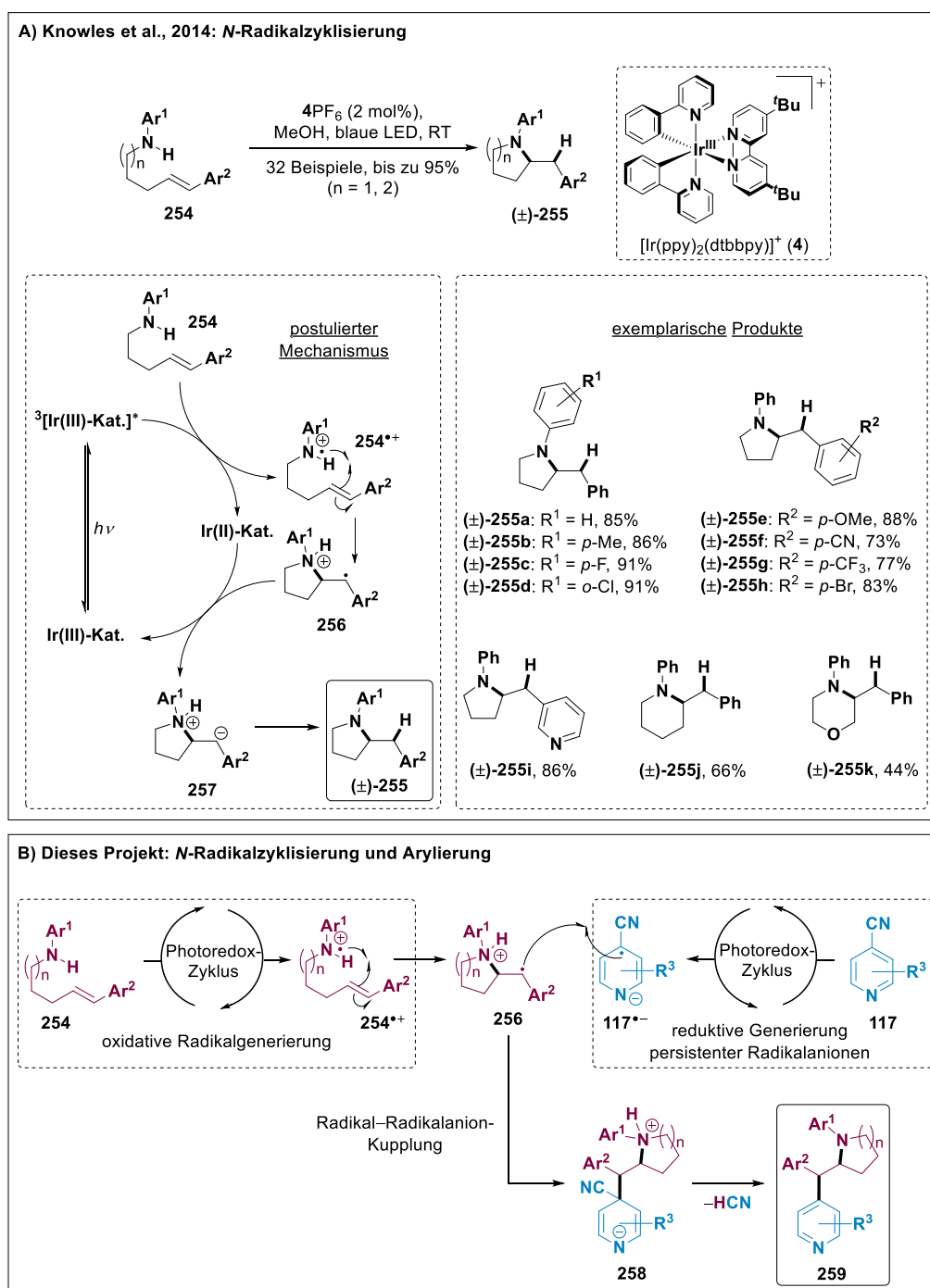
Gemeinsam mit den in Abschnitt 5.6 vorgestellten, unabhängigen und parallelen Arbeiten der Arbeitsgruppe um Lingling Chu,^[256] stellt die hier thematisierte Reaktion^[166] nach bestem Wissen das erste Beispiel für die Verwendung persistenter Radikalanionen zur Überwindung des sonst in der Regel dominanten „radical-polar crossover“-Schrittes bei der photoredoxkatalysierten Difunktionalisierung von Styrolderivaten dar. Die zu Grunde liegende Strategie dürfte breitere Anwendung unter Gebrauch anderer Radikalanionen finden. Diese Vermutung wird in Abschnitt 9.2 erneut aufgegriffen.

5.8 Folgeprojekt: Synthese β -arylierter *N*-Arylamine durch *N*-Radikalzyklisierung und Arylierung

Nach dem Scheitern der initialen Versuchen zur intermolekularen Difunktionalisierungen von Styrolderivaten im März und Oktober 2017 (siehe Schema 5.2 A und B) wurden von November bis Dezember 2017 Versuche bezüglich einer analogen intramolekularen Reaktion durchgeführt. Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse wurden gemeinsam mit [REDACTED] erhalten, der ein Forschungsmodul im Arbeitskreis Opatz absolvierte.

Als Vorlage diente eine Veröffentlichung der Gruppe um Robert Knowles, die in Schema 5.12 A zusammengefasst ist.^[257] Die photoredoxkatalysierte Einelektronenoxidation sekundärer *N*-Arylamine **254** resultiert in elektrophilen Amin-Radikalkationen **254^{•+}**, welche eine styrolische Doppelbindung in δ - oder ϵ -Position angreifen. Die auf diese Weise generierten benzyllischen Radikale **256** werden im Zuge der Katalysatorregeneration zu den Carbanionen

257 reduziert, welche nach Protonentransfer die gewünschten Pyrrolidine oder Piperidine (\pm)-**255** ergeben.^[257]

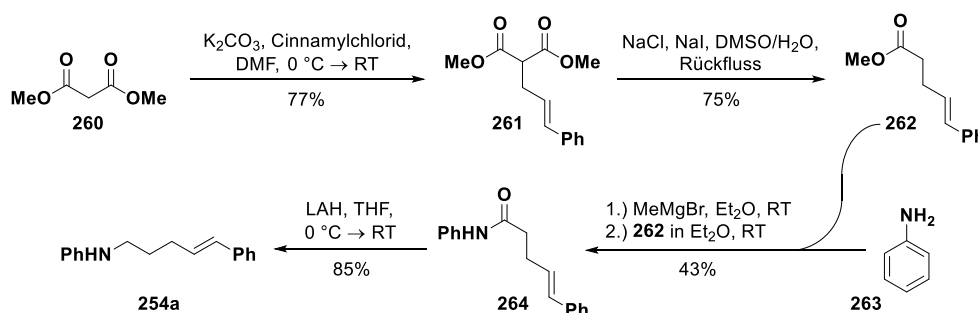


Schema 5.12: Anhand der von Robert Knowles et al. berichteten N-Radikalzyklisierung^[257] in sekundären N-Arylaminen **254** mit styrolischer Doppelbindung in δ - oder ϵ -Position (A) könnte die Überwindung des sonst üblichen „radical-polar crossover“-Schrittes durch die konzipierte Radikal-Radikalanion-Kupplungsstrategie (siehe Schema 5.1) demonstriert werden (B). Ar = Aryl.

Ziel des hier beschriebenen Teilprojektes war die Anwendung der in Abschnitt 5.1 erörterten Radikal-Radikalanion-Kupplungsstrategie zur Überwindung des „radical-polar crossover“-Schrittes (siehe Schema 5.1). Wie in Schema 5.12 B dargestellt, sollten die durch

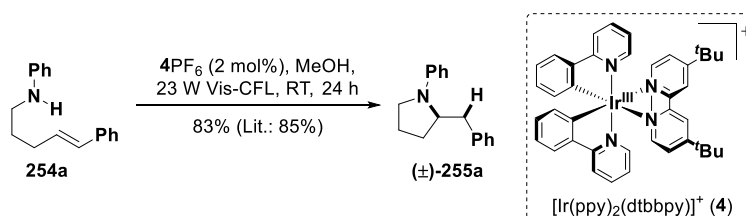
N-Radikalzyklisierung auf eine styrolische Doppelbindung generierten benzylichen Radikale **256** hierzu mit den persistenten Radikalanionen **117**^{•-} heteroaromatischer Nitrile abgefangen werden.^[95, 101a]

Die Synthese eines geeigneten Zyklisierungsvorläufers **254a** ist in Schema 5.13 zusammengefasst.^[257] Sie erfolgte ausgehend von Malonsäuredimethylester **260** über eine Malonester-Synthese mit Cinnamylchlorid und anschließende Krapcho-Decarboxylierung.^[257] Der resultierende Monoester **262** wurde mit Anilin in das *N*-Phenylamid **264** überführt und nach LAH-Reduktion das erforderliche, sekundäre *N*-Arylamin **254a** in einer Gesamtausbeute von 21% über vier Stufen erhalten.^[257]



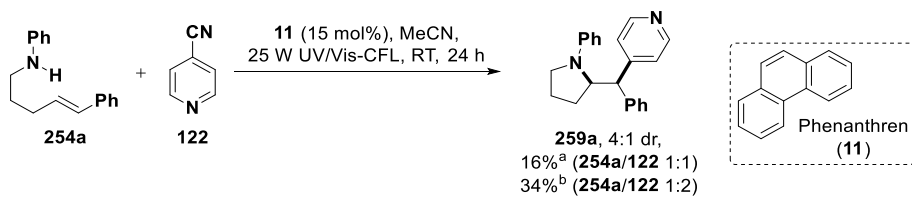
Schema 5.13: Synthese des Zyklisierungsvorläufers **254a** in vier Stufen nach Vorschriften der Gruppe um Robert Knowles.^[257]

Die als Vorlage dienende *N*-Radikalzyklisierung aus Schema 5.12 A erwies sich als gut reproduzierbar (Schema 5.14).^[257] Sie ist daher als Modellreaktion geeignet.



Schema 5.14: Die Zyklisierung von **254a** nach Knowles et al. konnte gut reproduziert werden und ist somit als Modellreaktion geeignet.^[257] Experimentelle Details sind Abschnitt 10.3.3 zu entnehmen.

Initiale Versuche zur beabsichtigten Sequenz aus *N*-Radikalzyklisierung und Arylierung von **254a** (siehe Schema 5.12 B) sind in Schema 5.15 zusammengestellt. Unter Verwendung von Phenanthren (**11**, 15 mol%) als PK wurde das gewünschte Produkt **259a** ausgehend von äquimolaren Mengen der beiden Reaktanden **254a** sowie **122** mit einer Ausbeute von 16% (4:1 dr) isoliert. Dies ist unter Berücksichtigung der nicht optimierten Reaktionsbedingungen sehr erfreulich. Bereits bei Verwendung eines zweifachen Überschusses an 4-CP (**122**) konnte diese Ausbeute mehr als verdoppelt werden (34%, NMR-Ausbeute). Es ist davon auszugehen, dass sich durch weitere Optimierung bezüglich der Reaktandenstöchiometrie sowie der Katalysatorbeladung und in Gegenwart einer Base gute Ausbeuten erzielen lassen.



Schema 5.15: Initiale Versuche zur geplanten *N*-Radikalzyklisierung und Arylierung von **254a**. Experimentelle Details sind Abschnitt 10.3.3 zu entnehmen. ^aIsolierte Ausbeute nach Reinigung; ^bNMR-Ausbeute.

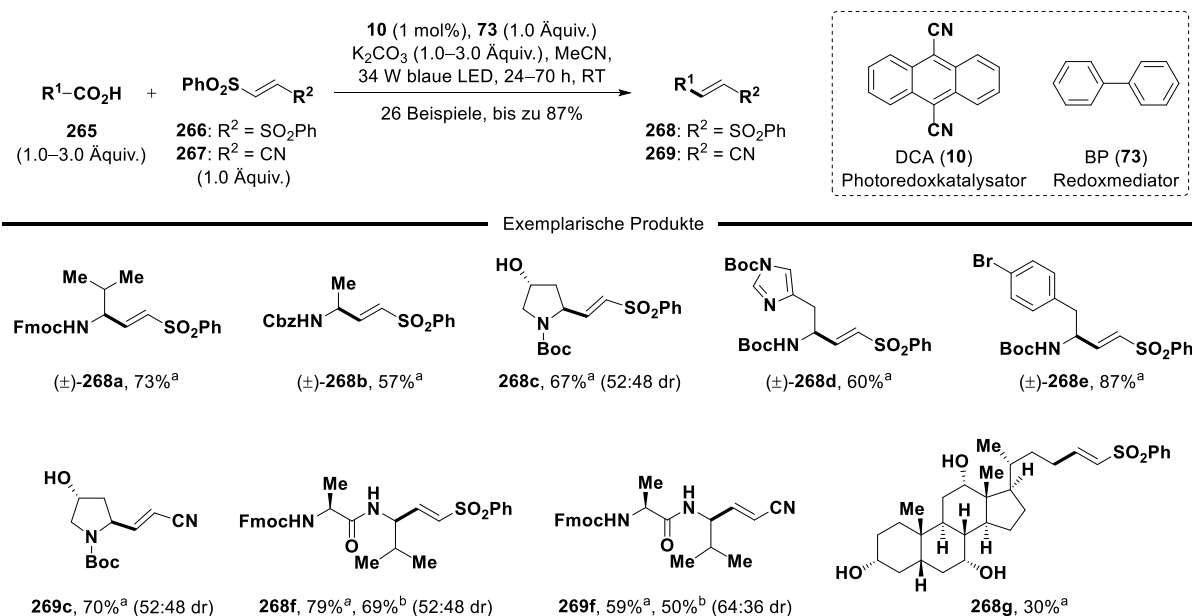
Zu Gunsten anderer Vorhaben wurden allerdings im Rahmen der hier beschriebenen Promotion keine weiteren Versuche zu diesem Projekt durchgeführt.

6. Alkenylierung von Carbonsäuren zur Synthese potentieller Cysteinproteaseinhibitoren

Die in diesem Kapitel beschriebenen Versuche wurden von Juni bis August 2018 und folglich parallel zu der in Kapitel 5 thematisierten 3-KR bearbeitet. Es wurde teils in Kooperation mit Frau [REDACTED] gearbeitet. Dies ist an betreffender Stelle kenntlich gemacht.

6.1 Motivation und Zielsetzung

Von Januar bis März 2018 wurde im Rahmen der hier beschriebenen Promotion ein Übersichtsartikel mit dem Titel „Aromatic hydrocarbons as catalysts and mediators in photoinduced electron transfer reactions“ verfasst.^[23] Darin wird unter anderem die Begünstigung photoredoxkatalysierter Reaktionen mit Singulett-Katalysatoren wie 9,10-Dicyanoanthracen (DCA, **10**) durch aromatische KWS wie Biphenyl (BP, **73**) als Redoxmediatoren (RM) thematisiert (siehe auch Abschnitt 1.3.3). Dieses Konzept nutzte Frau [REDACTED] bei der Entwicklung der in Schema 6.1 vorgestellten Methode zur direkten, decarboxylierenden Überführung von Carbonsäuren **265** in die entsprechenden Vinylsulfone **268** oder Acrylnitrile **269**. Aus den Carbonsäuren generierte Alkylradikale werden zu diesem Zweck mit (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) oder (*E*)-3-Phenylsulfonylprop-2-enitril (**267**) abgefangen.^[96a]



Schema 6.1: Von Frau [REDACTED] entwickelte Methode zur photoredoxkatalysierten und redox-medierten Umwandlung von Carbons\u00e4uren **265** in Vinylsulfone **268** sowie Acrylnitrile **269**. ^aJe 3.0 \u00c4quiv. von S\u00e4ure und Base, ^bJe 1.0 \u00c4quiv. von S\u00e4ure und Base.

Vinylsulfone und Acrylnitrile sind bekannte Struktur motive („warheads“) in kovalenten Cysteinproteaseinhibitoren.^[258] Die hier vorgestellte Methode erlaubt potentiell einen sehr schnellen und direkten Zugang zu Peptidomimetika mit diesen Struktur motiven (Produkte **268f** und **269f**), was trotz der mit radikalischen Reaktionen einhergehenden Racemisierung für die automatisierte Suche nach neuen Proteaseinhibitoren nützlich sein könnte.

Im Rahmen der hier beschriebenen Promotion sollten gemeinsam mit [REDACTED] mechanistische Untersuchungen zu der von ihr entwickelten Reaktion angestellt werden. Zudem sollte die Anwendbarkeit der Methode zur schnellen Synthese von Cysteinproteaseinhibitoren durch Darstellung des zu diesem Zweck bekannten K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**) unter Beweis gestellt werden (Abbildung 6.1).^[259]

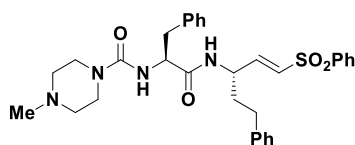
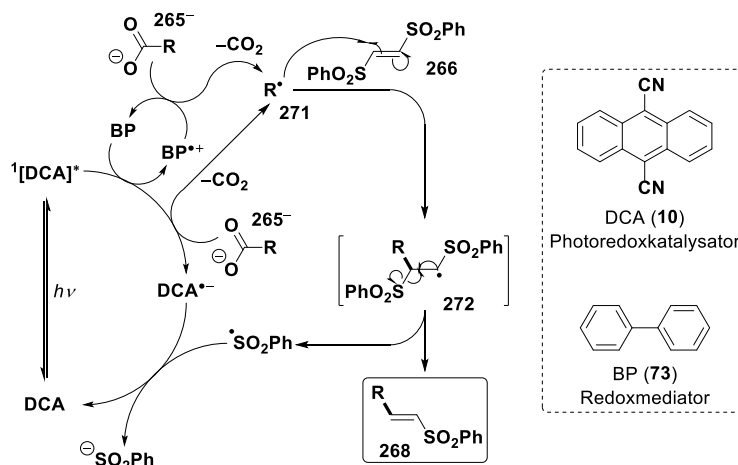


Abbildung 6.1: Struktur des zu synthetisierenden Cysteinproteaseinhibitors K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**).^[259]

6.2 Mechanistische Überlegungen

Die in diesem Unterkapitel beschriebenen mechanistischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] durchgeführt.

Der für die hier thematisierte Alkenylierung von Carbonsäuren postulierte Mechanismus ist in Schema 6.2 am Beispiel der Vinylsulfonylierung zusammengefasst.



Schema 6.2: Postulierter Mechanismus der in diesem Kapitel thematisierten Photoredox-Alkenylierung von Carbonsäuren **265** am Beispiel der Vinylsulfonylierung mit (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) als Radikalakzeptor. Für die Synthese der Acrylnitrile **269** wird ein analoger Mechanismus angenommen. **266** ist in diesem Fall gegen (*E*)-3-Phenylsulfonylprop-2-enitril (**267**) auszutauschen.

Er ist analog für die Synthese von Acrylnitrilen **269** anzunehmen, allerdings in letzterem Fall unter Verwendung von (*E*)-3-Phenylsulfonylprop-2-enitril (**267**) anstelle von (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) als Radikalakzeptor.

DCA (**10**) wird durch Absorption blauen Lichts ($\lambda_{\max} = 422 \text{ nm}$)^[16] in seinen S_1 -Zustand überführt, welcher reaktiv durch das entsprechende Carboxylat **265**⁻ gequenchet werden kann. Dies resultiert nach Decarboxylierung in dem Alkylradikal **271**. Auch BP (**73**) kann als reduktiver Quencher wirken. Das hierbei generierte Radikalkation $BP^{*\cdot+}$ vermittelt anschließend die oxidative Decarboxylierung. Es handelt sich bei BP (**73**) folglich um einen RM (siehe Abschnitt 1.3.3). Das Alkylradikal **271** greift die elektronenarme Doppelbindung in **266** an und die Produktbildung wird durch die Eliminierung eines Phenylsulfonylradikals abgeschlossen. Letzteres wird leicht reduziert und ermöglicht auf diese Weise die Regeneration des Katalysators **10**.

In Tabelle 6.1 sind Kontrollexperimente der beispielhaften Darstellung von Vinylsulfon (\pm)-**268h** zusammengefasst.

Tabelle 6.1: Kontrollexperimente zur DCA (**10**)-katalysierten Vinylsulfonylierung von Boc-L-Phe-OH (**265h**) mit (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) als Radikalakzeptor.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (%)
1	Standardbedingungen	70
2	unter Lichtausschluss	0
3	ohne DCA (10)	0
4	ohne K_2CO_3	0
5	ohne BP (73)	37
6 ^a	ohne BP (73)	59

Durchführung: Das Alken **266** (46.3 mg, 0.15 mmol) und die entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien wurden in einem Kulturröhrchen (16 × 100 mm) aus AR-Glas® (Magnetprüher, Septum) mit gemäß Abschnitt 10.1 entgastem Acetonitril (8.0 mL) versetzt. Nach 1-minütigem Durchleiten eines schwachen Argonstroms wurde die Reaktionslösung wie in Abschnitt 10.2 beschrieben 24 h mit einer 34 W blauen LED bestrahlt. Nach extraktiver Aufarbeitung ($DCM/NaHCO_3(aq)$) wurden die Ausbeuten über 1H -NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. ^a70 h Belichtungszeit.

Aus Einträgen 1 und 2 wird ersichtlich, dass die beschriebene Alkenylierung von Carbonsäuren vollständig lichtinduziert ist. Die Absorptionsspektren aller Reaktionskomponenten und einer Mischung derselben in Acetonitril sind in Abbildung 6.2 gegeben. Das Emissionsspektrum der verwendeten blauen Breitband-LED kann Abbildung 10.5 entnommen werden. Aus ihm geht hervor, dass die Reaktionslösungen Strahlung mit Wellenlängen von mehr als etwa 380 nm

ausgesetzt wurden. In diesem Wellenlängenbereich absorbiert ausschließlich der PK **10** (siehe Abbildung 6.2).

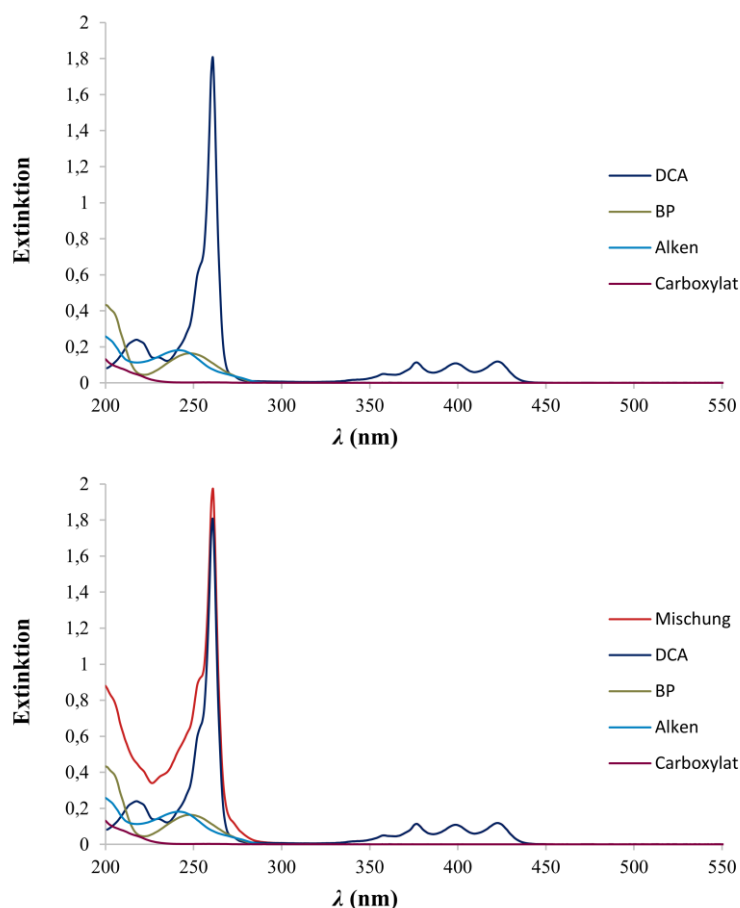
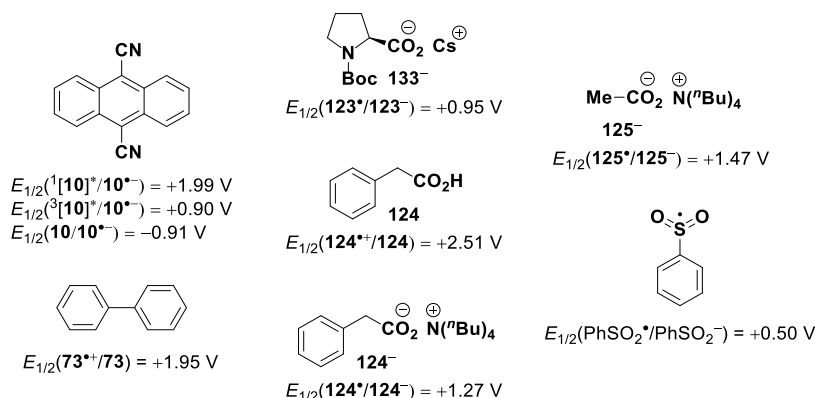


Abbildung 6.2: Absorptionsspektren aller Reaktionskomponenten (jeweils $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) der DCA (**10**)-katalysierten und BP (**73**)-medierten Vinylsulfonylierung von Boc-L-Phe-OH (**265h**) und einer Mischung derselben (alle Komponenten $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in Acetonitril. Alken = (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**), Carboxylat = Boc-Phe-OK.

Da sich bei Mischung aller Reaktionskomponenten keine neuen bzw. verschobenen Absorptionsmaxima (zumindest im relevanten Wellenlängenbereich, $\lambda \geq 380 \text{ nm}$) zeigen, ist nicht von einem Charge-Transfer-Komplex als absorbierender Spezies auszugehen. Erwartungsgemäß bestätigten die Kontrollexperimente daher die Notwendigkeit von DCA (**10**) für das Gelingen der Alkenylierung (Eintrag 3 in Tabelle 6.1). Diese Befunde untermauern die in Schema 6.2 postulierte DCA (**10**)-vermittelte Photoredoxkatalyse. Wie in Abschnitt 1.3.2 erörtert, sind für aromatische Nitrile wie **10** ausschließlich reduktiv gequenchte Katalysezyklen bekannt.^[7b, 23, 92]

In Tabelle 6.2 sind die Redoxpotentiale von DCA (**10**), BP (**73**), der exemplarischen Carboxylate bzw. Carbonsäuren **123⁻**, **124**, **124⁻**, **125⁻** sowie des Phenylsulfonylradikals aufgelistet. Zudem sind die gemäß Gleichungen 1.1–1.3 angenäherten freien Enthalpien aller potentiell relevanten SET-Schritte zwischen den oben genannten Komponenten aufgeführt.

Tabelle 6.2: Relevante Redoxpotentiale von DCA (**10**), BP (**73**), der exemplarischen Carboxylate bzw. Carbonsäuren **123⁻**, **124**, **124⁻**, **125⁻** sowie des Phenylsulfonylradikals und freie Enthalpien potentieller SET-Schritte zwischen diesen Verbindungen.



Eintrag	Elektronendonator	Elektronenakzeptor	ΔG_{SET} (kcal mol ⁻¹)	Anmerkung
1	123⁻	¹ [10]*	-24.0	
2	124	¹ [10]*	+12.0	
3	124⁻	¹ [10]*	-16.6	
4	125⁻	¹ [10]*	-12.0	
5	73	¹ [10]*	-0.9	reduktives Quenchen
6	PhSO ₂ ⁻	¹ [10]*	-34.4	
7	123⁻	³ [10]*	+1.2	
8	73	³ [10]*	+24.2	
9	PhSO ₂ ⁻	³ [10]*	-9.2	
10	123⁻	73^{*+}	-23.1	
11	124	73^{*+}	+12.9	
12	124⁻	73^{*+}	-15.7	SET nach red. Quenchen
13	125⁻	73^{*+}	-11.1	
14	PhSO ₂ ⁻	73^{*+}	-33.4	
15	DCA ^{*-}	PhSO ₂ [•]	-9.5	
16	DCA ^{*-}	123⁻	-42.9	
17	DCA ^{*-}	124⁻	-50.3	BET
18	DCA ^{*-}	73^{*+}	-66.0	

Alle Redoxpotentiale sind gegen die SCE angegeben und wurden in Acetonitril bestimmt.^[83, 107, 120, 144c, 155] Die Redoxpotentiale angeregter Spezies wurden ausgehend von den aufgeführten Potentialen des jeweiligen Grundzustandes und der Energie des betreffenden angeregten Zustandes gemäß Gleichungen 1.4 und 1.5 berechnet.^[82, 84] Die freien Enthalpien wurden gemäß Gleichungen 1.1–1.3 angenähert ($F = 23.061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).^[7b]

Die Redoxpotentiale der verwendeten Radikalakzeptoren (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) bzw. (*E*)-3-Phenylsulfonylprop-2-enitril (**267**) sind nach bestem Wissen nicht bekannt. Diese Olefine sind allerdings sicherlich schwerer oxidierbar als beispielsweise Cyclopenten

oder -hexen (Oxidationspotentiale: +2.32 V bzw. +2.37 V, Acetonitril, SCE)^[120] und schwerer reduzierbar als z.B. Fumarsäuredinitril (Reduktionspotential: -1.31 V, Acetonitril, SCE).^[113, 141b] Eine Beteiligung der beiden Alkene **266** bzw. **267** an DCA (**10**)-vermittelten SET-Schritten eines typischen reaktiv gequenchten Katalysezyklus (siehe Schema 6.2) ist daher nicht anzunehmen (Redoxpotentiale von **10** sind in Tabellen 1.2 sowie 6.2 gegeben). Bei biphotonischer Anregung wäre die Reduktion dieser Olefine jedoch denkbar (siehe Schema 1.5). Dies ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in Tabelle 6.2 nicht berücksichtigt und wird zu einem späteren Zeitpunkt eingehender diskutiert.

Der S₁-Zustand von DCA (**10**), welcher eine Lebenszeit von etwa 15.3 ns in entgastem Acetonitril aufweist,^[76] ist ein äußerst starkes Oxidationsmittel und die Abstraktion eines Elektrons von den exemplarischen Carboxylaten **123**⁻, **124**⁻, sowie **125**⁻ ist deutlich exergonisch (Einträge 1, 3 und 4). Dabei ist die Deprotonierung der entsprechenden Carbonsäure eine Grundvoraussetzung (vgl. Einträge 2 und 3). Letzteres spiegelt sich auch in den Kontrollexperimenten wieder: Die Vinylsulfonylierung von Boc-L-Phe-OH (**265h**) gelingt nicht in Abwesenheit der Base (Eintrag 4 in Tabelle 6.1). Auch BP (**73**) und das erst im Verlauf der Reaktion generierte Phenylsulfinat sind wohl zu exergonischen Elektronentransfers auf DCA (**10**) im S₁-Zustand befähigt (Einträge 5 und 6 in Tabelle 6.2). Letzteres würde nicht zur Produktbildung führen und reduziert somit wahrscheinlich die Quantenausbeute der Reaktion. ISC ist in DCA äußerst ineffizient ($\phi_{ISC} \approx 0.0085$, Acetonitril, Raumtemperatur)^[75] und so ist keine nennenswerte Beteiligung des T₁-Zustandes anzunehmen. Er wäre zudem wohl nicht zur Oxidation von BP (**73**) und nur begrenzt zur Oxidation der Carboxylate befähigt (Einträge 7 und 8 in Tabelle 6.2). Reduktives Quenchen durch Phenylsulfinat wäre hingegen exergonisch (Eintrag 9 in Tabelle 6.2).

Diese Befunde wurden durch Fluoreszenzquenching-Studien bestätigt. Die zugehörigen Stern-Volmer-Plots sind in Abbildung 6.3 gegeben. Die Fluoreszenz von DCA (**10**) wird effizient von Boc-L-Phe-OCs als exemplarischem Carboxylat und von BP (**73**) gelöscht. Solche Untersuchungen werden im Gegensatz zu UV/Vis-Messungen (siehe Abbildung 6.2) in deutlich konzentrierteren Lösungen durchgeführt, weshalb nicht mit dem Kaliumsalz der Aminosäure **265h** gearbeitet werden konnte. Reduktives Quenchen durch (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) ist, sofern es überhaupt auftritt, nicht konkurrenzfähig.

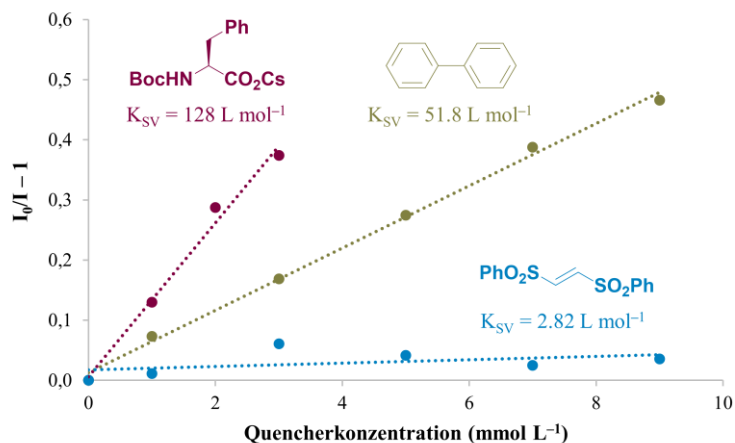
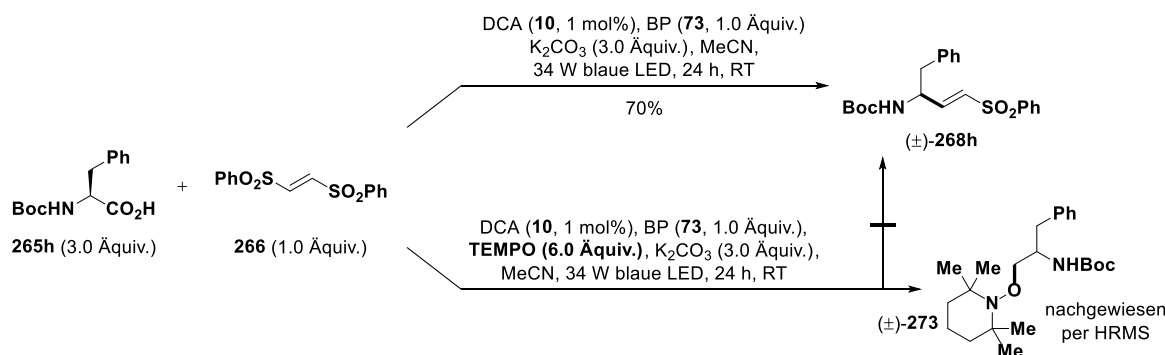


Abbildung 6.3: Stern-Volmer-Plots für das Löschen der Fluoreszenz von DCA (**10**, $1.0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$) durch Boc-Phe-OCs (rot), Biphenyl (BP, **73**, ockerfarben) sowie (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**, blau) in entgastem Acetonitril. Anregungswellenlänge: 422 nm, Emissionswellenlänge: 432 nm, K_{SV} = Stern-Volmer-Konstante.

Wie aus Einträgen 10–13 in Tabelle 6.2 hervorgeht, ist das Radikalkation $\text{BP}^{\bullet+}$ von Biphenyl (**73**) zur oxidativen Decarboxylierung zuvor deprotonierter Carbonsäuren befähigt. Die hieraus und aus dem reduktiven Quenchen von DCA (**10**) resultierenden Alkyldradikale **271** konnten mit Hilfe von TEMPO abgefangen und dabei die exemplarische Vinylsulfonylierung von Boc-Phe-OH (**265h**) vollständig inhibiert werden (Schema 6.3).



Schema 6.3: Die exemplarische Vinylsulfonylierung von Boc-Phe-OH (**265h**) wird vollständig durch 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) inhibiert, wobei das TEMPO-Addukt (\pm)-**273** des aus Decarboxylierung von **265h** resultierenden Alkyldradikals nachgewiesen werden konnte. (Durchführung analog zu Eintrag 1 in Tabelle 6.1).

Der Angriff von Alkyldradikalen **271** an (*E*)-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**) und die Stabilisierung der resultierenden Intermediate **272** durch die Eliminierung stabilerer Phenylsulfonylradikale sind literaturbekannt (siehe Schema 6.2).^[260] Die mechanistisch postulierte Katalysatorregeneration durch Reduktion letztgenannter Radikale ist thermodynamisch günstig (Eintrag 15 in Tabelle 6.2).

Die als Produkte hervorgehenden Vinylsulfone **268** bzw. Acrylnitrile **269** sind gegenüber nukleophilen Radikalen weniger reaktiv als die doppelt elektronenziehend substituierten

Alkene **266** bzw. **267**. Zudem ist der Angriff in β -Position zur verbliebenden Phenylsulfonyl- bzw. Nitrilgruppe sterisch gehindert. Aus diesen Gründen scheinen die Produkte unter den Reaktionsbedingungen stabil zu sein und mit den Alkyldradikalen **271** keine Giese-Reaktion einzugehen (siehe auch Schema 1.11).^[142, 261]

Bislang wurde Einfachheit halber vernachlässigt, dass das Radikalanion von DCA (**10**) durch das eingestrahlte Licht (siehe Abbildung 10.5) ebenfalls elektronisch angeregt werden kann.^[85] Wie in Abschnitt 1.3.2 und insbesondere anhand von Schema 1.5 erörtert, ist der resultierende angeregte Zustand ein außergewöhnlich starkes Reduktionsmittel ($E_{1/2}(\text{DCA}/[\text{DCA}^{\bullet-}]^*) \approx -2.5 \text{ V}$, Acetonitril, SCE)^[85] und wahrscheinlich zur Reduktion der als Radikalakzeptoren verwendeten, doppelt elektronenziehend substituierten Alkene **266** bzw. **267** befähigt. Protonierung des entsprechenden Radikalanions, erneute Einelektronenreduktion und Protonierung würde 1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethan bzw. 3-Phenylsulfonylpropannitril ergeben. Ersteres konnte im Rahmen der Vinylsulfonylierung von Boc-L-Phe-OH (**265h**, gemäß Eintrag 1 in Tabelle 6.1) mit einer Ausbeute von 6% nachgewiesen werden. An die Protonierung des Alken-Radikalanions könnte sich auch die Eliminierung eines Phenylsulfonylradikals anschließen, woraus Vinylsulfon bzw. Acrylnitril resultierte. Ersteres wurde ebenfalls im Zuge der Vinylsulfonylierung von Boc-L-Phe-OH (**265h**) in Spuren nachgewiesen.

Die mechanistische Diskussion abschließend wird nachfolgend die Rolle von BP (**73**) als RM thematisiert. In Anwesenheit des aromatischen KWS verläuft die exemplarische Vinylsulfonylierung von **265h** deutlich schneller (voller Umsatz an **266** nach 24 h anstatt 70 h, Einträge 1, 5 und 6 in Tabelle 6.1). Wie in Abschnitt 1.3.3 erörtert, ist dies auf eine Erhöhung der Quantenausbeute der Produktbildung zurückzuführen. Letzteres hat wahrscheinlich zwei wesentliche Ursachen. Zum einen ist das Carboxylat nur begrenzt in Acetonitril löslich. Im Rahmen der Fluoreszenzquenching-Studien konnte beispielsweise das Caesiumsalz von Boc-L-Phe-OH (**265h**) selbst in einem Ultraschallbad nicht mit einer Konzentration von mehr als 3 mmol L^{-1} gelöst werden. In einer typischen Photoredox-Alkenylierung (siehe Schema 6.1) wurden jeweils $900 \mu\text{mol}$ der Carbonsäure und von Kaliumcarbonat sowie 16 mL Acetonitril eingesetzt. Selbst unter der Annahme, einer gegenüber dem Caesiumsalz nicht verringerten Löslichkeit, entspräche eine Konzentration von 3 mmol L^{-1} nur $48 \mu\text{mol}$, also gerade einmal 5% der eingesetzten Radikalquelle. Bei einer Katalysatorbeladung von nur 1 mol% und einer S_1 -Lebensdauer von etwa 15.3 ns in entgastem Acetonitril ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein angeregtes DCA (**10**)-Molekül innerhalb seiner Lebenszeit auf ein Carboxylat trifft gering.^[76] BP (**73**) hingegen ist vollständig in Acetonitril löslich, sodass stöchiometrische Mengen eines geeigneten Quenchers zur Verfügung stehen.

Wie in Abschnitt 1.2.1 erörtert, ist der BET ein wesentlicher Grund für die in der Regel geringen Quantenausbeuten von PET-Reaktionen.^[9a, 12a] 1987 konnte die Arbeitsgruppe um Ian Gould und Samir Farid zeigen, dass der BET zwischen dem Radikalanion von DCA (**10**) und den

Radikalkationen aromatischer KWS, darunter BP (**73**), Marcus-inverses Verhalten zeigt (siehe Abschnitt 1.2.2).^[33] Angenäherte freie Enthalpien für exemplarische BET-Prozesse der hier thematisierten Photoredox-Alkenylierung sind in Tabelle 6.2 aufgeführt (Einträge 16–18). Der BET zwischen dem stark oxidierend wirkenden Radikalkation von BP (**73**) und dem Radikalanion des PKs (**10**) ist deutlich exergonischer als der einem direkten reduktiven Quenchen potentiell nachfolgende Elektronenrücktransfer. Unter der Annahme Marcus-inversen Verhaltens ergibt sich für den BET eine höhere Aktivierungsenthalpie unter Einbezug des RMs (**73**).^[28]

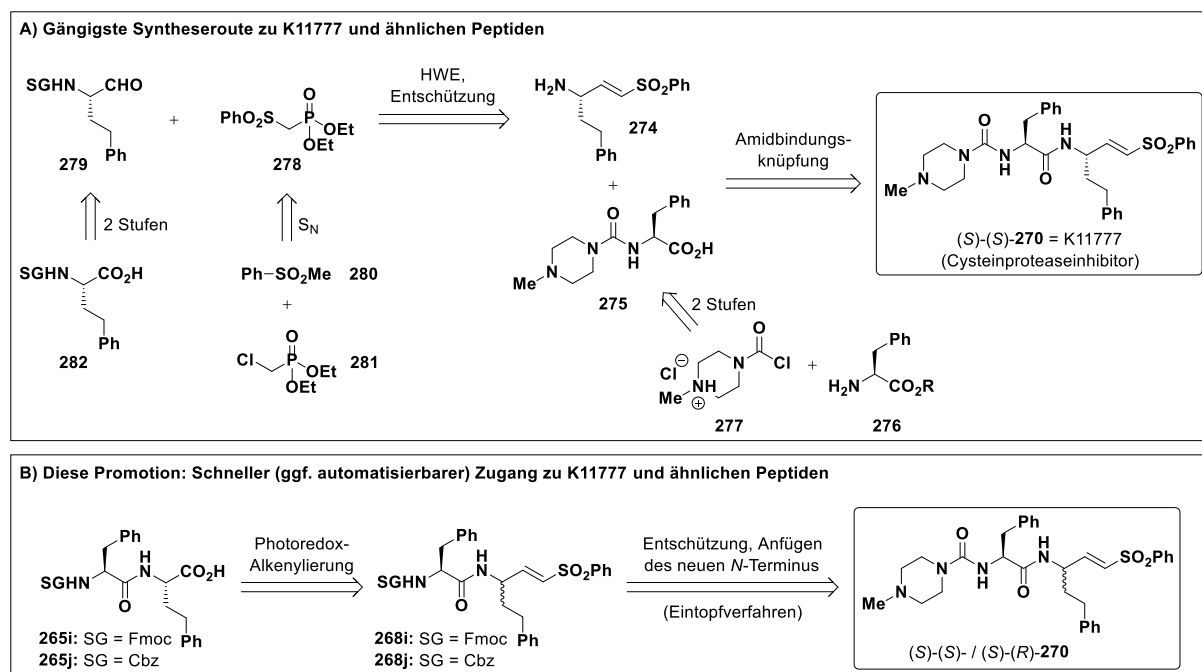
Der sekundäre SET-Schritt des Redoxmediator-Zyklus, also die oxidative Decarboxylierung, profitiert von der langen Lebenszeit des BP-Radikalkations gegenüber dem S_1 -Zustand von DCA (**10**, siehe oben). In entgasten Lösungen ($5\text{--}30\text{ mmol L}^{-1}$) von DCA (**10**) und BP (**73**) wurde mittels transientser Absorptionsspektroskopie für das Radikalkation des KWS **73** eine Halbwertszeit von $2\text{ }\mu\text{s}$ bestimmt.^[114b]

Der RM wirkt jedoch nicht nur beschleunigend, sondern erhöht auch die Ausbeute bei vollem Umsatz des Alkens **266** als limitierender Komponente (Einträge 1 und 6 in Tabelle 6.1). Dies ist wohl auf das Unterdrücken von Nebenreaktionen zurückzuführen, welche im Falle eines ineffizienten Katalysezyklus auftreten.

6.3 Synthese von K11777

Die Synthese von K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**) und vergleichbarer Dipeptide erfolgt in der Regel wie in Schema 6.4 A skizziert.^[259, 262] Die vorgefertigten Bausteine **274** und **275** werden dabei über eine Amidbindung verknüpft. Das chirale Vinylsulfon **274** geht aus einer Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion zwischen dem von L-Homophenylalanin abgeleiteten α -Aminoaldehyd (**279**) und einem (Phenylsulfonylmethyl)phosphonsäuredialkylester wie **278** hervor. Beide Ausgangsverbindungen der HWE-Reaktion müssen im Vorfeld synthetisiert werden und gleiches gilt für Baustein **275**. Diese Strategie erlaubt einen präparativ einfachen, aber recht zeitaufwendigen Zugang zu K11777 und analogen Dipeptiden.^[259, 262]

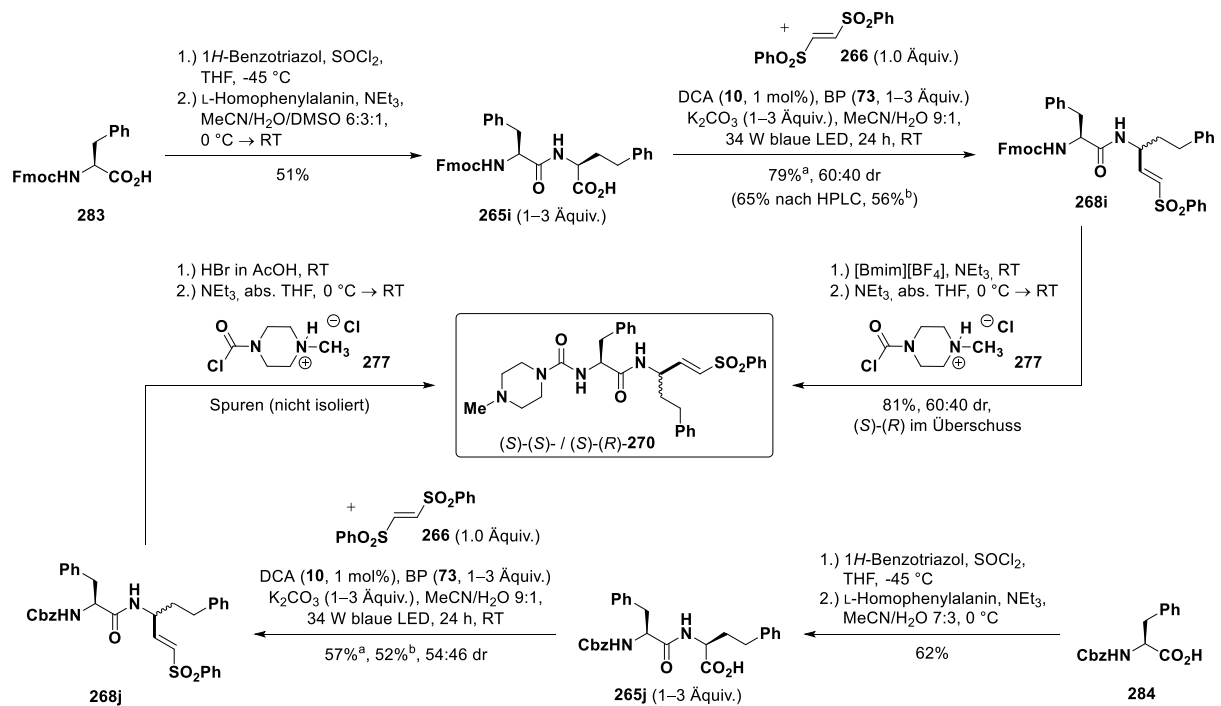
Für die möglichst schnelle und ggf. automatisierte Suche nach peptidischen Proteaseinhibitoren mit einem Vinylsulfon- bzw. Acrylnitril-Motiv ist die oben erwähnte Route eher ungeeignet. Zu diesem Zweck wäre eine Strategie wünschenswert, die von den leicht (ebenfalls potentiell automatisiert) zugänglichen Dipeptiden wie **265i** oder **j** ausgeht und diese ausschließlich durch nachträgliche Variation des *N*- sowie *C*-Terminus in die potentiellen Inhibitoren wie **270** überführt. Dies könnte unter Anwendung der in diesem Kapitel thematisierten Photoredox-Alkenylierung gelingen (Schema 6.4 B).^[96a] Die dabei unvermeidliche Racemisierung des *C*-terminalen Stereozentrums bedingt, dass diese verkürzte Route wohl vorwiegend für initiale Screening-Zwecke attraktiv sein könnte.



Schema 6.4: Die gängigste Syntheseroute zu K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**) und ähnlichen Peptiden basiert auf der Verknüpfung eines vorgefertigten, chiralen Vinylsulfons **274** und der ebenfalls vorfunktionalisierten *N*-terminalen Aminosäure **275**. Beide Bausteine müssen im Vorfeld in mehrstufigen Verfahren synthetisiert werden (A).^[259, 262] Die direkte Verwendung von Dipeptiden wie **265i** oder **j** und nachträgliche *N*- sowie *C*-terminale Funktionalisierung könnte einen schnelleren und potentiell automatisierbaren Zugang zu **270** und ähnlichen Verbindungen gewähren. Die in diesem Kapitel thematisierte Photoredox-Alkenylierung wäre dabei ein geeigneter Schlüsselschritt (B).^[96a] SG = Schutzgruppe.

Wie Schema 6.5 zu entnehmen ist, konnte im Rahmen dieser Promotion eine geeignete Synthese realisiert werden. Fmoc-L-Phe-OH (**283**) wurde zunächst angelehnt an eine Vorschrift von Katritzky et al. mit L-Homophenylalanin gekuppelt.^[263] Die anschließende Photoredox-Vinylsulfonylierung gelang mit einer Ausbeute von 79% (Produkt **268i**). Die Reinigung mittels präparativer HPLC diente lediglich dem Entfernen von Spuren an Verunreinigungen und wäre sicherlich nicht zwingend erforderlich gewesen. Erfreulicherweise wurde Vinylsulfon **268i** auch unter Verwendung nur eines Äquivalentes der Radikalquelle **265i** mit einer zufriedenstellender Ausbeute von 56% erhalten. Die *N*-terminale Entschützung erfolgte mit Triethylamin in 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluorborat, [Bmim][BF₄], einer ionischen Flüssigkeit.^[264] Die Reaktion konnte sehr konzentriert durchgeführt werden (179 μ mol von **268i**, Volumen: 0.5 mL), was die anschließende extractive Aufarbeitung erleichterte (siehe Abschnitt 10.3.4 für experimentelle Details). Das ungeschützte, rohe Vinylsulfon wurde in absolutem THF aufgenommen und in Gegenwart von Triethylamin mit dem kommerziell erhältlichen 4-(Chlorcarbonyl)-1-methylpiperazin-1-iumchlorid (**277**) versetzt.^[262d] Nach chromatographischer Reinigung konnte der Cysteinproteaseinhibitor **270** in einer Ausbeute von 81% erhalten werden. Auf Grund der bereits erwähnten Racemisierung des *C*-terminalen Stereozentrums im Zuge der Photoredoxreaktion lagen sowohl **268i** sowie **270** als eine

Mischung zweier Diastereomere vor (60:40 dr). Durch Vergleich mit publizierten NMR-Daten konnte K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**), als Unterschussdiastereomer identifiziert werden.^[262d]



Schema 6.5: Versuche zur Synthese des exemplarischen Cysteinproteaseinhibitors **270** durch eine Sequenz aus Katritzky-Peptidkupplung, Photoredox-Alkenylierung und Variation der *N*-terminalen Gruppe. ^aJe 3.0 Äquiv. von Säure und Base, ^bJe 1.0 Äquiv. von Säure und Base.

Auch mit dem Cbz-geschützten Dipeptid **265j** erfolgte die Vinylsulfonylierung in zufriedenstellenden Ausbeuten (Produkt **268j**, 52–56%). Die Variation der *N*-terminalen Gruppe gelang jedoch bei Entschützung mit Bromwasserstoffsäure nicht.^[262d, 265] Es wurde eine Produktmischung enthalten, die nur Spuren des Inhibitors **270** enthielt. Er konnte nicht isoliert werden.

6.4 Fazit und Beurteilung des Projekts

Ein Ziel des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes war die Aufklärung des Mechanismus der von [REDACTED] entwickelten photochemischen Alkenylierung von Carbonsäuren (Schema 6.1). Die Arbeiten hierzu erfolgten in Kooperation mit Frau Kammer. Auf Basis von Kontrollexperimenten (Tabelle 6.1, Schema 6.3), einer thermodynamischen Betrachtung möglicher SET-Schritte (Tabelle 6.2) und spektroskopischer Untersuchungen (Abbildungen 6.2 sowie 6.3) konnte ein postulierter DCA (**10**)-vermittelter, reduktiv gequenchter Photoredoxzyklus untermauert werden (Schema 6.2). Dabei wirkt BP (**73**) als RM, verkürzt die Reaktionszeit (Erhöhung der Quantenausbeute der Produktbildung) und steigert die maximale Ausbeute bei vollem Umsatz (Unterdrücken von Nebenreaktionen). Diese Befunde sind im Einklang mit einem im Rahmen dieser Promotion verfassten Übersichtsartikel mit dem Titel

„Aromatic hydrocarbons as catalysts and mediators in photoinduced electron transfer reactions“.^[23]

Ein zweites Ziel war der Nachweis der Anwendbarkeit der Methode zur schnellen und möglicherweise automatisierbaren Synthese potentieller Proteaseinhibitoren für Screening-Zwecke (siehe Abschnitt 6.1). Dies wurde durch Entwicklung eines neuen Zugangs zu dem bekannten Cysteinproteaseinhibitor K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**) erreicht (siehe Abschnitt 6.3). Letzterer konnte durch eine Sequenz aus Katritzky-Peptidkupplung,^[263] Photoredox-Vinylsulfonylierung^[96a] und Variation der *N*-terminalen Gruppe^[262d, 264] synthetisiert werden (33% Gesamtausbeute ausgehend von Fmoc-L-Phe-OH und L-Homophenylalanin, Schema 6.5). Das dipeptidische Vinylsulfon **270** wurde auf Grund der Racemisierung des des *C*-terminalen Stereozentrums als Diastereomerenmischung (60:40 dr, K1177 als Unterschussdiastereomer) erhalten. Die beschriebene Syntheseroute könnte Anwendung im Rahmen schneller umfangreicher Screenings potentieller peptidischer Proteaseinhibitoren finden. Für genauere Untersuchungen nach Identifizierung potentiell geeigneter Strukturen sind wahrscheinlich Methoden zu bevorzugen, bei denen keine Racemisierung auftritt.

7. Kooperation mit [REDACTED]

Während der hier beschriebenen Promotion ergab sich eine Kooperation mit [REDACTED] [REDACTED], an welcher seitens der Arbeitsgruppe Opatz auch Frau [REDACTED] sowie [REDACTED] beteiligt waren. Zehn verschiedene Kooperationsprojekte wurden diskontinuierlich von Juni 2017 bis Mai 2018 bearbeitet. In diesem Kapitel sind nur eigene Ergebnisse enthalten, welche im Rahmen zweier der Projekte erhalten wurden.

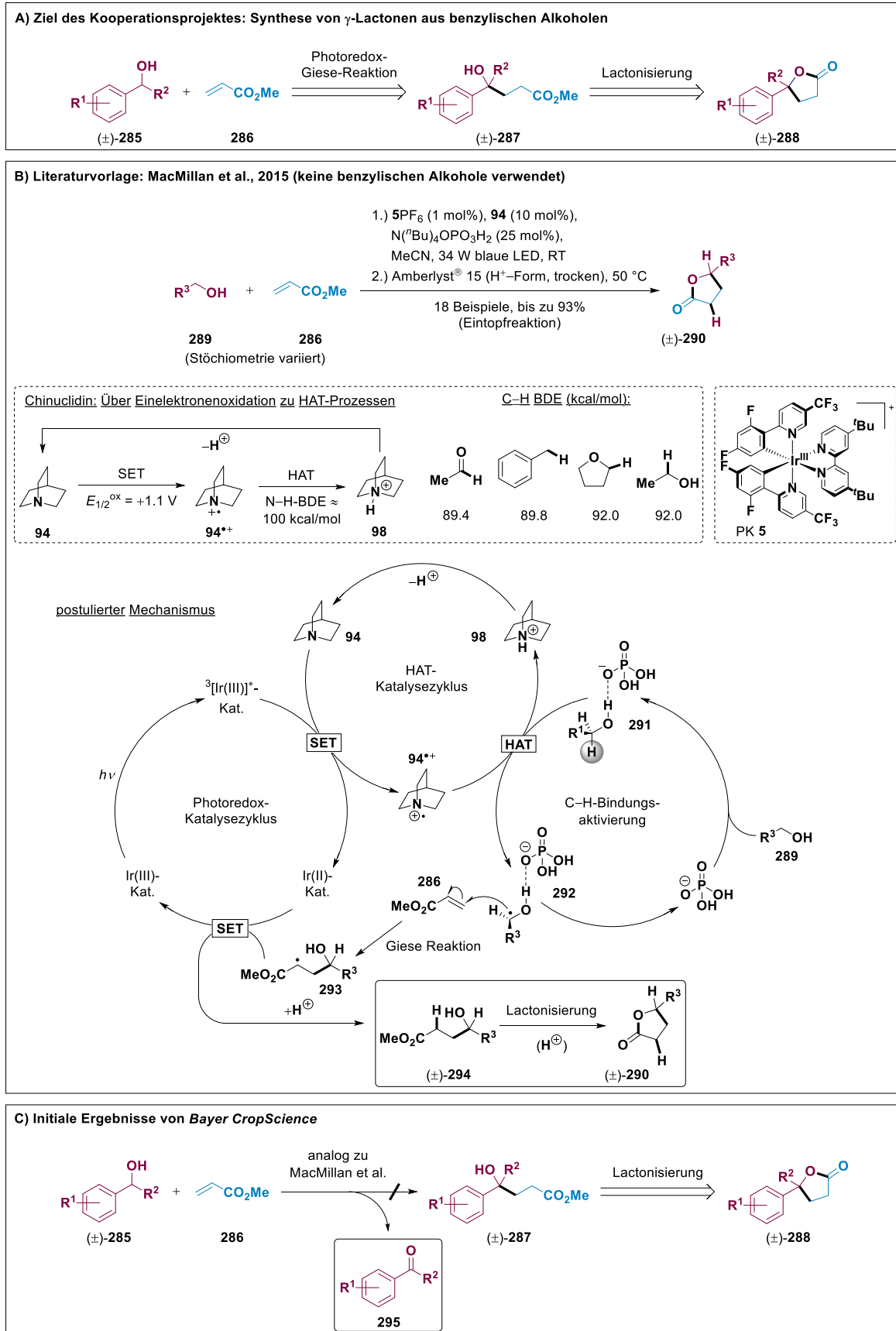
7.1 Kooperationsprojekt 1: Synthese von γ -Lactonen

Ziel des hier beschriebenen Kooperationsprojektes war die racemische Synthese von γ -Lactonen (\pm)-**288** mit einem quartären γ -Kohlenstoffatom, welches zudem einen Arylsubstituenten tragen sollte. Wie in Schema 7.1 A dargestellt, wurde eine photoredoxkatalysierte Giese-Reaktion mit einem benzylichen Alkohol (\pm)-**285** als Radikalquelle sowie Acrylsäuremethylester (**286**) angestrebt. Der resultierende γ -Hydroxyester (\pm)-**287** könnte nach erfolgter Belichtung Säure-katalysiert lactonisiert werden.

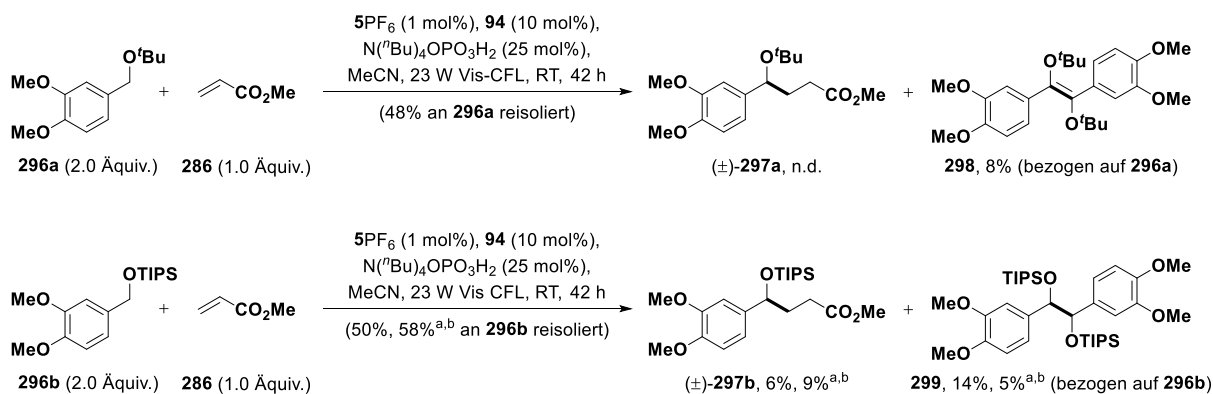
Als Vorlage hierzu diente eine Veröffentlichung der Gruppe um MacMillan aus dem Jahr 2015, welche in Schema 7.1 B zusammengefasst ist.^[146b] Das auf Grund der Bredtschen Regel nach photoredoxkatalysierter Eielektronenoxidation nicht zur Bildung des Iminiumions befähigte Chinuclidin (**94**) wirkt als HAT-Katalysator.^[148] Sein Radikalkation **94**^{•+} ist in der Lage, die C α -H-Bindung selbst primärer Alkohole homolytisch zu spalten, was in Gegenwart von Dihydrogenphosphat als H-Bindungskatalysator begünstigt ist. Die weiteren mechanistischen Schritte entsprechen dem allgemeingültigen Mechanismus photoredoxkatalysierter Giese-Reaktionen (siehe Abschnitt 1.4.2, insbesondere Schema 1.11). Die Lactonisierung der γ -Hydroxyester (\pm)-**287** erfolgt nach Zugabe eines sauren Ionenaustauschers (Amberlyst[®] 15, Protonenform, trocken) unter Erhitzen.^[146b] Benzyliche Alkohole wurden allerdings nicht als Substrate untersucht und die aus ihnen resultierenden Radikale könnten auf Grund ihrer Stabilität ineffizient von Acrylsäuremethylester (**286**) abgefangen werden (siehe auch Abschnitt 1.4.2).

Initiale Versuche seitens BCS lieferten anstelle der γ -Hydroxyester (\pm)-**287** ausschließlich die entsprechenden aromatischen Ketone **295** (Schema 7.1 C).

Die Literaturvorlage konnte jedoch erfolgreich reproduziert werden (siehe Abschnitt 10.3.5).^[146b] Daher wurden Versuche bezüglich der Eignung verschiedener O-Schutzgruppen für die benzylichen Alkohole (\pm)-**285**, welche allerdings kein α -ständiges Wasserstoffatom beinhalten durften, durchgeführt. Diese sind in Schema 7.2 zusammengefasst. Als Modellsubstrat diente zunächst der den eigentlichen Anforderungen (Schema 7.1 A) nicht genügende, aber kommerziell verfügbare 3,4-Dimethoxybenzylalkohol.



Schema 7.1: Ziel des 1. Kooperationsprojektes war die photochemische Synthese von γ -Lactonen (\pm)-**288** aus benzylichen Alkoholen (\pm)-**285** sowie Acrylsäuremethylester (**286**) (A). Als Vorlage diente eine Veröffentlichung der MacMillan-Gruppe (B).^[146b] Die hierin nicht beschriebene Verwendung benzylicher Alkohole (\pm)-**285** als Radikalquelle resultierte bei initialen Versuchen seitens BCS ausschließlich in den aromatischen Ketone **295** (C).



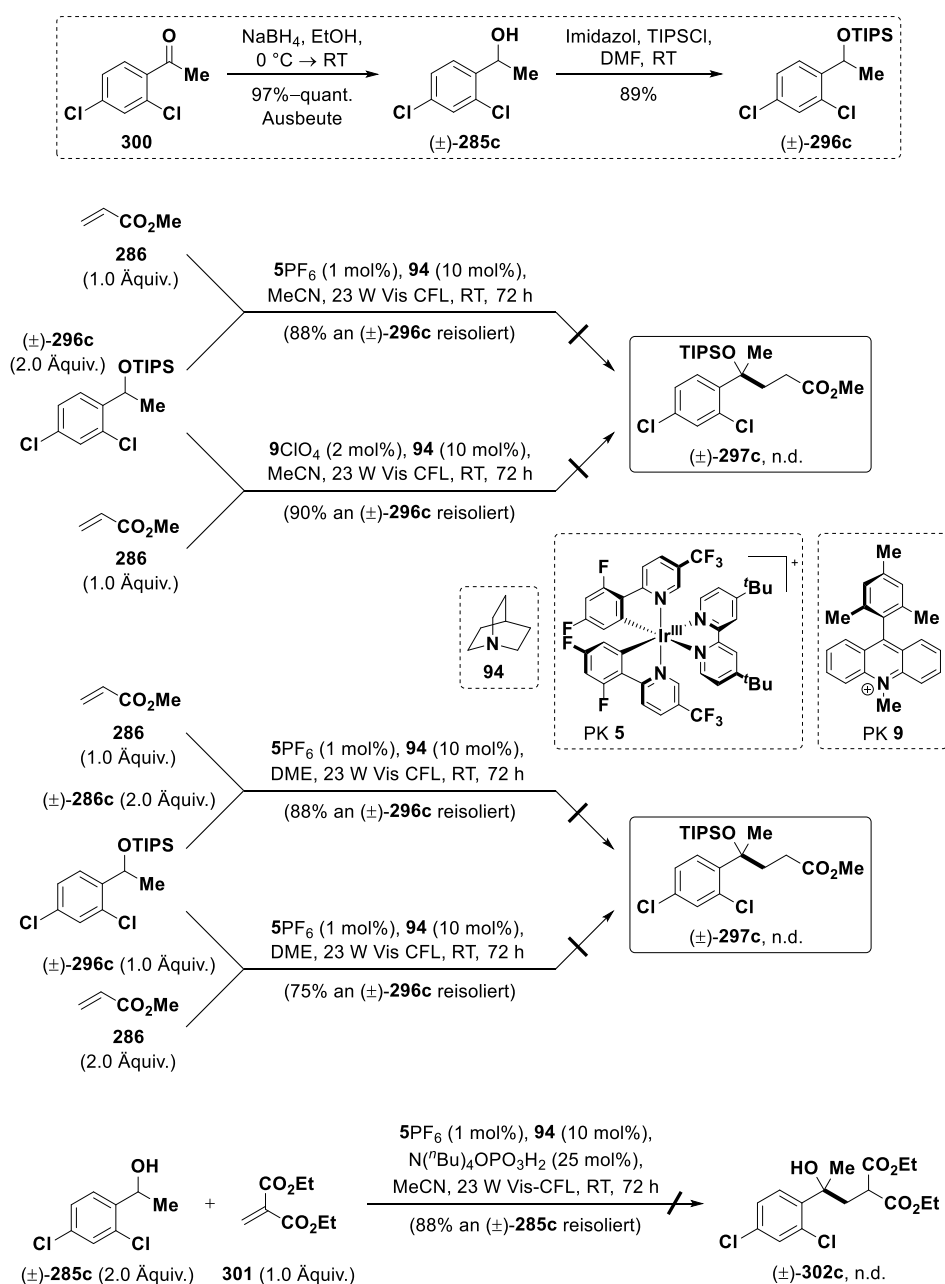
Schema 7.2: Versuche bezüglich der Eignung der *tert*-Butyl- bzw. TIPS-Schutzgruppe für die an MacMillan angelehnte Giese-Reaktion mit benzylicchen Ethern **296** und Acrylsäuremethylester (**286**).^[146b] Sofern nicht anders kenntlich gemacht, beziehen sich alle Ausbeuten auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. n.d. = nicht detektierbar (HPLC-MS, NMR); ^aOhne $N(tBu)_4OPO_3H_2$; ^bNMR-Ausbeute.

Während sich der *tert*-Butylether **296a** als gänzlich ungeeignet herausstellte, konnte unter Verwendung des TIPS-Ethers **296b** als Radikalquelle das gewünschte Giese-Produkt (±)-**297b** in Spuren erhalten werden (6% isolierte Ausbeute). Die Schützung der Hydroxylgruppe geht mit der Wirkungslosigkeit des H-Bindungskatalysators einher. In seiner Abwesenheit wurde ein geringfügig besseres Ergebnis erzielt (9% NMR-Ausbeute). Im Rahmen aller Reaktionen fanden sich Anhaltspunkte für die erfolgreiche Generierung benzylicher Radikale. So wurden nur 48–58% der eingesetzten Radikalquellen nach Belichtung zurückerhalten. Zusätzlich wurden die Dimere **298** bzw. **299** isoliert. Wie vermutet, scheint Acrylsäuremethylester (**286**) nicht ausreichend reaktiv zu sein, um stabilisierte benzylicche Radikale effizient abzufangen.^[141b] Auch geringe Mengen der γ -Lactone (±)-**288** könnten allerdings für BCS bereits von Nutzen sein.

Es wurden daher analoge Versuche mit TIPS-Ether (±)-**296c** durchgeführt, welcher seitens BCS als strukturell interessante Modellverbindung vorgeschlagen wurde. Die Ergebnisse sind in Schema 7.3 zusammengefasst. Unter Verwendung von $[Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$ (**5PF₆**) sowie Fukuzumi-Acridinumperchlorat (**9ClO₄**) als PKs, in Acetonitril oder Ethylenglycol-dimethylether (auf der Homepage der MacMillan-Gruppe als alternatives Lösungsmittel für die Reaktion empfohlen; nicht in der Publikation enthalten)^[146b] und unter Einsatz der Radikalquelle als Überschuss- sowie Unterschusskomponente konnten nicht einmal Spuren des Giese-Produktes (±)-**297c** nachgewiesen werden (HPLC-MS, NMR). Wie erwähnt, ist dies wohl auf die geringe Reaktivität der nun sekundären benzylicchen Radikale zurückzuführen.^[141b]

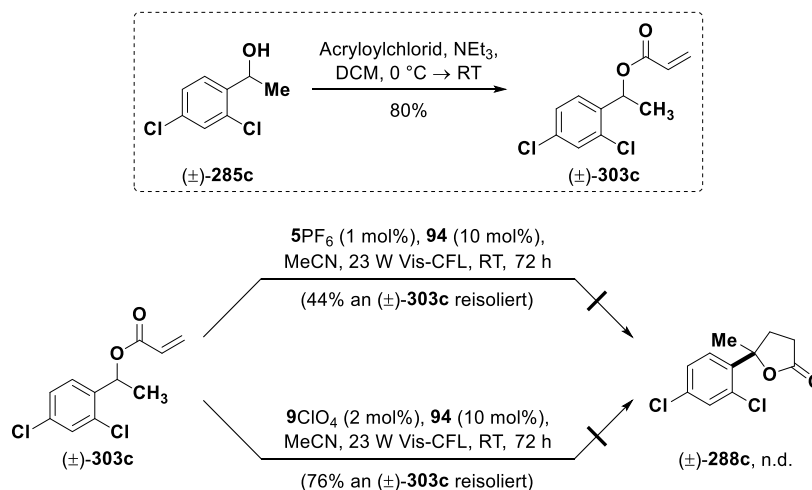
Auch die zu MacMillan analoge Verwendung des ungeschützten Alkohols (±)-**285c** in Kombination mit 2-Methylenmalonsäurediethylester (**301**) als reaktiverem Radikalakzeptor

lieferte nicht das gewünschte Produkt (\pm)-**302c** (Schema 7.3). Es kam augenscheinlich zur Polymerisation des Olefins **301**.



Schema 7.3: Versuche zur photoredoxkatalysierten Giese-Reaktion zwischen dem seitens BCS vorgeschlagenen benzylichen Alkohol (\pm)-**285c** bzw. des entsprechenden TIPS-Ethers (\pm)-**296c** und Acrylsäuremethylester (**286**) bzw. 2-Methylenmalonsäurediethylester (**301**).

Eine alternative Strategie hierzu wäre eine intramolekulare Giese-Reaktion unter Verwendung des Acrylsäureesters (\pm)-**303c** des benzylichen Alkohols (\pm)-**285c**. Entsprechende Versuche sind in Schema 7.4 zusammengestellt. Unter Verwendung von $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (**5PF₆**) sowie Fukuzumi-Acridinumperchlorat (**9ClO₄**) als PKs konnten nicht einmal Spuren des gewünschten Lactons (\pm)-**288c** nachgewiesen werden (HPLC-MS, NMR). Es kam erneut augenscheinlich zur Polymerisation des Olefins (\pm)-**303c**.

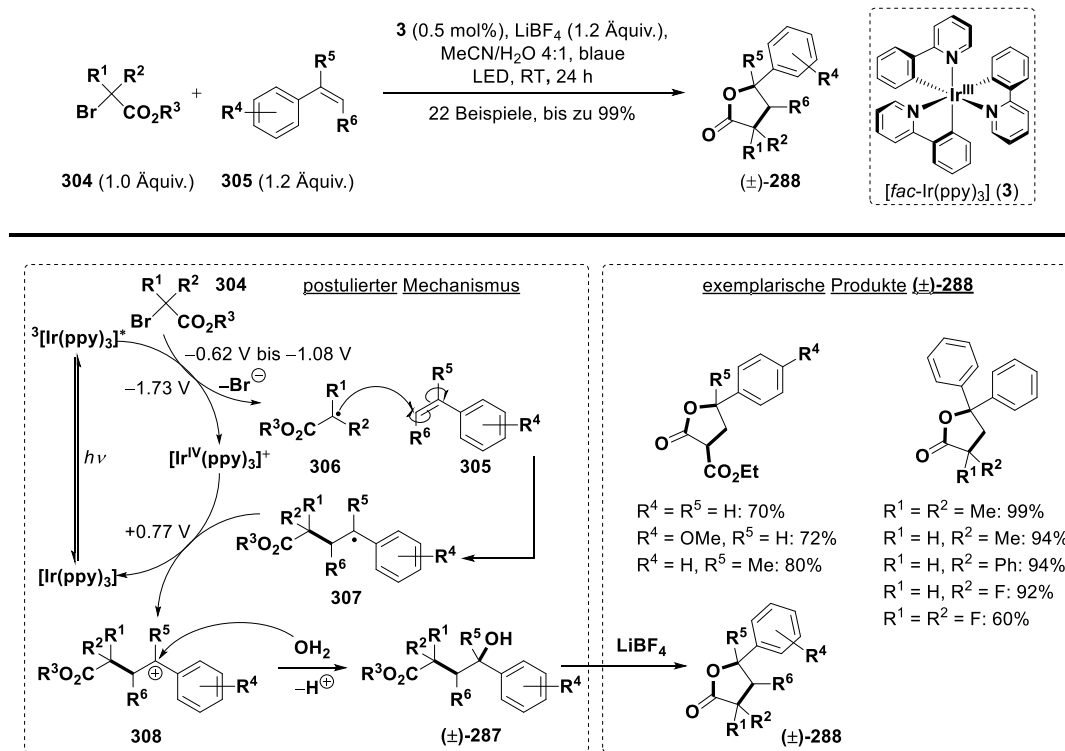


Schema 7.4: Versuche zur Synthese des γ -Lactons (±)-288c aus dem Acrylsäureester (±)-303c in einer intramolekularen, photoredoxkatalysierten Giese-Reaktion.

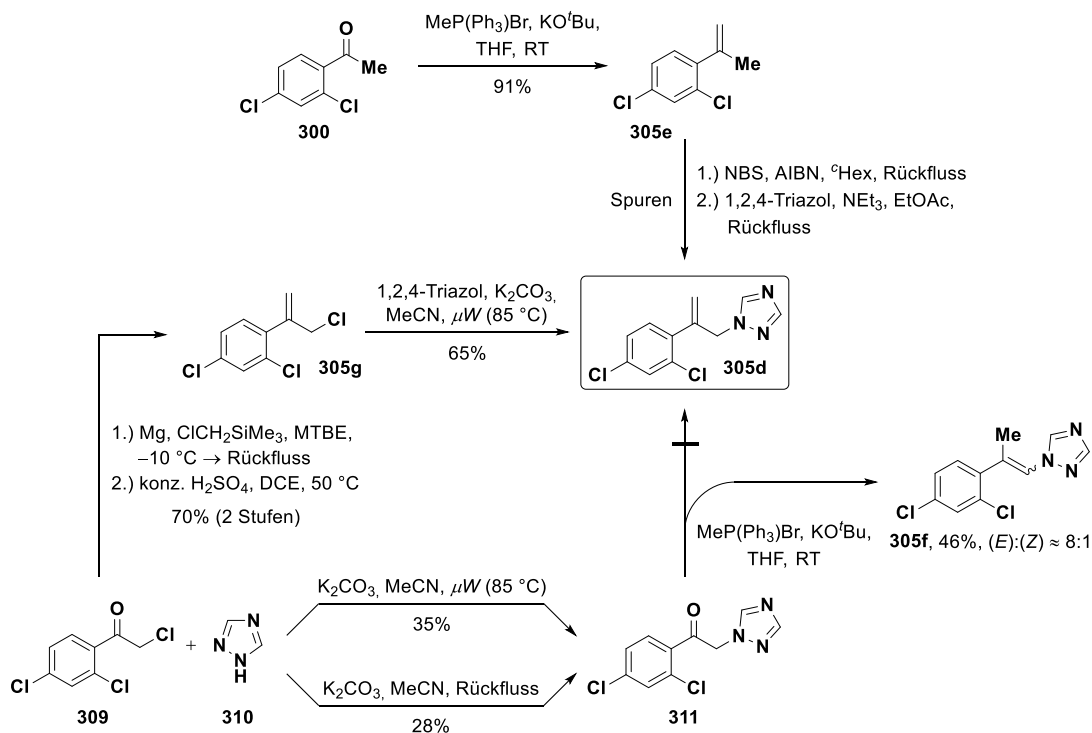
Diese Befunde legen nahe, dass es sinnvoll sein könnte, den strukturell seitens BCS erwünschten Benzylrest nicht über die Radikalquelle, sondern den Radikalakzeptor, in das Lacton (±)-288 einzuführen. Dies ist jedoch mit der von MacMillan et al. berichteten Giese-Reaktion (Schema 7.1 B) nicht möglich.^[146b]

Als alternative Modellreaktion eignet sich eine von der Gruppe um Qiang Liu entwickelte Difunktionalisierung von Styrolderivaten **305** mit α -Bromcarbonsäureestern **304** als Radikalquelle und Wasser als Nukleophil (Schema 7.5).^[266] Die Reaktion verläuft nach einem klassischen „radical-polar crossover“-Mechanismus, wie er in Abschnitt 5.1 erörtert wurde (siehe Schema 5.1 A). Die in situ-Zyklisierung der initial erhaltenen γ -Hydroxyester (±)-287 erfolgt Lewis-Säure-katalysiert. Als strukturell interessantes Styrol wurde seitens BCS 1-(2-(2,4-Dichlorphenyl)allyl)-1,2,4-triazol (**305d**) ausgewählt.

Die Synthese desselben ausgehend von dem kommerziell verfügbaren 2',4'-Dichloracetophenon (**300**) über eine Sequenz aus Metylen-Wittig-Reaktion, Wohl-Ziegler-Bromierung und nukleophiler Substitution verlief nicht zufriedenstellend (Schema 7.6).^[267] Alternativ wurde das ebenfalls kommerziell verfügbare 2,2',4'-Trichloracetophenon (**309**) mit 1,2,4-Triazol (**310**) in einer nukleophilen Substitution zu Keton **311** umgesetzt.^[268] Im Rahmen der anschließenden Wittig-Reaktion kam es jedoch zur Isomerisierung der wohl intermediär gebildeten, aber nicht isolierbaren Zielverbindung **305d**.^[267a] Stattdessen wurde ausschließlich Styrolderivat **305f** ((E):(Z) \approx 8:1) erhalten. Die Umsetzung von 2,2',4'-Trichloracetophenon (**309**) in einer Peterson-Olefinierung mit (Chlormethyl)trimethylsilan lieferte 2,4-Dichlor-1-(3-chlorprop-1-en-2-yl)benzol (**305g**) in einer Ausbeute von 70%.^[269] Anschließende nukleophile Substitution mit 1,2,4-Triazol (**310**) ergab das gewünschte 1-(2-(2,4-Dichlorphenyl)allyl)-1,2,4-triazol (**305d**, 65% Ausbeute).^[268]

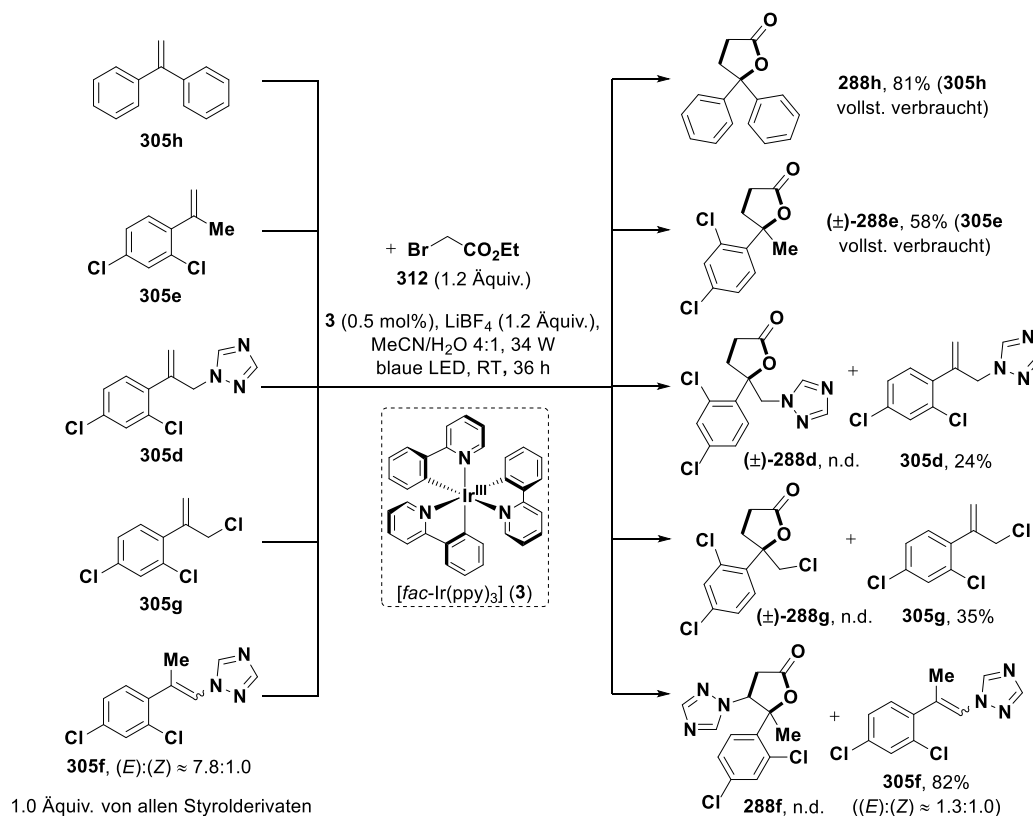


Schema 7.5: Synthese von γ -Hydroxyestern (\pm)-**287** mit Arylsubstituent in γ -Position durch photoredoxkatalysierte Difunktionalisierung von Styrolderivaten **305** mit α -Bromcarbons\u00e4ureestern **304** als Radikalquelle und Wasser als Nukleophil nach Qiang Liu.^[266] Die Lewis-S\u00e4ure-katalysierte Zyklisierung zu den γ -Lactonen (\pm)-**288** erfolgt in situ. Alle Redoxpotentiale sind in Acetonitril gegen die SCE angegeben.^[7a, 120, 266]



Schema 7.6: Versuche zur Synthese des seitens BCS als Modellverbindung f\u00fcr die Photoredox-Lactonisierung nach Qiang Liu (siehe Schema 7.5) angestrebten Styrolderivates **305d**.^[266-269]

Alle Styrolerivate aus Schema 7.6 sowie 1,1-Diphenylethen (**305h**) wurden anschließend als Substrate in die Photoredox-Lactonisierung nach Liu eingebracht.^[266] Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Schema 7.7 zusammengefasst.



Schema 7.7: Versuche zur Photoredox-Lactonisierung der Styrole **305d–g** aus Schema 7.6 sowie 1,1-Diphenylethen (**305h**) gemäß der von Qiang Liu et al. entwickelten und in Schema 7.5 zusammengefassten 3-KR.^[266] Alle Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. n.d. = nicht detektierbar (HPLC-MS, NMR).

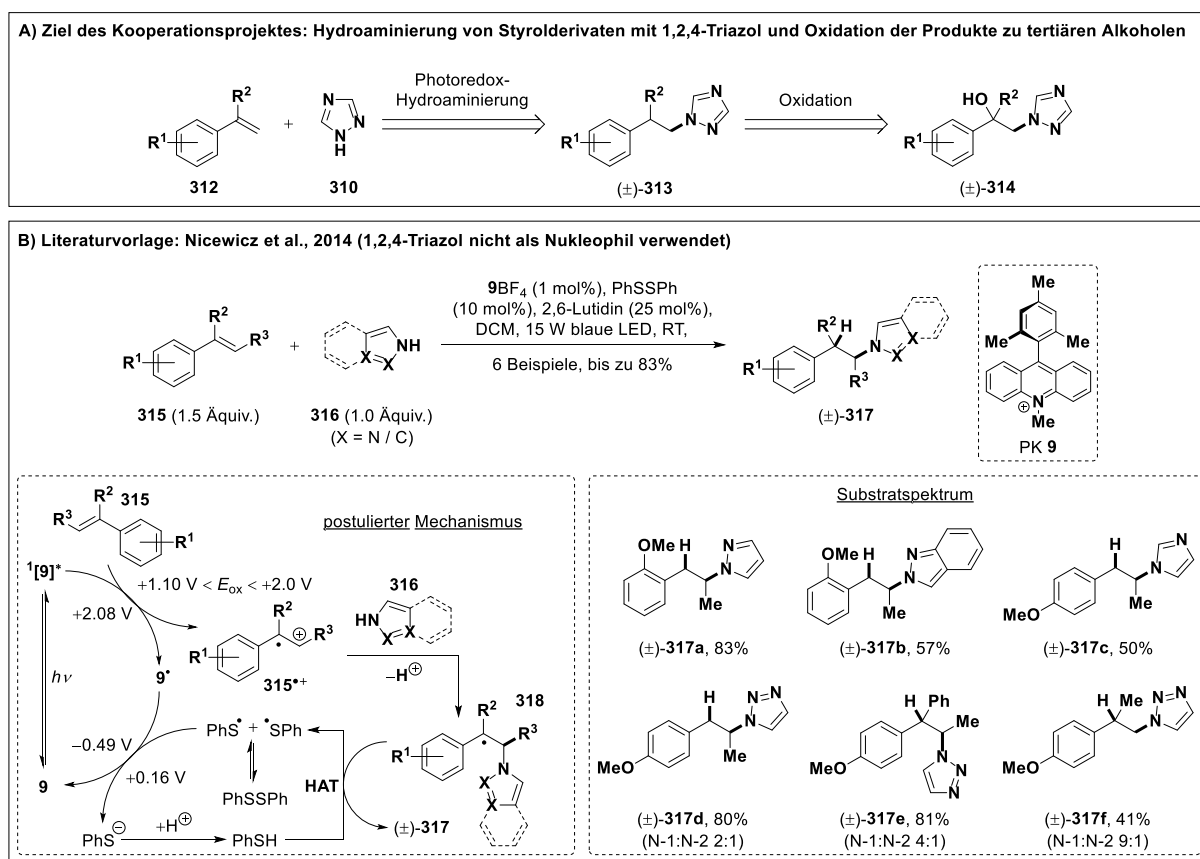
1,1-Diphenylethen (**305h**) sowie 2,4-Dichlor-1-(prop-1-en-2-yl)benzol (**305e**) ergaben die jeweiligen γ -Lactone **288h** bzw. (±)-**288e** in zufriedenstellenden Ausbeuten von 81% bzw. 58%. Dieser Erfolg konnte allerdings weder auf das strukturell für BCS interessante Styrolerivat **305d**, noch auf 2,4-Dichlor-1-(3-chlorprop-1-en-2-yl)benzol (**305g**) übertragen werden. In beiden Fällen waren weder das entsprechende Lacton (±)-**288d** bzw. (±)-**288g** noch ein Nebenprodukt nachweisbar. Im Rahmen der flashchromatographischen Reinigung wurden 24% bzw. 35% des eingesetzten Styrols **305d** bzw. **305g** reisoliert. Auch das als Nebenprodukt angefallene (*E*)/(*Z*)-1-(2-(2,4-Dichlorphenyl)prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazol (**305f**) war als Substrat ungeeignet. Es kam im Rahmen der Belichtung zu einer (*Z*)-selektiven Isomerisierung. Unter der Annahme, dass **305f** im eingestrahlten Wellenlängenbereich (siehe Abbildung 10.5) absorbiert, könnte die Bildung des thermodynamisch ungünstigeren (*Z*)-Isomers auf ein photostationäres Gleichgewicht zurückzuführen sein. Das (*E*)-Isomer hätte dann einen größeren molaren Extinktionskoeffizienten. Wahrscheinlicher ist jedoch ein Triplett-Energietransfermechanismus für die beobachtete Isomerisierung verantwortlich.^[9b] Wie bereits

in Abschnitt 5.2 erwähnt, berichtete die Gruppe um Jimmie Weaver 2014 eine photochemische, (*Z*)-selektive Isomerisierung von Styrolderivaten in Acetonitril, welche über einen *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**)-vermittelten Triplett-Energietransfer verläuft.^[234] Die bevorzugte Bildung des thermodynamisch ungünstigeren Isomers ist wohl auf dessen höhere Triplett-Energie zurückzuführen.^[234]

Auf Basis dieser Befunde wurde in Absprache mit BCS beschlossen, dieses Projekt zu Gunsten anderer Vorhaben einzustellen.

7.2 Kooperationsprojekt 2: Hydroaminierung von Styrolderivaten

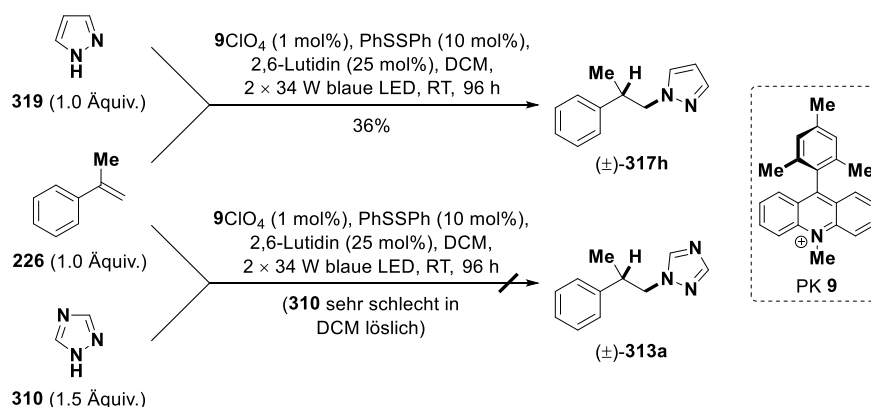
Ein Ziel dieses Kooperationsprojektes war die Hydroaminierung von Styrolderivaten **312** mit 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil. Wie in Schema 7.8 A gezeigt, könnten die resultierenden *N*-alkylierten Triazole (\pm)-**313** anschließend zu den für BCS interessanten tertiären Alkoholen (\pm)-**314** oxidiert werden.^[270]



Schema 7.8: Primäres Ziel des 2. Kooperationsprojektes mit BCS war die photoredoxkatalysierte Hydroaminierung von Styrolderivaten **312** mit 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil und die Oxidation der Produkte (\pm)-**313** zu den tertiären Alkoholen (\pm)-**314** (A). Als Vorlage diente eine Veröffentlichung der Gruppe um Nicewicz (B).^[271]

Als Vorlage hierzu diente eine Veröffentlichung der Gruppe um Nicewicz aus dem Jahr 2014, welche in Schema 7.8 B zusammengefasst ist.^[271] Die darin beschriebene Hydroaminierung

verläuft sehr wahrscheinlich über die Fukuzumi-Acridinium (**9**)-vermittelte Oxidation des Styrols **315**, dessen Radikalkation anschließend durch ein *N*-heterozyklisches Nukleophil **316** abgefangen wird. Aus Diphenyldisulfid freigesetzte Thiylradikale ermöglichen die Katalysatorregeneration. Protonierung der Thiolate wird von HAT auf die intermediären benzyllischen Radikale **318** gefolgt, woraus die gewünschten Produkte (\pm)-**317** hervorgehen.^[271] Obgleich es signifikant günstiger ist als 1,2,3-Triazol, findet sich in der Arbeit von Nicewicz kein Hinweis auf die Eignung von 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil.^[271] Initiale Versuche hierzu sind in Schema 7.9 zusammengefasst.

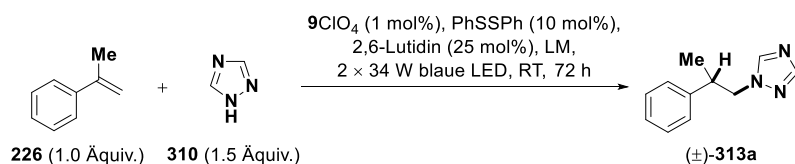


Schema 7.9: Die exemplarische Hydroaminierung von α -Methylstyrol (**306**) nach Nicewicz gelingt zwar mit Pyrazol (**307**) als Nukleophil, nicht jedoch mit 1,2,4-Triazol (**298**), welches in DCM nur sehr schlecht löslich ist.^[271]

Auf Grund der seitens BCS ausgedrückten Notwendigkeit eines tertiären Alkohols (\pm)-**314** als finales Produkt (siehe Schema 7.8 A), wurde mit α -Methylstyrol (**226**) als Modellverbindung gearbeitet. Bei Verwendung α - anstatt β -alkylierter Styrole sind geringere Ausbeuten der Hydroaminierungsprodukte zu erwarten (siehe Schema 7.8 B), was auf die verringerte Stabilität ihrer Radikalkationen zurückzuführen sein könnte.^[271] Wie Schema 7.9 zu entnehmen ist, gelang die Hydroaminierung von α -Methylstyrol (**226**) zwar mit Pyrazol (**319**), nicht jedoch mit 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil. Letzteres ist nur sehr schlecht in DCM löslich.

Es wurden daher Versuche in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 7.1 zusammengestellt sind. Auf Grund der Unlöslichkeit von 1,2,4-Triazol (**310**) in Benzol, Cyclohexan sowie Dichlorethan wurde dabei ausschließlich in polaren Lösungsmitteln gearbeitet. Letzteres ist für Reaktionen mit Fukuzumi-Acridinium (**9**) und Diaryldisulfiden untypisch, da sie über ungeladene radikalische Intermediate verlaufen.^[62, 63b, 226a, 271-272] Es konnte kein Lösungsmittel identifiziert werden, in dem 1,2,4-Triazol (**310**) löslich ist und in dem die beabsichtigte Hydroaminierung gelingt (Tabelle 7.1).

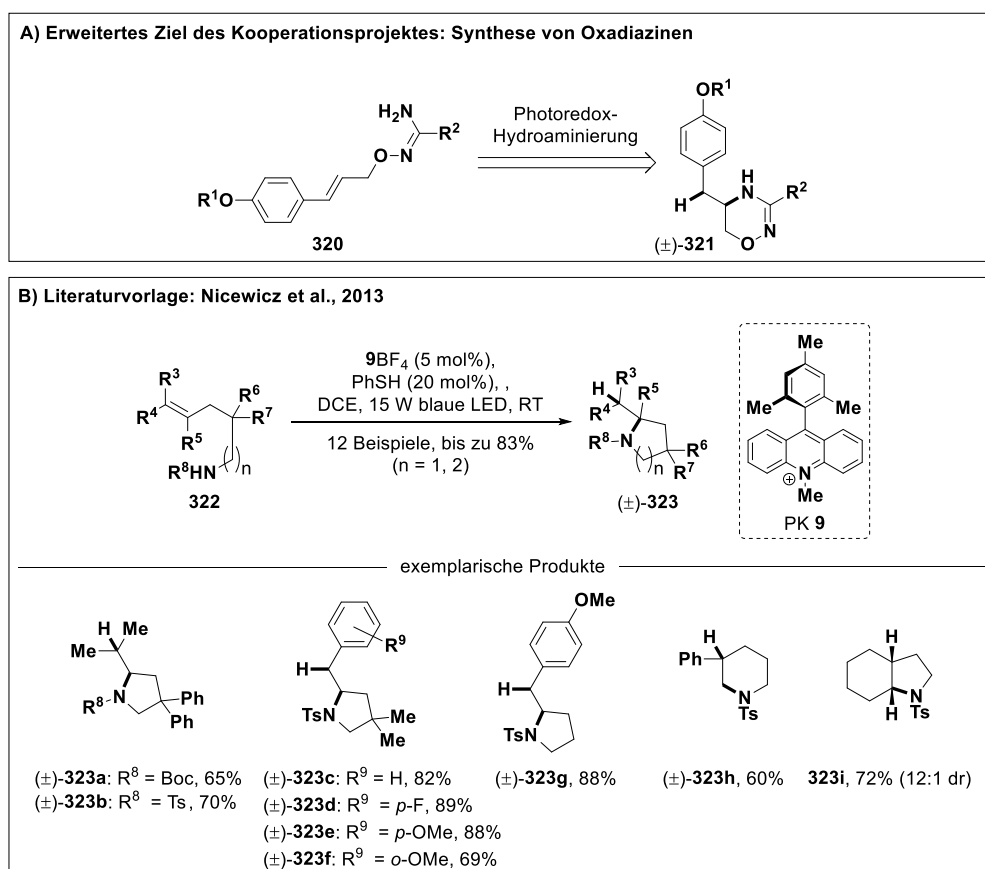
Tabelle 7.1: Versuche zur Hydroaminierung von α -Methylstyrol (**226**) mit 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil in verschiedenen Lösungsmitteln.



Eintrag	Lösungsmittel (LM)	Ausbeute (%)
1	DMSO	0
2	DMF	Spuren ^a
3	MeCN	Spuren ^a
4	DMA	Spuren ^a
5	DMI	0

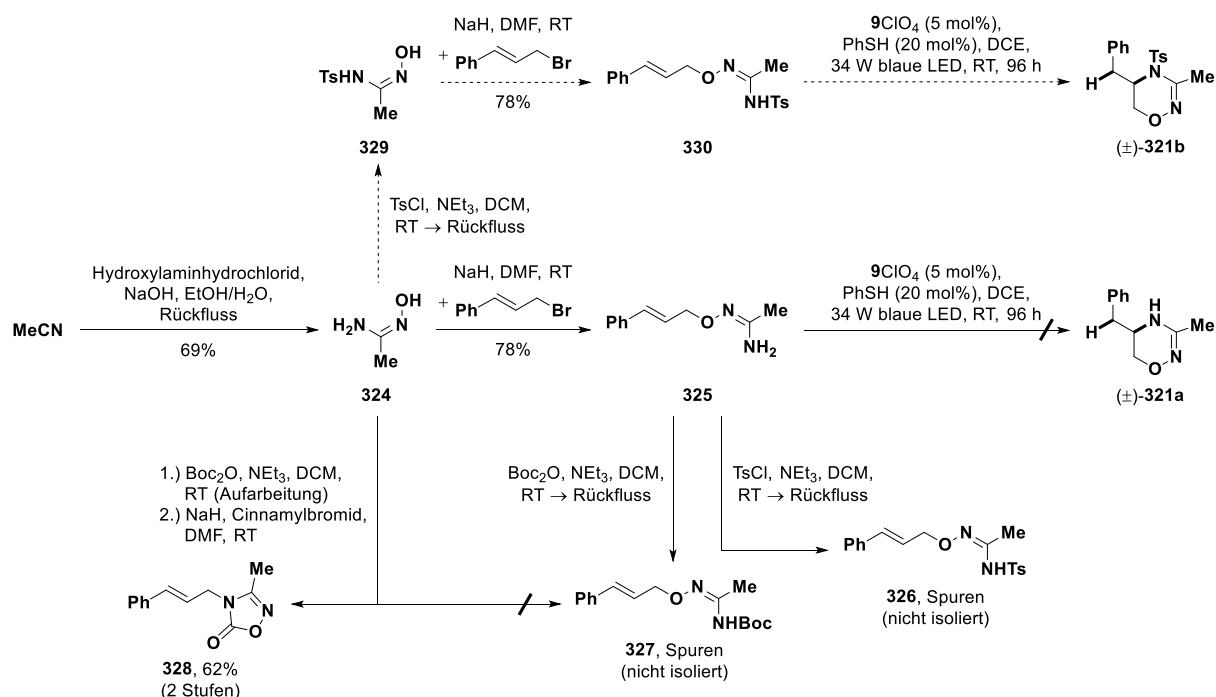
Alle Reaktionen wurden unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel (LM) gemäß der in Schema 7.8 B gezeigten Methode nach Nicewicz durchgeführt.^[271] DMI = 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, ^aNicht isoliert.

Auf Basis dieser Befunde wurde in Absprache mit BCS beschlossen, das hier beschriebene Projekt nicht fortzuführen. Alternativ wurde nun die in Schema 7.10 A gezeigte, intramolekulare Hydroaminierung zur Synthese von Oxadiazinen (±)-**321** angestrebt.



Schema 7.10: Ein zweites Ziel dieses Kooperationsprojektes war die Synthese von Oxadiazinen (±)-**321** (A) durch eine ebenfalls an eine Veröffentlichung von Nicewicz et al. angelehnte intramolekulare Photoredox-Hydroaminierung (B).^[272b]

Diese ist ebenfalls an eine Veröffentlichung der Gruppe um Nicewicz angelehnt (Schema 7.10 B).^[272b] Versuche zu diesem Teilprojekt sind in Schema 7.11 zusammengefasst.



Schema 7.11: Versuche zur Synthese des exemplarischen Oxadiazins (\pm)-**321a** über eine intramolekulare Photoredox-Hydrominierung.^[272b] Aus Zeitgründen konnten mittels unterbrochener Reaktionspfeile kenntlich gemachte Reaktionen nicht mehr durchgeführt werden.

Zur Synthese eines geeigneten Zyklisierungsvorläufers wurde zunächst *N*-Hydroxyacetamidin (**324**) aus Acetonitril und Hydroxylaminhydrochlorid synthetisiert (Schema 7.11).^[273] Das durch nukleophile Substitution mit Cinnamylbromid zugängliche Styrolerivat **325** erwies sich erwartungsgemäß sich als für die Zyklisierung ungeeignet. Es ist sicherlich eine *N*-Schutzgruppe erforderlich, um die Oxidation der styrolischen Doppelbindung zu ermöglichen.^[120] Allerdings konnten weder eine Boc- noch eine Tosylgruppe erfolgreich in **325** eingebracht werden. Die Boc-Schätzung von *N*-Hydroxyacetamidins (**324**) gelang, wurde aber anstelle der nukleophilen Substitution mit Cinnamylbromid von der Zyklisierung zu Verbindung **328** gefolgt.

Eine solche Zyklisierung wäre in dem Tosyl-geschützten *N*-Hydroxyacetamidin **329** nicht möglich. Versuche hierzu konnten jedoch aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden und sind daher in Schema 7.11 durch unterbrochene Reaktionspfeile kenntlich gemacht.

7.3 Fazit der Kooperation mit [REDACTED]

Die Kooperation mit BCS, an der seitens der Arbeitsgruppe Opatz auch [REDACTED] sowie [REDACTED] beteiligt waren, umfasste insgesamt zehn Projekte, von denen in dieser Ausarbeitung zwei beschrieben wurden.

Ziel des ersten Kooperationsprojektes war die Synthese von γ -Lactonen (\pm)-**288** mit einem quartären, Aryl-substituierten γ -Kohlenstoffatom (Schema 7.1 A). Letzteres sollte zunächst über eine photoredoxkatalysierte Giese-Reaktion zwischen benzylichen Alkoholen (\pm)-**285** sowie Acrylsäuremethylester (**286**) und anschließende Zyklisierung der resultierenden γ -Hydroxyester (\pm)-**287** erreicht werden.^[146b] Dies scheiterte jedoch wahrscheinlich an der Stabilität der benzylichen Radikale, die nur ineffizient von dem Michael-Akzeptor **286** abgefangen werden konnten.^[141b]

Es wurden daher auch Versuche unternommen, den erforderlichen Benzylrest als Teil eines Radikalakzeptors in die γ -Lactone (\pm)-**288** einzubringen. Dies war durch eine photoredoxkatalysierte Difunktionalisierung von Styrolderivaten **305** mit α -Bromessigsäureethylester (**312**) als Radikalquelle und Wasser als Nukleophil möglich.^[266] Die resultierenden γ -Hydroxyester (\pm)-**287** wurden in Gegenwart einer Lewis-Säure in situ lactonisiert (Schema 7.7). Diese Methode erwies sich jedoch als sehr substratspezifisch und ließ sich nicht auf das seitens *BCS* favorisierte Triazol-substituierte Styrolderivat **305d** übertragen.

Auch die im Rahmen des zweiten Kooperationsprojektes angestrebte Hydroaminierung α -substituierter Styrolderivate **312** (Schema 7.8 A) erwies sich als prinzipiell möglich, gelang aber nicht mit dem seitens *BCS* als Nukleophil angestrebten 1,2,4-Triazol (**310**, Schema 7.9 und Tabelle 7.1). Dies ist auf die schlechte Löslichkeit des Heterocyclus **310** in den für solche Reaktionen erforderlichen unpolaren Lösungsmitteln wie DCM oder DCE zurückzuführen.^[271]

Eine intramolekulare Hydroaminierung könnte auch Anwendung zur Synthese von Oxadiazinen (\pm)-**321** finden (Schema 7.10).^[272b] Die Versuche hierzu konnten allerdings im Rahmen der hier beschriebenen Kooperation nicht abgeschlossen werden (Schema 7.11).

8. Phosphorsäureester von VAPOL- und *iso*-VAPOL als bifunktionelle chirale Photoredoxkatalysatoren

Das in diesem Kapitel beschriebene Projekt wurde diskontinuierlich von Juli 2018 bis März 2019 in Kooperation mit [REDACTED] bearbeitet, welche Forschungsmodule im Arbeitskreis Opatz absolvierten. Die Arbeiten wurden zeitweise auch von [REDACTED] (Chemielaborant) unterstützt.

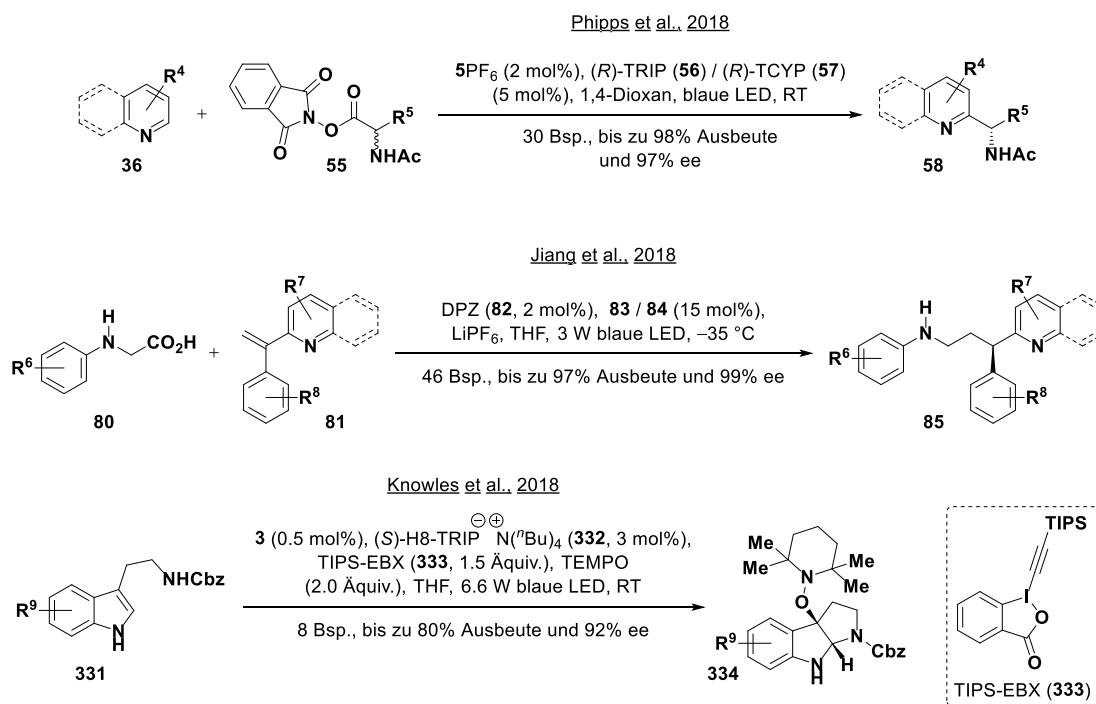
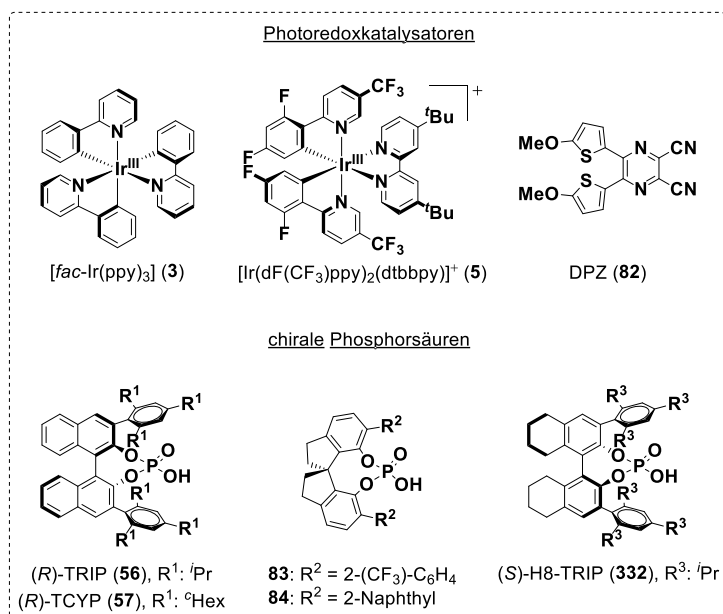
8.1 Motivation und Zielsetzung

Photoredoxkatalysierte Reaktionen verlaufen über radikalische Spezies.^[7, 35] Häufig werden dabei α -Aminosäuren oder Peptide als Radikalquellen eingesetzt, wobei es unausweichlich zur Racemisierung des C-terminalen Stereozentrums kommt (siehe Kapitel 3 und 6).^[101a, 115d, 136d, 141k, 150b, 155] Wie bereits in Abschnitt 1.4.2 erörtert, lassen sich solche Stereozentren allerdings im Rahmen nachfolgender Bindungsknüpfungen der freien Radikale erneut selektiv aufbauen, wenn es gelingt, eine chirale Umgebung zu erzeugen.^[274] Wichtige Strategien hierfür sind die Aktivierung der Radikalakzeptoren durch chirale Lewis- oder Brønsted-Säuren (siehe Schemata 1.10 C und 1.12).^[138d, 141g, 141o, 275] Auch im Rahmen radikalischer Zyklisierungen lassen sich auf diese Weise neu generierte Stereozentren selektiv aufbauen.^[274a, 275a, 275c, 275d]

Unter den Protonensäuren haben sich organische Phosphorsäuren für derartige Anwendungen als besonders nützlich erwiesen.^[276] Die chirale Umgebung entsteht durch die Anlagerung der chiralen konjugierten Base an das durch Protonierung aktivierte Substrat. Diese beiden Spezies liegen dabei nicht als klassisches Ionenpaar vor, sondern es besteht zusätzlich mindestens eine Wasserstoffbrückenbindung.^[277]

In Schema 8.1 sind exemplarische enantioselektive Photoredoxreaktionen zusammengestellt, in denen chirale Phosphorsäuren bzw. deren Salze zum Einsatz kommen (siehe auch Schemata 1.10 C und 1.12).^[138d, 141o, 275c] Für mechanistische Informationen sei auf die Originalliteratur verwiesen. All diese Beispiele haben gemeinsam, dass ein PK und ein chiraler Katalysator eingesetzt werden müssen, die zumeist beide kostspielig sind.

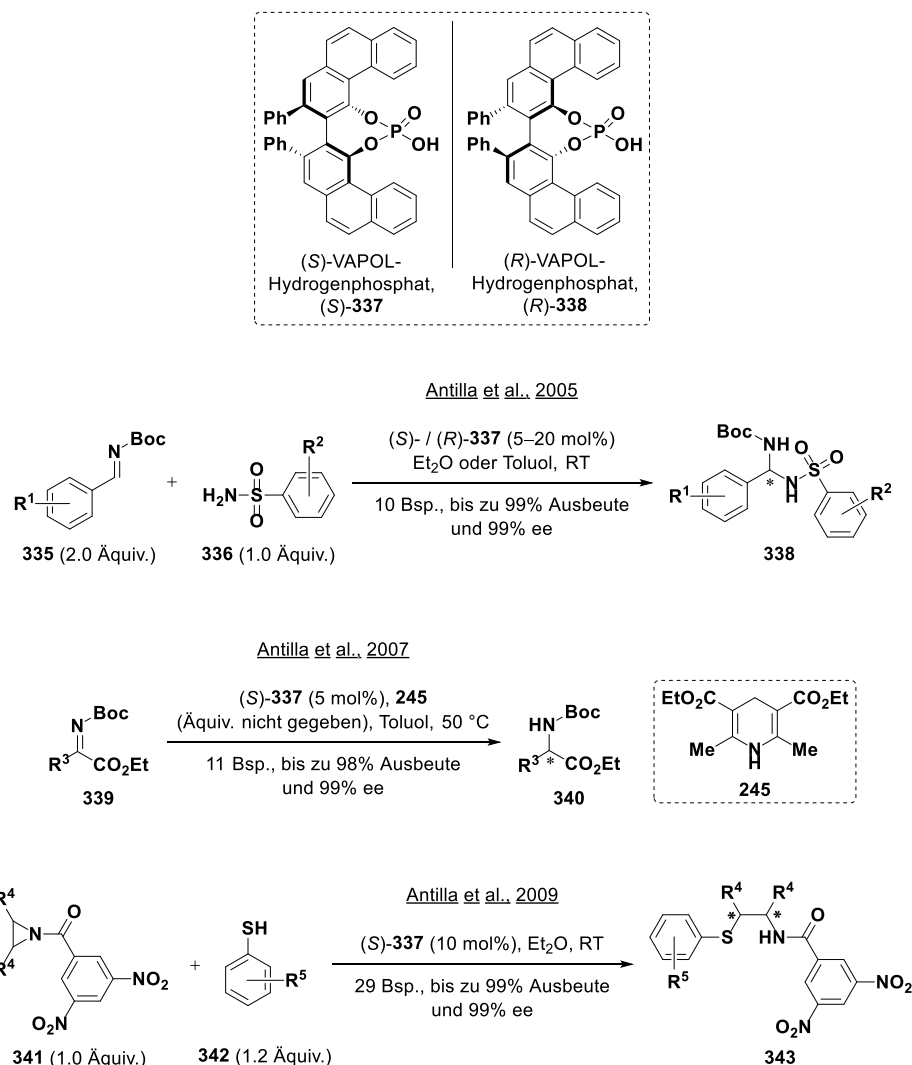
Es wäre daher ein leicht verfügbarer, bifunktionaler Katalysator wünschenswert, der die photoinduzierten SET-Schritte vermittelt und eine chirale Umgebung erzeugt. Dies würde zudem sicherstellen, dass die Generierung der radikalischen Spezies stets in unmittelbarer Nähe eines aktivierten Akzeptors erfolgt. Auf diese Weise könnten gerade mit reaktiven Radikalen höhere Ausbeuten erzielt und durch Unterdrückung einer potentiellen, nicht stereoselektiven Hintergrundreaktion höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt werden.



Schema 8.1: Exemplarische enantioselektive Photoredoxreaktionen mit chiralen Phosphorsäuren bzw. deren Salzen (siehe auch Schemata 1.10 C sowie 1.12).^[138d, 141o, 275c]

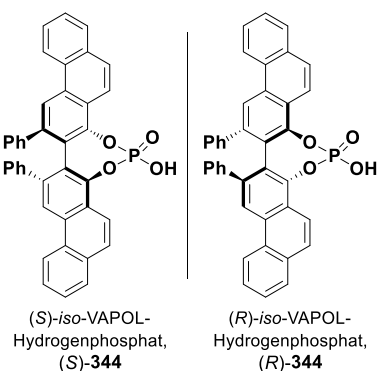
Mit Blick auf die in Kapiteln 3 und 4 dieser Ausarbeitung geschilderten Ergebnisse scheinen Phosphorsäureester von Biphenanthrolen in diesem Sinne vielversprechende Kandidaten zu sein.^[95, 101a] Phenanthren (**11**) ist photokatalytisch aktiv, inert gegenüber den erzeugten radikalischen Spezies und ausreichend raumerfüllend.

In diesem Zusammenhang ist vor allem der Phosphorsäureester **337** von VAPOL (vaulted biphenanthrol) interessant, welcher bereits mehrfach erfolgreich als chirale Brønsted-Säure eingesetzt wurde.^[278] Entsprechende Beispiele sind in Schema 8.2 zusammengestellt.^[279]



Schema 8.2: Exemplarische Anwendungen des Phosphorsäureesters **337** von VAPOL als chirale Brønsted-Säure.^[279]

Auch der Phosphorsäureester **344** des regioisomeren *iso*-VAPOLs könnte als bifunktionaler PK zur Anwendung kommen (Schema 8.3).^[280] Er wurde bislang nach bestem Wissen noch nicht als chirale Brønsted-Säure eingesetzt.



Schema 8.3: Struktur beider enantiomerer Formen des Phosphorsäureesters **344** von *iso*-VAPOL.^[280]

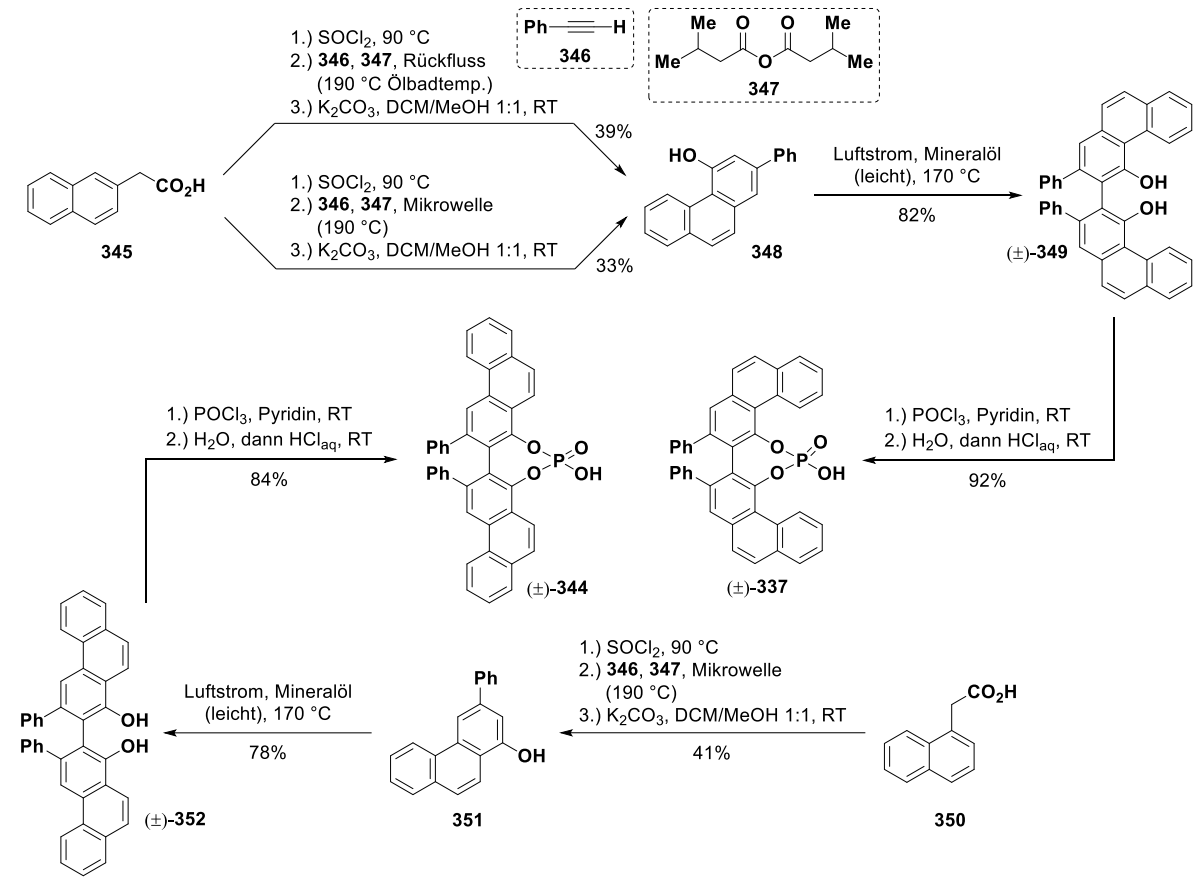
Ziel des in diesem Kapitel beschriebenen Projektes war die Synthese der racemischen Phosphorsäureester **337** bzw. **344** von VAPOL sowie *iso*-VAPOL und die Überprüfung ihrer photoredoxkatalytischen Aktivität im Vergleich zu Phenanthren (**11**). Sofern sich diese als vielversprechend herausstellt, sollte eine geeignete Modellreaktion zur Validierung der Eignung dieser Hydrogenphosphate als bifunktionelle chirale Brønsted-Säuren sowie Photokatalysatoren gefunden werden.

8.2 Synthese der Phosphorsäureester von (\pm)-VAPOL und (\pm)-*iso*-VAPOL

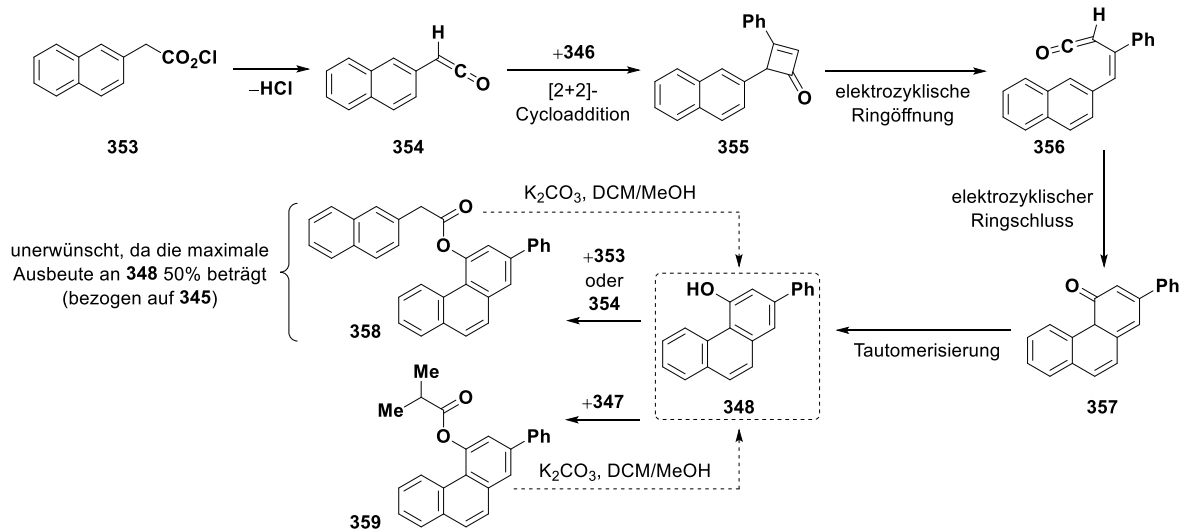
Die Synthese der racemischen Phosphorsäureester **337** sowie **344** erfolgte nach modifizierten Vorschriften der Arbeitsgruppe um Wulff und wie in Schema 8.4 zusammengefasst.^[280-281] Die Versuche hierzu wurden in Kooperation mit [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] durchgeführt. Experimentelle Details sind in Abschnitt 10.3.6 aufgeführt.

Die Synthese wird ausgehend von 2- (**345**) bzw. 1-Naphthylelessigsäure (**350**) von einer Kaskade aus Cycloaddition, elektrozyklischer Ringöffnung und Elektrozyklisierung eingeleitet.^[280-281] Die Carbonsäuren **345** und **350** wurden hierzu in ihre Säurechloride überführt und nach Entfernen überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum in einer Mischung aus Phenylacetylen (**346**) sowie Isobuttersäureanhydrid (**347**) stark erhitzt (190 °C Ölbadtemperatur bzw. in einem Mikrowellenreaktor bei 190 °C). Der von Wulff et al. für diese Reaktion postulierte Mechanismus ist ebenfalls Schema 8.4 zu entnehmen (am Beispiel der 2-Naphthylelessigsäure, **345**).^[281] Das Säurechlorid **353** wird unter den Reaktionsbedingungen in das entsprechende Keten **354** überführt. Letzteres reagiert in einer thermischen [2+2]-Cycloaddition mit Phenylacetylen (**346**) zu Cyclobutenon **355**.^[281] Auf die elektrozyklische Ringöffnung zu Vinylketen **356** folgt ein elektrozyklischer Ringschluss und Tautomerisierung des resultierenden Cyclohexa-2,4-dienonderivates **357**.^[281] Isobuttersäureanhydrid (**347**) wird im zweifachen Überschuss eingesetzt und dient dem Abfangen des gebildeten Phenanthrols **348**, welches andernfalls mit dem Säurechlorid **353** oder Keten **354** zu Ester **358** reagieren würde. Letzteres würde die auf 2-Naphthylelessigsäure (**345**) bezogene, maximal mögliche Ausbeute an **348** halbieren. Die anschließende Hydrolyse des jeweiligen Isobuttersäureesters (z.B. **359**) verlief nur unzureichend, wie von Wulff et al. beschrieben, durch Zugabe wässriger Kaliumhydroxidlösung und Erhitzen der zweiphasigen Mischung.^[281] Die Esterspaltung gelang letztlich zufriedenstellend mit Kaliumcarbonat in einer 1:1-Mischung aus Dichlormethan und Methanol.^[210]

Die oxidative Kupplung der auf diese Weise erhaltenen Phenanthrole **348** bzw. **351** erfolgte mit Luftsauerstoff bei 170 °C in Mineralöl (82% bzw. 78% Ausbeute).^[280-281] (\pm)-VAPOL ((\pm)-**349**) sowie (\pm)-*iso*-VAPOL ((\pm)-**352**) wurden durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid und anschließende Hydrolyse in die gewünschten, racemischen Phosphorsäureester **337** bzw. **344** überführt.^[281]



postulierter Mechanismus der ersten Stufe

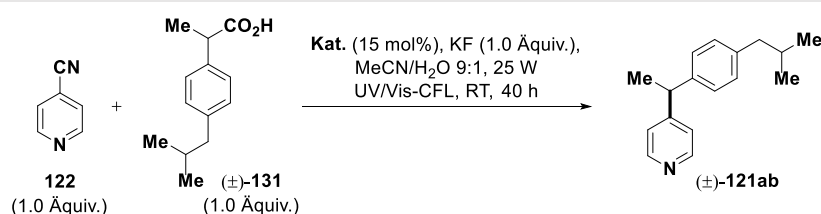


Schema 8.4: Synthese der racemischen Phosphorsäureester **337** sowie **344** von (±)-VAPOL ((±)-**349**) bzw. (±)-iso-VAPOL ((±)-**352**) in drei Stufen ausgehend von den regioisomeren Naphthylsuccinsäuren **345** und **350**. Die Versuche wurden nach modifizierten Vorschriften der Gruppe um Wulff durchgeführt.^[280-281] Experimentelle Details sind in Abschnitt 10.3.6 aufgeführt. Der postulierte Mechanismus der ersten Stufe ist einer Veröffentlichung von Wulff et al. entnommen (modifizierte Darstellung).^[281]

8.3 Überprüfung der katalytischen Aktivität und Suche nach einer geeigneten Modellreaktion

Die Überprüfung der photokatalytischen Aktivität der beiden Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** erfolgte anhand der in Abschnitt 3.2.3 vorgestellten Arylierung von (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**) mit 4-CP (**122**). Dabei wurde die Katalysatorbeladung auf 15 mol% reduziert. Die Ergebnisse dieser Versuche, welche gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt wurden, sind in Tabelle 8.1 zusammengefasst. Aus ihnen geht eindeutig hervor, dass beide Hydrogenphosphate eine gegenüber Phenanthren (**11**) mindestens gleichwertige photoredox-katalytische Aktivität aufweisen (Einträge 2–4).

Tabelle 8.1: Überprüfung der photoredoxkatalytischen Aktivität der racemischen Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** von (\pm)-VAPOL ((\pm)-**349**) bzw. (\pm)-*iso*-VAPOL ((\pm)-**352**) anhand der Arylierung von (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**) mit 4-CP (**122**).



Eintrag	Katalysator (Kat.)	Ausbeute (%)
1	keiner	4
2	Phenanthren (11)	67
3	(\pm)-VAPOL-Hydrogenphosphat ((\pm)- 337)	71
4	(\pm)- <i>iso</i> -VAPOL-Hydrogenphosphat ((\pm)- 344)	73

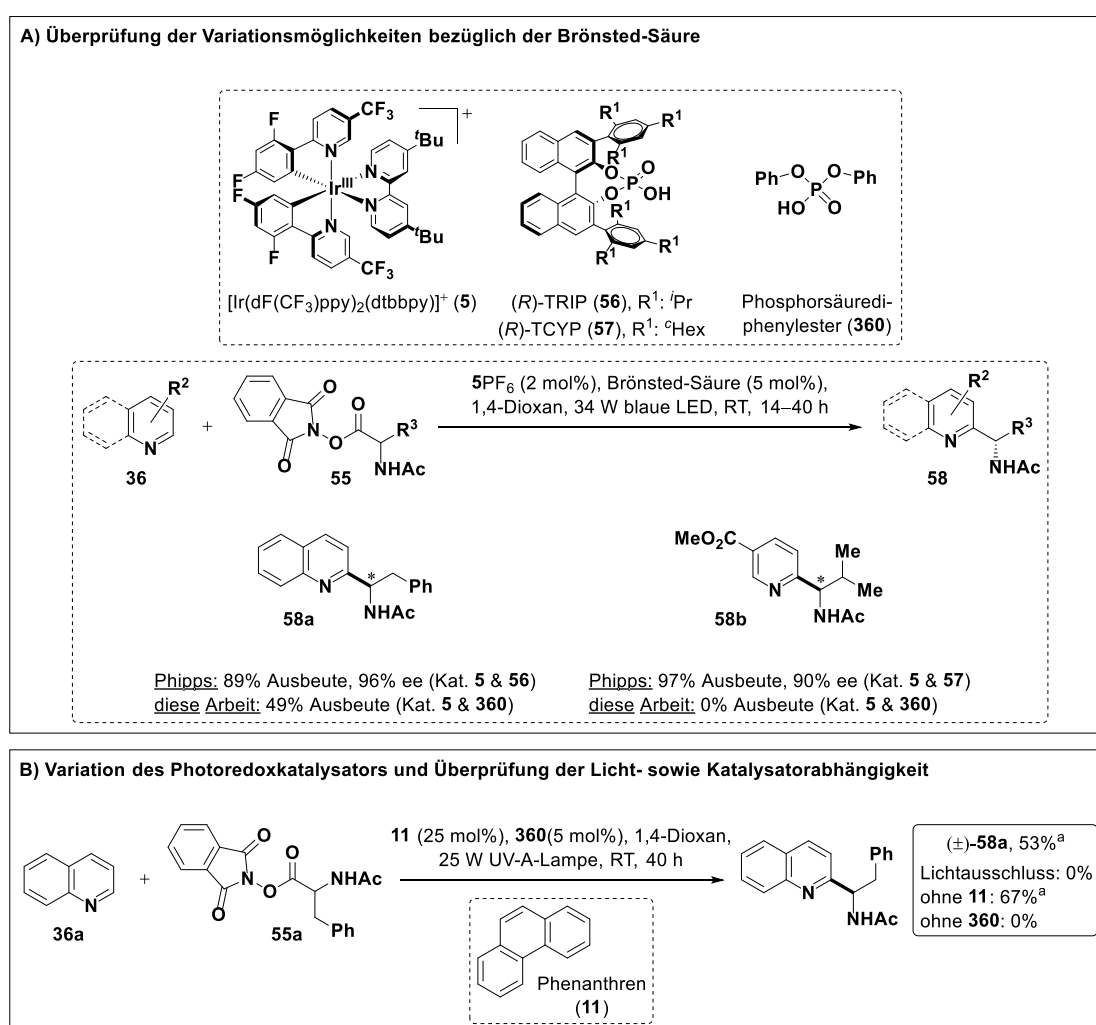
Alle Reaktionen wurden, unter Berücksichtigung der kenntlich gemachten Änderungen, gemäß der allgemeinen Vorschrift A (Abschnitt 10.3.1) durchgeführt. Es wurde allerdings mit jeweils 16.7 mg (160 μ mol, 1.0 Äquiv.) 4-CP (**122**), den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien und einem Lösungsmittelvolumen von 8.0 mL gearbeitet. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 in Kulturröhrchen (16 \times 100 mm) aus AR-Glas[®]. Alle Ausbeuten wurden nach extraktiver Aufarbeitung über ¹H-NMR-Spektroskopie mit Hilfe von 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Es ist dabei zu beachten, dass sich die gewählte Reaktion aus verschiedenen Gründen nicht für die angestrebte Überprüfung von (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** hinsichtlich ihrer Eignung als bifunktionelle chirale Brønsted-Säuren sowie Photokatalysatoren eignet. Zum einen ist von der Koordination des chiralen Phosphats an das protonierte pyridinische Stickstoffatom auszugehen.^[138d] Die räumliche Nähe zu dem selektiv aufzubauenden Stereozentrum wäre daher nur im Rahmen der Funktionalisierung von 2-Cyanopyridinen gegeben. Zudem wäre als Radikalquelle eine *N*-geschützte Aminosäure sinnvoll, deren Radikal über die N–H-Funktionalität eine Wasserstoffbrücke zu dem Phosphorylsauerstoff ausbilden kann (siehe auch Schema 1.10 C).^[138d] Die Funktionalisierung von 2-CP (**128**) mit aus Aminosäuren generierten α -Aminoradikalen gelingt jedoch nur in mäßigen Ausbeuten (siehe Produkt **121t** in Schema

3.4). Zudem ist das Einfügen einer Nitrilgruppe zur regioselektiven Alkylierung in α -Position bei Verwendung einer organischen Phosphorsäure auf Grund ihrer den radikalischen Angriff dirigierenden Wirkung nicht erforderlich (siehe Minisci-Reaktion nach Phipps in Schemata 1.10 C sowie 8.1).^[138d]

Diesen Überlegungen folgend wurde beschlossen, die in Schema 8.1 vorgestellten Umsetzungen auf ihre Eignung als Modellreaktionen zu überprüfen.

Untersuchungen bezüglich der enantioselektiven Minisci-Reaktion nach Phipps (Schemata 1.10 C sowie 8.1) wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] durchgeführt und sind in Schema 8.5 zusammengestellt.^[138d]



Schema 8.5: Überprüfung der enantioselektiven, photoredoxkatalysierten Minisci-Reaktion nach Phipps hinsichtlich der Variationsmöglichkeiten bezüglich der Brønsted-Säure (A) und des PK (B).^[138d] Zudem wurde die Licht- und Katalysatorabhängigkeit untersucht (B). Experimentelle Details sind Abschnitt 10.3.6 zu entnehmen. Sofern nicht anders kenntlich gemacht, beziehen sich alle Ausbeuten auf isolierte Verbindungen nach Reinigung. ^aNMR-Ausbeute.

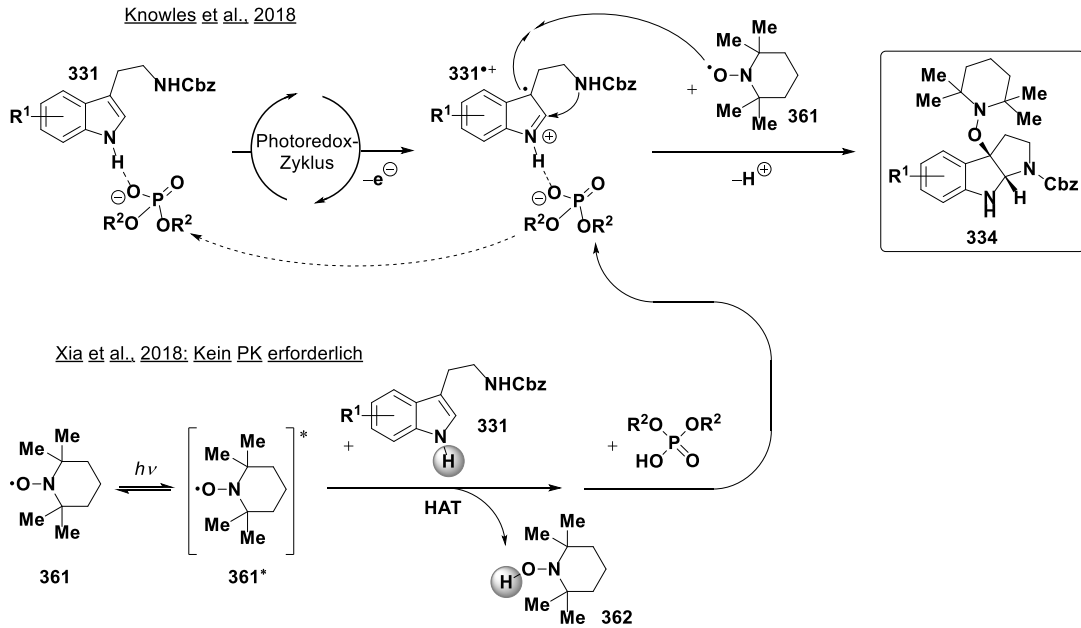
Zunächst wurden die Variationsmöglichkeiten hinsichtlich der Brønsted-Säure untersucht (Schema 8.5 A). Zu diesem Zweck wurden die von Phipps et al. eingesetzten

Hydrogenphosphate (*R*)-**56** bzw. (*R*)-**57** in zwei exemplarischen Belichtungen gegen Phosphorsäurediphenylester (**360**) ausgetauscht. Die Synthese der *N*-Acetyl-geschützten NHP-Ester von Phenylalanin und Valin erfolgte gemäß den Angaben in Abschnitt 10.3.6. Mit ersterem gelang die Alkylierung von Chinolin mit einer gegenüber der Originalvorschrift (89% Ausbeute) deutlich verringerten Ausbeute von 49% (Produkt **58a**). Die Alkylierung von Nicotinsäuremethylester mit dem NHP-Ester von *N*-Acetyl-Valin als Radikalquelle konnte hingegen nicht reproduziert werden (Produkt **58b**). Diese Befunde machen deutlich, dass die untersuchte Minisci-Reaktion stark von der Brønsted-Säure abhängig ist. Anhand der erfolgreichen Funktionalisierung von Chinolin wurde nachfolgend die Eignung von Phenanthren (**11**) als PK überprüft (Schema 8.5 B). Dieser aromatische KWS ist letztlich die photokatalytisch aktive Untereinheit der in diesem Kapitel vorgestellten bifunktionellen Photoredoxkatalysatoren (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344**. Die Verwendung von **11** anstelle des Iridiumkomplexes **5** hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute an Produkt (\pm)-**58a** (53% bzw. 54%) und die Reaktion erwies sich als vollständig lichtinduziert. Allerdings wurde in Abwesenheit des PK eine deutlich erhöhte Ausbeute von 67% erzielt. Die Brønsted-Säure hingegen war unentbehrlich. Ein solches Ergebnis ist nicht unerwartet, da bekannt ist, dass Photoreaktionen mit NHP-Estern als Radikalquelle selbst bei Bestrahlung mit blauem Licht katalysatorfrei ablaufen können (siehe auch Abschnitt 1.4.2).^[138b, 139] Die Minisci-Reaktion nach Phipps ist daher als Modellreaktion für das in diesem Kapitel beschriebene Vorhaben ungeeignet. Es ist mit ihr nicht möglich, die photoredoxkatalytische Aktivität der Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** zu belegen.

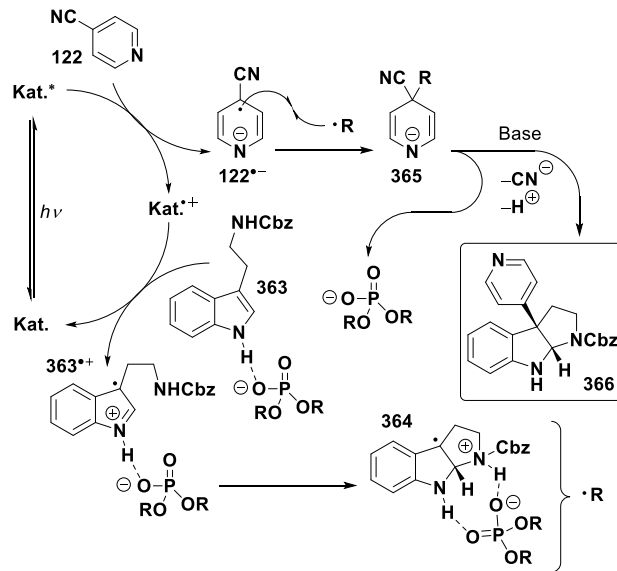
Gleiches gilt für die in Schema 8.1 gezeigte, enantioselektive Synthese von Pyrroloindolinen **100** nach Knowles.^[275c] Die Gruppe um Chengfeng Xia konnte zeigen, dass diese Reaktion auch in Abwesenheit eines PK abläuft, wahrscheinlich über die elektronische Anregung von TEMPO (**361**) und nachfolgende homolytische Spaltung der indolischen N–H-Bindung.^[275d] In diesem Fall wird die chirale Brønsted-Säure allerdings im Gegensatz zu der Methode nach Knowles nicht als Salz eingebracht, da sie durch Protonierung das intermediäre Imin aktivieren muss.^[275d] In Schema 8.6 sind die beiden für die Zyklisierung von Tryptaminderivaten **331** vorgeschlagenen Mechanismen skizziert.^[275c, 275d]

Um von der Pyrroloindolin-Synthese nach Knowles ausgehend eine Modellreaktion zu entwickeln, die eines PKs bedarf, ist es daher erforderlich, TEMPO (**361**) auszutauschen. Dies ist eine große Herausforderung, da sich gut stabilisierte benzyliche Radikale nur schwer abfangen lassen (siehe auch Abschnitt 1.4.2).^[141b]

Wie in Kapiteln 3–5 verdeutlicht, sind die Radikalanionen heteroaromatischer Nitrile hierzu gut geeignet.^[95, 101a] In Schema 8.7 ist eine auf diesen Überlegungen aufbauend konzipierte Kaskade aus Zyklisierung und Arylierung zusammengefasst.



Schema 8.6: Für die von Knowles et al. berichtete und in Schema 8.1 vorgestellte, enantioselective Synthese von Pyrroloindolinen **334** durch Zyklisierung von Tryptaminderivaten **331** wird ein photoredoxkatalysierter Mechanismus angenommen, welcher von der Oxidation des Indolkörpers initiiert wird.^[275c] Die Gruppe um Xia konnte zeigen, dass diese Reaktion auch ohne PK ablaufen kann, wobei die elektronische Anregung von TEMPO (**361**) durch sichtbares Licht anzunehmen ist. Die Zyklisierung wird von der homolytischen Spaltung der indolischen N–H-Bindung und anschließender Protonierung durch die chirale Brønsted-Säure initiiert.^[275d]



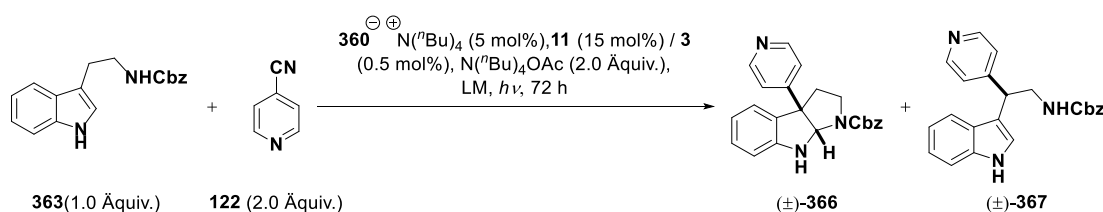
Schema 8.7: Konzipierte Zyklisierungs-Arylierungs-Kaskade als potentielle Modellreaktionen für die Überprüfung der Wirkung der Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** von (\pm)-VAPOL ((\pm)-**349**) bzw. (\pm)-*iso*-VAPOL ((\pm)-**352**) als bifunktionelle Photoredoxkatalysatoren. Sie sind in diesem Fall als Salze einzusetzen, um nicht mit dem heteroaromatischen Nitril wie **122**, sondern mit dem Tryptaminderivat wie **363** zu interagieren.

Um zu verhindern, dass die Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** an das aromatische Nitril (hier z.B. **122**) binden, werden sie als Salze zugesetzt. Es sollte zudem stöchiometrische Mengen einer Base zugegeben werden. Die indolische 3-Position in Tryptaminderivaten bzw.

Pyrroloindolinen könnte allerdings aus sterischen Gründen für die Radikalanionen wie **122**^{•-} schlecht zugänglich sein.

Versuche bezüglich der Realisierbarkeit dieser Reaktionen wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.2 zusammengestellt.

Tabelle 8.2: Versuche bezüglich der in Schema 8.7 gezeigten Zyklisierungs-Arylierungs-Kaskade.



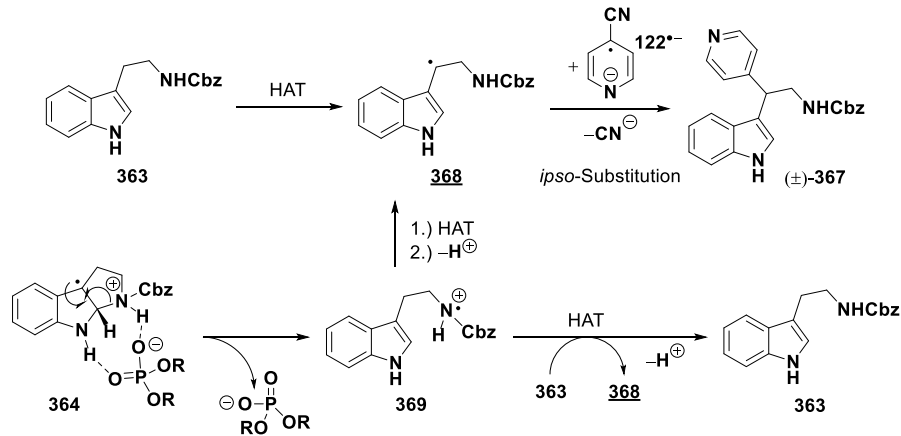
Eintrag	Kat.	Lösungsmittel (LM)	Ausbeute 366 (%)	Ausbeute 367 (%)
1	11	Toluol	0	Spuren ^a
2	11	THF	0	Spuren ^a
3	11	DCM	0	0
4	11	MeCN	0	0
5	11	DMSO	0	Spuren ^a
6	3	DMSO	0	28 ^b

Reaktionen mit Phenanthren (**11**) als Katalysator (Kat.) wurden ausgehend von 250 μmol Cbz-Tryptamin (**363**, 50 mmol L^{-1}) und den entsprechenden Mengen der übrigen Reagenzien in Kulturröhrchen ($16 \times 100 \text{ mm}$) aus AR-Glas[®] durchgeführt. Die Belichtungen erfolgten gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 mit einer 25 W UV/Vis-CFL. Die präparative Belichtung (ausgehend von 1.0 mmol Cbz-Tryptamin, **363**, 50 mmol L^{-1}) mit *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als PK erfolgte wie in Abschnitt 10.3.6 beschrieben. ^aNicht isoliert; ^bIsolierte Ausbeute nach Reinigung.

Es wurde zunächst Phenanthren (**11**) als PK eingesetzt, da es, wie bereits erwähnt, die photokatalytisch aktive Untereinheit der in diesem Kapitel vorgestellten bifunktionellen Katalysatoren **(±)-337** bzw. **(±)-344** darstellt. Das gewünschte Produkt **(±)-360** konnte in verschiedenen Lösungsmitteln auch nach dreitägiger Belichtung nicht nachgewiesen werden (Einträge 1–5). Es wurden in einigen Ansätzen jedoch geringe Mengen an Verbindung **(±)-367** identifiziert (Einträge 1, 2 und 5). Ihre Isolierung in Reinform gelang allerdings nur unter Verwendung von *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**) als PK (Eintrag 6).

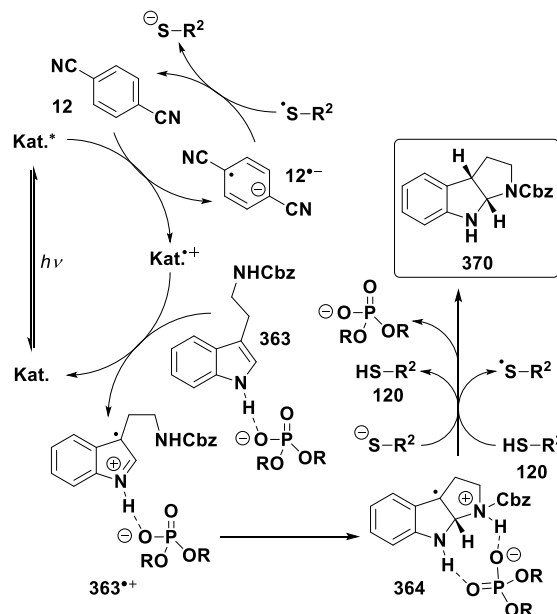
Wie in Schema 8.8 dargestellt, ließe sich die Bildung dieses Produktes über einen HAT-Prozess und anschließende *ipso*-Substitution an 4-CP (**122**) durch die resultierenden benzylicischen Radikale **368** erklären.^[95, 101a] Für den HAT könnten sowohl Lösungsmittelmoleküle als auch hypothetische Amin-Radikalkationen **369** verantwortlich sein, welche durch homolytische C²-N-Bindungsspaltung in Intermediat **364** gebildet werden könnten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde in Schema 8.8 unterschlagen, dass auch Radikal **368** eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Phosphat ausbilden kann. Die anschließende

Bindungsknüpfung würde jedoch sicherlich nicht mit zufriedenstellender Stereoselektivität erfolgen.



Schema 8.8: Die Bildung von Verbindung (±)-363 ist wohl auf einen HAT-Prozess und anschließende Kupplung des benzylichen Radikals **368** mit einem Radikalanion **122^{•-}** des heteroaromatischen Nitrils zurückzuführen.^[95, 101a] Die Wasserstoffatomabstraktion könnte durch das aus der homolytischen C²-N-Bindungsspaltung in Intermediat **364** hervorgehende Amin-Radikalkation **369** bewirkt werden. Auch die Beteiligung von Lösungsmittelmolekülen ist denkbar (nicht gezeigt).

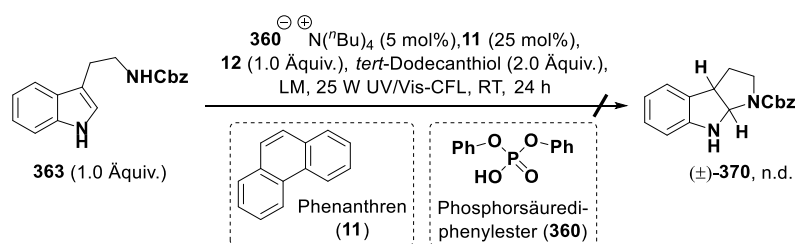
Wie in Schema 8.9 gezeigt, könnte auch versucht werden, das benzyliche Radikal in **364** mit einem Wasserstoffatomdonor abzufangen. Zu diesem Zweck haben sich in photoredoxkatalysierten Reaktionen Thiole bewährt.^[63b, 105a]



Schema 8.9: Konzipierte Zyklisierung von Tryptaminderivaten wie **363** als potentielle Modellreaktionen für die Überprüfung der Eignung der Phosphorsäureester (±)-**337** bzw. (±)-**344** als bifunktionelle Photoredoxkatalysatoren. Sie sind in diesem Fall als Salze einzusetzen. *p*-DCB (**12**) scheint nicht gut für die Kupplung mit benzylichen Radikalen wie in **364** geeignet zu sein (siehe Abschnitte 4.4 sowie 5.3) und wird daher als RM eingesetzt, um einen für Phenanthren (**11**) typischen, oxidativ gequenchten Katalysezyklus zu ermöglichen.^[110c]

Die tertiären, bezylicischen Radikale in **364** könnten allerdings so gut stabilisiert sein, dass der Transfer eines Wasserstoffatoms auf sie thermodynamisch ungünstig ist.

Wie in Schema 8.10 gezeigt, konnte unter Verwendung der für ähnliche Umsetzungen erprobten Kombination aus Phenanthren (**11**) als PK und *tert*-Dodecanthiol als Wasserstoffatomdonor das gewünschte Produkt (\pm)-**370** auch nach eintägiger Belichtung in Acetonitril bzw. Toluol nicht einmal in Spuren nachgewiesen werden (HPLC-MS, NMR).^[105a] In Acetonitril wurde Cbz-Tryptamin (**363**) überhaupt nicht verbraucht und in Toluol betrug der Umsatz lediglich 10%.

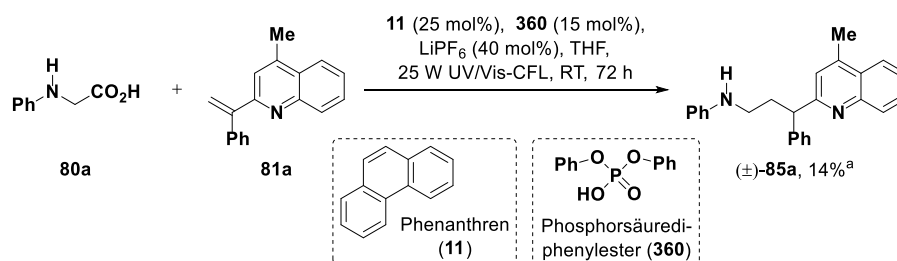


LM: MeCN (**363** quant. erhalten), Toluol (**363** zu 90% erhalten)

Schema 8.10: Initiale Versuche zur Phenanthren (**11**)-katalysierten Zyklisierung von Cbz-Tryptamin (**363**) in Gegenwart von *p*-DCB (**12**) als RM, Tetra-*n*-butylammoniumdiphenylphosphat sowie *tert*-Dodecanthiol als Wasserstoffatomdonor. n.d. = nicht detektiert (HPLC-MS, NMR).

Dies könnte einerseits auf die ausbleibende Oxidation von Cbz-Tryptamin (**363**) zurückzuführen sein, die jedoch thermodynamisch sehr günstig sein sollte (Oxidationspotential von **363**: $\leq +1.16$ V; Oxidationspotential von **11**: $+1.50$ V, Acetonitril, SCE) und zusätzlich durch das Phosphat erleichtert wird.^[87, 275c] Wahrscheinlicher ist, dass die Oxidation und anschließende Zyklisierung von **363** zu **364** nicht von dem Transfer eines Wasserstoffatoms gefolgt wird. In diesem Fall käme es möglicherweise ebenfalls zu der vorausgehend erläuterten homolytischen C²-N-Bindungsspaltung (siehe Schema 8.8). Das resultierende Amin-Radikalkationen **369** würde sicherlich ein Wasserstoffatom eines Thiols abstrahieren. Deprotonierung im Zuge der Reaktion oder der Aufarbeitung würde Cbz-Tryptamin (**363**) liefern. Dies könnte den auch nach langen Belichtungszeiten sehr geringen Umsatz erklären (siehe Schema 8.10).

Eine weitere potentielle Modellreaktion zur Überprüfung der Eignung der Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** von (\pm)-VAPOL ((\pm)-**349**) bzw. (\pm)-*iso*-VAPOL ((\pm)-**352**) als bifunktionelle chirale Photokatalysatoren ist die in Schema 8.1 dargestellte Giese-Reaktion mit *N*-Arylglycinen **80** als Radikalquelle und 2-Vinylpyridinen oder -chinolinen **81** nach Jiang.^[141o] Wie in Schema 8.11 gezeigt, wurde unter Verwendung von Phenanthren (**11**) als PK und Phosphorsäurediphenylester (**360**) als Brønsted-Säure das Produkt (\pm)-**85a** der Kupplung von *N*-Phenylglycin (**80a**) und 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)chinolin (**81a**, Synthese gemäß Abschnitt 10.3.6) mit einer Ausbeute von 14% gebildet.



Schema 8.10: An eine Methode von Jiang angelehnte, Phenanthren (**11**)-katalysierte Giese-Reaktion zwischen *N*-Phenylglycin (**80a**) und 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)chinolin (**81a**) in Gegenwart von Phosphorsäuredi-phenylester (**360**).^[141o] ^aNMR-Ausbeute.

Unter Berücksichtigung der noch nicht optimierten Reaktionsbedingungen und der Möglichkeit, auch *N*-geschützte α -Aminosäuren anstelle der *N*-Arylglycine **80** als Radikalquelle einzusetzen zu können, erscheint eine genauere Untersuchung dieser Giese-Reaktion lohnenswert.^[141o] Dies wäre allerdings sicherlich mit immensem Aufwand verbunden und war im Rahmen dieser Promotion aus Zeitgründen nicht mehr möglich.

8.4 Fazit und Beurteilung des Projekts

Die Synthese der racemischen Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** von (\pm)-VAPOL ((\pm)-**349**) bzw. (\pm)-*iso*-VAPOL ((\pm)-**352**) gelang mit Gesamtausbeuten von 29% bzw. 27% in drei Stufen ausgehend von der kommerziell verfügbaren 2- (**345**) bzw. 1-Naphthylethylsäure (**350**) nach modifizierten Vorschriften der Gruppe um Wulff (Abschnitt 8.2).^[280-281] Die Racematspaltung könnte durch Kristallisation mit (–)-Cinchonidin erfolgen.^[281] Beide Enantiomere von **337** sind zudem kommerziell verfügbar (Sigma-Aldrich, 29.06.2019, Mainz; (*S*)-**337**: 194 € / 100 mg, (*R*)-**337**: 213 € / 100 mg).

Die photoredoxkatalytische Aktivität der Phosphorsäureester (\pm)-**337** bzw. (\pm)-**344** wurde anhand der *ipso*-Substitution von 4-CP (**122**) mit (\pm)-Ibuprofen ((\pm)-**131**) nachgewiesen (siehe Tabelle 8.1, 71–73% Ausbeute an Produkt (\pm)-**121ab**). Beide katalysierten diese Umsetzung zumindest ebenso effizient wie Phenanthren (**11**, 67% Ausbeute an Produkt (\pm)-**121ab**). Dabei konnte die Katalysatorbeladung auf 15 mol% reduziert werden.

Die Suche nach einer geeigneten Modellreaktion, die sowohl eines PKs als auch einer (chiralen) Phosphorsäure bzw. deren Phosphates bedarf, erwies sich als schwierig (siehe Abschnitt 8.3). Die *ipso*-Substitution von 2-Cyanopyridinen mit aus Aminosäuren generierten α -Aminoradikalen gelingt sicherlich nur in mäßigen Ausbeuten (siehe Produkt **121t** in Schema 3.4). Zudem ist das Einfügen einer Nitrilgruppe zur regioselektiven Alkylierung in α -Position des Heteroaromaten bei Verwendung einer organischen Phosphorsäure auf Grund ihrer den radikalischen Angriff dirigierenden Wirkung nicht erforderlich.^[138d]

Die in Schemata 1.10 C sowie 8.1 gezeigte, enantioselektive Minisci-Reaktion nach Phipps gelang auch in Abwesenheit eines PKs und ist daher als Modellreaktion ungeeignet (siehe Schema 8.5 C).^[138d] Es ist literaturbekannt, dass Photoreaktionen mit NHP-Estern als Radikalquelle selbst bei Bestrahlung mit blauem Licht katalysatorfrei ablaufen können (siehe auch Abschnitt 1.4.2).^[138b, 139]

Dies gilt ebenfalls für die Synthese TEMPO-Substituierter Pyrroloindoline **334** nach Knwoles (siehe Schema 8.1).^[275c] Die Gruppe um Chengfeng Xia konnte zeigen, dass diese Reaktion auch in Abwesenheit eines PK abläuft, wahrscheinlich über die elektronische Anregung von TEMPO (**361**) und nachfolgende homolytische Spaltung der indolischen N–H-Bindung.^[275d] Hierauf aufbauende Versuche unter Austausch von **361** gegen heteroaromatische Nitrile wie **122** (siehe Schema 8.7 und Tabelle 8.2) oder ein Thiol (siehe Schemata 8.9 und 8.10) waren nicht zielführend.

Lediglich die von Jiang et al. berichtete Giese-Reaktion mit *N*-Arylglycinen **80** als Radikalquelle und 2-Vinylpyridinen oder -chinolinen **81** erwies sich in initialen Untersuchungen als potentiell geeignet (siehe Schema 8.11).^[141o] Die Optimierung der Reaktion wäre allerdings sicherlich mit immensem Aufwand verbunden und konnte nicht mehr in dieser Promotion erfolgen.

Aufbauend auf der im Rahmen dieses Projektes zweifelsfrei belegten photoredoxkatalytischen Aktivität der Phosphorsäureester **337** bzw. **340** und der Tatsache, dass ersterer bereits mehrfach erfolgreich als chirale Brønsted-Säure eingesetzt wurde (siehe Schema 8.2),^[279] scheinen sie vielversprechende bifunktionelle Katalysatoren für enantioselektive Photoreaktionen zu sein. Ihre Anwendung in diesem Sinne wäre nicht nur ökonomisch günstig, sondern würde auch bewirken, dass die radikalischen Spezies in unmittelbarer Nähe zu ihrem Akzeptor generiert werden. Dies könnte gerade bei sehr reaktiven Radikalen zu höheren Ausbeuten führen und durch Unterdrückung nicht stereoselektiver Hintergrundreaktionen möglicherweise auch die erzielbaren Enantiomerenüberschüsse verbessern.

9. Allgemeine Zusammenfassung und Ausblick

Die im Rahmen dieser Promotion erhaltenen Ergebnisse wurden in Kapiteln 3–8 diskutiert und jeweils auch in einem abschließenden Unterkapitel zusammengefasst. An dieser Stelle folgt daher eine eher allgemeine und kurze Übersicht (Abschnitt 9.1). In dem nachfolgenden Ausblick (Abschnitt 9.2) werden Projekte hervorgehoben, deren weitere Bearbeitung vielversprechend sein könnte. Auch potentielle neue Projekte, welche sich aus den im Rahmen dieser Promotion erhaltenen Befunden ergeben, werden kurz diskutiert.

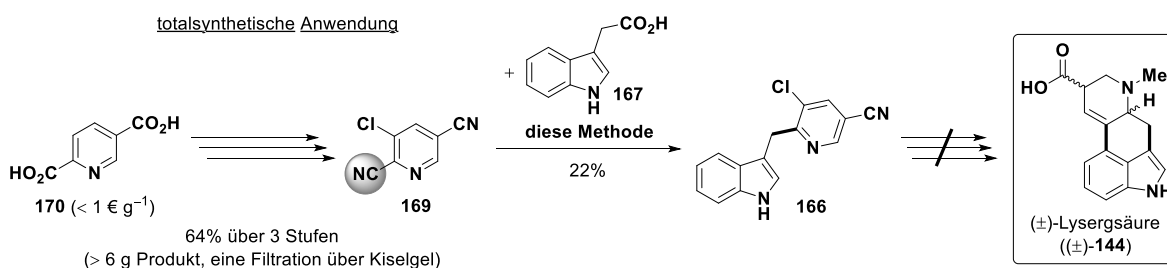
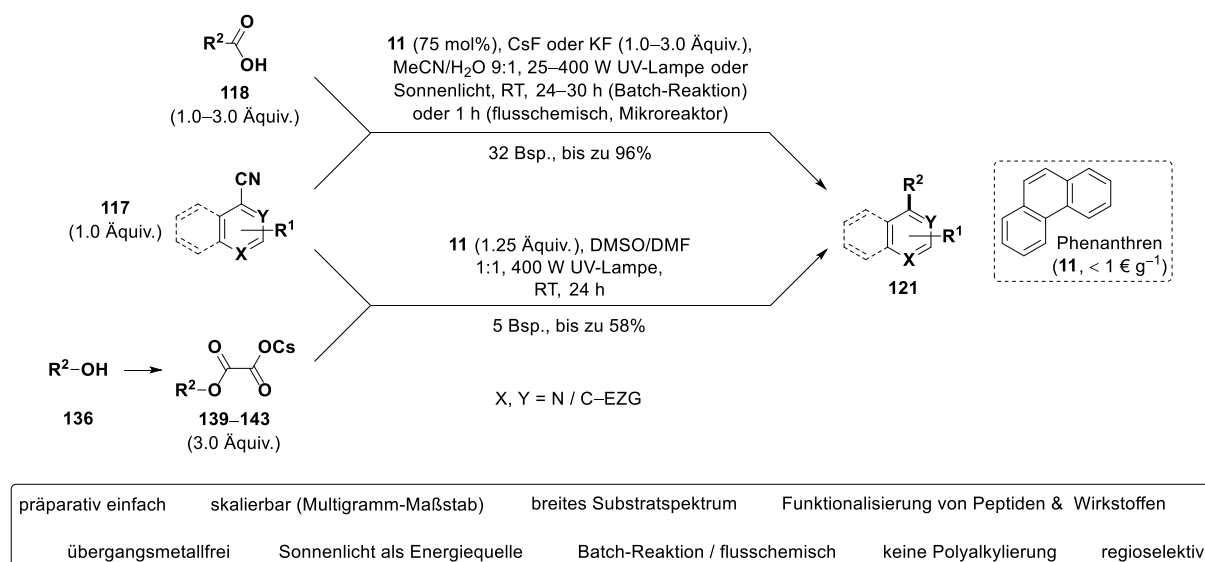
9.1 Allgemeine Zusammenfassung

Wie Kapitel 2 zu entnehmen ist, war das Ziel der hier beschriebenen Promotion die Entwicklung photoredoxkatalysierter Reaktionen und deren Anwendung zur Synthese und Modifikation von Natur- und Wirkstoffen. Durch Konzipierung substratbezogen redox-neutraler Umsetzungen sollte dabei auf die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Oxidations- oder Reduktionsmitteln verzichtet werden, was dem Konzept der *Grünen Chemie* entspricht.^[2, 282] Ein weiteres Bestreben war der Gebrauch metallfreier, strukturell einfacher, kommerziell verfügbarer und preiswerter organische Moleküle als Katalysatoren.^[7b, 23] Dies sollte die entwickelten Methoden anwenderfreundlicher und auch für sich nicht mit photoredoxkatalysierten Umsetzungen befassende Arbeitsgruppen attraktiv machen. Sofern für die betreffende Reaktion eindeutig vorteilhaft, wurden jedoch auch Ir(III)-basierte Photokatalysatoren verwendet.

9.1.1 Kupplung von Carbonsäuren und aktivierten Alkoholen mit (hetero)aromatischen Nitrilen (Ergebnisse aus Kapitel 3)

Aufbauend auf Vorarbeiten der Gruppen um Yoshimi und Macmillan wurde im Rahmen der Diplomarbeit eine Methode zur Phenanthren (**11**)-katalysierten *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile **117** durch oxidativ aus Carbonsäuren **118** generierte Alkylradikale entwickelt.^[105b, 153, 155] Die Überprüfung des Substratspektrums erfolgte während der hier beschriebenen Promotion anhand von insgesamt 32 Beispielen (Schema 9.1). Dabei erwiesen sich besonders α -Aminosäuren, Peptide sowie Arylessigsäuren als gut geeignete Radikalquellen. Bezüglich der aromatischen Nitrile **117** wurden die Stabilität sowie die Spindichte ihrer Radikalanionen (bzw. derer protonierten Formen, wässriges Lösungsmittel) als entscheidende Faktoren identifiziert. Die beschriebene *ipso*-Substitution gelang regioselektiv und es wurde keine Polyalkylierung beobachtet, sodass sie eine sinnvolle Ergänzung zur klassischen Minisci-Reaktion darstellt.^[133a] Sie wurde auch im Multigramm-Maßstab und flusschemisch in einem Mikroreaktor durchgeführt (verkürzte Reaktionszeiten). Als Energiequelle dienten verschiedene UV-Lampen sowie natürliches Sonnenlicht. Die

Reaktion erwies sich als zur Funktionalisierung strukturell einfacher Wirkstoffe (siehe Schema 3.8 und Abbildung 3.3) sowie als Schlüsselschritt in einer letztlich leider nicht zielführenden formalen Totalsynthese von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**, Schema 9.1) geeignet. Aufbauend auf detaillierten Optimierungsstudien wurde eine analoge Methode unter Verwendung von Alkoholen **136** als Radikalquelle entwickelt. Letztere wurden hierzu in die Caesiumsalze ihrer Oxalsäurehalbester **139–143** überführt (Schema 9.1).

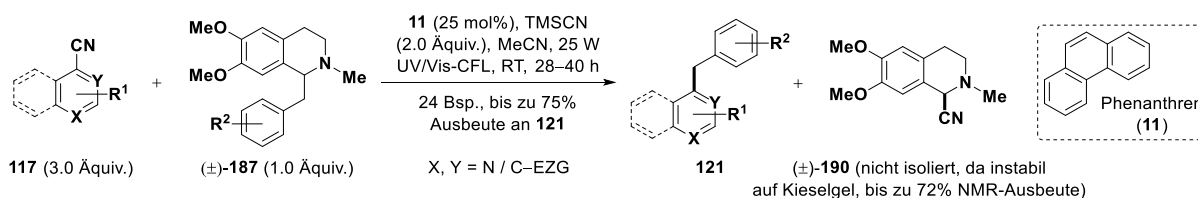


Schema 9.1: Entwickelte Methode zur *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile durch oxidativ aus Carbonsäuren **118** oder aktivierten Alkoholen **136** generierte Alkyldradikale.^[101] Die Reaktion weist zahlreiche Vorteile auf und wurde zur Modifikation von Peptiden und strukturell einfacher Wirkstoffe sowie als Schlüsselschritt in einer (letztlich nicht zielführenden) formalen Totalsynthese von (\pm)-Lysergsäure ((\pm)-**144**) verwendet. EZG = elektronenziehende Gruppe.

9.1.2 Alkylierung (hetero)aromatischer Nitrile in einer Licht-induzierten C–C- σ -Bindungsmetathese (Ergebnisse aus Kapitel 4)

Inspiziert von der Knabe-Umlagerung sowie einer 1,3-Benzylverschiebung nach Opatz, wurde ein alternativer Reaktionsweg *N*-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline (\pm)-**187** in photoredoxkatalysierten Umsetzungen entwickelt.^[22, 197a, 200] Durch Einfügen eines benzylichen Substituenten in 1-Position wird die homolytische C¹–(CH₂)-Bindungsspaltung nach Einelektronenoxidation gegenüber der üblichen C¹–H-Aktivierung begünstigt.^[22] Bei Verwendung der so zugänglichen benzylichen Radikale zur *ipso*-Substitution (hetero)aromatischer Nitrile **117** können die eliminierten Cyanidionen die aus den Naturstoffderivaten

(±)-**187** generierten Iminiumionen nukleophil abfangen. Auf diese Weise wurde die erste (formale) lichtinduzierte C–C-σ-Bindungsmetathese realisiert (Schema 9.2). Die Untersuchung des Substratspektrums und detaillierte mechanistische Untersuchungen wurden gemeinsam mit [REDACTED] durchgeführt. Letztere legen nahe, dass die Reaktion sowohl photoredoxkatalytisch als auch durch direkten PET initiiert wird.

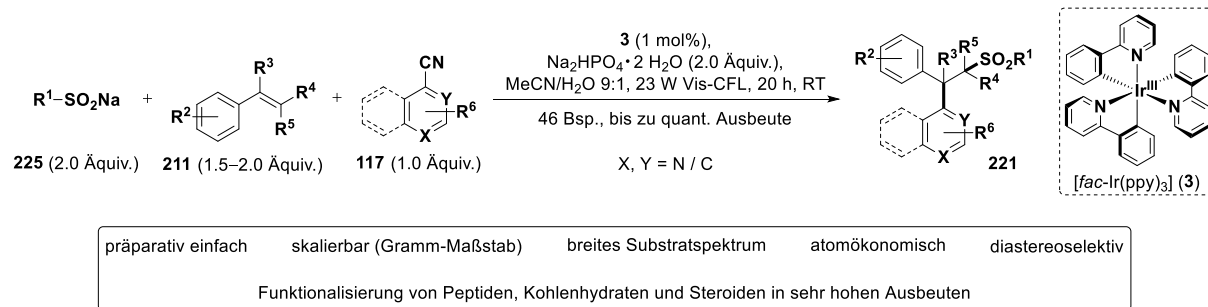


Schema 9.2: Entwickelte, lichtinduzierte (formale) C–C-σ-Bindungsmetathese. Sie beruht auf einem neuen Reaktionsweg *N*-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (±)-**187** in photoredoxkatalysierten Umsetzungen.^[95] EZG = elektronenziehende Gruppe.

9.1.3 Sulfonylierung und Arylierung von Styrolderivaten in einer Dreikomponentenreaktion (Ergebnisse aus Kapitel 5)

In Kooperation mit [REDACTED] wurde die in Schema 9.3 gezeigte Methode zur photoredoxkatalysierten Difunktionalisierung von Styrolderivaten **211** mit Natriumsulfinaten **225** sowie heteroaromatischen Nitrilen **117** entwickelt.^[166] In diesem Fall stellte sich der leicht synthetisierbare, homoleptische *fac*-Ir(ppy)₃-Komplexes (**3**) gegenüber Phenanthren (**11**) als effektiverer Katalysator heraus.^[7a, 158, 204] Die Reaktion beruht auf einer im Rahmen dieser Promotion konzipierten Radikal–Radikalanion-Kupplungsstrategie zur Vermeidung des sonst für solche Difunktionalisierungen üblichen „radical-polar crossover“-Schrittes.^[218c, 219] In Kooperation mit [REDACTED] wurde das Substratspektrum der atomökonomischen Dreikomponentenreaktion untersucht. In allen Reaktanden wurden signifikante Variationen gut toleriert und bei Verwendung β-substituierter Styrolderivate **211** zeigte die Reaktion eine hervorragende Diastereoselektivität (dr ≥ 92:8).

Eine mögliche Erklärung hierfür konnte im Rahmen umfangreicher mechanistischer Studien geliefert werden, welche in Zusammenarbeit mit [REDACTED] erfolgten. Sie wurden von [REDACTED] über DFT-Rechnungen unterstützt und legen einen oxidativ gequenchten Katalysezyklus nahe, wobei die Quantenausbeute durch einen nicht produktiven Triplett-Energietransfer auf das Olefin **211** reduziert wird. Die beschriebene Reaktion erwies sich als skalierbar (Gramm-Maßstab) und zur Modifikation Styrolfunktionalisierter Biomoleküle (Peptide, Kohlenhydrate, Steroide) in sehr hohen Ausbeuten geeignet (Schema 9.3).



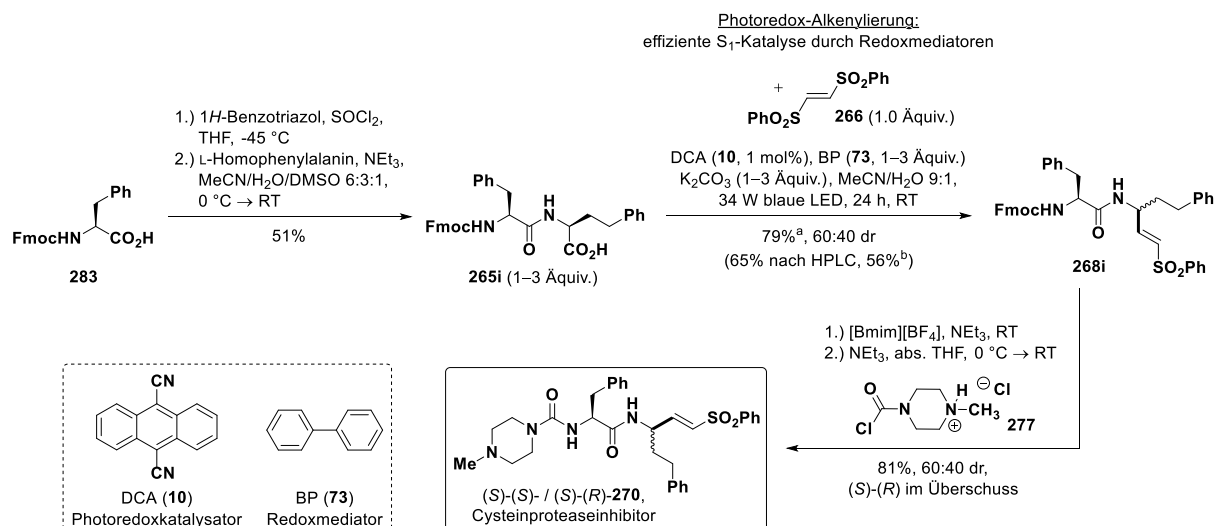
Schema 9.3: Aufbauend auf einer im Rahmen dieser Promotion konzipierten Radikal–Radikalanion-Kupplungsstrategie in Zusammenarbeit mit [REDACTED] entwickelte photoredoxkatalysierte Difunktionalisierung von Styrolderivaten **211** mit Natriumsulfonaten **225** sowie heteroaromatischen Nitrilen **117** (Kooperationsprojekt, siehe Text).

9.1.4 Alkenylierung von Carbonsäuren zur Synthese potentieller Cysteinproteaseinhibitoren (Ergebnisse aus Kapitel 6)

Im Rahmen der hier beschriebenen Promotion wurde ein Übersichtsartikel mit dem Titel „Aromatic hydrocarbons as catalysts and mediators in photoinduced electron transfer reactions“ verfasst.^[23] Er thematisiert unter anderem die Begünstigung photoredoxkatalysierter Reaktionen mit Singulett-Katalysatoren wie 9,10-Dicyanoanthracen (DCA, **10**) durch aromatische KWS wie Biphenyl (BP, **73**) als Redoxmediatoren (RM). Dieses Konzept anwendend entwickelte Frau [REDACTED] eine Methode zur direkten, decarboxylierenden Überführung von Carbonsäuren in die entsprechenden Vinylsulfone sowie Acrylnitrile (siehe Schema 6.1).^[96a]

Gemeinsam mit ihr wurden detaillierte mechanistische Untersuchungen durchgeführt. Diese legen einen reduktiv gequenchten Katalysezyklus nahe, der durch BP (**73**) als Redoxmediator unterstützt wird. Der aromatische KWS **73** beschleunigt die Reaktion nicht nur über die Erhöhung ihrer Quantenausbeute, sondern bewirkt auch eine bei vollem Umsatz verbesserte Ausbeute durch das Unterdrücken von Nebenreaktionen.

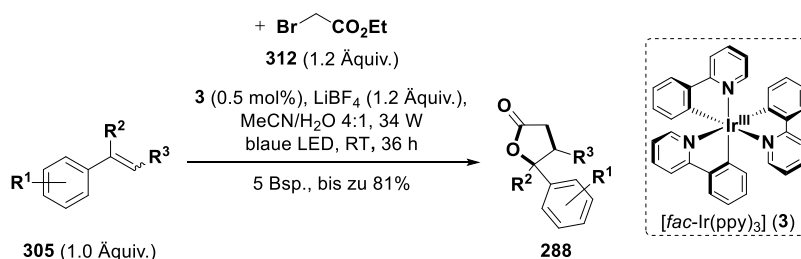
Im Rahmen dieser Promotion wurde die erwähnte Photoredox-Vinylsulfonylierung als Schlüsselschritt der nach bestem Wissen bislang kürzesten und potentiell automatisierbaren Synthese des bekannten Cysteinproteaseinhibitors K11777 ((*S*)-(*S*)-**270**) verwendet (Schema 9.4).^[96a] Das dipeptidische Vinylsulfon **270** (33% Gesamtausbeute ausgehend von Fmoc-L-Phe und L-Homophenylalanin) wurde auf Grund der Racemisierung des C-terminalen Stereozentrums als Diastereomerenmischung (60:40 dr, K1177 als Unterschussdiastereomer) erhalten. Unabhängig hiervon, könnte die beschriebene Syntheseroute Anwendung im Rahmen schneller umfangreicher Screenings potentieller peptidischer Proteaseinhibitoren finden.



Schema 9.4: Eine von Frau [REDACTED] entwickelte Methode zur photoredoxkatalysierten Alkenylierung von Carbonsäuren wurde im Rahmen dieser Promotion als Schlüsselschritt in der nach bestem Wissen bislang kürzesten und potentiell automatisierbaren Synthese des Cysteinproteaseinhibitors **270** angewendet (K11777 = (S)-(S)-**270**).^[96a] ^aJe 3.0 Äquiv. der Säure und Base; ^bJe 1.0 Äquiv. der Säure und Base.

9.1.5 Kooperation mit [REDACTED] (Ergebnisse aus Kapitel 7)

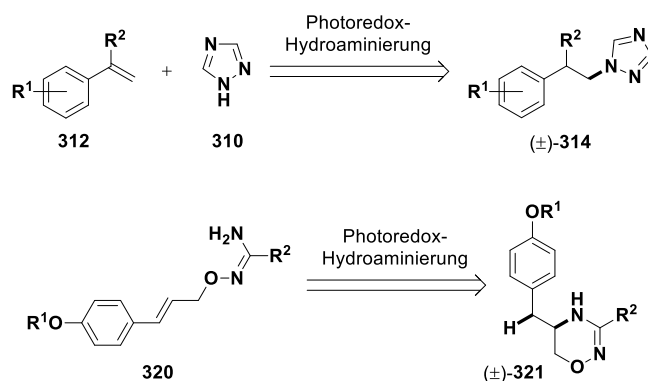
Die hier beschriebene Promotion umfasste eine Kooperation mit [REDACTED]. Ein Ziel war die photochemische Synthese von γ -Lactonen **288** mit einem quartären γ -Kohlenstoffatom, welches zudem einen Arylsubstituenten tragen sollte. Zahlreiche Versuche, dies über eine photoredoxkatalysierte Giese-Reaktion mit benzylicchen Alkoholen bzw. Ethern als Radikalquelle und Acrylsäuremethylester zu realisieren, waren nicht zielführend.^[146b] Dies ist wohl auf die Stabilität der benzylicchen Radikale zurückzuführen.^[141b] Der Benzylrest konnte letztlich nach einer Methode von Liu et al. unter Verwendung von Styrolderivaten **305** als Radikalakzeptoren in die γ -Lactonen **288** eingebracht werden (Schema 9.5).^[266] Diese Methode erwies sich jedoch als sehr substratspezifisch und ließ sich nicht auf seitens BCS bevorzugte, Triazol-substituierte Styrolderivate **305** übertragen.



Schema 9.5: Photoredox-Lactonisierung von Styrolderivaten **305** in einer 3-KR mit α -Bromessigsäureethylester (**312**) als Radikalquelle und Wasser als Nukleophil nach einer Methode von Liu.^[266]

Im Rahmen der Kooperation mit BCS wurden auch Versuche bezüglich der in Schema 9.6 skizzierten Hydroaminierung von Styrolderivaten **312** mit 1,2,4-Triazol (**310**) als Nukleophil

durchgeführt.^[283] Diese scheiterten letztlich an der Unlöslichkeit des Heterozyklus **310** in für solche Umsetzungen geeigneten, unpolaren Lösungsmitteln. Auch die intramolekulare Hydroaminierung von Styrolderivaten wie **320** zur Synthese von Oxadiazinen (\pm)-**321** war Gegenstand der Kooperation (Schema 9.6).^[271, 272b]



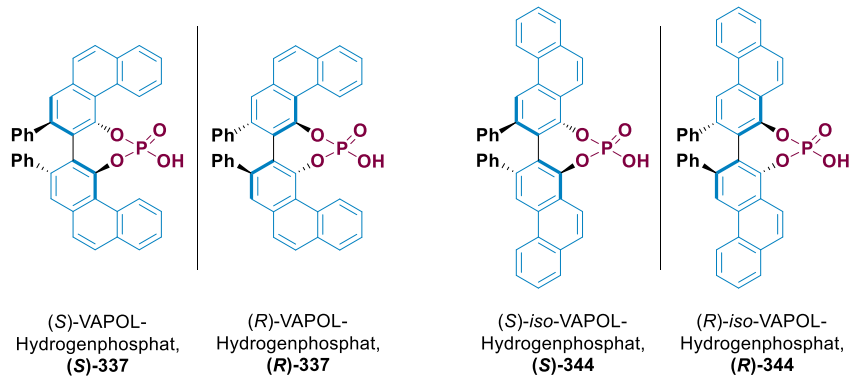
Schema 9.6: Im Rahmen der Kooperation mit *BCS* bearbeitete, photoredoxkatalysierte Hydroaminierungs-Reaktionen. Sie basieren auf Veröffentlichungen der Gruppe um Nicewicz.^[271, 272b]

9.1.6 Phosphorsäureester von VAPOL und *iso*-VAPOL als bifunktionelle chirale Photoredoxkatalysatoren (Ergebnisse aus Kapitel 8)

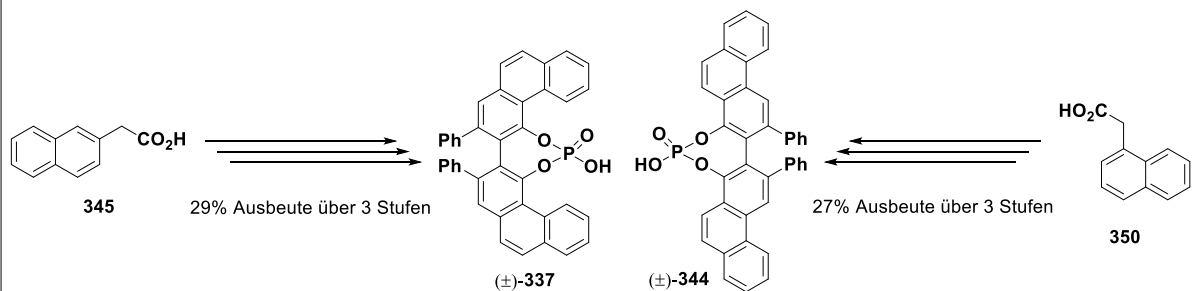
Der selektive Aufbau von Stereozentren im Rahmen photoredoxkatalysierter (also radikalischer) Reaktionen ist eine große Herausforderung.^[64, 138d, 141g, 141o, 145i, 145k, 275a-c, 284] Eine Strategie hierfür ist die Aktivierung der Radikalakzeptoren mit Hilfe chiraler Lewis- oder Brønsted-Säuren.^[138d, 141g, 141o, 275] Unter den Protonensäuren haben sich vorwiegend organische Phosphorsäuren bewährt.^[276] In photoredoxkatalysierten Umsetzungen sind neben den chiralen Katalysatoren dabei zusätzliche Photokatalysatoren erforderlich – beide sind häufig kostspielig.^[138d, 141o, 275c] Bifunktionelle Katalysatoren, welche die photoinduzierten SET-Schritte vermittelt und eine chirale Umgebung erzeugen, wären nicht nur ökonomischer, sondern würden zudem sicherstellen, dass die Generierung der radikalischen Spezies stets in unmittelbarer Nähe eines aktivierten Akzeptors erfolgt. Auf diese Weise könnten gerade mit reaktiven Radikalen höhere Ausbeuten erzielt und durch Unterdrückung nicht stereoselektiver Hintergrundreaktionen höhere Enantiomerenüberschüsse erzielt werden.

Aufbauend auf den Ergebnissen aus Kapiteln 3 und 4 dieser Promotion scheinen Phosphorsäureester von Biphenanthrolen in diesem Sinne vielversprechende Kandidaten zu sein.^[95, 101a] Dies gilt besonders für den Phosphorsäureester **337** von VAPOL, der wiederholt Anwendung als chirale Brønsted-Säure fand.^[278-279] Auch der Phosphorsäureester **344** des regioisomeren *iso*-VAPOLs ist potentiell geeignet (Schema 9.7 A). Die Synthese der beiden Katalysatoren erfolgte zunächst racemisch nach modifizierten Vorschriften der Gruppe um Wulff (Schema 9.7 B).^[280-281]

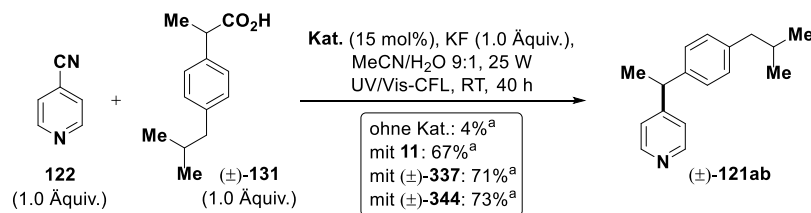
A) Konzept: **Chirale Brønsted-Säuren mit photoredoxkatalytisch aktiven Untereinheiten als bifunktionelle Katalysatoren**



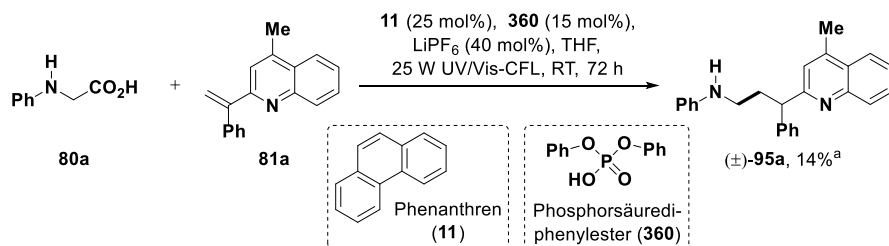
B) Synthese der bifunktionellen Katalysatoren



C) Nachweis der photoredoxkatalytischen Aktivität



D) Möglicherweise geeignete Modellreaktion



Schema 9.7: Ziel des Projekts war die Etablierung der Phosphorsäureester **337** bzw. **344** von VAPOL bzw. *iso*-VAPOL als bifunktionelle chirale Photoredoxkatalysatoren und Brønsted-Säuren (A). Ihre racemische Synthese erfolgte in je drei Stufen nach modifizierten Vorschriften der Gruppe um Wulff (B).^[280-281] Die enantiomerenreinen Formen können durch Kristallisation mit (–)-Cinchonidin erhalten, oder kommerziell erworben werden.^[281] Die photoredoxkatalytische Aktivität der Phosphorsäureester **337** bzw. **344** wurde im Rahmen dieser Promotion bereits eindeutig nachgewiesen (C). Als mögliche Modellreaktion zur Überprüfung der bifunktionellen Katalysatoren scheint eine Giese-Reaktion mit *N*-Arylglycinen wie **80a** als Radikalquelle und 2-Vinylpyridinen oder -chinolinen wie **81a** (modifiziert nach Jiang)^[1410] geeignet zu sein (D). Sie konnte jedoch aus Zeitgründen nicht mehr genauer untersucht bzw. optimiert werden. ^aNMR-Ausbeute.

Die enantiomerenreinen Brønsted-Säure können durch Kristallisation mit (–)-Cinchonidin erhalten, oder kommerziell erworben werden.^[281] Die photoredoxkatalytische Aktivität von (±)-**337** sowie (±)-**344** wurde anhand der Alkylierung von 4-CP (**122**) mit (±)-Ibuprofen ((±)-**131**) nachgewiesen (Schema 9.7 C). Im Rahmen initialer Versuche stellte sich eine Giese-Reaktion mit *N*-Arylglycinen wie **80a** als Radikalquelle und 2-Vinylpyridinen oder -chinolinen wie **81a** nach Jiang als potentiell geeignete Modellreaktion zur Überprüfung der Eignung der Phosphorsäureester **337** bzw. **344** als bifunktionelle chirale Photokatalysatoren und Brønsted-Säuren heraus.^[141o] Die Versuche zu diesem Projekt wurden in Kooperation mit [REDACTED] durchgeföhrt, die Forschungsmodule im Arbeitskreis Opatz absolvierten. Die Arbeiten wurden zeitweise auch von [REDACTED] (Chemielaborant) unterstützt.

9.2 Ausblick

Im Rahmen der hier beschriebenen Promotion wurden zwei Projekte bearbeitet, welche trotz vielversprechender Ergebnisse zu Gunsten anderer Vorhaben bzw. aus Zeitgründen nicht abgeschlossen werden konnten. Ihre weitere Bearbeitung erscheint sinnvoll. Zum einen handelt es sich um die in Schema 9.7 zusammengefasste Anwendung der Phosphorsäureester **337** bzw. **344** als bifunktionelle chirale Photokatalysatoren und Brønsted-Säuren. Die an gleicher Stelle gezeigte Giese-Reaktion nach Jiang könnte sich als Modellreaktion hierzu eignen.^[141o] Anstelle der *N*-Arylglycine **80** sind wahrscheinlich auch *N*-geschützte α -Aminosäuren als Radikalquellen einsetzbar.^[138d] Dieses Projekt ist allerdings risikoreich und sicherlich mit immensem Aufwand verbunden. Im Gegensatz hierzu scheint die weitere Optimierung der in Abschnitt 5.8 vorgestellten Kaskade aus Zyklisierung und Arylierung sekundärer *N*-Arylamine mit einer styrolischen Doppelbindung in δ - oder ϵ -Position schnell möglich und risikoarm zu sein (siehe Schema 5.15).

Das größte Potential für nachfolgende Arbeiten liegt jedoch in der im Rahmen dieser Promotion konzipierten und erfolgreich erprobten Radikal–Radikalanion-Kupplungsstrategie zur photoredoxkatalysierten Difunktionalisierung von Styrolderivaten (Kapitel 5).^[166] Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich die heteroaromatischen Nitrile gegen andere Quellen persistenter Radikalanionen wie zweifach elektronenziehend substituierte Olefine oder Imine austauschen lassen.^[113, 141b, 285] Letztere könnten vielleicht in situ erzeugt werden, um eine Vierkomponentenreaktion zu realisieren. Auch der Einsatz alternativer Radikalquellen wie Trimethylsilylazid ist dabei möglich.^[256b]

10. Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

Lösungsmittel und Chemikalien

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden alle Reagenzien und Lösungsmittel von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorausgehende Reinigung oder Trocknung verwendet. Diethylether, Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan wurden zur Absolutierung über Natrium gelagert und vor Gebrauch unter Argonatmosphäre und in Gegenwart einer Spatelspitze Benzophenon einige Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Auftreten der charakteristischen Blaufärbung wurde das Lösungsmittel destilliert. Mit Acetonitril, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Cyclohexan und Toluol wurde analog verfahren, allerdings wurde über Calciumhydrid gelagert und destilliert. Es wurde kein Indikator zugesetzt. Lösungsmittel für photoinduzierte Elektronentransferreaktionen wurden direkt vor Gebrauch und, sofern zutreffend, nach Trocknung durch mindestens 20-minütiges Durchleiten eines kräftigen Argonstroms in einem Ultraschallbad entgast. Cyclohexan und Essigsäureethylester für die Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erhalten und destilliert verwendet. Deuteriertes Chloroform zur NMR-Spektroskopie wurde über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I gelagert.

Reaktionsführung unter Schutzgasatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss

Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre wurden, sofern nicht anders kenntlich gemacht, in mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Befüllung mit Argon gefluteten Gefäßen durchgeführt. Falls erforderlich und hervorgehoben, wurde unter Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet. Zu diesem Zweck wurde in ausgeheizten Schlenk- oder Young-Rohren bzw. -Kolben und mit absoluten Lösungsmitteln gearbeitet.

Entfernen von Lösungsmitteln und Trocknung von Produkten

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden organische Lösungsmittel im Membranpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Feststoffe oder hochsiedende, flüssige Produkte wurden zusätzlich über Nacht unter Feinvakuum (Ölpumpe) in einem 45 °C warmen Wasserbad getrocknet. Wasser oder Mischungen von Acetonitril und Wasser, welche vorwiegend nach präparativer HPLC anfielen, wurden durch Lyophilisierung entfernt. Dabei wurde eine *Alpha 2-4 LDplus*-Gefriertrocknungsanlage der Firma *Martin Christ* verwendet.

Mikrowellen-unterstützte Reaktionen

Mikrowellen-unterstützte Reaktionen wurden in einem Mikrowellenreaktor des Typs *Discover*[®] *SP* der Firma *CEM* durchgeführt. Es wurden Mikrowellengefäße desselben Herstellers sowie Silikonsepten mit Tefloneinlagen verwendet.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC). Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfertigplatten des Typs *60 F₂₅₄* von *Merck* mit Fluoreszenzindikator verwendet. Die Laufmittelzusammensetzung ist stets als Volumenverhältnis angegeben. Die Visualisierung UV-aktiver Verbindungen erfolgte bei Wellenlängen von 254 nm sowie 365 nm. Zusätzlich kamen nachfolgend aufgelistete Färbereagenzien zum Einsatz:

- Ninhydrin-Reagenz: 1.5 g Ninhydrin, 15 mL konz. Essigsäure, 485 mL Methanol;
- *Dragendorff*-Reagenz: 170 mg Bismutnitratoxid, 4 g Kaliumiodid, 12 mL konz. Essigsäure, 28 mL Wasser;
- Vanillin-Reagenz: 1 g Vanillin, 12 mL konz. Essigsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure, 100 mL Methanol;
- Kaliumpermanganat-Reagenz: 2 g Kaliumpermanganat, 5 g Natriumcarbonat, 250 mL Wasser.

Die Entwicklung der eingetauchten Platten erfolgte mit Hilfe eines Heißluftföhns. Das Einfärben basischer Stickstoffverbindungen mit dem *Dragendorff*-Reagenz bedarf keiner Entwicklung.

Säulenchromatographie. Säulenchromatographische Reinigungen wurden als Flashchromatographie mit einem Stickstoffüberdruck von etwa 0.2 bar durchgeführt. Es wurde Kieselgel der Firma *Acros Organics* mit einer Partikelgröße von 35–70 µm verwendet. In Einzelfällen erfolgte die chromatographische Trennung von Produktgemischen automatisiert mit Hilfe eines *Isolera*[™] *One*-Chromatographiesystems von *Biotage* mit integriertem Diodenarray-Detektor. In diesen Fällen wurden *SNAP Ultra C₁₈*-Kartuschen von *Biotage* eingesetzt. Die verwendeten Laufmittelmischungen sind an betreffender Stelle kenntlich gemacht und beziehen sich stets auf Volumenverhältnisse.

Analytische HPLC. Zur Methodenentwicklung zwecks präparativer HPLC wurden zwei analytische HPLC-Systeme eingesetzt: ein *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* (K-1001-Pumpe für Acetonitril, K-1050-Pumpe für Wasser, Hochdruckgradientenschaltung, Vierkanalentgaser, K-2800-Diodenarraydetektor) sowie ein *1260 Infinity II* HPLC-System der

Firma *Agilent Technologies* mit eingebauter binärer Pumpe und integriertem Diodenarraydetektor. In beiden Fällen diente eine *ACE3-C₁₈PPF*-Säule (Partikelgröße: 3 µm, Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm) von *Advanced Chromatography Technologies* als stationäre Phase. Trennungen wurden stets bei einer Säulentemperatur von 40 °C und mit einer Flussrate von 1 mL min⁻¹ durchgeführt.

Präparative HPLC. Reinigungen mittels präparativer HPLC erfolgten an einem *Smartline* HPLC-System der Firma *Knauer* (je eine K-1800 Pumpe für Acetonitril und Wasser, Hochdruckgradientenschaltung, *S-2600*-Diodenarraydetektor, 5 mL-Probenschleife). Als stationäre Phase diente eine *ACE5-C₁₈PPF*-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 15 cm, Durchmesser: 30 mm) der Firma *Advanced Chromatography Technologies*, welche nicht temperiert wurde. Die Raumtemperatur betrug konstant 21 °C. Alle Trennungen wurden mit einer Flussrate von 37.5 mL min⁻¹ durchgeführt.

Massenspektrometrie

HPLC-ESI-MS. Für massenspektrometrische Untersuchungen von Reaktionsmischungen, Rohprodukten sowie isolierten Reinsubstanzen wurden eine *1200-Series-HPLC* von *Agilent Technologies* mit binärer Pumpe, integriertem UV-Diodenarraydetektor und angekoppeltem *LC/MSD Trap XCT*-Massenspektrometer desselben Herstellers verwendet. Als stationäre Phase diente eine auf 40 °C temperierte *Ascentis Express C₁₈*-Säule (Partikelgröße: 2.7 µm, Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm) von *Supelco*. Als Laufmittel dienten Gemische aus Acetonitril und Wasser, dem 0.1% Ameisensäure zugesetzt wurde. Die Flussrate betrug stets 1 mL min⁻¹. Alle Proben wurden mit einer Konzentration von etwa 1 mg mL⁻¹ in reinem Acetonitril oder einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Wasser angesetzt.

HR-ESI/APCI/APPI-MS. Hochaufgelöste Massenspektren von Reinsubstanzen wurden durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Instituts für Organische Chemie der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* aufgenommen. HR-ESI-MS-Experimente wurden meist mit einem *Micromass Q-TOF-Ultima-3*-Massenspektrometer der Firma *Waters* mit *LockSpray*-Interface durchgeführt. Die angegebenen Massen beziehen sich in diesen Fällen auf die hypothetischen Neutralteilchen, da die Masse des bei der Elektrospray-Ionisierung entfernten Elektrons bereits bei der Kalibrierung des Gerätes berücksichtigt wurde. Alternativ wurden HR-ESI-Massenspektren an einem *6545 QTOF*-Instrument von *Agilent Technologies* durchgeführt. Die Masse des bei Ionisierung entfernten Elektrons wurde in diesen Fällen nicht bei der Kalibrierung des Massenspektrometers berücksichtigt, sodass sich die angegebenen Massen auf die jeweiligen Molekülonen beziehen. In Einzelfällen wurden an dem gleichen Instrument HR-APCI sowie HR-APPI-Massenspektren aufgenommen.

FD-MS. Sofern keine der vorausgehend gelisteten Ionisierungsmethoden erfolgreich war bzw. zur Verfügung stand, wurden FD-Massenspektren isolierter Reinsubstanzen aufgenommen. Dies erfolgte an einem Spektrometer des Typs *MAT 95* der Firma *Finnigan MAT*. Es konnten keine hochaufgelösten Massenspektren erhalten werden.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopisch zu analysierenden Proben wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und an einem der nachfolgend aufgelisteten NMR-Spektrometern der Firma *Bruker* vermessen:

- *Avance III HD 300*: 300 MHz ^1H -NMR, 75.5 MHz ^{13}C -NMR, 282.4 MHz ^{19}F -NMR, COSY, HSQC, HMBC;
- *Avance II 400*: 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR, 376.5 MHz ^{19}F -NMR, COSY, HSQC, HMBC;
- *Avance III HD 400*: 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR, COSY, HSQC, HMBC, NOESY;
- *Avance III 600*: 600 MHz ^1H -NMR, 150.9 MHz ^{13}C -NMR, COSY, HSQC, HMBC, NOESY.

Bei den ^{13}C -NMR-Spektren wurde eine ^1H -Breitbandentkopplung vorgenommen und die HSQC- Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH und CH_3 positiv, CH_2 negativ). Die Signale der ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren wurden einer Referenzierung auf das entsprechende deuterierte Lösungsmittel unterzogen und in ppm relativ zu TMS (0 ppm) angegeben (CDCl_3 : ^1H -NMR $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C -NMR $\delta = 77.16$ ppm; $\text{DMSO-}d_6$: ^1H -NMR $\delta = 2.50$ ppm, ^{13}C -NMR $\delta = 39.52$ ppm; $\text{Methanol-}d_4$: ^1H -NMR $\delta = 3.31$ ppm, ^{13}C -NMR $\delta = 49.00$ ppm; D_2O : ^1H -NMR $\delta = 4.79$ ppm).^[286] Chemische Verschiebungen der ^{19}F -NMR-Spektren sind relativ zu $\text{C}(^{35}\text{Cl})_2(^{37}\text{Cl})\text{F}$ angegeben. Für diese Messung wurde das Spektrometer mit 0.05% Trifluormethylbenzol in CDCl_3 (-63.9 ppm) kalibriert. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research*.

IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem *Tensor 27*-IR-Spektrometer der Firma *Bruker* mit integrierter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Zur Auswertung der erhaltenen IR-Spektren wurde die Software *Opus 7.2* derselben Firma verwendet.

UV/Vis-Spektroskopie

UV/Vis-Absorptionsspektren wurden an einem *Evolution 201*-Spektrometer von *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Es wurde eine Quarzküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet.

Fluoreszenzspektroskopie

Fluoreszenzspektroskopische Untersuchungen wurden an einem *FP-8300*-Spectrofluorometer der Firma *Jasco* durchgeführt. Dabei wurde eine Quarzküvette von *Starna* mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet, welche mit einer Septum-Schraubkappe verschlossen werden konnte. Zur Aufnahme von Stern-Volmer-Plots wurden die bereits unter Argonatmosphäre und mit gemäß Abschnitt 10.1 entgasten Lösungsmitteln angesetzten Proben mit einer Spritze in die ebenfalls mit Argon geflutete Quarzküvette überführt. Direkt vor Vermessung wurde über eine Kanüle ein schwacher Argonstrom für 30 Sekunden durch die jeweilige Probe in der Küvette geleitet.

Emissionsspektroskopie

Emissionsspektren verwendeter Lichtquellen wurden mit Hilfe eines *USB2000+* *Fiber Optic*-Spektrometers der Firma *Ocean Optics* aufgenommen.

Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte optisch aktiver Verbindungen erfolgte an einem Polarimeter des Typs *241* von *Perkin Elmer* bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) unter Verwendung einer Quarzküvette (Länge: 10 cm). Das jeweils verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration der Probe (in g / 100 mL) sind an entsprechender Stelle aufgeführt.

Schmelzbereichsbestimmung

Die Schmelzbereiche in Reinform isolierter Feststoffe wurden in offenen Kapillarröhrchen an einem Gerät des Typs *KSPIN* der Firma *A. Krüss Optronik* bestimmt.

10.2 Glasgeräte, Lichtquellen und Aufbau photochemischer Reaktionen

Glasgeräte für photochemische Reaktionen

Screening-Ansätze. Sofern nicht an betreffender Stelle anders kenntlich gemacht, wurden alle Photoreaktionen, deren Gesamtvolumen 10 mL nicht überstieg, in Kulturröhrchen (16 × 100 mm; ehemalige Katalognummer: 9010036, nicht mehr erhältlich) von *Fischer Scientific* durchgeführt. Diese Kulturröhrchen bestehen aus *AR-Glas*[®] von *Schott*.

Präparative Ansätze. Photoreaktionen im präparativen Maßstab mit einem größeren Gesamtvolumen als 10 mL wurden in Rundkolben entsprechender Größe durchgeführt. Diese bestehen aus *Duran*[®] (Borosilikatglas 3.3) von *Schott*.

Photoreaktionen unter Feuchtigkeitsausschluss. Einige Photoreaktionen wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. In diesen Fällen wurde in Schlenk-Rohren bzw. -Kolben aus *Duran*[®] (Borosilikatglas 3.3) von *Schott* gearbeitet.

Reaktionen mit UV-C-Strahlung. In Einzelfällen wurden Reaktionsmischungen bewusst UV-C-Strahlung ausgesetzt ($\lambda = 200 \text{ nm}–280 \text{ nm}$).^[287] In diesen Fällen kamen institutsintern gefertigte Glasröhrchen oder Rundkolben aus Quarzglas zum Einsatz.

Transmissionsspektren. Quarzglas ist für Licht aller in dieser Arbeit verwendeten Wellenlängen permeabel. Dies gilt jedoch nicht für die erwähnten Laborgläser von *Schott*, deren Transmissionsspektren auf der Internetseite des Herstellers verfügbar sind.^[288] Gemäß den dortigen Angaben erlauben beide Gläser keine signifikante Transmission von Licht mit kürzeren Wellenlängen als etwa 280 nm, wobei die UV-Transmission auch von der Wandstärke der Gefäße abhängt.

Um die Eignung der verwendeten Glasgeräte für die in dieser Arbeit beschriebenen Photoreaktionen zu überprüfen, wurden Absorptionsspektren eines der erwähnten Kulturröhrchen aus *AR-Glas*[®] und eines 100 mL-Rundkolben aus *Duran*[®] (Borosilikatglas 3.3) aufgenommen. Hierzu wurde je ein Glasgefäß zerbrochen und eine möglichst geradwandige Scherbe in den Strahlengang des in Abschnitt 10.1 erwähnten UV/Vis-Spektrometers gebracht. In Abbildung 10.1 sind die Transmissionsspektren beider Gläser gezeigt. In Übereinstimmung mit den Herstellerangaben sind beide Glasgefäße kaum permeabel für UV-C-Strahlung ($\lambda = 200–280 \text{ nm}$).^[287-288] UV-B- ($\lambda = 280–315 \text{ nm}$) und besonders UV-A-Strahlung ($\lambda = 315–400 \text{ nm}$) sowie sichtbares Licht (400–760 nm) können die verwendeten Glasgeräte hingegen gut durchdringen.^[287-289]

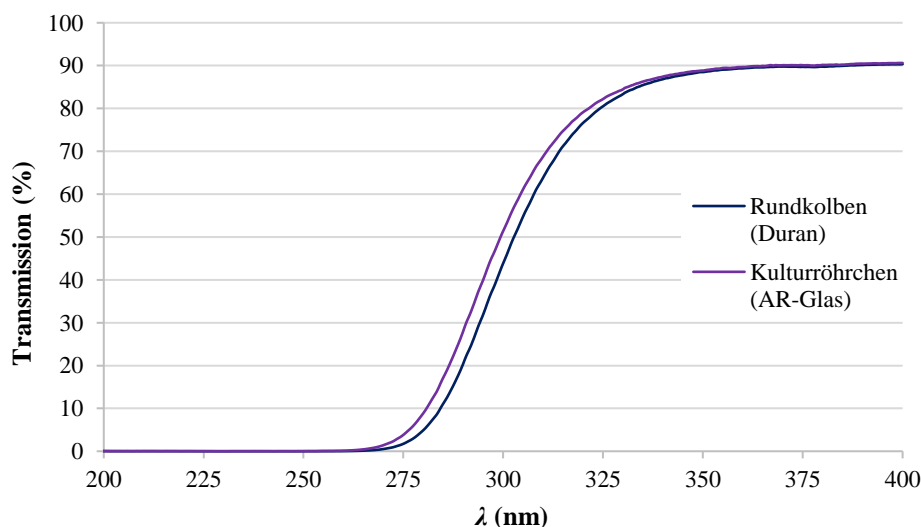


Abbildung 10.1: Transmission von Licht der Wellenlängen 200–400 nm durch die standardmäßig für photochemische Reaktionen verwendeten Glasgefäße. Blaue Kurve: 100 mL-Rundkolben aus *Duran*[®] (Borosilikatglas 3.3); violette Kurve: Kulturröhrchen (16 × 100 mm) aus *AR-Glas*[®].

Lichtquellen

Rayonet-Photoreaktor. Einzelne PET-Reaktionen wurden in einem *Rayonet*-Photoreaktor des Typs *RPR-100* der Firma *Southern New England Ultraviolet Company* durchgeführt. In diesem UV-Reaktor sind 16 identische Leuchtstoffröhren zylindrisch vor einer verspiegelten Innenwand angebracht. Auf diese Weise kann ein mittig in den Reaktorraum eingehängtes Reaktionsgefäß gleichmäßig von allen Seiten belichtet werden. Das Aufheizen der Reaktionsmischungen während der Bestrahlung wird durch einen am Boden des Reaktors befindlichen Ventilator verhindert. Die Durchmischung der Reaktionslösungen kann durch einen institutsintern in den Reaktor eingebauten Magnetrührer realisiert werden. Die Leuchtstoffröhren des Reaktors sind austauschbar, sodass verschiedene Wellenlängen zur Bestrahlung verwendet werden können. Als Lichtquellen dienten den durchzudringenden Wellenlängen entsprechend beschichtete Niederdruck-Quecksilberdampflampen:

- UV-A-Leuchtstoffröhren: *TL 8W BLB 1FM/10X25CC* von *Philips* (16×8 W, $\lambda_{\max} \approx 375$ nm, Produktcode: 871150095104527);
- UV-B-Leuchtstoffröhren: *G8T5E UV-B* von *Ushio* (16×7.2 W, $\lambda_{\max} = 306$ nm, Produktcode: 3000318);
- UV-C-Leuchtstoffröhren: *TUV 8W G8T5* von *Philips* (16×8 W, $\lambda_{\max} \approx 250$ nm, Produktcode: 871150062368327).

400 W Halogen-Metaldampflampe. Die in Kapitel 3 beschriebenen Phenanthren (**11**)-katalysierten Photoredoxreaktionen wurden großteils mit einer 400 W Halogen-Metaldampflampe des Typs *Cleo-HPA 400/30 S* von *Philips* belichtet. Diese emittiert gemäß Herstellerinformationen intensive UV-A ($900 \mu\text{W cm}^{-2}$), UV-B ($120 \mu\text{W cm}^{-2}$) und UV-C-Strahlung ($25 \mu\text{W cm}^{-2}$) sowie sichtbares Licht. Als Gehäuse für die Lampe diente ein Oberkörpersolarium des Typs *SC 912* der Firma *efbe-Schott*, dessen UV-Filterscheibe und Abschaltautomatik manuell entfernt worden waren.

25 W UV/Vis-CFL. Bestrahlungen mit Phenanthren (**11**) als Photoredoxkatalysator wurden häufig auch mit einer 25 W UV/Vis-Energiesparlampe des Typs *Reptile UVB200* der Firma *ExoTerra* (Produktnummer: PT2341) durchgeführt. Die Lichtquelle wurde in Kombination mit einer frei hängenden Porzellanfassung des Typs *Pro Socket* (Produktnummer: 76105) von *TRIXIE Heimtierbedarf* eingesetzt. Abbildung 10.2 zeigt das mit dem in Abschnitt 10.1 erwähnten *Ocean Optics*-Spektrometer aufgenommene Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520$ nm) einer solchen 25 W *Reptile UVB200*-Kompaktleuchtstofflampe.

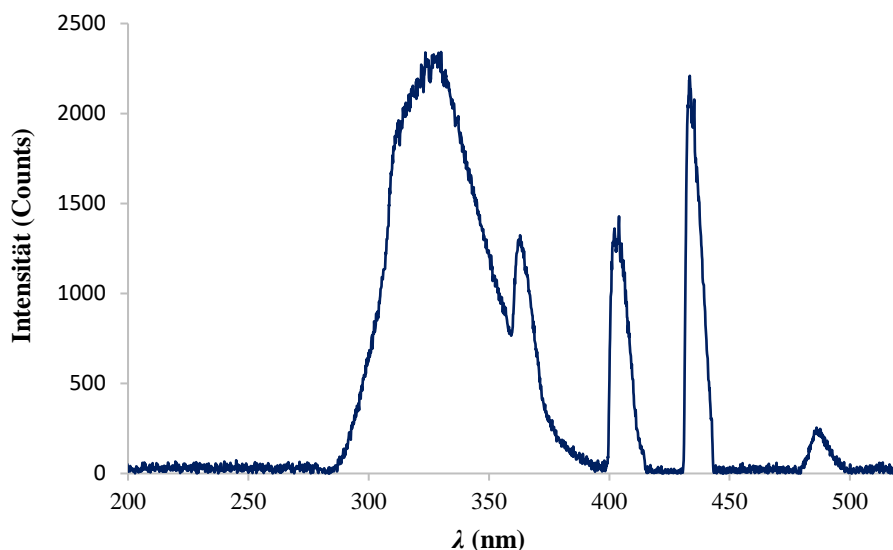


Abbildung 10.2: Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) einer 25 W-UV/Vis-Energiesparlampe des Typs *Reptile UVB200* von *ExoTerra*.

25 W UV-A-Lampe. Einzelne Phenanthren (**11**)-katalysierte Photoreaktionen wurden mit einer 25 W UV-A-Energiesparlampe der Firma *Omnilux* (Modellnummer: 89507005) durchgeführt. Als Gehäuse diente ein Strahler von *eurolite* (Modellnummer: 51100700). Das Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) dieser Lichtquelle ist in Abbildung 10.3 gezeigt.

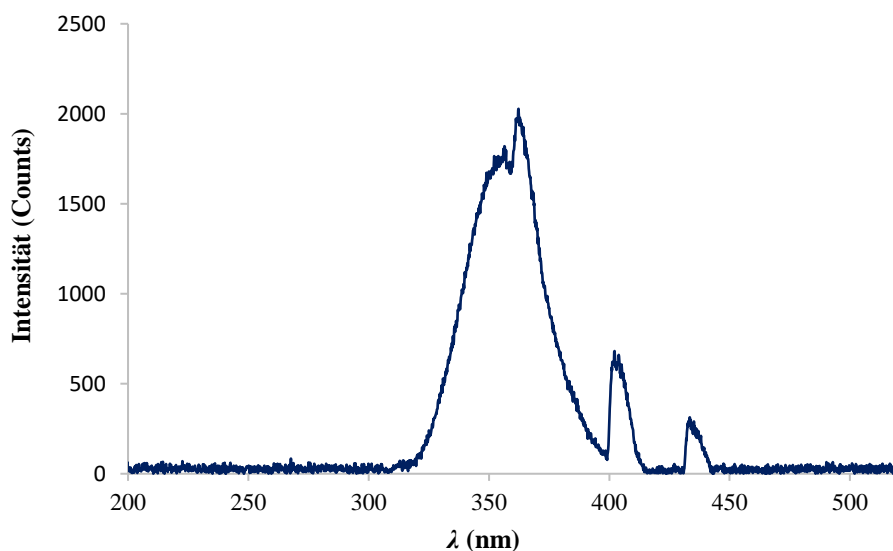


Abbildung 10.3: Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) einer 25 W-UV-A-Energiesparlampe des Modells 89507005 von *Omnilux*.

23 W Vis-CFL. Die meisten Photoreaktionen mit Iridium-basierten Katalysatoren wurden mit einer 23 W Haushalts-Energiesparlampe des Typs *Tornado* von *Philips* (Lichtfarbe: cool daylight, 865; Farbtemperatur: 6500 K; Produktcode: 872790092600200) belichtet. Es wurde eine frei hängenden Porzellanfassung des Typs *Pro Socket* (Produktnummer: 76105) von

TRIXIE Heimtierbedarf verwendet. Abbildung 10.4 zeigt das Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) einer solchen *Tornado*-Kompaktleuchtstofflampe.

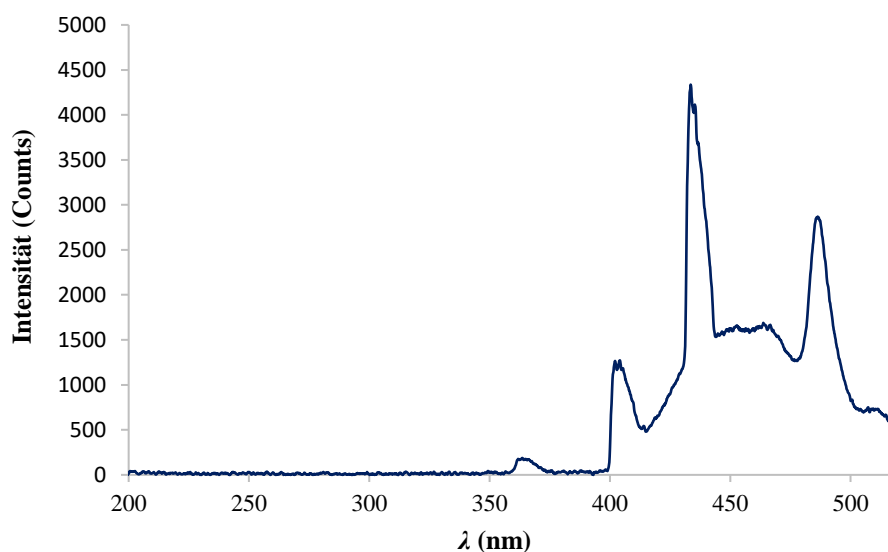


Abbildung 10.4: Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) der 23 W Haushalts-Energiesparlampe *Tornado* von *Philips*.

34 W Breitband-LED (blau). Photoreaktionen mit 9,10-Dicyanoanthracen (**10**) und einige Reaktionen mit Iridium-Komplexen oder Fukuzumi-Acridiniumperchlorat (9ClO_4) als Katalysatoren wurden mit ein bis zwei blauen 34 W Breitband-LED Spot-Lichtern des Typs *A150W Deep Ocean Blue* von *Kessil* belichtet. Abbildung 10.5 zeigt das Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) einer solchen *Kessil*-LED.

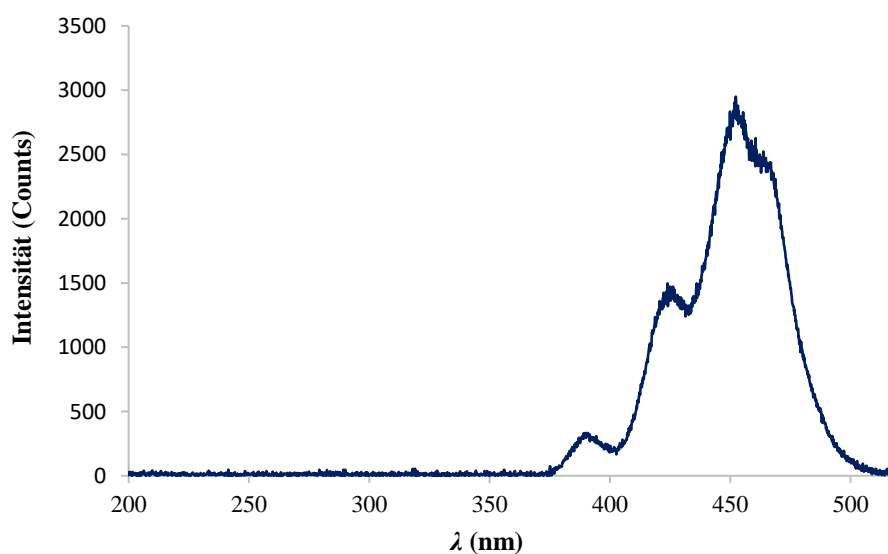


Abbildung 10.5: Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) der blauen 34 W Breitband-LED des Typs *A150W Deep Ocean Blue* von *Kessil*.

100 W LED-Flutlicht (blau). Einige Photoredoxreaktionen mit Fukuzumi-Acridinumperchlorat (9ClO_4) als Katalysator wurden mit einem blauen 100 W LED-Flutlicht des Typs *HPR40E-48K100BG* von *Huey Jann Electronics Industry* durchgeführt. Diese LED wurde in ein Standgehäuse integriert. Das Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) dieser Lichtquelle ist Abbildung 10.6 zu entnehmen.

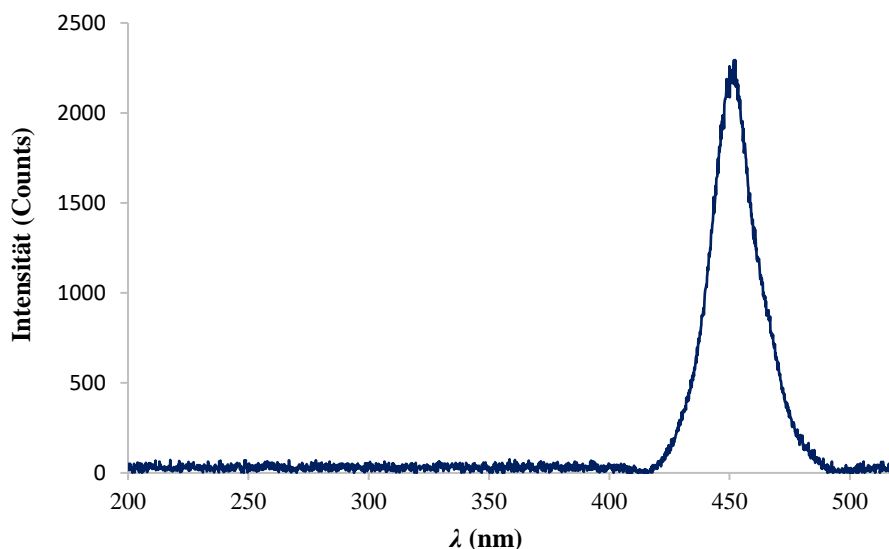


Abbildung 10.6: Emissionsspektrum ($\lambda = 200\text{--}520\text{ nm}$) des blauen 100 W LED-Flutlichts des Typs *HPR40E-48K100BG* von *Huey Jann Electronics Industry*.

Aufbau photochemischer Reaktionen

Belichtungen mit intensiver UV-Strahlung. Zur Belichtung in dem vorausgehend vorgestellten *Rayonet*-Photoaktor wurden die Rundkolben bzw. Glasröhrchen mit der Reaktionslösung mittig in den Reaktorraum eingebracht. Wie obenstehend beschrieben, erfolgte die Kühlung des Reaktorinneren während der Bestrahlungen über einen Ventilator am Reaktorboden. Die Durchmischung der Reaktionslösungen wurde durch einen institutsintern in den Reaktor eingebauten Magnetrührer ermöglicht.

Bei Belichtungen mit der 400 W Halogen-Metall dampflampe konnte auf eine zusätzliche Kühlung verzichtet werden. Das Oberkörpersolarium wurde im Abstand von etwa 50 cm vor den zu belichtenden Reaktionslösungen in einem gut durchlüfteten Abzug platziert. Auf Grund der Gesundheitsrisiken, welche von kurzwelliger UV-Strahlung ausgehen, wurden entsprechende Reaktionen ausschließlich in besonders eingerichteten Abzügen durchgeführt. Die Scheibe wurde mit einer UV-Schutzfolie versehen (*Rayonet*-Photoreaktor) oder mit je einer Schicht Aluminiumfolie und Karton vollständig verdunkelt (Halogen-Metall dampflampe) bevor die Lichtquelle in Betrieb genommen wurde.

Abbildung 10.7 zeigt exemplarisch eine Belichtung in dem *Rayonet*-Photoreaktor (links) sowie den Aufbau für die Bestrahlung von Screening-Ansätzen mit der 400 W Halogen-Metall dampflampe (rechts, Lampe nicht in Betrieb).

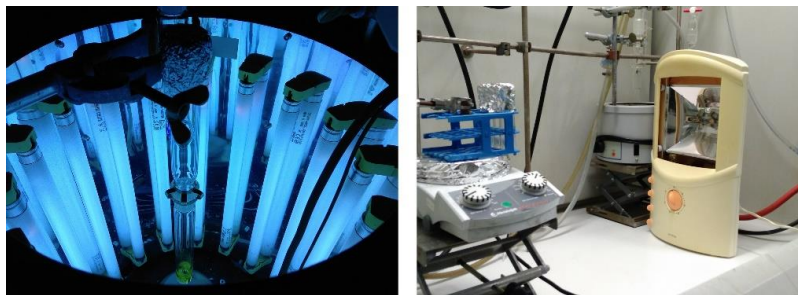


Abbildung 10.7: Exemplarische Belichtung einer Reaktionsmischung im *Rayonet*-Photoreaktor (links) und Aufbau zur Bestrahlung von Screening-Ansätzen mit der 400 W Halogen-Metall dampflampe (rechts, Lampe nicht in Betrieb).

Belichtungen mit 23–25 W Energiesparlampen. Die weitaus meisten PET-Reaktions-lösungen wurden im Abstand von etwa 5 cm mit den obenstehend vorgestellten 23–25 W Energiesparlampen belichtet. Bei Verwendung der UV-Lampen wurde die nicht angestrahlte Wandung der Rundkolben oder Glasröhrchen mit Aluminiumfolie bedeckt, um die Strahlungsintensität zu erhöhen. Ansätze im Multigramm-Maßstab wurden zeitgleich von verschiedenen Seiten mit drei Energiesparlampen belichtet. Zur Verhinderung eines Überdrucks bei Multigramm-Ansätzen mit Gasentwicklung, wurden Argon-gefüllte Ballons aufgesetzt. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe mit UV-Schutzfolie ausgekleidet war. Abbildung 10.8 zeigt den typischen Aufbau solcher Experimente.



Abbildung 10.8: Beispielhafte Belichtungen präparativer Photoredoxreaktionen mit einer 25 W UV/Vis-CFL (oben links und rechts, letzteres als Multigramm-Ansatz) sowie mit einer 25 W UV-A-Energiesparlampe (unten links) und einer 23 W Vis-CFL Haushaltslampe (unten rechts).

Belichtungen mit blauen LEDs. Die blauen 34 W LED Spot-Lichter von *Kessil* wurden im Abstand von etwa 8–10 cm zum Reaktionsgefäßes angebracht. Das blaue 100 W LED-Flutlicht wurde im Abstand von etwa 35 cm vor der Probe aufgestellt. Alle Reaktionen wurden in einem gut durchlüfteten Abzug belichtet, dessen Schutzscheibe vollständig verdeckt war. Der übliche Aufbau solcher Experimente ist Abbildung 10.9 zu entnehmen.

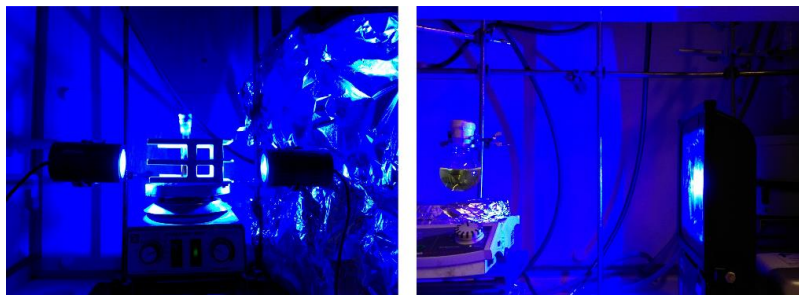


Abbildung 10.9: Exemplarische Belichtung eines Screening-Ansatzes mit zwei 34 W Breitband LED Spot-Lichtern (links) und präparative Photoredoxreaktion unter Verwendung des 100 W LED-Flutlichts (rechts).

Batch-Reaktionen mit natürlichem Sonnenlicht. Einzelne PET-Reaktionen wurden ausschließlich mit natürlichem Sonnenlicht bestrahlt. Zu diesem Zweck wurde der Reaktionslösung von morgens bis abends außerhalb des Labors (April und September 2016, Mainz, 49°59'27.9"N) unter direkter, aber diskontinuierlicher Sonneneinstrahlung gerührt und über Nacht unter Lichtausschluss bei -28 °C im Eisfach gelagert. Diese Prozedur wurde bis zu vollständigem Umsatz wiederholt.

Flusschemische Photoreaktionen mit natürlichem Sonnenlicht. Ausgewählte Photoredoxreaktionen wurden flusschemisch in einem Mikroreaktor durchgeführt. Dieser, so bezeichnete „Sunflow“-Reaktor, besteht aus einem FEP-Schlauch (Länge: 25 m, Innendurchmesser: 1.0 mm, Außendurchmesser: 1.59 mm) von *Chromatographie Handel Müller* (Artikelnummer: 701528), welcher in einen Hasendraht geflochten wurde. Reaktionslösungen konnten mittels zweier Spritzenpumpen (Typ: *Aladdin AL300* und *AL400* von *World Precision Instruments Germany*, Einwegspritzen mit den Reaktionslösungen vor Belichtung geschützt) durch den Reaktor gepumpt werden. Nach Durchlauf des FEP-Schlauchs wurde die Reaktionslösung über eine Kanüle in einen mit Aluminiumfolie abgedunkelten Rundkolben geleitet. Der Reaktor wurde außerhalb des Labors aufgestellt und stets in Richtung direkter Sonneneinstrahlung ausgerichtet (Mai–August 2016, Mainz, 49°59'27.9"N). Der hier beschriebene „Sunflow“-Reaktor wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Promotion konstruiert. Für genaue Informationen zum Aufbau des Reaktors und seiner Verwendung zur Durchführung zahlreicher photochemischer Reaktionen wird auf eine entsprechende Publikation sowie auf die Dissertation von Herrn Nauth (Arbeitsgruppe Opatz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

2018) verwiesen.^[101b, 170] Nachfolgende Abbildung 10.10 zeigt den „Sunflow“-Reaktor. Die Bilder wurden ebenfalls von [REDACTED] aufgenommen.

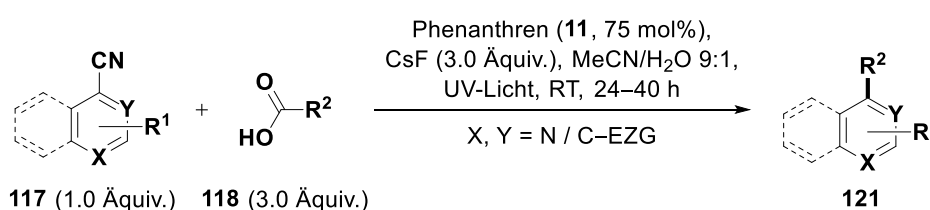


Abbildung 10.10: Für flusschemische Belichtungen mit natürlichem Sonnenlicht verwendeter Mikroreaktor („Sunflow“-Reaktor) von [REDACTED]. Links: Übersicht über den Reaktor; Rechts: Nahaufnahme des in einen Hasendraht geflochtenen FEP-Schlauchs. Der Reaktor ist nicht in Betrieb.

10.3 Versuchsvorschriften und Charakterisierung der Produkte

In den Kapiteln 4–6 der vorliegenden Arbeit wurden zur vollständigen Beschreibung der bearbeiteten Projekte teilweise Ergebnisse aufgeführt, welche sich in Kooperation mit anderen Promovierenden der Arbeitsgruppe Opatz ergaben. In diesem Kapitel werden jedoch ausdrücklich keine Ergebnisse anderer gezeigt, die im Rahmen von Abschlussarbeiten erzielt wurden. Experimente aus betreuten Forschungsmodulen sind hingegen enthalten.

10.3.1 Kupplung von Carbonsäuren und aktivierten Alkoholen mit (hetero)aromatischen Nitrilen (Versuchsvorschriften zu Kapitel 3)

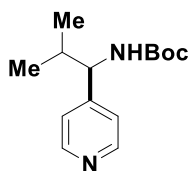


Allgemeine Vorschrift A (Kupplung von Carbons\u00e4uren, Batch-Reaktionen). In einem 100 mL-Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetr\u00fchrer und Septum wurden Phenanthren (**11**, 160 mg, 0.90 mmol, 0.75 \u00c4quiv.), Caesiumfluorid (547 mg, 3.60 mmol, 3.00 \u00c4quiv.) und, sofern in fester Form vorliegend, die Carbons\u00e4ure **118** (3.60 mmol, 3.00 \u00c4quiv.) sowie das aromatische Nitril **117** (1.20 mmol, 1.00 \u00c4quiv.) vorgelegt. Der Rundkolben wurde durch drei Zyklen von Vakuum und Bel\u00fcftung mit Argon geflutet und Acetonitril (54 mL) sowie entionisiertes Wasser (6 mL) \u00fcber eine Kan\u00fclle zugegeben. Beide L\u00f6sungsmittel waren zuvor gem\u00e4\u00df den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast worden. Fl\u00fcssige Edukte wurden ebenfalls \u00fcber eine Kan\u00fclle zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut durch ca. einmin\u00fctiges Durchleiten eines schwachen Argonstroms entgast und anschlie\u00dfend

24 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben bei Raumtemperatur mit einer 400 W Halogen-Metalldampflampe belichtet. Nach Zugabe gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wurde mit Essigsäureethylester (3×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Rückgewinnung von Phenanthren (**11**) wurde mit Cyclohexan über eine kurze Kieselgelsäule (etwa 7 cm) filtriert, bis der Katalysator nicht mehr mittels Dünnschichtchromatographie im Eluat nachweisbar war. Die verbliebenen Komponenten des Reaktionsgemisches wurden mit Hilfe von Methanol eluiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

In einigen Fällen erfolgte die Belichtung der Reaktionslösung im *Rayonet*-Photoreaktor (16×8 W UV-A-Leuchtstoffröhren), mit einer 25 W UV/Vis-CFL, einer 25 W UV-A-Energiesparlampe oder mit natürlichem Sonnenlicht (Abschnitt 10.2). In diesen Fällen wurde die Belichtungszeit teilweise verlängert. Dies ist an entsprechender Stelle kenntlich gemacht.

Allgemeine Vorschrift B (fluschemische Kupplung von Carbonsäuren). Die Reaktionslösung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift A angesetzt. Es wurde zusätzlich durch zwei Zyklen aus Evakuierung und anschließender Belüftung mit Argon entgast und der Rundkolben mit Aluminiumfolie umwickelt. Diese Lösung wurde, wie in Abschnitt 10.2 beschrieben, mit Hilfe einer Spritzenpumpe durch den „Sunflow“-Reaktor gepumpt und in einem in Aluminiumfolie gehüllten Rundkolben mit Septum gesammelt. Die Verweildauer im Reaktor wurde basierend auf Vorversuchen durch [REDACTED] auf 60 min festgelegt.^[101b] Der belichteten Reaktionslösung wurde ein jeweils angegebenes Volumen entnommen und mit Dichlormethan sowie wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A.



(±)-tert-Butyl-(2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)carbamate ((±)-121a). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Val-OH (**115**, 782 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hex/EtOAc/ NEt_3 40:10:1) wurde die Zielverbindung (236 mg, 943 μmol , 79%) als blaugelber Schaum erhalten. (\pm)-**121a** wurde auf dem beschriebenen Weg bereits im Zuge der Diplomarbeit isoliert,^[153] im Rahmen dieser Promotion jedoch unter Verwendung alternativer Lichtquellen erneut dargestellt. Mit einer 25 W UV/Vis-

CFL (24 h Belichtungszeit) wurde eine Ausbeute von 82% und bei diskontinuierlicher Bestrahlung mit Sonnenlicht (30 h Belichtungszeit) eine Ausbeute von 61% erhalten (siehe Abschnitt 10.2).

Die Zielverbindung wurde ebenfalls flusschemisch gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Val-OH (**115**, 782 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.) synthetisiert. 14 mL der belichteten Reaktionslösung (60 mL) wurden aufgearbeitet und (\pm)-**121a** (55 mg, 219 μ mol, 78%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 40:10:1).

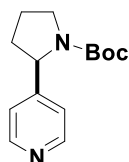
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3243, 2972, 2875, 1695, 1601, 1525, 1456, 1390, 1365, 1246.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.55–8.52 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.15–7.13 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.44/4.22 (br s, 1H, H-1), 2.05–1.89 (m, 1H, H-2), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.88 (*pseudo-t*, J = 7.0 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 155.5 (CO), 151.3 (C-4'), 149.9 (2C, C-2', C-6'), 122.1 (2C, C-3', C-5'), 79.9 (C(CH₃)₃), 59.6 (C-1), 33.2 (C-2), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 19.7 & 18.1 (2 \times 1C, CH(CH₃)₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 251.1 (100%, [M+H]⁺), 195.2 (8%, [M-^tBu+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₂₃N₂O₂]: m/z = 251.1754, gefunden: 251.1752.



(\pm)-**2-(Pyridin-4-yl)pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester** ((\pm)-**121b**). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Pro-OH (**123**, 775 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (224 mg, 902 μ mol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 71.5–72.3 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2975, 2932, 2879, 1693, 1599, 1391, 1161, 1115, 993, 904.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): **Rotamer A**, δ /ppm = 8.52–8.49 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.10–7.07 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.92–4.85 (m, 1H, H-2), 3.66–3.46 (m, 2H, H-5), 2.40–2.25 (m, 1H, H^a-3), 1.90–1.83 (m, 2H, H-4), 1.82–1.73 (m, 1H, H^b-3), 1.44 & 1.18 (s, 3H & s, 6H,

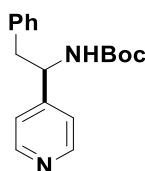
$C(CH_3)_3$; **Rotamer B**, $\delta/ppm = 8.52-8.49$ (m, 2H, H-2', H-6'), 7.10–7.07 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.76–4.68 (m, 1H, H-2), 3.66–3.46 (m, 2H, H-5), 2.40–2.25 (m, 1H, H^a-3), 1.90–1.83 (m, 2H, H-4), 1.82–1.73 (m, 1H, H^b-3), 1.44 & 1.18 (s, 3H & s, 6H, $C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): **Rotamer A**, $\delta/ppm = 154.3$ (C_q), 154.2 (C_q), 149.8 (2C, C-2', C-6'), 120.8 (2C, C-3', C-5'), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 60.0 (C-2), 47.4 (C-5), 34.4 (C-3), 28.6 (3C, $C(CH_3)_3$), 23.7 (C-4); **Rotamer B**, $\delta/ppm = 154.3$ (C_q), 154.2 (C_q), 149.8 (2C, C-2', C-6'), 120.8 (2C, C-3', C-5'), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 60.6 (C-2), 47.2 (C-5), 35.6 (C-3), 28.2 (3C, $C(CH_3)_3$), 23.3 (C-4).

ESI-MS (pos.): $m/z = 249.1$ (100%, [M+H]⁺), 193.1 (6%, [M-^tBu+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₂₁N₂O₂]: $m/z = 249.1603$, gefunden: 249.1608.

Es liegen Rotamere vor (**A**:**B** = 36:64). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[155]



(±)-*tert*-Butyl-(2-phenyl-1-(pyridin-4-yl)ethyl)carbamate ((±)-**121c**). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Phe-OH (955 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1) wurde die Zielverbindung (281 mg, 942 μ mol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.10 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1).

Smb.: 117.2–118.4 °C.

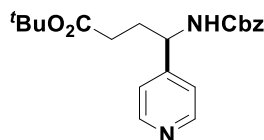
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3236, 3029, 2977, 1707, 1601, 1525, 1497, 1366, 1251, 1169.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta/ppm = 8.55$ (br s, 2H, H-2'', H-6''), 7.28–7.19 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.12 (br s, 2H, H-3'', H-5''), 7.04–7.00 (m, 2H, H-2', H-6'), 4.95 (br s, 2H, NH, H-1), 3.04–3.00 (m, 2H, H-2), 1.37 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta/ppm = 155.1$ (CO), 150.0 (2C, C-2'', C-6''), 149.9 (C-4''), 136.3 (C-1'), 129.4 (2C, C-3', C-5'), 128.7 (2C, C-2', C-6'), 127.1 (C-4'), 121.7 (2C, C-3'', C-5''), 80.2 ($C(CH_3)_3$), 55.1 (C-1), 42.7 (C-2), 28.4 (3C, $C(CH_3)_3$).

ESI-MS (pos.): $m/z = 299.2$ (100%, [M+H]⁺), 243.1 (4%, [M-^tBu+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₂₃N₂O₂]: $m/z = 299.1760$, gefunden: 299.1757.



(±)-4-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-(pyridin-4-yl)butansäure-*tert*-butylester ((±)-121d)

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Cbz-L-Glu(O-*t*Bu)-OH (1.22 g, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (305 mg, 823 μmol, 69%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.19$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

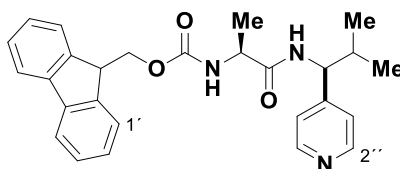
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3324, 3032, 2978, 1720, 1601, 1530, 1454, 1367, 1251, 1150.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.58–8.53 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.33 (br s, 5H, Ph-H), 7.23–7.15 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 5.12–5.00 (m, 2H, CH₂O), 4.75–4.61 (m, 1H, H-4), 2.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2), 2.01 (*pseudo*-q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 172.6 (C-1), 155.9 (NCO), 151.4 (C-4'), 150.1 (2C, C-2', C-6'), 136.3 (C-1'), 128.6 & 128.3 (5C, 5 × CH), 121.4 (2C, C-3', C-5'), 81.2 (C(CH₃)₃), 67.1 (CH₂O), 54.6 (C-4), 32.2 (C-2), 30.8 (C-3), 28.2 (3C, C(CH₃)₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 393.2$ (6%, [M+Na]⁺), 371.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₁H₂₇N₂O₄]: $m/z = 371.1971$, gefunden: 371.1967.



(9H-Fluoren-9-yl)methyl-((2S)-1-((2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (121e**)**. Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Fmoc-L-Ala-L-Val-OH (1.45 g, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:3) wurde die Zielverbindung (291 mg, 656 μmol, 55%) als farbloser Feststoff erhalten.

Die Zielverbindung wurde ebenfalls flusschemisch gemäß der allgemeinen Vorschrift B synthetisiert. Es wurden 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Fmoc-L-Ala-L-Val-OH (1.45 g, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.) verwendet. 20 mL der belichteten Reaktionslösung (60 mL) wurden aufgearbeitet und die Zielverbindung (80 mg, 180 μmol,

45%) nach flashchromatographischer (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:3) Reinigung als farbloser Schaum erhalten.

Auf Grund der Racemisierung des C-terminalen Stereozentrums im Zuge der Radikalbildung liegt eine Mischung zweier Diastereomere vor, deren Verhältnis (61:39 dr) anhand des Integralverhältnisses eines ¹H-NMR-Signals (NHCH(CH₃)) bestimmbar ist.

R_f = 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:3).

[α]_D²⁵ = -26.1° (c = 1.0, MeOH).

Smb.: 84.6–85.2 °C.

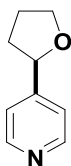
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3305, 3040, 2965, 2935, 1662, 1601, 1537, 1450, 1255, 737.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.52–8.49 & 8.45–8.42 (2 × m, 2 × 1H, H-2''), H-6''), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4', H-5'), 7.55 (*pseudo-t*, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1', H-8'), 7.39 (*pseudo-t*, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3', H-6'), 7.31–7.26 (m, 2H, H-2', H-7'), 7.13–7.10 & 7.08–7.06 (2 × m, 2 × 1H, H-3'', H-5''), 6.99–6.93 (m, 1H, NHCH(pyridin-4-yl)), 5.56 (br s, 1H, NHCH(CH₃)), 4.73–4.66 (m, 1H, CH(pyridin-4-yl)), 4.43–4.37 (m, 2H, CH₂O), 4.37–4.28 (m, 1H, NHCH(CH₃)), 4.23–4.16 (m, 1H, H-9'), 2.05–1.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.40/1.35 (2 × d, *J* = 6.8 Hz, 3H, NHCH(CH₃)), 0.88/0.84/0.80 (3 × d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 172.0 (N(CO)C), 156.6 (N(CO)O), 150.4 (C-4'), 150.0 & 149.9 (2 × 1C, C-2'', C-6''), 143.7 (2C, C-8'a, C-9'a), 141.4 (2C, C-4'a, C-4'b), 128.0 (2C, C-3', C-6'), 127.2 (2C, C-2', C-7'), 125.1 & 125.0 (2 × 1C, C-1', C-8'), 122.1 (2C, C-3'', C-5''), 120.2 (2C, C-4', C-5'), 67.4 (CH₂O), 58.4 (CH(pyridin-4-yl)), 50.6 (NHCH(CH₃)), 47.1 (C-9'), 33.0 (CH(CH₃)₂), 19.8/19.7 (1C, CH(CH₃)(CH₃)), 18.4/18.2/18.1 (2C, CH(CH₃)(CH₃), NHCH(CH₃)).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 466.2 (5%, [M+Na]⁺), 444.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₃₀N₃O₃]: *m/z* = 444.2287, gefunden: 444.2296.



(±)-4-(Tetrahydrofuran-2-yl)pyridin ((±)-**121f**). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Tetrahydrofuran-2-carbonsäure (418 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (97.6 mg, 654 μmol, 55%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.17$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

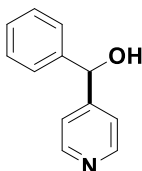
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027, 2976, 2871, 1600, 1559, 1412, 1364, 1320, 1062, 924.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.54–8.51 (m, 2H, H-2, H-6), 7.24–7.21 (m, 2H, H-3, H-5), 4.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.11–4.03 (m, 1H, H^a-5'), 3.98–3.90 (m, 1H, H^b-5'), 2.41–2.32 (m, 1H, H^a-3'), 2.03–1.92 (m, 2H, H-4'), 1.79–1.70 (m, 1H, H^b-3').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 152.9 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 120.6 (2C, C-3, C-5), 79.2 (C-2'), 69.1 (C-5'), 34.4 (C-3'), 26.0 (C-4').

ESI-MS (pos.): $m/z = 150.1$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₉H₁₂NO]: $m/z = 150.0919$, gefunden: 150.0916.



(±)-Phenyl(pyridin-4-yl)methanol ((±)-121g). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und (*S*)-Mandelsäure (548 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2) wurde die Zielverbindung (171 mg, 923 μ mol, 77%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.19$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2).

Smb.: 122.1–123.8 °C, Lit.^[290]: 120–122 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3358, 3192, 2986, 1600, 1494, 1453, 1415, 1189, 1051, 1004.

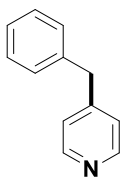
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.29–8.25 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.34–7.25 (m, 7H, Ph-H, H-3'', H-5''), 5.72 (s, 1H, H-1), 5.43 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 153.7 (C-4''), 149.1 (2C, C-2'', C-6''), 143.2 (C-1'), 128.8 (2C, 2 \times CH), 128.1 (CH), 126.9 (2C, 2 \times CH), 121.5 (2C, C-3'', C-5''), 74.7 (C-1).

ESI-MS (pos.): $m/z = 186.0$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₂H₁₂NO]: $m/z = 186.0919$, gefunden: 186.0948.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[290]



4-Benzylpyridin (121h). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Phenylelessigsäure (**124**, 490 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1) wurde die Zielverbindung (107 mg, 632 μmol, 53%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.24 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1).

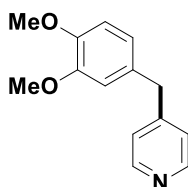
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065, 3027, 2921, 1596, 1559, 1495, 1415, 1219, 1071, 994.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.51–8.48 (m, 2H, H-2, H-6), 7.34–7.28 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.27–7.22 (m, 1H, H-4'), 7.19–7.16 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.11–7.08 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.96 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 150.0 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 138.9 (C-1'), 129.1 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 126.8 (C-4'), 124.3 (2C, C-3, C-5), 41.3 (CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 170.0 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[291]



4-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyridin (121i). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Das aufgearbeitete Rohprodukt wurde in Cyclohexan (30 mL) aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Eiskühlung durch portionsweise Zugabe festen Natriumhydroxids alkalisiert (pH = 12) und mit Ethylacetat (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (254 mg, 1.11 mmol, 93%) wurde als gelbes Öl erhalten.

Die Reaktion wurde auch im Multigramm-Maßstab durchgeführt (2 L-Rundkolben). Hierzu wurden 4-Cyanopyridin (**122**, 2.71 g, 26.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Homoveratrumsäure (**199**, 14.2 g, 78.0 mmol, 3.00 Äquiv.), Phenanthren (**11**, 3.48 g, 19.5 mmol, 0.75 Äquiv.) sowie

Caesiumfluorid (11.8 g, 78.0 mmol, 3.00 Äquiv.) in entgastem Acetonitril (1.30 L) und entgastem Wasser (130 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A belichtet und wie obenstehend beschrieben aufgearbeitet. Während der Belichtung wurde der Reaktionskolben über eine Kanüle mit einer Argon-gefluteten Schlenk-Linie mit Druckausgleich verbunden. Die Zielverbindung (5.74 g, 25.0 mmol, 96%) fiel als orangefarbenes Öl an.

$R_f = 0.20$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2).

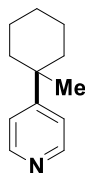
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2998, 2935, 2835, 1597, 1513, 1463, 1415, 1260, 1237, 1139.

¹H-NMR, COSY, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.46 (br s, 2H, H-2, H-6), 7.07 (*pseudo*-d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.69 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 6.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 3.88 (s, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.80 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 150.4 (C-4), 149.8 (2C, C-2, C-6), 149.1 (C-3'), 147.8 (C-4'), 131.3 (C-1'), 124.1 (2C, C-3, C-5), 121.1 (C-6'), 112.2 (C-2'), 111.3 (C-5'), 55.9 & 55.8 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 40.8 (CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 230.1$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₆NO₂]: $m/z = 230.1181$, gefunden: 230.1180.



4-(1-Methylcyclohexyl)pyridin (121j). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und 1-Methylcyclohexan-1-carbonsäure (512 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (69.0 mg, 394 μ mol, 33%) als blassgelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.15$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

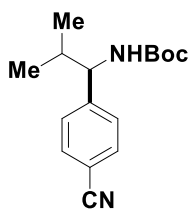
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 2858, 1595, 1549, 1454, 1409, 1303, 1225, 996, 818.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.54–8.49 (m, 2H, H-2, H-6), 7.28–7.24 (m, 2H, H-3, H-5), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.63–1.51 (m, 4H), 1.48–1.31 (m, 4H), 1.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 159.2 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 121.6 (2C, C-3, C-5), 38.2 (C-CH₃), 37.3 (2C, 2 × CH₂), 30.1 (CH₃), 26.3 (CH₂), 22.6 (2C, 2 × CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 176.1$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{12}H_{18}N]$: $m/z = 176.1439$, gefunden: 176.1443.



(±)-tert-Butyl-(1-(4-cyanophenyl)-2-methylpropyl)carbamate ((±)-121m). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 1,4-Dicyanobenzol (**12**, 154 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Val-OH (**115**, 782 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^oHex/EtOAc$ 10:1) wurde die Zielverbindung (261 mg, 951 μ mol, 79%) als farbloser Feststoff erhalten. Diese Synthese wurde bereits im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführt.^[153]

$R_f = 0.17$ (SiO_2 , $^oHex/EtOAc$ 10:1).

Smb.: 132.3–133.5 oC , Lit.^[115d]: 135–136 oC .

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356, 2972, 2933, 2875, 2229, 1696, 1609, 1505, 1390, 1366.

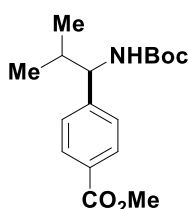
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.62$ – 7.59 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.96 (s, 1H, NH), 4.46/4.25 (s, 1H, H-1), 2.02–1.88 (m, 1H, H-2), 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.91 & 0.84 ($2 \times d$, $J = 6.7$ Hz, $2 \times 3H$, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 155.5$ (CO), 148.0 (C-1'), 132.3 (2C, C-2', C-6'), 127.6 (2C, C-3', C-5'), 119.0 (CN), 110.9 (C-4'), 80.0 ($C(CH_3)_3$), 60.5 (C-1), 33.6 (C-2), 28.4 (3C, $C(CH_3)_3$), 19.7 & 18.3 ($2 \times 1C$, $CH(CH_3)_2$).

ESI-MS (pos.): $m/z = 297.1$ (13%, $[M+Na]^+$), 275.1 (9%, $[M+H]^+$), 219.1 (100%, $[M-^tBu+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{16}H_{22}N_2O_2Na]$: $m/z = 297.1579$, gefunden: 297.1591.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[155]



(±)-4-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpropyl)benzoesäuremethylester ((±)-121n). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanobenzoic acid methyl ester (193 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Val-OH (**115**,

782 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (199 mg, 647 μmol, 54%) als farbloses Wachs erhalten.

R_f = 0.21 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1).

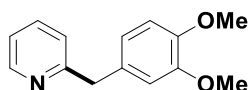
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3370, 2965, 2932, 2874, 1700, 1518, 1366, 1280, 1170, 1113.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.01–7.97 (m, 2H, H-2, H-6), 7.30–7.27 (m, 2H, H-3, H-5), 4.91 (br s, 1H, NH), 4.48/4.31 (br s, 1H, H-1'), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.07–1.87 (m, 1H, H-2'), 1.40 (br s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 & 0.84 (2 × d, *J* = 6.7 Hz, 2 × 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 167.1 (CO₂CH₃), 155.6 (NCO), 147.7 (C-4), 129.8 (2C, C-2, C-6), 129.0 (C-1), 126.9 (2C, C-3, C-5), 79.8 (C(CH₃)₃), 60.5 (C-1'), 52.2 (CO₂CH₃), 33.8 (C-2'), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 19.8 & 18.5 (2 × 1C, CH(CH₃)₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 330.2 (33%, [M+Na]⁺), 252.1 (100%, [M-^tBu+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₇H₂₅NO₄Na]: *m/z* = 330.1681, gefunden: 330.1678.



2-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyridin (121o). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Cyanopyridin (**128**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (149 mg, 650 μmol, 54%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.21 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

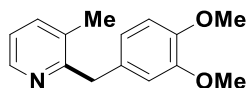
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062, 3003, 2935, 2834, 1590, 1512, 1464, 1259, 1236, 1139.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.55–8.53 (m, 1H, H-6), 7.57 (*pseudo*-td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.13–7.08 (m, 2H, H-3, H-5), 6.81–6.78 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 4.09 (s, 2H, CH₂), 3.85 & 3.83 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 161.4 (C-2), 149.4 (C-6), 149.1 & 147.7 (2 × 1C, C-3', C-4'), 136.7 (C-4), 132.2 (C-1'), 123.1 & 121.3 (2 × 1C, C-3, C-5), 121.2 & 112.4 & 111.4 (3 × 1C, C-2', C-5', C-6'), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 44.4 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 230.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₆NO₂]: *m/z* = 230.1181, gefunden: 230.1190.



2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-methylpyridin (121p). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Cyano-3-methylpyridin (142 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (194 mg, 797 μmol, 66%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

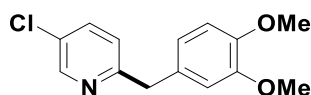
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2998, 2953, 2834, 1589, 1514, 1464, 1448, 1260, 1140, 1028.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.42–8.40 (m, 1H, H-6), 7.42–7.39 (m, 1H, H-4), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H, H-5), 6.76–6.73 (m, 2H, 2 × Ph-*H*), 6.70–6.68 (m, 1H, Ph-*H*), 4.11 (s, 2H, CH₂), 3.82 & 3.79 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 159.1 (C-2), 148.9 & 147.5 (2 × 1C, C-3', C-4'), 146.8 (C-6), 138.1 (C-4), 131.8 & 131.6 (2 × 1C, C-3, C-1'), 121.8 (C-5), 120.7 (CH), 112.1 & 111.1 (2 × 1C, 2 × CH), 55.9 (2C, 2 × OCH₃), 41.9 (CH₂), 19.1 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 244.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₅H₁₈NO₂]: *m/z* = 244.1338, gefunden: 244.1337.



5-Chlor-2-(3,4-dimethoxybenzyl)pyridin (121q). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 5-Chlor-2-cyanopyridin (416 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Homoveratrumsäure (**199**, 1.77 g, 9.00 mmol, 3.00 Äquiv.) und den entsprechenden Mengen an Phenanthren (**11**) sowie Caesiumfluorid. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung (291 mg, 1.10 mmol, 37%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

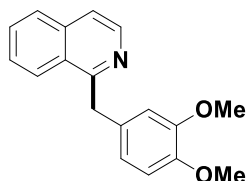
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3000, 2934, 2835, 1514, 1466, 1261, 1238, 1139, 1029, 804.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.50 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H-4), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 6.81–6.72 (m, 3H, 3 × Ph-*H*), 4.03 (s, 2H, CH₂), 3.81 & 3.80 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 159.5 (C-2), 149.0 (C3' oder C-4'), 148.0 (C-6), 147.7 (C3' oder C-4'), 136.2 (C-4), 131.5 (C-1'), 129.6 (C-5), 123.7 (C-3), 121.0 (CH), 112.2 (CH), 111.3 (CH), 55.9 & 55.8 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 43.6 (CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 264.1$ (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{14}H_{15}NO_2Cl]$: $m/z = 264.0791$, gefunden: 264.0788.



1-(3,4-Dimethoxybenzyl)isochinolin (121r). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 1-Cyanoisochinolin (185 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^cHex/EtOAc$ 2:1) wurde die Zielverbindung (263 mg, 941 μ mol, 78%) als brauner Schaum erhalten.

121r wurde ebenfalls flusschemisch gemäß der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 1-Cyanoisochinolin (185 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.) synthetisiert. 20 mL der belichteten Reaktionslösung (60 mL) wurden aufgearbeitet und die Zielverbindung (69 mg, 247 μ mol, 62%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^cHex/EtOAc$ 2:1) als brauner Schaum erhalten.

$R_f = 0.12$ (SiO_2 , $^cHex/EtOAc$ 2:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3052, 2999, 2934, 2834, 1514, 1463, 1259, 1234, 1141, 1028.

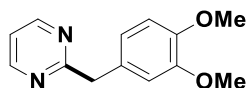
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 8.50$ (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 8.19–8.16 (m, 1H, H-8), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 7.63 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 7.57–7.50 (m, 2H, H-4, H-7), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 6.80 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 4.61 (s, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, $C^{3'}$ - OCH_3), 3.79 (s, 3H, $C^{4'}$ - OCH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 160.4$ (C-1), 149.0 (C-4'), 147.6 (C-3'), 142.1 (C-3), 136.7 (2C, C-4a, C-8a), 132.1 (C-1'), 130.0 (C-6), 127.5 (C-5), 127.3 (C-7), 125.9 (C-8), 120.7 (C-6'), 119.9 (C-4), 112.0 (C-2'), 111.3 (C-5'), 55.9 (2C, $2 \times OCH_3$), 41.8 (CH_2).

ESI-MS (pos.): $m/z = 302.1$ (2%, $[M+Na]^+$), 280.1 (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{18}H_{18}NO_2]$: $m/z = 280.1338$, gefunden: 280.1345.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[292]



2-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyrimidin (121s). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Cyanopyrimidin (126 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:4) wurde die Zielverbindung (93.1 mg, 404 μmol, 34%) als farbloser Schaum erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:4).

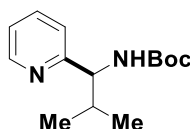
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2999, 2936, 2834, 1561, 1515, 1417, 1261, 1234, 1140, 1028.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-4, H-6), 7.10 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-5), 6.91–6.86 (m, 2H, 2 × Ph-*H*), 6.81–6.77 (m, 1H, Ph-*H*), 4.21 (s, 2H, CH₂), 3.83 & 3.82 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 170.3 (C-2), 157.4 (2C, C-4, C-6), 148.9 & 147.8 (2 × 1C, C-3', C-4'), 130.8 (C-1'), 121.2 (CH), 118.7 (C-5), 112.3 (CH), 111.3 (CH), 55.9 (2C, 2 × OCH₃), 45.7 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 253.0 (2%, [M+Na]⁺), 231.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₃H₁₅N₂O₂]: *m/z* = 231.1134, gefunden: 231.1136.



(±)-tert-Butyl-(2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)carbamate ((±)-121t). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Cyanopyridin (**128**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Boc-L-Val-OH (**115**, 782 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (95.2 mg, 380 μmol, 32%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.17 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1).

Smb.: 85.1–86.6 °C.

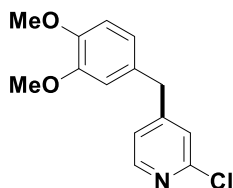
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3429, 3334, 2967, 2932, 2873, 1706, 1593, 1495, 1436, 1390.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.55–8.52 (m, 1H, H-6'), 7.61 (*pseudo*-td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.19–7.13 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.55–4.49 (m, 1H, H-1), 2.16–2.02 (m, 1H, H-2), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 & 0.80 (2 × d, *J* = 6.8 Hz, 2 × 3H, CH(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 160.1 (C-2'), 155.9 (CO), 149.1 (C-6'), 136.3 (C-4'), 122.9 & 122.2 ($2 \times 1\text{C}$, C-3', C-5'), 79.2 (C(CH₃)₃), 60.7 (C-1), 34.1 (C-2), 28.5 (3C, C(CH₃)₃), 19.4 & 18.5 ($2 \times 1\text{C}$, CH(CH₃)₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 273.2 (17%, [M+Na]⁺), 251.2 (100%, [M+H]⁺), 195.1 (70%, [M-'Bu+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₂₂N₂O₂Na]: m/z = 273.1573, gefunden: 273.1578.



2-Chlor-4-(3,4-dimethoxybenzyl)pyridin (121x). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Chlor-4-cyanopyridin (166 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Homoveratrumsäure (**199**, 706 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.), wobei die Belichtung mit einer 25 W UV/vis-CFL erfolgte (siehe Abschnitt 10.2). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (197 mg, 747 μmol , 62%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

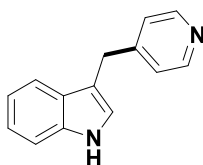
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000, 2935, 2909, 2835, 1591, 1515, 1464, 1384, 1261, 1028.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-6), 7.11–7.09 (m, 1H, H-3), 7.03–6.99 (m, 1H, H-5), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 3.88 (br s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.82 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 153.9 (C-4), 151.8 (C-2), 149.6 (C-6), 149.2 (C-3'), 148.1 (C-4'), 130.4 (C-1'), 124.4 (C-3), 122.9 (C-5), 121.3 (C-6'), 112.2 (C-2'), 111.5 (C-5'), 56.0 & 55.9 ($2 \times 1\text{C}$, $2 \times \text{OCH}_3$), 40.5 (CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 264.4 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₄H₁₅NO₂Cl]: m/z = 264.0791, gefunden: 264.0795.



3-(Pyridin-4-ylmethyl)-1H-indol (121y). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Indol-

3-yl-essigsäure (**167**, 631 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.), wobei die Belichtung mit einer 25 W UV/Vis-CFL erfolgte (siehe Abschnitt 10.2). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (225 mg, 1.08 mmol, 90%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.10 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

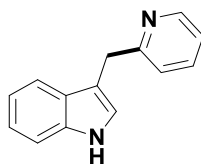
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411, 3165, 3055, 2922, 2879, 1603, 1456, 1417, 1339, 741.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.88 (br s, 1H, NH), 8.51 (*pseudo*-d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-2', H-6'), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7), 7.24–7.19 (m, 3H, H-6, H-3', H-5'), 7.11 (*pseudo*-t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.13 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 150.8 (C-4'), 149.6 (2C, C-2', C-6'), 136.6 (C-7a), 127.2 (C-3a), 124.2 (2C, C-3', C-5'), 123.0 (C-2), 122.2 (C-6), 119.5 (C-5), 118.9 (C-4), 113.1 (C-3), 111.5 (C-7), 31.1 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 209.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₇H₁₉NO₄Na]: *m/z* = 209.1079, gefunden: 209.1082.



3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1H-indol (121z). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 2-Cyanopyridin (**128**, 125 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Indol-3-yl-essigsäure (**167**, 631 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.), wobei die Belichtung mit einer 25 W UV/vis CFL-erfolgte (siehe Abschnitt 10.2). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (95.6 mg, 459 μ mol, 38%) als gelbes Wachs erhalten.

Ein analoger Ansatz wurde in einem *Rayonet*-Photoreaktor zeitgleich mit 16 8 W-UV-A-Leuchtstoffröhren (siehe Abschnitt 10.2) belichtet (32 h). Die Aufarbeitung erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (102 mg, 491 μ mol, 41%) als gelbes Wachs erhalten.

R_f = 0.17 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

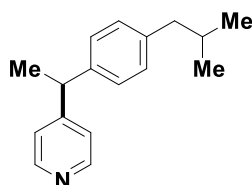
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3410, 3167, 3055, 2921, 1594, 1456, 1435, 1354, 1093, 740.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.89 (br s, 1H, NH), 8.60–8.57 (m, 1H, H-6'), 7.58–7.49 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.33–7.29 (m, 1H, H-7), 7.23–7.16 (m, 2H, H-6, H-3'), 7.14–7.06 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.01–6.96 (m, 1H, H-2), 4.36 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 161.3 (C-2'), 148.9 (C-6'), 136.7 (C-4'), 136.6 (C-7a), 127.4 (C-3a), 2 × 123.0 (2 × 1C, C-2, C-6), 121.9 (C-3'), 121.2 (C-5'), 119.3 (C-5), 119.1 (C-4), 113.3 (C-3), 111.3 (C-7), 34.5 (CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 209.2 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[293]



(±)-4-(1-(4-Isobutylphenyl)ethyl)pyridin ((±)-**121ab**). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Variante der allgemeinen Vorschrift A. Eine wie dort beschrieben angesetzte Lösung von 4-Cyanopyridin (**122**, 202 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äquiv.), (±)-2-(4-Isobutylphenyl)propansäure ((±)-Ibuprofen, (±)-**131**, 400 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äquiv.), Kaliumfluorid (113 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Phenanthren (**11**, 260 mg, 1.46 mmol, 0.75 Äquiv.) in Acetonitril (90 mL) und entionisiertem Wasser (10 mL) wurde 24 h mit einer 25 W UV/Vis-CFL belichtet (siehe Abschnitt 10.2). Die Aufarbeitung erfolgte analog zur allgemeinen Vorschrift A. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex → ^cHex/EtOAc 2:1) wurde die Zielverbindung (383 mg, 1.60 mmol, 82%) als blassgelbes Öl erhalten.

Die Reaktion wurde unter ansonsten gleichen Bedingungen mit einer zerstoßenen *IbuHEXAL 400*[®]-Tablette (enthält Ibuprofen: 400 mg, 1.94 mmol, 1.00 Äquiv.) anstelle der reinen Carbonsäure durchgeführt. Nach analoger Reinigung wurde (±)-**121ab** (311 mg, 1.30 mmol, 67%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.29 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1).

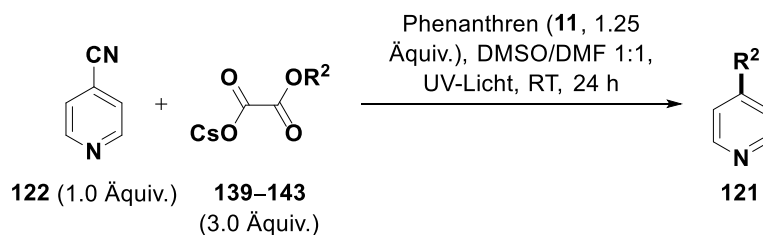
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3021, 2930, 2869, 1596, 1510, 1459, 1412, 994, 824, 621.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.49 (br s, 2H, H-2, H-6), 7.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.09 (br s, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CHCH₃), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.89–1.78 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CHCH₃), 0.90 & 0.88 (2 × br s, 2 × 3H, CH(CH₃)₂).

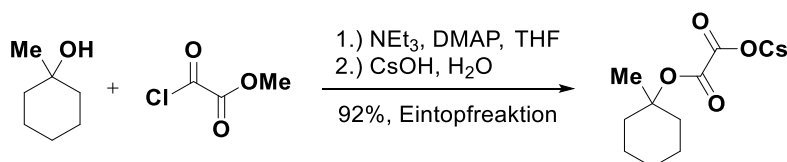
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 155.5 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 141.7 (C-1'), 140.2 (C-4'), 129.4 (2C, C-3', C-5'), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 123.1 (2C, C-3, C-5), 45.1 (CH₂), 44.0 (CHCH₃), 30.3 (CH(CH₃)₂), 22.5 (2C, CH(CH₃)₂), 21.3 (CHCH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 240.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{17}H_{22}N]^+$: $m/z = 240.1747$, gefunden: 240.1749.



Allgemeine Vorschrift C (Kupplung aktivierter Alkohole). In einem 100 mL-Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden Phenanthren (**11**, 201 mg, 1.13 mmol, 1.25 Äquiv.), 4-Cyanopyridin (**122**, 93.7 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äquiv.) und der Caesiumoxalathalbesther (**139–143**, 2.70 mmol, 3.00 Äquiv.) des entsprechenden Alkohols vorgelegt. Der Rundkolben wurde durch drei Zyklen von Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und Dimethylsulfoxid (34 mL) sowie *N,N*-Dimethylformamid (34 mL) über eine Kanüle zugegeben. Beide Lösungsmittel waren zuvor gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast worden. Die Reaktionsmischung wurde erneut durch ca. 1-minütiges Durchleiten eines schwachen Argonstroms entgast und anschließend 24 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben bei Raumtemperatur mit einer 400 W Halogen-Metallampflampe belichtet. Nach Zugabe gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wurde mit Essigsäureethylester (3×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgte analog zur Carbonsäure-Kupplung (allgemeine Vorschrift A).



Caesium-2-((1-methylcyclohexyl)oxy)-2-oxoacetat (139). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Overman et al.^[178b] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde 1-Methylcyclohexanol (914 mg, 8.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (16 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.12 mL, 850 mg, 8.40 mmol, 1.05 Äquiv.) sowie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 24.4 mg, 200 μ mol, 2.50 mol%) versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von Oxalsäuremethylesterchlorid (770 μ L, 1.03 g, 8.40 mmol, 1.05 Äquiv.) wurde die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gequenchet. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 50-prozentiger, wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und in einem Scheidetrichter 10 min mit 1 M wässriger Caesiumhydroxidlösung (7.60 mL, 7.60 mmol, 0.95 Äquiv.) geschüttelt. Nach Zugabe von Cyclohexan (30 mL) wurden die

Phasen getrennt und die organische Phase mit entionisiertem Wasser (10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden im Vakuum eingengt und die Zielverbindung (2.35 g, 7.39 mmol, 92%, Lit.^[178b]: 95%) nach Lyophilisierung als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 220.4–222.3 °C (Zersetzung unter Gasentwicklung).

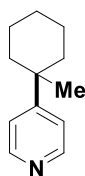
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3420, 2931, 2857, 1718, 1638, 1581, 1376, 1301, 1217, 1149.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 2.05–1.98 (m, 2H), 1.54–1.43 (m, 3H), 1.44–1.30 (m, 7H), 1.27–1.16 (m, 1H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 167.6 (CO), 163.6 (CO), 79.3 (C-1'), 36.2 (2C, 2 × CH₂), 25.3 (CH₃), 25.0 (CH₂), 21.5 (2C, 2 × CH₂).

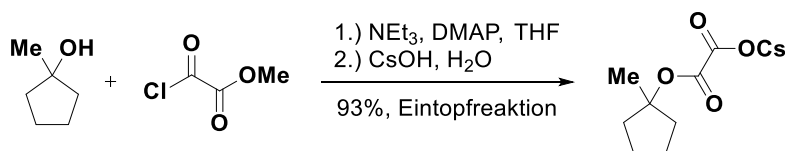
ESI-MS (neg.): m/z = 185.3 (100%, [M]⁻).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178b]



4-(1-Methylcyclohexyl)pyridin (121j). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C unter Verwendung von Caesium-2-((1-methylcyclohexyl)oxy)-2-oxoacetat (**139**, 859 mg, 2.70 mmol, 3.00 Äquiv.) als Radikalquelle. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung (88.0 mg, 502 μ mol, 56%) als blassgelbes Öl erhalten.

121j wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A ausgehend von 1-Methylcyclohexan-1-carbonsäure synthetisiert. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



Caesium-2-((1-methylcyclopentyl)oxy)-2-oxoacetat (140). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Overman et al.^[178b] und wie für Caesium-2-((1-methylcyclohexyl)oxy)-2-oxoacetat (**139**) beschrieben ausgehend von 1-Methylcyclopentanol (1.50 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Triethylamin (2.19 mL, 1.59 g, 15.8 mmol, 1.05 Äquiv.), DMAP (45.8 mg, 375 μ mol, 2.50 mol%), Oxalsäuremethylesterchlorid (1.44 mL, 1.92 g, 15.8 mmol, 1.05 Äquiv.) sowie 1 M wässriger Caesiumhydroxidlösung (14.3 mL, 14.3 mmol,

0.95 Äquiv.). Die Zielverbindung (4.25 g, 14.0 mmol, 93%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: > 300 °C.

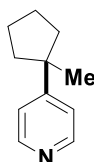
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421, 2970, 2876, 1718, 1627, 1567, 1400, 1304, 1231, 1181.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 2.02–1.91 (m, 2H), 1.68–1.50 (m, 6H), 1.46 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 167.6 (CO), 163.4 (CO), 87.2 (C-1'), 38.6 (2C, 2 × CH₂), 24.3 (CH₃), 23.3 (2C, 2 × CH₂).

ESI-MS (neg.): m/z = 171.3 (100%, [M]⁻).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178b]



4-(1-Methylcyclopentyl)pyridin (121af). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C unter Verwendung von Caesium-2-((1-methylcyclopentyl)oxy)-2-oxoacetat (**140**, 821 mg, 2.70 mmol, 3.00 Äquiv.) als Radikalquelle. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung (84.0 mg, 521 μmol, 58%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.16 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

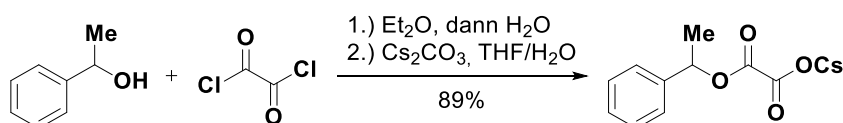
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3023, 2958, 2872, 1597, 1550, 1450, 1410, 1330, 1223, 821.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.49–8.46 (m, 2H, H-2, H-6), 7.22–7.19 (m, 2H, H-3, H-5), 1.92–1.65 (m, 8H, 4 × CH₂), 1.23 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 160.2 (C-4), 149.7 (2C, C-2, C-6), 121.6 (2C, C-3, C-5), 47.0 (C-1'), 39.3 (2C, 2 × CH₂), 28.8 (CH₃), 23.8 (2C, 2 × CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 162.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₁H₁₆N]: m/z = 162.1283, gefunden: 162.1281.



(±)-Caesium-2-oxo-2-(1-phenylethoxy)acetat ((±)-142). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Overman et al.^[178b] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde

Oxalylchlorid (5.61 mL, 8.31 g, 65.5 mmol, 2.00 Äquiv.) bei 0 °C in absolutem Diethylether (150 mL) gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 1-Phenylethanol (3.96 mL, 4.00 g, 32.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Diethylether (50 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei 0 °C gerührt, anschließend das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether (50 mL) aufgenommen, vorsichtig mit Wasser (50 mL) versetzt und die zweiphasige Mischung 1 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 50 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der rohe Oxalsäurehalbester wurde im Feinvakuum getrocknet, gewogen, in Tetrahydrofuran (100 mL) aufgenommen und mit einer Lösung von Caesiumcarbonat (0.50 Äquiv. bezogen auf den Oxalsäurehalbester) in entionisiertem Wasser (30 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, Tetrahydrofuran unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung (9.55 g, 29.3 mmol, 89%, Lit^[178b]: 90%) nach Lyophilisierung als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 155.6–157.1 °C (Zersetzung unter Gasentwicklung).

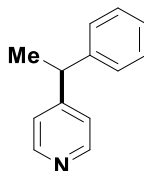
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3034, 2982, 2934, 1721, 1642, 1454, 1379, 1201, 1063, 904.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ /ppm = 7.46–7.40 (m, 4H, 4 × CH), 7.39–7.34 (m, 1H, CH), 5.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CHCH₃), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, D₂O): δ /ppm = 164.0 (CO), 163.8 (CO), 141.0 (C-1'), 128.8 (2C, 2 × CH), 128.3 (CH), 125.9 (2C, 2 × CH), 75.1 (CHCH₃), 21.3 (CH₃).

ESI-MS (neg.): *m/z* = 191.3 (100%, [M]⁻).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178b]



(±)-4-(1-Phenylethyl)pyridin ((±)-121ag). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift C unter Verwendung von (±)-Caesium-2-oxo-2-(1-phenylethoxy)acetat ((±)-**142**, 880 mg, 2.70 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, °Hex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (82.0 mg, 447 μmol, 50%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, °Hex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062, 3027, 2971, 2933, 2876, 1595, 1494, 1452, 1413, 1220.

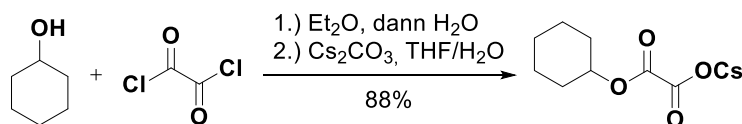
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.52–8.47 (m, 2H, H-2, H-6), 7.34–7.27 (m, 2H, 2 × H-3', H-5'), 7.25–7.16 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.15–7.11 (m, 2H, H-3, H-5), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH(CH₃)), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 155.1 (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 144.5 (C-1'), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (2C, C-2', C-6'), 126.7 (C-4'), 123.1 (2C, C-3, C-5), 44.3 (CH(CH₃)), 21.2 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 184.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₃H₁₄N]: *m/z* = 184.1126, gefunden: 184.1124.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[294]



Caesium-2-(cyclohexyloxy)-2-oxoacetat (141). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Overman et al und wie für (±)-Caesium-2-oxo-2-(1-phenylethoxy)acetat ((±)-**142**) beschrieben.^[178b] Es wurden Oxalylchlorid (3.43 mL, 5.08 g, 40.0 mmol, 2.00 Äquiv.), Cyclohexanol (2.11 mL, 2.00 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie die entsprechenden Mengen bzw. Volumina an Caesiumcarbonat und den Lösungsmitteln verwendet. Die Zielverbindung (5.33 g, 17.5 mmol, 88%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: > 300 °C.

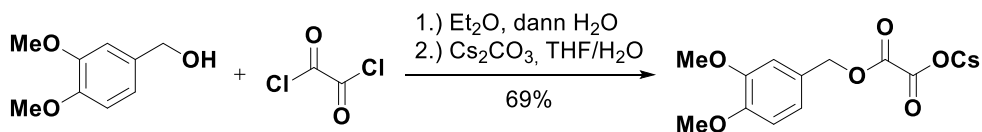
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392, 2938, 2859, 1721, 1633, 1450, 1307, 1217, 1012, 767.

¹H-NMR, COSY, HSQC (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 4.57–4.50 (m, 1H, H-1'), 1.79–1.62 (m, 4H), 1.52–1.46 (m, 1H), 1.35–1.16 (m, 5H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 167.1 (CO), 163.0 (CO), 70.3 (C-1'), 31.3 (2C, 2 × CH₂), 25.0 (CH₂), 23.5 (2C, 2 × CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 436.9 (100%, [M + 2Cs]⁺).

ESI-HRMS (neg.): berechnet für [C₈H₁₁O₄]⁻: *m/z* = 171.0663, gefunden: 171.0661.



Caesium-2-((3,4-dimethoxybenzyl)oxy)-2-oxoacetat (143). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Overman et al und wie für (±)-Caesium-2-oxo-2-(1-phenylethoxy)acetat

((±)-**142**) beschrieben.^[178b] Es wurden Oxalylchlorid (1.20 mL, 1.78 g, 14.0 mmol, 2.00 Äquiv.), Veratrylalkohol (1.00 mL, 1.18 g, 7.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie die entsprechenden Mengen bzw. Volumina an Caesiumcarbonat und den Lösungsmitteln verwendet. Die Zielverbindung (1.79 g, 4.81 mmol, 69%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 145.4–146.9 °C (Zersetzung unter Gasentwicklung).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3395, 2961, 2839, 1719, 1636, 1517, 1464, 1360, 1264, 1185.

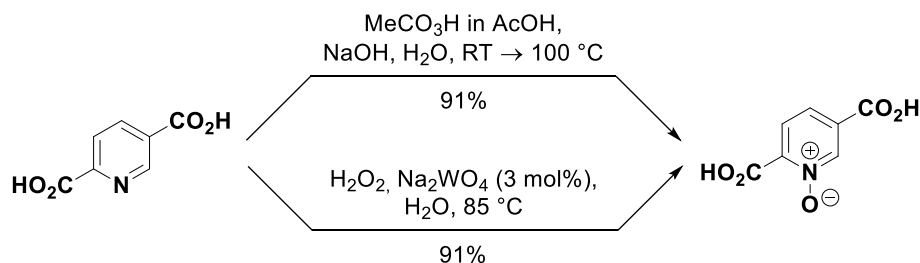
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 6.97–6.86 (m, 3H, 3 × CH), 4.90 (s, 2H, CH₂O), 2 × 3.74 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 167.2 (CO), 162.4 (CO), 148.5 (2C, C-3', C-4'), 129.0 (C-1'), 120.9 (CH), 112.2 (CH), 111.6 (CH), 63.9 (CH₂O), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃).

ESI-MS (neg.): m/z = 239.2 (100%, [M]⁻).

ESI-HRMS (neg.): berechnet für [C₁₁H₁₁O₆]⁻: m/z = 239.0561, gefunden: 239.0560.

Folgeprojekt: Versuche zur formalen Totalsynthese von (±)-Lysergsäure



Pyridin-2,5-dicarbonsäure-N-Oxid (171). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Heywood et al.^[189a] Zu einer Lösung von Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**170**, 14.2 g, 85.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in wässriger Natriumhydroxidlösung (6.67% m/m, 126 g, 210 mmol, 2.47 Äquiv.) wurden bei Raumtemperatur gleichzeitig Peressigsäure in Essigsäure (39% m/m, 32.3 g, 166 mmol, 1.95 Äquiv.) sowie eine wässrige Natriumhydroxidlösung (10% m/m, 56.0 g, 140 mmol, 1.65 Äquiv.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 60 °C gerührt und anschließend mit Peressigsäure in Essigsäure (39% m/m, 6.06 g, 31.1 mmol, 0.37 Äquiv.) versetzt. Es wurde 2.5 h bei 100 °C gerührt, erneut gleichzeitig mit Peressigsäure in Essigsäure (39% m/m, 6.06 g, 31.1 mmol, 0.37 Äquiv.) sowie wässriger Natriumhydroxidlösung (10% m/m, 24.6 g, 61.5 mmol, 0.72 Äquiv.) versetzt und 15 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad abgekühlt und bei 0 °C vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure (ca. 40 mL) angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure

gewaschen und über Nacht bei 45 °C im Feinvakuum getrocknet. Die Zielverbindung (14.1 g, 77.0 mmol, 91%, Lit.^[189a]: 86%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Pyridin-2,5-dicarbonsäure-*N*-Oxid (**171**) wurde auch nach einer Vorschrift von Hendrickson et al. dargestellt.^[184m] Pyridin-2,5-dicarbonsäure (**170**, 14.2 g, 85.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde hierzu in einer wässrigen Lösung von Natriumwolframat (0.20% m/m, 425 mL, ca. 0.03 Äquiv.) suspendiert und tropfenweise mit wässriger Wasserstoffperoxidlösung (35% m/m, 11.0 mL, 12.4 g, 128 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h auf 85 °C erhitzt. Nach Vakuumfiltration wurde der erhaltene Feststoff mit Wasser (3 × 20 mL) gewaschen und über Nacht bei 45 °C im Feinvakuum getrocknet. Die Zielverbindung (14.1 g, 77.0 mmol, 91%, Lit.^[184m]: 99%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.36 (SiO₂, CHCl₃/MeOH/HOAc 10:30:1).

Smb.: 244.7–245.0 °C, Lit.^[189a]: 241–244 °C.

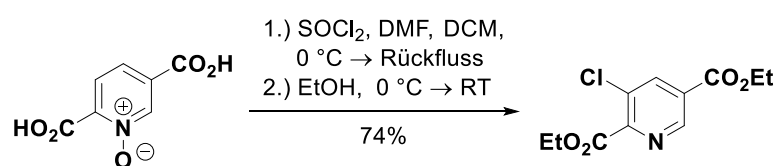
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3134, 3083, 1726, 1639, 1614, 1507, 1434, 1302, 1232, 758.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 8.93–8.92 (m, 1H, H-6), 8.40–8.36 (m, 1H, H-3), 8.25 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 163.2 (C⁵-CO₂H), 160.5 (C²-CO₂H), 139.6 (C-6), 138.5 (C-2), 132.9 (C-4), 132.2 (C-5), 128.8 (C-3).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 184.9 (100%, [M+H]⁺).

Die Zielverbindung ist literaturbekannt, wurde jedoch noch nicht ausreichend charakterisiert.^[189a]



3-Chlorpyridin-2,5-dicarbonsäurediethylester (172). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Hendrickson et al.^[184m] Unter Argonatmosphäre wurde Pyridin-2,5-dicarbonsäure-*N*-Oxid (**171**, 7.32 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) portionsweise bei 0 °C in eine Lösung frisch destillierten Thionylchlorids (11.6 mL, 19.1 g, 160 mmol, 4.00 Äquiv.) sowie trockenen Dimethylformamids (4.00 mL, 3.80 g, 52.0 mmol, 1.30 Äquiv.) in absolutem Dichlormethan (400 mL) eingetragen. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt (70 °C Ölbadtemperatur, Trockenrohr), erneut auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig durch Zugabe von Ethanol (86.3 mL, 68.2 g, 1.48 mol, 37.0 Äquiv.) gequencht. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit

Dichlormethan extrahiert (2×200 mL), die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelsäule ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 8:1) wurde die Zielverbindung (7.65 g, 29.6 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.17$ (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 8:1), 0.56 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1).

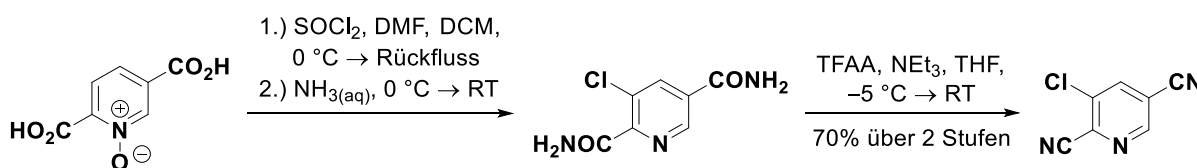
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2984, 2940, 2908, 1725, 1589, 1448, 1366, 1273, 1207, 1112.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 9.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.41 & 4.36 ($2 \times$ q, $J = 7.1$ Hz, $2 \times$ 2H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36 & 1.34 ($2 \times$ t, $J = 7.1$ Hz, $2 \times$ 3H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 163.9 ($\text{C}^2\text{-CO}_2\text{H}$), 163.2 ($\text{C}^5\text{-CO}_2\text{H}$), 151.1 (C-2), 147.9 (C-6), 139.3 (C-4), 130.4 (C-3), 128.5 (C-5), 62.5 & 62.2 ($2 \times$ 1C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), $2 \times$ 14.1 ($2 \times$ 1C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

ESI-MS (pos.): $m/z = 258.4$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Cl}]$: $m/z = 258.0533$, gefunden: 258.0530.



3-Chlor-2,5-dicyanopyridin (169). Die Synthese erfolgte angelehnt an Vorschriften von Hendrickson^[184m] und Acharya et al.^[189f] Pyridin-2,5-dicarbonsäure-*N*-Oxid (**171**, 10.0 g, 55.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur portionsweise in eine Lösung frisch destillierten Thionylchlorids (15.9 mL, 26.0 g, 220 mmol, 4.00 Äquiv.) sowie trockenen Dimethylformamids (5.46 mL, 5.19 g, 71.0 mmol, 1.30 Äquiv.) in absolutem Dichlormethan (ca. 550 mL) eingerührt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt (65 °C Ölbadtemperatur, Trockenrohr), auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler gegen einen Destillationsaufsatz ausgetauscht. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf ein Volumen von etwa 150 mL eingeeengt, auf 0 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von etwa 30 min vorsichtig und unter starkem Rühren in eine eisgekühlte, wässrige, konzentrierte Ammoniaklösung (25% m/m, 82.1 mL, 74.4 g, 1.09 mol, 20.0 Äquiv.) gegeben. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene Feststoff nach Vakuumfiltration über Nacht bei 45 °C im Feinvakuum getrocknet.

Das auf diese Weise erhaltene, rohe 3-Chlorpyridin-2,5-dicarbonosyäuřediamid (**176**, 10.2 g, ca. 51.1 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argonatmosphäre in absolutem Tetrahydrofuran (140 mL) suspendiert und bei -5 °C tropfenweise mit trockenem Triethylamin (35.4 mL,

25.9 g, 256 mmol, 5.00 Äquiv.), gefolgt von Trifluoressigsäureanhydrid (17.3 mL, 25.8 g, 123 mmol, 2.40 Äquiv.), versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt und erneut mit trockenem Triethylamin (14.8 mL, 10.8 g, 106 mmol, 2.08 Äquiv.) sowie Trifluoressigsäureanhydrid (7.20 mL, 10.7 g, 51.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (100 mL) wurde mit Essigsäureethylester (3 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (6.31 g, 38.6 mmol, 70%) wurde nach Filtration über eine Kieselgelsäule (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.20 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

Smb.: 86.6–87.5 °C

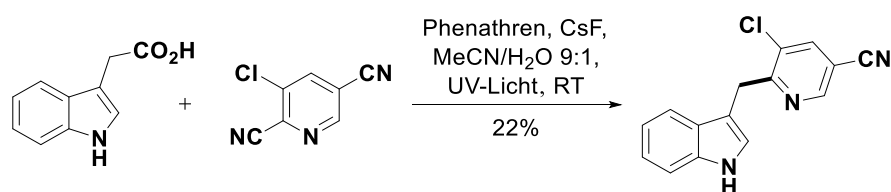
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3109, 3063, 2240, 1866, 1531, 1438, 1376, 1195, 1067, 926.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 150.5 (C-6), 140.7 (C-4), 2 × 136.2 (2 × 1C, 2 × C_q), 113.9 & 113.7 (2 × 1C, 2 × C_q), 113.5 (C²-CN).

FD-MS (pos.): *m/z* = 163.2 (100%, [M]^{•+}).

EA: berechnet für [C₇H₂N₃Cl]: 51.40% C, 1.23% H, 25.69% N; gefunden: 51.17% C, 1.34% H, 25.36% N.



3-(3-Chlor-5-cyanopyridin-2-ylmethyl)-1H-indol (166). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von 3-Chlor-2,5-dicyanopyridin (**169**, 196 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Indol-3-yl-essigsäure (**167**, 631 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.). Als Lichtquelle diente eine 25 W UV/Vis-CFL (siehe Abschnitt 10.2). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) und präparativer HPLC (siehe Abschnitt 10.1, MeCN/H₂O 3:7 → 9:1 in 20 min) wurde die Zielverbindung (71.2 mg, 266 μmol, 22%) als farbloser Feststoff erhalten.

Die Reaktion wurde auch im Multigramm-Maßstab ausgehend von 3-Chlor-2,5-dicyanopyridin (**169**, 2.45 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Indol-3-yl-essigsäure (**167**, 7.88 g, 45.0 mmol,

3.00 Äquiv.), Caesiumfluorid (6.84 g, 45.0 mmol, 3.00 Äquiv.) sowie Phenanthren (**11**, 2.01 g, 11.3 mmol, 0.75 Äquiv.) in einem 1 L-Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde für 42 h mit drei 25 W UV/Vis-CFL belichtet (siehe Abschnitt 10.2). Im Rahmen der flashchromatographischen Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) konnte 3-Chlor-2,5-dicyanopyridin (**169**, 629 mg, 3.85 mmol, 26%) teils zurückgewonnen werden (analytische Daten wie obenstehend aufgeführt). Zudem wurde eine Mischfraktion erhalten, welche als Hauptkomponente die oben genannte Zielverbindung enthält. Über ¹H-NMR-Analyse dieser Mischfraktion unter Verwendung von Dimethylsulfon als internem Standard konnte eine Ausbeute von 17% berechnet werden, welche sich unter Berücksichtigung des reisolierten Edukts **169** auf 23% erhöht. Mittels präparativer HPLC lässt sich die Zielverbindung aus der Mischfraktion in Reinform erhalten. Diese Reinigung wurde jedoch nur portionsweise durchgeführt, sodass sich für den Multigramm-Maßstab keine isolierte Ausbeute angeben lässt.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1), 0.63 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 143.1–144.4 °C.

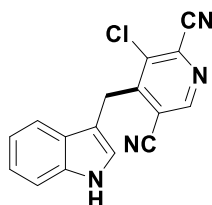
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3408, 3057, 2925, 2538, 2235, 1588, 1452, 1383, 1062, 744.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 10.96 (br s, 1H, NH), 8.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6'), 8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.09–7.02 (m, 1H, H-6), 6.99–6.92 (m, 1H, H-5), 4.38 (br s, 2H, CH₂), .

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 162.2 (C-2'), 150.2 (C-6'), 140.5 (C-4'), 136.1 (C-7a), 130.2 (C-3'), 127.0 (C-3a), 123.9 (C-2), 121.1 (C-6), 118.6 (2 × 1C, C-4, C-5), 115.9 (CN oder C-5'), 111.5 (C-7), 109.4 (C-3), 108.1 (CN oder C-5'), 32.1 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 268.0 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₅H₁₁N₃Cl]: *m/z* = 268.0642, gefunden: 268.0647.



3-(3-Chlor-2,5-dicyanopyridin-4-ylmethyl)-1H-indol (**177**) wurde als Nebenprodukt im Rahmen der Darstellung von 3-(3-Chlor-5-cyanopyridin-2-ylmethyl)-1H-indol (**166**) durch Photoredoxkupplung von 3-Chlor-2,5-dicyanopyridin (**169**, 196 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und Indol-3-yl-essigsäure (**167**, 631 mg, 3.60 mmol, 3.00 Äquiv.) gemäß der allgemeinen Vorschrift A gebildet. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) und

präparativer HPLC (siehe Abschnitt 10.1, MeCN/H₂O 3:7 → 9:1 in 20 min) wurde das obenstehende Nebenprodukt (18.8 mg, 64.2 μmol, 5%) als gelber Feststoff isoliert.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1), 0.66 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 200.6–201.2 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3415, 3062, 2927, 2238, 1564, 1457, 1439, 1369, 1352, 1140.

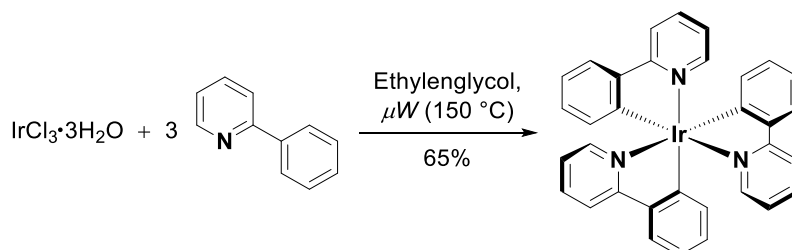
¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 11.08 (br s, 1H, NH), 9.16 (s, 1H, H-6'), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.15–7.08 (m, 1H, H-6), 7.07–7.03 (m, 1H, H-5), 7.02–6.99 (m, 1H, H-2), 4.40 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 153.2 (C-2'), 152.2 (C-6'), 136.1 (C-7a), 2 × 135.6 (2 × 1C, 2 × C_q), 126.4 (C-3a), 124.1 (C-2), 121.5 (C-6), 118.9 (C-5), 118.1 (C-4), 114.8 (C_q), 114.7 (C_q), 114.4 (C_q), 111.6 (C-7), 108.1 (C-3), 28.6 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 293.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₆H₁₀N₄Cl]⁺: *m/z* = 293.0589, gefunden: 293.0589.

10.3.2 Alkylierung aromatischer Nitrile in einer photoinduzierten C–C-σ-Bindungs-metathese (Versuchsvorschriften zu Kapitel 4)



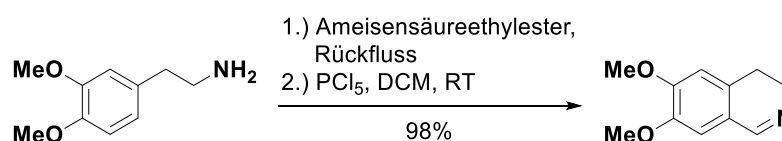
fac-Tris[2-phenylpyridinato-C²,N]iridium(III) (fac-Ir(ppy)₃, 3). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Konno et al.^[204] In einem Argon-gefluteten 10 mL-Mikrowellenröhrchen (1.25 cm × 9.00 cm) mit Magnetrührer wurden Iridium(III)-chlorid-Trihydrat (24.7 mg, 70.0 μmol, 1.00 Äquiv.) sowie 2-Phenylpyridin (1.09 g, 7.00 mmol, 100 Äquiv.) in Ethylenglykol (5 mL) gelöst. Das mit einem Silikonseptum mit Tefloneinlage verschlossene Röhrchen wurde anschließend 105 s in einem Mikrowellenreaktor (siehe Abschnitt 10.1) erhitzt (*p*_{max} = 2 bar, T = 150 °C, P = 100 W). Dieses Vorgehen wurde zweimal wiederholt und der Inhalt aller drei Röhrchen vereinigt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser, Ethanol sowie Pentan gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Die Zielverbindung (89.7 mg, 137 μmol, 65%, Lit.^[204]: 75%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3036, 2993, 1599, 1580, 1471, 1413, 1261, 1160, 1031, 752.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta/\text{ppm} = 7.94\text{--}7.90$ (m, 3H), $7.70\text{--}7.62$ (m, 6H), $7.59\text{--}7.55$ (m, 3H), $6.95\text{--}6.86$ (m, 6H), $6.81\text{--}6.72$ (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CD_2Cl_2): $\delta/\text{ppm} = 167.0$ (3C, $3 \times \text{C}_q$), 161.5 (3C, $3 \times \text{C}_q$), 147.7 (3C, $3 \times \text{CH}$), 144.4 (3C, $3 \times \text{C}_q$), 137.3 (3C, $3 \times \text{CH}$), 136.8 (3C, $3 \times \text{CH}$), 130.2 (3C, $3 \times \text{CH}$), 124.6 (3C, $3 \times \text{CH}$), 122.7 (3C, $3 \times \text{CH}$), 120.4 (3C, $3 \times \text{CH}$), 119.4 (3C, $3 \times \text{CH}$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[204]



6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (371). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Opatz et al.^[203b] Homoveratrylamin (24.0 g, 132 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Ameisensäureethylester (35.1 mL, 32.3 g, 436 mmol, 3.30 Äquiv.) wurden 16 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend überschüssiger Ester im Vakuum entfernt. Das rohe Formamid wurde in trockenem Dichlormethan (56 mL) aufgenommen und in eine Suspension von Phosphorpentachlorid (33.1 g, 158 mmol, 1.20 Äquiv.) in dem gleichen Lösungsmittel (30 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und vorsichtig mit einer Mischung von *n*-Hexan (34 mL) sowie gestoßenem Eis (60 g) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch portionsweise Zugabe von Kaliumhydroxid alkalisiert (pH 12) und mit Dichlormethan (4×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (24.7 g, 129 mmol, 98%, Lit.^[203b]: 100%) wurde als braunes Öl erhalten.

$R_f = 0.22$ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 25:1).

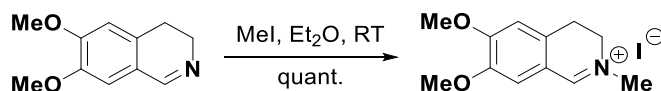
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003, 2939, 2837, 1629, 1574, 1516, 1464, 1324, 1279, 1119.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 8.18$ (br s, 1H, H-1), 6.76 (s, 1H, H-8), 6.62 (s, 1H, H-5), 3.86 & 3.85 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.71–3.64 (m, 2H, H-3), 2.65–2.60 (m, 2H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 159.6$ (C-1), 151.1 (C-6), 147.8 (C-7), 129.8 (C-4a), 121.5 (C-8a), 110.4 & 110.3 ($2 \times$ 1C, C-5, C-8), 56.1 & 56.0 ($2 \times$ 1C, $2 \times \text{OCH}_3$), 47.4 (C-3), 24.7 (C-4).

ESI-MS (pos.): $m/z = 192.1$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203b]



3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinoliniumiod (372). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Opatz et al.^[203a] 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**371**, 9.50 g, 49.7 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in absolutem Diethylether (150 mL) gelöst und tropfenweise mit Iodmethan (6.21 mL, 14.1 g, 99.4 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nachdem 20 h bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Diethylether (3 × 80 mL) gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Die Zielverbindung (16.5 g, 49.5 mmol, quant., Lit.^[203a]: quant.) wurde als gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.29 (SiO₂, CHCl₃/MeOH 25:1).

Smb.: 198.6–200.4 °C, Lit.^[203a]: 198–200 °C.

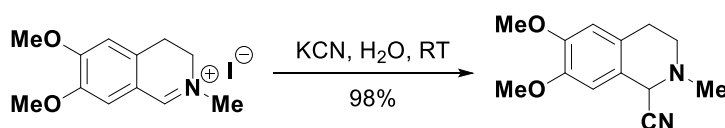
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3449, 3013, 2968, 2945, 2837, 1662, 1521, 1342, 1243, 1163.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 9.74 (s, 1H, H-1), 7.58 (s, 1H, H-8), 6.86 (s, 1H, H-5), 4.03 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3), 3.98 (s, 3H, C⁶-OCH₃), 3.90 (s, 3H, NCH₃), 3.88 (s, 3H, C⁷-OCH₃), 3.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.6 (C-1), 157.4 (C-6), 148.7 (C-7), 131.8 (C-4a), 117.0 (C-8a), 115.4 (C-8), 110.9 (C-5), 56.9 (C⁶-OCH₃), 56.8 (C⁷-OCH₃), 50.3 (C-3), 47.9 (NCH₃), 25.5 (C-4).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 206.1 (100%, [M]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203a]



(±)-1-Cyano-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((±)-190). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Opatz et al.^[203a] Eine Lösung von Kaliumcyanid (6.45 g, 99.0 mmol, 3.00 Äquiv.) in Wasser (30 mL) wurde zu einer Lösung von 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-2-methylisochinoliniumiodid (**372**, 11.0 g, 33.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Wasser (100 mL) getropft. Es wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, Dichlormethan (100 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (7.53 g, 32.4 mmol, 98%, Lit.^[203a]: 99%) als beigefarbener Feststoff erhalten.

R_f = 0.28 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 5:3:1).

Smb.: 126.3–127.9 °C, Lit.^[203a]: 126–128 °C.

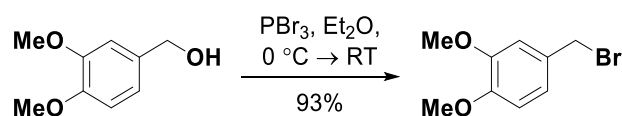
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2855, 2805, 2218, 1613, 1519, 1453, 1257, 1228, 1141.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.65 (s, 1H, H-8), 6.61 (s, 1H, H-5), 4.64 (s, 1H, H-1), 3.86 & 3.85 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃), 3.02–2.82 (m, 2H, H^a-3, H^a-4), 2.80–2.65 (m, 2H, H^b-3, H^b-4), 2.58 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.3 & 147.9 (2 × 1C, C-6, C-7), 126.3 (C-4a), 121.3 (C-8a), 116.8 (CN), 111.6 (C-5), 109.5 (C-8), 56.7 (C-1), 56.1 & 56.0 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 48.5 (C-3), 43.8 (NCH₃), 28.2 (C-4).

ESI-MS (pos.): m/z = 206.1 (100%, [M]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203a]



4-(Bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzol (373). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Zumbrunn et al.^[295] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde eine Lösung von Veratrylalkohol (14.3 mL, 16.8 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Diethylether (150 mL) bei 0 °C tropfenweise mit Phosphortribromid (3.75 mL, 10.8 g, 40.0 mmol, 0.40 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, auf gestoßenes Eis (ca. 50 g) gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten etherischen Extrakte mit Wasser (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (21.5 g, 93.0 mmol, 93%, Lit.^[295]: 95%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1).

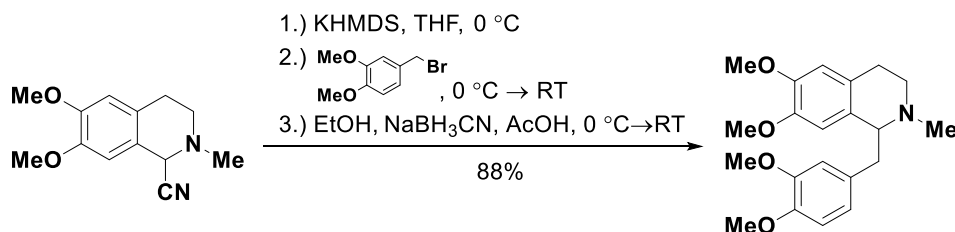
Smb.: 53.1–54.6 °C, Lit.^[296]: 52–53 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3002, 2958, 2936, 2835, 1604, 1516, 1464, 1264, 1143, 1026.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.95 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-5), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-3), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-6), 4.50 (s, 2H, CH₂), 3.89 & 3.88 (2 × s, 2 × 3H, OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.4 & 149.2 (2 × 1C, C-1, C-2), 130.3 (C-4), 121.7 (C-5), 112.2 (C-3), 111.1 (C-6), 56.1 & 56.0 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 34.5 (CH₂).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[297]



(±)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((±)-Laudanosin, (±)-191). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Methode von Opatz et al.^[203a] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde 1-Cyano-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ((±)-**190**, 3.48 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (80 mL) gelöst und bei 0 °C eine eisgekühlte Lösung von Kaliumhexamethyldisilazid (3.59 g, 18.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in dem gleichen Lösungsmittel (40 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 0 °C gerührt, anschließend tropfenweise mit einer eisgekühlten Lösung von 4-(Bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzol (**373**, 4.16 g, 18.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (60 mL) versetzt und 1 h im Eisbad sowie 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und Ethanol (40 mL), Natriumcyanoborhydrid (3.30 g, 52.5 mmol, 3.50 Äquiv.) sowie Essigsäure (4.71 mL, 4.95 g, 82.5 mmol, 5.50 Äquiv.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (150 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/HNEt₂ 60:10:2 → 30:10:2) wurde die Zielverbindung (4.72 g, 13.2 mmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.21 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/HNEt₂ 30:10:2).

Smb.: 112.6–114.2 °C, Lit.^[203a]: 114–115 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935, 2834, 1609, 1515, 1664, 1262, 1228, 1140, 1103, 1029.

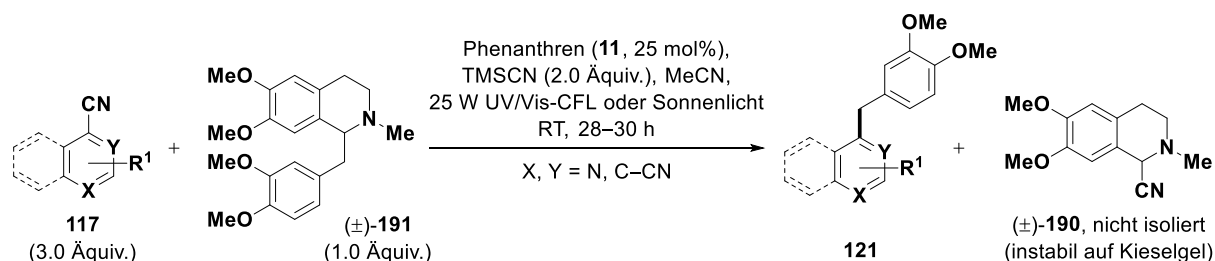
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.04 (s, 1H, H-8), 3.84 & 3.83 (2 × s, 2 × 3H, C⁶-OCH₃, C^{4'}-OCH₃), 3.78 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 3.70 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, C⁷-OCH₃), 3.23–3.13 (m, 2H, H^a-3, Aryl-CH^aH^b), 2.87–2.73 (m, 3H, H^a-4, H^b-3, Aryl-CH^aH^b), 2.63–2.56 (m, 1H, H^b-4), 2.55 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 148.7 (C-4'), 147.4 (2C, C-6, C-3'), 146.4 (C-7), 132.4 (C-1'), 129.0 (C-8a), 125.9 (C-4a), 122.0 (C-6'), 113.1 (C-2'), 111.3 (C-5), 111.2 (C-8), 111.1 (C-5'), 65.0 (C-1), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, C⁶-OCH₃, C^{4'}-OCH₃), 55.7 (2 × 1C, C^{3'}-OCH₃, C⁷-OCH₃), 47.0 (C-3), 42.7 (NCH₃), 41.0 (Aryl-CH₂), 25.5 (C-4).

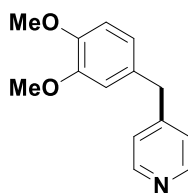
ESI-MS (pos.): $m/z = 380.2$ (2%, $[M+Na]^+$) 258.2 (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{21}H_{28}NO_4]$: $m/z = 358.2013$, gefunden: 358.2016 .

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203a]



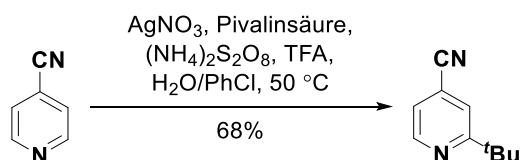
Allgemeine Vorschrift D (photoinduzierte, formale C–C-Bindungsmetathese, Variation des Nitrils). In einem 100 mL-Rundkolben (Duran[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden Phenanthren (**11**, 44.6 mg, 250 μ mol, 0.25 Äquiv.), (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**, 357 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und das aromatische Nitril **117** (1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt. Der Rundkolben wurde durch drei Zyklen von Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgastes Acetonitril (50 mL) über eine Kanüle zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde erneut durch ca. einminütiges Durchleiten eines schwachen Argonstroms entgast und Trimethylsilylcyanid (250 μ L, 198 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) zugesetzt. Die Belichtung (28–40 h, DC-Kontrolle) erfolgte mit einer 25 W UV/Vis-CFL und wie in Abschnitt 10.2 beschrieben. Nach Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wurde mit Essigsäureethylester (3×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt. α -Aminonitril (\pm)-**190** konnte auf Grund der geringen Stabilität auf Kieselgel nicht isoliert werden. Die Ausbeute an (\pm)-**190** wurde mittels eines internen Standards anhand des ¹H-NMR-Spektrums der aufgearbeiteten Reaktionsmischung bestimmt. Da es sich nicht um isolierte Ausbeuten handelt, sind sie zwar in der Ergebnisdiskussion enthalten (siehe Tabelle 4.13), werden nachfolgend aber nicht aufgeführt. Eine Bestrahlung erfolgte unter ansonsten gleichen Bedingungen mit natürlichem Sonnenlicht (siehe Abschnitt 10.2).



4-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyridin (121i). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 4-Cyanopyridin (**122**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , ^cHex/EtOAc 1:2) wurde die

Zielverbindung (147 mg, 641 μmol , 64%) als gelbes Öl erhalten. Analog wurde ein Ansatz unter Bestrahlung mit Sonnenlicht (28 h Belichtungszeit) durchgeführt und das gewünschte Produkt (152 mg, 663 μmol , 66%) als gelbes Öl erhalten.

Pyridinderivat **121i** wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle dargestellt. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



2-(tert-Butyl)-4-cyanopyridin (374). Die Synthese erfolgte nach modifizierten Vorschriften von Minisci^[156] und Hamilton et al.^[298] In einem 250 mL-Dreihalsrundkolben mit KPG-Rührer und Dimrothkühler wurden 4-Cyanopyridin (**122**, 521 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Pivalinsäure (1.43 g, 14.0 mmol, 2.80 Äquiv.), Ammoniumperoxodisulfat (2.28 g, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.), Silbernitrat (67.9 mg, 400 μmol , 0.08 Äquiv.) sowie Trifluoressigsäure (385 μL , 570 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Wasser (50 mL) und Chlorbenzol (50 mL) gelöst. Die zweiphasige Reaktionsmischung wurde 2 h bei 50 °C gerührt, im Eisbad abgekühlt und mit 8 M, wässriger Natriumhydroxidlösung alkalisiert (pH \approx 12). Es wurde durch Kieselgur filtriert und mit Dichlormethan (3 \times 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^c\text{Hex/EtOAc}$ 25:1) wurde die Zielverbindung (546 mg, 3.41 mmol, 68%, Lit.: 85%^[156], 70%^[298]) als blassgelber Feststoff erhalten. Es wurden nur Spuren von 2,6-Di-tert-butyl-4-cyanopyridin gebildet und dieses daher nicht isoliert.

R_f = 0.18 (SiO_2 , $^c\text{Hex/EtOAc}$ 25:1).

Smb.: 54.4–55.2 °C, Lit.^[299]: 53–54 °C.

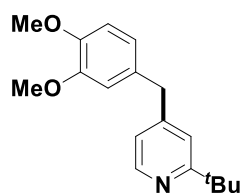
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2968, 2868, 2235, 1591, 1552, 1481, 1395, 1365, 1196, 839.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 8.72 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.55–7.54 (m, 1H, H-3), 7.31 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H, H-5), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 171.2 (C-2), 149.7 (C-6), 122.2 (C-5), 121.1 (C-3), 120.6 (CN), 117.2 (C-4), 38.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS (pos.): m/z = 161.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[298]



2-(*tert*-Butyl)-4-(3,4-dimethoxybenzyl)pyridin (121aq). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 2-(*tert*-Butyl)-4-cyanopyridin (**374**, 481 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (203 mg, 711 μmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.16$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

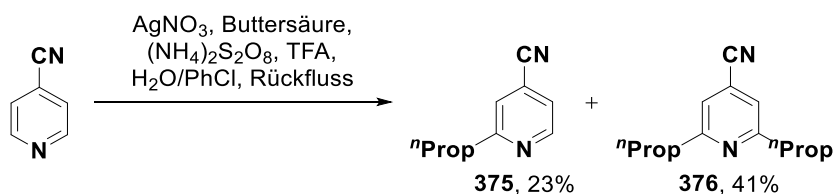
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2904, 2834, 1597, 1514, 1464, 1261, 1237, 1140, 1029.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.44 (dd, $J = 5.0, 0.6$ Hz, 1H, H-6), 7.16 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H, H-3), 6.88–6.86 (m, 1H, H-5), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5'), 6.71 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 3.90 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.83 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 169.5 (C-2), 150.3 (C-4), 149.1 (C-3'), 148.7 (C-6), 147.8 (C-4'), 131.8 (C-1'), 121.2 (2C, C-5, C-6'), 119.6 (C-3), 112.3 (C-2'), 111.4 (C-5'), 56.0 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 41.2 (CH₂), 37.4 (C(CH₃)₃), 30.3 (3C, C(CH₃)₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 286.2$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₂₄NO₂]: $m/z = 286.1807$, gefunden: 286.1802.



4-Cyano-2-propylpyridin (375) sowie **4-Cyano-2,6-dipropylpyridin (376)**. Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Minisci^[156] et al. und wie für 2-(*tert*-Butyl)-4-cyanopyridin (**374**) beschrieben dargestellt. Es wurde mit 4-Cyanopyridin (**122**, 1.56 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Buttersäure (3.85 mL, 3.70 g, 42.0 mmol, 2.80 Äquiv.), Ammoniumperoxodisulfat (6.85 g, 30.0 mmol, 2.00 Äquiv.), Silbernitrat (204 mg, 1.20 mmol, 0.08 Äquiv.) sowie Trifluoressigsäure (1.16 mL, 1.71 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Wasser (150 mL) und Chlorbenzol (150 mL) gearbeitet. Die Reaktionsmischung wurde jedoch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 20:1 → 6:1) wurden die Zielverbindungen (**375**, 511 mg, 3.50 mmol, 23%; bzw. **376**, 1.15 g, 6.11 mmol, 41%) als braune Öle erhalten.

Analytische Daten zu 375:

R_f = 0.20 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963, 2934, 2874, 2238, 1595, 1549, 1474, 1401, 1201, 838.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.68 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H, H-6), 7.35 (br s, 1H, H-3), 7.32 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H, H-5), 2.84–2.76 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.82–1.68 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.1 (C-2), 150.3 (C-6), 124.4 (C-3), 122.4 (C-5), 120.6 (C-4), 116.8 (CN), 40.2 (CH₂CH₂CH₃), 22.8 (CH₂CH₂CH₃), 13.8 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 147.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₉H₁₁N₂]: *m/z* = 147.0922, gefunden: 147.0924.

Analytische Daten zu 376:

R_f = 0.17 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 20:1).

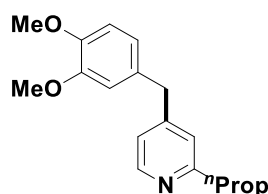
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962, 2933, 2873, 2237, 1595, 1559, 1463, 1410, 1187, 865.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.16 (s, 2H, H-3, H-5), 2.79–2.74 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 1.78–1.67 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, 2 × CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 163.4 (2C, C-2, C-6), 121.4 (2C, C-3, C-5), 120.6 (C-4), 117.3 (CN), 40.3 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 23.0 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 13.8 (2C, 2 × CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 189.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₂H₁₇N₂]: *m/z* = 189.1392, gefunden: 189.1393.



4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-propylpyridin (121ar). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 4-Cyano-2-propylpyridin (**375**, 439 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1) wurde die Zielverbindung (172 mg, 634 μ mol, 63%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1).

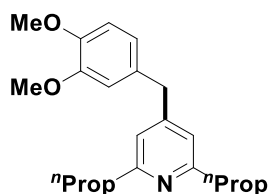
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959, 2934, 2871, 2835, 1601, 1515, 1464, 1261, 1237, 1140.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-6), 6.94 (br s, 1H, H-3), 6.90 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H, H-5), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 3.87 (s, 2H, Aryl-CH₂), 3.86 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.82 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 2.74–2.66 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.78–1.65 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 162.4 (C-2), 150.5 (C-4), 149.3 (C-6), 149.1 (C-3'), 147.8 (C-4'), 131.7 (C-1'), 123.2 (C-3), 121.5 (C-5), 121.2 (C-5'), 112.3 (C-2'), 111.4 (C-6'), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 40.9 (Aryl-CH₂), 40.4 (CH₂CH₂CH₃), 23.2 (CH₂CH₂CH₃), 14.0 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 272.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₇H₂₂NO₂]: *m/z* = 272.1651, gefunden: 272.1647.



4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,6-dipropylpyridin (121as). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 4-Cyano-2,6-dipropylpyridin (**376**, 565 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1) wurde die Zielverbindung (214 mg, 684 μmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.12 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

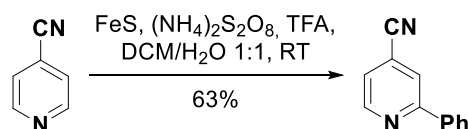
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2958, 2933, 2871, 1601, 1565, 1514, 1464, 1261, 1237, 1030.

¹H-NMR, COSY, HSQC, HMBC (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.75 (br s, 2H, H-3, H-5), 6.70 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 3.86 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.84 (s, 2H, Aryl-CH₂), 3.82 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 2.70–2.65 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 1.74–1.63 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 161.9 (2C, C-2, C-6), 150.5 (C-4), 149.0 (C-3'), 147.7 (C-4'), 132.0 (C-1'), 121.1 (C-6'), 120.3 (2C, C-3, C-5), 112.2 (C-2'), 111.3 (C-5'), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 40.9 (Aryl-CH₂), 40.6 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 23.6 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 14.0 (2C, 2 × CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 314.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₀H₂₈NO₂]: *m/z* = 314.2120, gefunden: 314.2126.



4-Cyano-2-phenylpyridin (377). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Yu et al.^[300] In zwei 100 mL-Rundkolben mit Dimrothkühler und Magnetrührer wurden jeweils 4-Cyanopyridin (**122**, 521 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Phenylboronsäure (914 mg, 7.50 mmol, 1.50 Äquiv.), gepulvertes Eisen(II)sulfid (440 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Ammoniumperoxodisulfat (3.42 g, 15.0 mmol, 3.00 Äquiv.) in ein Zweiphasensystem aus Dichlormethan (20 mL) und Wasser (20 mL) gegeben. Es wurde Trifluoressigsäure (385 μL , 570 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktionsmischungen 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch Kieselgur filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate beider Ansätze mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ($3 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (1.14 g, 6.33 mmol, 63%, Lit.^[300]: 76%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc 10:1}$) als blassgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.19 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc 10:1}$).

Smb.: 78.2–79.1 °C, Lit.^[301]: 76–77 °C.

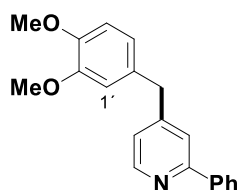
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3074, 3029, 2236, 1593, 1544, 1476, 1447, 1389, 1294, 899.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.85 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H, H-6), 8.02–7.97 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.94–7.93 (m, 1H, H-3), 7.54–7.47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 158.8 (C-2), 150.7 (C-6), 137.4 (C-1'), 130.3 (C-4'), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 127.1 (2C, C-2', C-6'), 123.3 (C-5), 122.1 (C-3), 121.3 (C-4), 116.8 (CN).

ESI-MS (pos.): m/z = 181.0 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der überein.^[300]



4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-phenylpyridin (121at). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 4-Cyano-2-phenylpyridin

(**377**, 541 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (190 mg, 622 μmol, 62%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.16 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

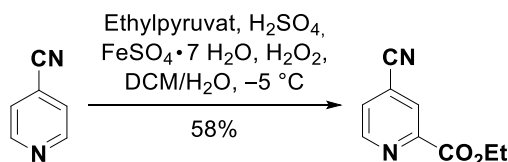
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057, 3000, 2935, 2834, 1597, 1514, 1446, 1261, 1237, 1028.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-6), 7.99–7.92 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.56–7.52 (m, 1H, H-3), 7.49–7.36 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.05 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 3.98 (s, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.84 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 157.7 (C-2), 151.1 (C-4), 149.8 (C-6), 149.2 (C-3'), 147.9 (C-4'), 139.5 (C-1''), 131.5 (C-1'), 129.0 (C-4''), 128.8 (2C, C-2'', C-6''), 127.0 (2C, C-3'', C-5''), 122.7 (C-5), 121.3 (C-6'), 121.1 (C-3), 112.3 (C-2'), 111.4 (C-5'), 2 × 56.0 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 41.1 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 306.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₀H₂₀NO₂]: *m/z* = 306.1494, gefunden: 306.1487.



2-Carboxyethyl-4-cyanopyridin (378). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Heinisch et al.^[302] Ethylpyruvat (6.64 mL, 6.97 g, 60.0 mmol, 15.0 Äquiv.) wurde bei etwa –5 °C mit einer wässrigen Wasserstoffperoxidlösung (35% m/m, 3.89 g, 40.0 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Die resultierende Lösung wurde bei der gleichen Temperatur tropfenweise in eine Mischung von 4-Cyanopyridin (**122**, 416 mg, 4.00 mmol, 4.00 Äquiv.), Eisen(II)sulfat-Heptahydrat (11.1 g, 40.0 mmol, 10.0 Äquiv.) sowie konz. H₂SO₄ (641 μL, 1.18 g, 12.0 mmol, 3.00 Äquiv.) in Wasser (4 mL) und Dichlormethan (60 mL) gegeben und 15 min stark gerührt. Anschließend wurde der Kolbeninhalt auf gestoßenes Eis (ca. 50 g) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde überschüssiges Ethylpyruvat im Feinvakuum entfernt und der über Nacht bei –28 °C ausgefallene farblose Feststoff aus Diethylether umkristallisiert. Die Zielverbindung (408 mg, 2.32 mmol, 58%, Lit.^[302]: 81%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.26 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

Smb.: 89.3–91.1 °C, Lit.^[302]: 89–93 °C.

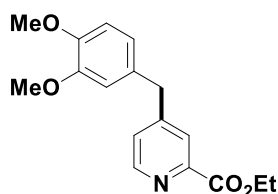
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070, 2992, 2942, 2242, 1717, 1595, 1413, 1296, 1200, 1021.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.95 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H, H-6), 8.35–8.33 (m, 1H, H-3), 7.71 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.45 (t, J = 4.9, 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 163.6 (CO₂Et), 151.0 (C-6), 149.7 (C-2), 128.2 (C-5), 126.8 (C-3), 121.9 (C-4), 115.8 (CN), 62.9 (CH₂CH₃), 14.4 (CH₂CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 177.4 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[302]



2-Carboxyethyl-4-(3,4-dimethoxybenzyl)pyridin (121au). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 2-Carboxyethyl-cyanopyridin (**378**, 529 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (130 mg, 431 μmol, 43%) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

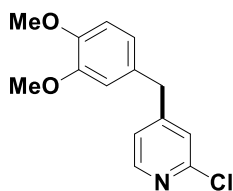
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2981, 2937, 2836, 1715, 1596, 1514, 1297, 1261, 1201, 1026.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-6), 7.96–7.83 (m, 1H, H-3), 7.21 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.66 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.92 (s, 2H, Aryl-CH₂), 3.80 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.77 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.3 (CO₂Et), 151.8 (C-4), 149.8 (C-6), 149.1 (C-3'), 148.3 (C-2), 147.9 (C-4'), 130.7 (C-1'), 127.0 (C-5), 125.4 (C-3), 121.1 (C-6'), 112.1 (C-2'), 111.4 (C-5'), 61.9 (CH₂CH₃), 55.9 & 55.8 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 40.7 (Aryl-CH₂), 14.3 (CH₂CH₃).

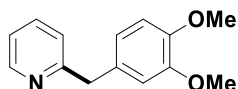
ESI-MS (pos.): m/z = 324.2 (6%, [M+Na]⁺), 302.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₇H₁₉NO₄Na]: m/z = 324.1212, gefunden: 324.1216.



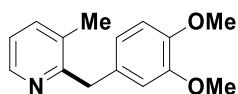
2-Chlor-4-(3,4-dimethoxybenzyl)pyridin (121x). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (28 h Belichtungszeit) ausgehend von 2-Chlor-4-cyanopyridin (416 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex/EtOAc}$ 4:1) wurde die Zielverbindung (74.2 mg, 281 μmol , 28%) als farbloses Öl erhalten.

Pyridin **121x** wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle synthetisiert. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



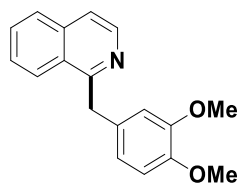
2-(3,4-Dimethoxybenzyl)pyridin (121o). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (30 h Belichtungszeit) ausgehend von 2-Cyanopyridin (**128**, 312 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex/EtOAc}$ 3:2) wurde die Zielverbindung (62.2 mg, 271 μmol , 27%) als blassgelbes Öl erhalten.

Pyridin **121o** wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle synthetisiert. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



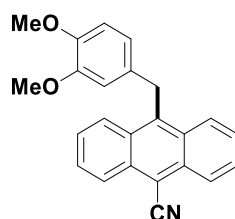
2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-methylpyridin (121p). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (30 h Belichtungszeit) ausgehend von 2-Cyano-3-methylpyridin (354 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex/EtOAc}$ 2:1) wurde die Zielverbindung (83.0 mg, 341 μmol , 34%) als blassgelbes Öl erhalten.

Pyridin **121p** wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle synthetisiert. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



1-(3,4-Dimethoxybenzyl)isochinolin (121r). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift D (30 h Belichtungszeit) ausgehend von 1-Cyanoisochinolin (436 mg, 3.00 mmol, 3.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1) wurde die Zielverbindung (112 mg, 401 μmol , 40%) als brauner Schaum erhalten.

Isochinolin **121r** wurde ebenfalls nach der allgemeinen Vorschrift A unter Verwendung von Homoveratrumsäure (**199**) als Radikalquelle synthetisiert. Die analytischen Daten der Zielverbindung wurden daher bereits aufgelistet.



9-Cyano-10-(3,4-Dimethoxybenzyl)anthracen (121av). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Variante der allgemeinen Vorschrift D (30 h Belichtungszeit) ausgehend von (\pm)-Laudanosin ((\pm)-**191**, 286 mg, 0.80 mmol, 1.00 Äquiv.), 9,10-Dicyanoanthracen (**10**, 548 mg, 2.40 mmol, 3.00 Äquiv.), Phenanthren (**11**, 35.6 mg, 0.20 mmol, 0.25 Äquiv.) sowie Trimethylsilylcyanid (201 μL , 198 mg, 1.60 mmol, 2.00 Äquiv.). Auf Grund der schlechten Löslichkeit des Nitrils **10** wurde mit dem doppelten Volumen an Acetonitril (80 mL) gearbeitet und die Lösung mit zwei gegenüberliegend positionierten 25 W-UV/Vis-CFL belichtet. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) wurde die Zielverbindung (76.7 mg, 217 μmol , 27%) als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.14$ (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).

Smb.: 193.2–194.0 $^{\circ}\text{C}$, Lit.^[303]: 195 $^{\circ}\text{C}$.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000, 2956, 2934, 2835, 2212, 1514, 1445, 1272, 1186, 1028.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.51–8.48 (m, 2H, H-1, H-8), 8.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-4, H-5), 7.73–7.69 (m, 2H, H-2, H-7), 7.60–7.55 (m, 2H, H-3, H-6), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.45–6.42 (m, 1H, H-6'), 5.00 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, $\text{C}^4\text{-OCH}_3$), 3.74 (s, 3H, $\text{C}^3\text{-OCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 149.2 (C-3'), 147.8 (C-4'), 139.8 (C-10), 133.3 (2C, C-8a, C-9a), 132.3 (C-1'), 130.0 (2C, C-4a, C-10a), 128.6 (2C, C-2, C-7),

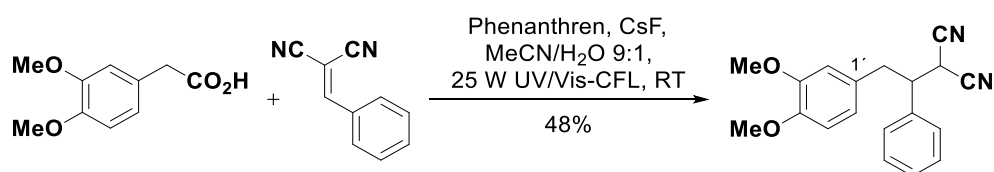
127.0 (2C, 2C-3, C-6), 126.4 (2C, C-1, C-8), 125.8 (2C, C-4, C-5), 120.1 (C-6'), 117.7 (CN), 111.5 & 111.4 (2 × 1C, C-2', C-5'), 105.7 (C-9), 56.0 (2C, 2 × OCH₃), 33.8 (CH₂).

LIFDI-FD: berechnet für [C₂₄H₁₉NO₂]^{•+}: m/z = 353.1, gefunden: 353.3.

APPI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₄H₁₉NO₂]^{•+}: m/z = 353.1410, gefunden: 353.1412.

Die Zielverbindung ist literaturbekannt, wurde jedoch noch nicht ausreichend charakterisiert.^[303]

Folgeprojekt: Insertion elektronenarmer Olefine in 1-Benzyltetrahydroisochinoline



(±)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-phenylethyl)malononitril ((±)-**200**). In zwei 100 mL-Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden jeweils Benzylidenmalononitril (**198**, 185 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.), Homoveratrumsäure (**199**, 235 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.), Caesiumfluorid (182 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Phenanthren (**11**, 160 mg, 0.90 mmol, 0.75 Äquiv.) vorgelegt. Die Kolben wurden durch drei Zyklen von Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und Acetonitril (54 mL) sowie entionisiertes Wasser (6 mL) zugesetzt. Beide Lösungsmittel waren zuvor gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast worden. Die Reaktionslösung wurde erneut kurz entgast (1 min schwacher Argonstrom) und daraufhin 48 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer 25 W UV/Vis-CFL belichtet. Anschließend wurden beide Reaktionslösungen in einen Scheidetrichter zu Essigsäureethylester (100 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (60 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Rückgewinnung von Phenanthren (**11**) wurde mit Cyclohexan über eine kurze Kieselgelsäule (etwa 7 cm) filtriert, bis der Katalysator nicht mehr mittels Dünnschichtchromatographie im Eluat nachweisbar war (Ausbeute an **11**: 310 mg, 1.74 mmol, 97%). Die verbliebenen Komponenten des Reaktionsgemisches wurden mit Hilfe von Methanol eluiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (351 mg, 1.15 mmol, 48%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

Smb.: 112.6–113.3 °C.

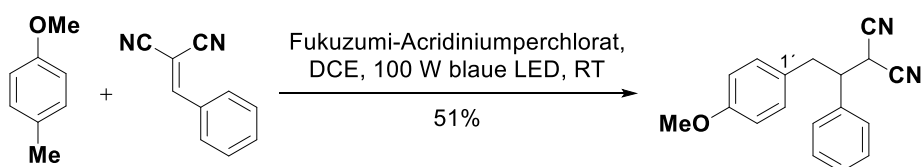
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3006, 2898, 2837, 2255, 1592, 1517, 1454, 1262, 1239, 1142.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.46–7.34 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.60 (s, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 3.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-2), 3.86 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 3.80 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 3.42 (td, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H, CHCH₂), 3.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.1 (C-3'), 148.3 (C-4'), 136.4 (C-1''), 129.0 (2C, C-3'', C-5''), 128.9 (C-1'), 128.8 (C-4''), 127.9 (2C, C-2'', C-6''), 120.9 (C-6'), 112.1 (CN), 111.8 (C-2'), 111.5 (CN), 111.4 (C-5'), 55.8 & 55.7 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 48.3 (CHCH₂), 38.1 (CH₂), 28.3 (C-2).

ESI-MS (pos.): m/z = 329.2 (100%, [M+Na]⁺), 307.4 (33%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₉H₁₈N₂O₂Na]⁺: m/z = 329.1260, gefunden: 329.1261.



(±)-2-(2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethyl)malononitril ((±)-203). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Wu et al.^[141m] In einem 10 mL-Glasröhrchen (*AR-Glas*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden 9-Mesityl-10-methylacridiniumperchlorat (Fukuzumi-Acridiniumperchlorat, 9ClO₄, 5.15 mg, 12.5 μmol, 1.25 mol%) sowie Benzylidenmalononitril (**198**, 154 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit Argon geflutet (drei Zyklen aus Vakuum und Belüftung) und absolutes 1,2-Dichlorethan (10 mL) sowie 4-Methylanisol (**201**, 630 μL, 611 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äquiv.) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 72 h gemäß den Angaben in Abschnitt 10.2 mit einem blauen 100 W LED-Flutlicht bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (142 mg, 514 μmol, 51%, Lit.^[141m]: 85%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 12:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.11 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 12:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033, 2904, 2837, 1612, 1513, 1455, 1248, 1179, 1032, 701.

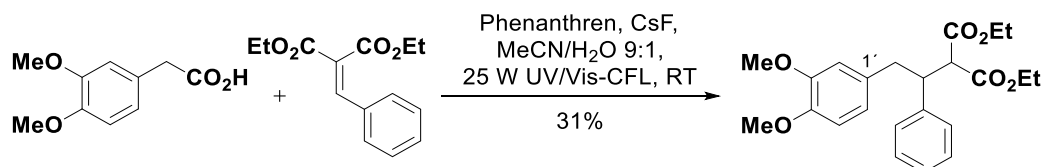
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.46–7.35 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.14–7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.89–6.83 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (td, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H, Ph-CH), 3.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 159.1 (C-4'), 136.6 (C-1''), 130.1 (2C, C-2', C-6'), 129.3 (2C, C-3'', C-5''), 129.2 (C-4''), 128.6 (C-1'), 128.2 (2C, C-2'', C-

6'), 114.6 (2C, C-3', C-5'), 112.3 & 111.6 (2C, 2 × CN), 55.4 (OCH₃), 48.7 (Ph-CH), 37.8 (CH₂), 28.5 (C-2).

FD-MS: $m/z = 276.5$ (100%, [M]^{•+}).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141m]



(±)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-phenylethyl)malonsäurediethylester ((±)-209). Die Synthese erfolgte wie für (±)-2-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-phenylethyl)malononitril ((±)-200) beschrieben ausgehend von Benzylidenmalonsäurediethylester (in beide Reaktionskolben je: 269 μL, 298 mg, 1.20 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung (299 mg, 747 μmol, 31%) wurde nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hex/EtOAc 6:1) als farbloses Öl erhalten (Phenanthren-Rückgewinnung: 308 mg, 1.73 mmol, 96%).

R_f = 0.21 (SiO₂, Hex/EtOAc 6:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2981, 2937, 2835, 1749, 1730, 1516, 1454, 1256, 1155, 1029.

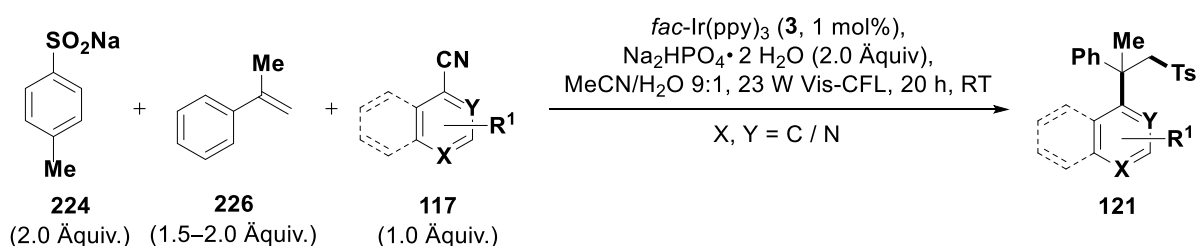
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.21–7.09 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.07–7.01 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5'), 6.47 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.26 & 3.87 (2 × q, $J = 7.1$ Hz, 2 × 2H, 2 × CH₂CH₃), 3.80–3.74 (m, 4H, C^{4'}-OCH₃, H-2), 3.66–3.55 (m, 4H, C^{3'}-OCH₃, CHCH₂), 3.02 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H, CHCH^aH^b), 2.76 (dd, $J = 13.3, 10.1$ Hz, 1H, CHCH^aH^b), 1.31 & 0.91 (2 × t, $J = 7.1$ Hz, 2 × 3H, 2 × CH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 168.6 & 167.8 (2 × 1C, 2 × CO₂Et), 148.3 (C-3'), 147.3 (C-4'), 140.2 (C-1''), 131.4 (C-1'), 128.7 (2C, C-2'', C-6''), 128.1 (2C, C-3'', C-5''), 126.9 (C-4''), 121.4 (C-6'), 112.5 (C-2'), 110.7 (C-5'), 61.7 & 61.3 (2 × 1C, 2 × CH₂CH₃), 57.8 (C-2), 55.8 (C^{4'}-OCH₃), 55.6 (C^{3'}-OCH₃), 47.9 (CHCH₂), 40.5 (CHCH₂), 14.2 & 13.8 (2 × 1C, 2 × CH₂CH₃).

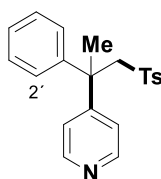
ESI-MS (pos.): $m/z = 423.2$ (100%, [M+Na]⁺), 401.3 (92%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₃H₂₈O₆Na]⁺: $m/z = 423.1778$, gefunden: 423.1782.

10.3.3 Sulfonylierung und Arylierung von Styrolderivaten in einer Dreikomponentenreaktion (Versuchsvorschriften zu Kapitel 5)



Allgemeine Vorschrift E (photoredoxkatalysierte Sulfonylierung und Arylierung von Styrolderivaten, Variation des Nitrils). In einem 50 mL Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden fac -Ir(ppy)₃ (**3**, 3.28 mg, 5.00 μ mol, 0.01 Äquiv.), Natrium-*p*-toluolsulfinat (**224**, 178 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.), Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (178 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) und, sofern in fester Form vorliegend, das aromatische Nitril **117** (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt. Der Kolben wurde mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und Acetonitril (24.3 mL) sowie entionisiertes Wasser (2.7 mL) (beide Lösungsmittel vorab gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast) zugesetzt. Nach Zugabe von α -Methylstyrol (**226**, für 4-Cyanopyridine und 1-Cyanoisochinolin: 97.5 μ L, 88.6 mg, 0.75 mmol, 1.50 Äquiv.; für 2-Cyanopyridine und 2-Cyanochinolin: 130 μ L, 118 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) und, sofern flüssig vorliegend, des aromatischen Nitrils **117** (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.), wurde die Reaktionsmischung erneut kurz entgast (1 min schwacher Argonstrom). Die Belichtung erfolgte für 20 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer 23 W Vis-CFL. Nach Zugabe gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) wurde mit Essigsäureethylester (3 \times 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindungen wurden durch flashchromatographische Reinigung an Kieselgel erhalten.



(\pm) -4-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((\pm) -**221o**). Die Synthese erfolgte im Rahmen des "Licht-Dunkel-Experiments" aus Abbildung 5.3 nach einer modifizierten Variante der allgemeinen Vorschrift E. Es wurden 4-Cyanopyridin (**122**, 312 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Natrium-*p*-toluolsulfinat-Monohydrat (**224**, 1.18 g, 6.00 mmol, 2.00 Äquiv.), Dinatriumhydrogenphosphat (852 mg, 6.00 mmol, 2.00 Äquiv.), fac -Ir(ppy)₃ (**3**, 19.6 mg, 30.0 μ mol, 0.01 Äquiv.) sowie α -Methylstyrol (**226**, 780 μ L, 709 mg, 6.00 mmol, 2.00 Äquiv.) in entgastem Acetonitril (146 mL) und Wasser (16 mL) gelöst. Die Reaktion wurde in einem 250 mL-Rundkolben (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) durchgeführt, wobei die Belichtung

diskontinuierlich erfolgte. Im Rahmen des "Licht-Dunkel-Experiments" (siehe Abbildung 5.3) wurden insgesamt 42 mL der Reaktionslösung entnommen und die verbliebenen 120 mL für weitere 14 h belichtet (gesamte Belichtungszeit: 26 h). Die Aufarbeitung entsprach der allgemeinen Vorschrift E. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (779 mg, 2.22 mmol, quant. Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Dieses Ergebnis wurde auf Grund der Abweichungen von dem allgemeinen Vorgehen nicht in Schema 5.3 aufgenommen.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

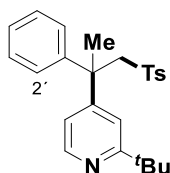
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 3026, 2982, 1595, 1303, 1146, 1087, 769, 700.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.40 (*pseudo*-dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.42–7.36 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.20–7.15 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.14–7.10 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.03–6.97 (m, 4H, H-3, H-5, H-2', H-6'), 4.03 (s, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 155.4 (C-4), 149.8 (2C, C-2, C-6), 145.1 (C-1'), 144.3 (C-4''), 138.0 (C-1''), 129.8 (2C, C-3'', C-5''), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 127.1 (C-4'), 127.0 (2C, C-2', C-6'), 122.5 (2C, C-3, C-5), 66.1 (CH₂), 45.8 (CH₂CCH₃), 27.2 (CH₂CCH₃), 21.7 C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 352.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₁H₂₂NO₂S]⁺: *m/z* = 352.1366, gefunden: 352.1367.



(±)-2-(*tert*-Butyl)-4-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221ag). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-(*tert*-Butyl)-4-cyanopyridin (**374**, 80.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (202 mg, 496 μ mol, 99%) als blassgelber Schaum erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059, 2959, 2867, 1595, 1463, 1362, 1318, 1144, 1086, 748.

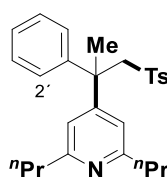
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-6), 7.37–7.34 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.19–7.14 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.12–7.11 (m, 1H, H-3), 7.09 (*pseudo*-d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.02–6.98 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.72 (dd, *J* = 5.3, 1.9 Hz, 1H,

H-5), 4.11–3.98 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 169.2 (C-2), 155.7 (C-4), 148.2 (C-6), 145.2 (C-1'), 144.2 (C-4''), 138.0 (C-1''), 129.7 (2C, C-3'', C-5''), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 2 × 127.0 (2C & 1C, C-2', C-6' & C-4'), 119.9 (C-5), 117.8 (C-3), 66.3 (CH₂), 46.0 (CH₂CCH₃), 37.6 (C(CH₃)₃), 30.3 (3C, C(CH₃)₃), 27.3 (CH₂CCH₃), 21.7 (C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 408.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₅H₃₀NO₂S]⁺: *m/z* = 408.1992, gefunden: 408.1995.



(±)-4-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)-2,6-dipropylpyridin ((±)-**221ah**). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 4-Cyano-2,6-dipropylpyridin (**376**, 94.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (204 mg, 468 μmol, 94%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.11 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1).

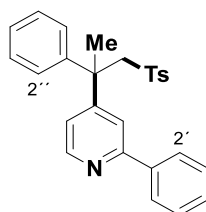
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959, 2930, 2870, 1596, 1560, 1415, 1317, 1144, 1087, 850.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.34–7.31 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.18–7.12 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.06 (*pseudo*-d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.00–6.96 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.59 (s, 2H, H-3, H-5), 4.08–3.99 (m, 2H, SO₂CH₂), 2.62–2.49 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.66–1.54 (m, 4H, 2 × CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2 × CH₂CH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 161.6 (2C, C-2, C-6), 155.2 (C-4), 145.6 (C-1'), 144.0 (C-4''), 137.9 (C-1''), 129.5 (2C, C-3'', C-5''), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 126.9 (2C, C-2', C-6'), 126.8 (C-4'), 118.8 (2C, C-3, C-5), 66.3 (SO₂CH₂), 45.6 (CH₂CCH₃), 40.6 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 27.2 (CH₂CCH₃), 23.5 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃), 13.9 (2C, 2 × CH₂CH₂CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 436.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₃₄NO₂S]⁺: *m/z* = 436.2305, gefunden: 436.2310.



(±)-2-Phenyl-4-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221ai). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 4-Cyano-2-phenylpyridin (**377**, 90.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (210 mg, 491 μmol, 98%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.13 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

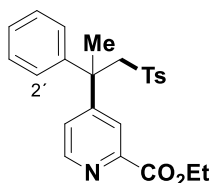
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 3030, 2923, 1595, 1445, 1317, 1144, 1086, 775, 698.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-6), 7.82–7.78 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.47–7.39 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.38–7.32 (m, 3H, H-3, H-2'', H-6''), 7.24–7.17 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.06–6.99 (m, 5H, H-5, H-2'', H-6'', H-3''', H-5'''), 4.19–4.05 (m, 2H, CH₂), 2.22 (s, 3H, C^{4'''}-CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 157.3 (C-2), 155.9 (C-4), 149.4 (C-6), 145.8 (C-1'), 144.5 (C-4''), 138.9 (C-1'), 137.8 (C-1''), 129.8 (2C, C-3''', C-5'''), 129.4 (C-4'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.8 (2C, C-3'', C-5''), 127.5 (2C, C-2''', C-6''), 127.3 (C-4''), 127.2 (2C, C-2', C-6'), 126.9 (2C, C-2'', C-6''), 121.5 (C-5), 120.0 (C-3), 66.3 (CH₂), 46.1 (CH₂CCH₃), 27.5 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4'''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 428.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₂₆NO₂S]⁺: *m/z* = 428.1679, gefunden: 428.1689.



(±)-2-Carboxyethyl-4-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221aj). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Carboxyethyl-4-cyanopyridin (**378**, 88.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Es wurden jedoch 2.00 Äquiv. (130 μL, 118 mg, 1.00 mmol) an α -Methylstyrol (**226**) verwendet. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1) wurde die Zielverbindung (153 mg, 361 μmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

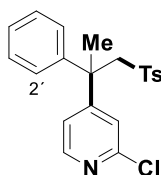
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059, 2981, 2937, 1716, 1595, 1446, 1303, 1144, 1020, 731.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.57–8.54 (m, 1H, H-6), 7.77–7.76 (m, 1H, H-3), 7.39–7.33 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.23 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.20–7.14 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.09 (*pseudo*-d, J = 8.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.98–6.94 (m, 2H, H-2', H-6'), 4.47–4.35 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.10 (d, J = 14.6 Hz, 1H, SO₂CH^aH^b), 4.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H, SO₂CH^aH^b), 2.34 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.2 (CO), 156.4 (C-4), 149.9 (C-6), 148.1 (C-2), 145.1 (C-1'), 144.4 (C-4''), 137.8 (C-1''), 129.8 (2C, C-3'', C-5''), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 127.3 (C-4'), 126.7 (2C, C-2', C-6'), 125.8 (C-5), 123.9 (C-3), 65.8 (SO₂CH₂), 62.1 (CH₂CH₃), 45.9 (CH₂CCH₃), 27.1 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃), 14.5 (CH₂CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 424.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₄H₂₆NO₄S]⁺: m/z = 424.1577, gefunden: 424.1577.



(±)-2-Chlor-4-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221ak). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Chlor-4-cyanopyridin (69.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1 → 3:1) wurde die Zielverbindung (55.8 mg, 145 μ mol, 29%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

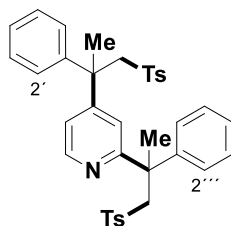
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 2978, 2924, 1587, 1373, 1317, 1141, 1086, 729, 544.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-6), 7.39 (*pseudo*-d, J = 8.2 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.23–7.17 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.14 (*pseudo*-d, J = 8.2 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.01–6.96 (m, 3H, H-3, H-2', H-6'), 6.93 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H, H-5), 4.01 (s, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 158.3 (C-4), 151.8 (C-2), 149.5 (C-6), 145.0 (C-1'), 144.6 (C-4''), 137.6 (C-1''), 129.8 (2C, C-3'', C-5''), 128.7 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 127.3 (C-4'), 126.6 (2C, C-2', C-6'), 123.3 (C-3), 121.6 (C-5), 65.7 (CH₂), 45.8 (CH₂CCH₃), 27.0 (CH₂CCH₃), 21.7 (C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 408.1 (11%, [M+Na]⁺), 386.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₁H₂₁ClNO₂S]⁺: m/z = 386.0976, gefunden: 386.0979.



(±)-2,4-Bis(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221al) wurde im Rahmen der Umsetzung von 2-Chlor-4-cyanopyridin (69.3 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) gemäß der allgemeinen Vorschrift E als Nebenprodukt erhalten. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1→3:1) wurde **(±)-221al** (45.1 mg, 72.3 μmol, 14%) als blassgelbes Öl isoliert. Es liegt eine Mischung zweier Diastereomere vor, deren Verhältnis (ca. 1:1 dr) anhand der Integralverhältnisse der ¹H-NMR-Signale der C²-CCH₃- bzw. C⁴-CCH₃-Methylgruppen abschätzbar ist. Auch im ¹³C-NMR Spektrum zeigt sich teilweise ein doppelter Signalsatz. Eine genaue Zuordnung zu den Diastereomeren ist jedoch nicht sicher möglich. Es war weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC möglich, die Diastereomere voneinander zu trennen.

R_f = 0.06 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1), 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

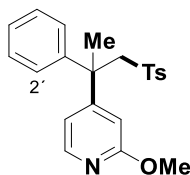
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059, 2980, 2927, 1595, 1315, 1144, 1085, 910, 728, 549.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.26–8.22 (m, 1H, H-6), 7.51–7.46 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.39–7.33 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.15–7.08 (m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-5'', H-3''', H-4''', H-5''', H-3''', H-5'''), 7.08–7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.93–6.88 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.88–6.83 (m, 1H, H-3), 6.82–6.78 (m, 1H, H-5), 4.57 (dd, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 1H, C²-CCH^aH^b), 4.01 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, C²-CCH^aH^b), 3.88–3.85 (m, 2H, C⁴-CCH₂), 2.37 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.36 (s, 3H, C^{4'''}-CH₃), 2.06 & 2.04 (2 × s, ca. 1.48+1.52H, C²-CCH₃ je eines Diastereomers), 1.95 & 1.94 (2 × s, ca. 1.48+1.52H, C⁴-CCH₃ je eines Diastereomers).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.5/165.4 (C-2), 156.5/155.9 (C-4), 2 × 147.9 (C-6), 145.0/144.6 (C-1'''), 144.8 (C-1''), 2 × 144.3 (C-4'''), 143.7 (C-4'), 2 × 138.8 (C-1'), 138.2/138.1 (C-1'''), 129.8 (2C, 2 × CH), 129.5 (2C, 2 × CH), 128.4 (2C, 2 × CH), 128.3 (2C, 2 × CH), 127.7 & 127.6 (2 × 1C, C-2'', C-6''), 127.6 (2C, C-2''', C-6'''), 127.2 & 127.1 (2 × 1C, C-3'', C-5''), 127.0 (2 × 1C, C-3''', C-5'''), 126.9 & 126.7 (2 × 1C, C-4', C-4''), 120.6/120.5 (C-3), 120.4/120.2 (C-5), 66.0 & 2 × 65.9 (2C, C²-CCH₂, C⁴-CCH₂), 2 × 48.2 (C²-CCH₂), 46.0 (C⁴-CCH₃), 26.9/26.8 (C⁴-CCH₃), 26.0/25.8 (C²-CCH₃), 21.7 & 21.6 (2 × 1C, C^{4''}-CH₃, C^{4'''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 624.4 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₇H₃₈NO₄S₂]⁺: *m/z* = 624.2237, gefunden: 624.2238.



(±)-2-Methoxy-4-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221am). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 4-Cyano-2-methoxypyridin (67.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Es wurden jedoch 2.00 Äquiv. (130 μ L, 118 mg, 1.00 mmol) an α -Methylstyrol (**226**) verwendet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) und präparativer HPLC (siehe Abschnitt 10.1, isokratisch MeCN/H₂O 1:1) wurde die Zielverbindung (67.2 mg, 176 μ mol, 35%) als farbloser Schaum erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

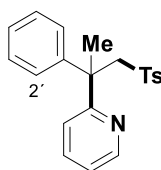
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060, 2979, 2946, 1606, 1556, 1446, 1392, 1316, 1146, 1036.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.90 (dd, *J* = 5.2, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.40 (*pseudo*-d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.19–7.13 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.11 (*pseudo*-d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.04–6.99 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.50–6.46 (m, 2H, H-3, H-5), 4.00 (s, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.36 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.4 (C-2), 158.1 (C-4), 146.7 (C-6), 145.0 (C-1'), 144.1 (C-4''), 137.9 (C-1''), 129.6 (2C, C-3'', C-5''), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 127.0 (C-4'), 126.9 (2C, C-2', C-6'), 116.1 (C-5), 109.5 (C-3), 66.0 (CH₂), 53.5 (OCH₃), 45.6 (CH₂CCH₃), 26.9 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 404.1 (14%, [M+Na]⁺), 382.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₂H₂₄NO₃S]⁺: *m/z* = 382.1471, gefunden: 382.1470.



(±)-2-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221an). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Cyanopyridin (**128**, 52.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (91.1 mg, 259 μ mol, 52%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.12 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057, 2981, 2928, 1590, 1469, 1430, 1315, 1146, 1086, 700.

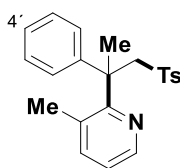
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.43 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.56–7.48 (m, 3H, H-4, H-2'', H-6''), 7.19–7.11 (m, 5H, H-2', H-6', H-3'', H-4'', H-5''), 7.11–7.06

(m, 4H, H-5, H-3', H-4', H-5'), 7.05–7.02 (m, 1H, H-3), 4.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH^aH^b), 4.08 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH^aH^b), 2.37 (s, 3H, $C^{4''}$ -CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.4 (C-2), 148.0 (C-6), 145.0 (C-1'), 143.6 (C-4'), 138.8 (C-1''), 136.6 (C-4), 129.5 (2C, C-3'', C-5''), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 127.2 (2C, C-2', C-6'), 126.7 (C-4'), 121.8 (C-3), 121.5 (C-5), 65.9 (CH₂), 48.0 (CH₂CCH₃), 25.8 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 352.2$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₁H₂₂NO₂S]⁺: $m/z = 352.1366$, gefunden: 352.1371.



(±)-3-Methyl-2-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221ao). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Cyano-3-methylpyridin (59.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1) wurde die Zielverbindung (104 mg, 285 μ mol, 57%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.44 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 4:1).

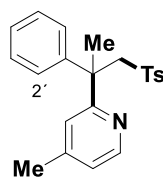
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057, 2981, 2929, 1597, 1446, 1314, 1147, 1087, 765, 561.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.36–8.32 (m, 1H, H-6), 7.48–7.44 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.27–7.23 (m, 1H, H-4), 7.15–7.11 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-5''), 7.10–7.04 (m, 3H, H-5, H-2', H-6'), 4.43 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH^aH^b), 4.14 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH^aH^b), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.66 (s, 3H, C³-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 162.9 (C-2), 144.8 (C-6), 143.8 (C-1'), 143.3 (C-4'), 140.7 (C-4), 139.4 (C-1''), 131.8 (C-3), 129.4 (2C, C-3'', C-5''), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 126.8 (C-4'), 122.2 (C-5), 68.3 (CH₂), 49.3 (CH₂C), 23.4 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃), 20.1 (C³-CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 366.2$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₂H₂₄NO₂S]⁺: $m/z = 366.1522$, gefunden: 366.1527.



(±)-4-Methyl-2-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221ap). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Cyano-4-methylpyridin (59.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung (146 mg, 399 μmol, 80%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

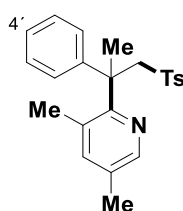
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3056, 2981, 2925, 1600, 1495, 1315, 1147, 1086, 819, 700.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-6), 7.51–7.48 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.19–7.07 (m, 7H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-3'', H-5''), 6.91–6.88 (m, 1H, H-5), 6.85–6.84 (m, 1H, H-3), 4.61 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH^aH^b), 4.06 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH^aH^b), 2.36 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.22 (s, 3H, C⁴-CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.0 (C-2), 147.7 (C-6), 147.6 (C-4), 145.2 (C-1'), 143.6 (C-4''), 138.8 (C-1''), 129.4 (2C, C-3'', C-5''), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 127.6 (2C, C-2'', C-6''), 127.1 (2C, C-2', C-6'), 126.6 (C-4'), 122.7 (C-5), 122.6 (C-3), 65.9 (CH₂), 47.8 (CH₂CCH₃), 25.7 (CH₂CCH₃), 21.6 (C^{4''}-CH₃), 21.3 (C⁴-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 366.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₂H₂₄NO₂S]⁺: *m/z* = 366.1522, gefunden: 366.1528.



(±)-3,5-Dimethyl-2-(2-phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-221aq). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Cyano-3,5-dimethylpyridin (66.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1) wurde die Zielverbindung (183 mg, 482 μmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3025, 2980, 2925, 1598, 1446, 1313, 1138, 1086, 911, 729.

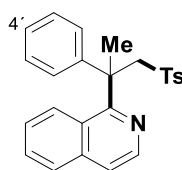
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.15 (br s, 1H, H-6), 7.47–7.44 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.13–7.09 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-5''), 7.08–7.03 (m, 3H, H-4, H-2', H-6'),

4.43 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH^aH^b), 4.13 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, CH^aH^b), 2.35 (s, 3H, $C^{4''}$ -CH₃), 2.24 (s, 3H, C^5 -CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₂CCH₃), 1.61 (s, 3H, C^3 -CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 160.0 (C-2), 145.0 (C-6), 144.1 (C-1'), 143.2 (C-4''), 141.3 (C-4), 139.3 (C-1''), 131.4 (C-3), 130.9 (C-5), 129.3 (2C, C-3'', C-5''), 128.2 (2C, C-3', C-5'), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 127.3 (2C, C-2', C-6'), 126.6 (C-4'), 68.2 (CH₂), 48.8 (CH₂CCH₃), 23.6 (CH₂CCH₃), 21.6 ($C^{4''}$ -CH₃), 19.9 (C^3 -CH₃), 17.7 (C^5 -CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 380.2$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₃H₂₆NO₂S]⁺: $m/z = 380.1679$, gefunden: 380.1684.



(±)-1-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)isochinolin ((±)-221ar). Die Synthese erfolgte gemäß wurde nach der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 1-Cyanoisochinolin (77.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1) wurde die Zielverbindung (195 mg, 486 μmol, 97%) als blassgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.11 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

Smb.: 113.7–114.4 °C.

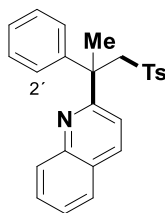
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3054, 2929, 1597, 1491, 1446, 1315, 1144, 1086, 731, 556.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 7.50–7.47 (m, 1H, H-7), 7.45–7.41 (m, 3H, H-6, H-2'', H-6''), 7.21–7.12 (m, 6H, H-5, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.07 (*pseudo*-d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH^aH^b), 4.35 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH^aH^b), 2.34 (br s, 6H, 2 × CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 163.6 (C-1), 144.8 (C-1'), 143.3 (C-4''), 139.9 (C-3), 139.1 (C-1''), 137.7 (C-4a), 129.3 (2C, C-3'', C-5''), 129.1 (C-6), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 128.0 (C-8), 127.4 (2C, C-2', C-6'), 127.3 (2C, C-2'', C-6''), 127.0 (C-5), 126.8 (C-4'), 126.3 (C-7), 125.4 (C-8a), 121.0 (C-4), 68.5 (CH₂), 50.2 (CCH₂), 25.7 (CH₂CCH₃), 21.6 ($C^{4''}$ -CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 402.2$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₅H₂₄NO₂S]⁺: $m/z = 402.1522$, gefunden: 402.1526.



(±)-2-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)chinolin ((±)-**221as**). Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Vorschrift E ausgehend von 2-Cyanochinolin (77.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1) wurde die Zielverbindung (148 mg, 369 μmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.20 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 7:1).

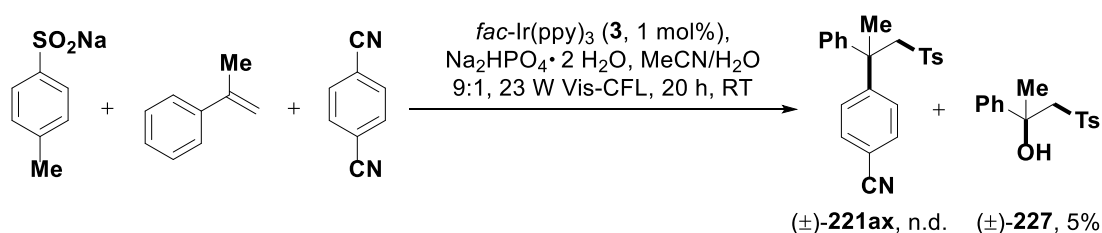
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059, 2980, 2928, 1598, 1501, 1314, 1145, 1086, 831, 701.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.05–8.00 (m, 1H, H-8), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-4), 7.75–7.67 (m, 2H, H-5, H-7), 7.54–7.45 (m, 3H, H-6, H-2'', H-6''), 7.12 (br s, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.06 (*pseudo*-d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3), 4.78 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH^aH^b), 4.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH^aH^b), 2.31 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₂CCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.4 (C-2), 146.5 (C-8a), 144.0 (C-1'), 143.5 (C-4''), 138.6 (C-1''), 136.5 (C-4), 3 × 129.4 (2 × 1C & 1 × 2C, C-7, C-8, C-3'', C-5''), 128.3 (2C, C-3', C-5'), 2 × 127.6 (2 × 2C, C-2', C-6', C-2'', C-6''), 127.4 (C-5), 126.8 (C-4'), 126.7 (C-4a), 126.5 (C-6), 120.0 (C-3), 66.0 (CH₂), 48.4 (CH₂CCH₃), 25.2 (CH₂CCH₃), 21.4 (C^{4''}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 402.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₅H₂₄NO₂S]⁺: *m/z* = 402.1522, gefunden: 402.1527.



(±)-2-Phenyl-1-tosylpropan-2-ol ((±)-**227**) wurde im Rahmen der Umsetzung von 1,4-Dicyanobenzol (**12**, 64.1 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) gemäß der allgemeinen Vorschrift E erhalten. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1 → 3:1) wurde (±)-**227** (6.71 mg, 23.1 μmol, 5%) als farbloser Schaum isoliert. Das gewünschte Produkt (±)-**221ax** konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Trotz vollständigen Umsatzes an α-Methylstyrol (**226**) wurde 1,4-Dicyanobenzol (**12**, 55.5 mg, 433 μmol, 87%) großteils reisoliert.

$R_f = 0.20$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

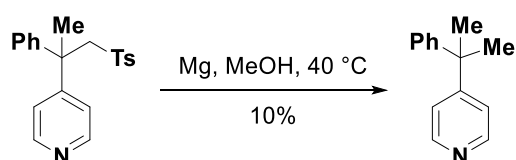
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3498, 3060, 2980, 2928, 1598, 1447, 1302, 1156, 1084, 763.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.54–7.43 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.30–7.27 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.22–7.14 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-5''), 4.63 (s, 1H, OH), 3.69 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH^aH^b), 3.59 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH^aH^b), 2.39 (s, 3H, C^{4''}-CH₃), 1.71 (s, 3H, C(OH)CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 144.7 & 144.6 (2 × 1C, C-1', C-4''), 137.5 (C-1''), 129.8 (2C, C-3'', C-5''), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (2C, C-2'', C-6''), 127.3 (C-4'), 124.8 (2C, C-2', C-6'), 73.3 (C-OH), 66.8 (CH₂), 30.9 (C(OH)CH₃), 21.7 (C-4''-CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 313.2$ (100%, [M+Na]⁺), 273.2 (53%, [M-H₂O+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[304]



4-(2-Phenylpropan-2-yl)pyridin (239). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Kim et al.^[247] In einem ausgeheizten Schlenk-Rohr mit Magnetührer und Septum wurde eine Suspension von Magnesiumspänen (72.9 mg, 3.00 mmol, 10.0 Äquiv.) in absolutem Methanol (2.5 mL) tropfenweise mit einer Lösung von (±)-4-(2-Phenyl-1-tosylpropan-2-yl)pyridin ((±)-**221o**, 105 mg, 0.30 mmol, 1.00 Äquiv.) in dem gleichen Lösungsmittel (1.0 mL) versetzt und 2 h bei 40 °C gerührt. Es wurden erneut Magnesiumspäne (72.9 mg, 3.00 mmol, 10.0 Äquiv.) zugesetzt und weitere 2 h bei gleicher Temperatur gerührt (vollständiger Umsatz an (±)-**221o**). Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter auf Wasser (20 mL) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) wurde **239** (5.80 mg, 29.4 μmol, 10%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.17$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3025, 2971, 1597, 1495, 1410, 1071, 824, 700.

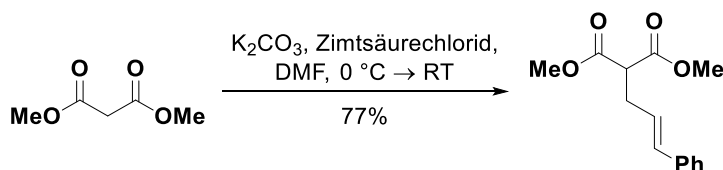
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.55–8.44 (m, 2H, H-2, H-6), 7.32–7.27 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.24–7.18 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.16–7.12 (m, 2H, H-3, H-5), 1.68 (s, 6H, 2 × CH₃).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 159.6$ (C-4), 149.9 (2C, C-2, C-6), 148.7 (C-1'), 128.3 (2C, C-2', C-6'), 126.7 (2C, C-3', C-5'), 126.2 (C-4'), 122.1 (2C, C-3, C-5), 42.9 (C(CH₃)₂), 29.9 (2C, 2 \times CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 198.1$ (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[305]

Folgeprojekt: Synthese β -arylierter *N*-Arylamine durch *N*-Radikalzyklisierung und Arylierung



2-Cinnamylmalonsäuredimethylester (261). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Knowles et al.^[257] Bei 0 °C wurde Zimtsäurechlorid (18.2 mL, 20.0 g, 131 mmol, 1.00 Äquiv.) zu einer Suspension aus Malonsäuredimethylester (**260**, 29.9 mL, 34.6 g, 262 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie gepulvertem Kaliumcarbonat (19.9 g, 144 mmol, 1.10 Äquiv.) in Dimethylformamid (200 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden Wasser (100 mL) und Dichlormethan (120 mL) zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 \times 100 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (25.1 g, 101 mmol, 77%, Lit.^[257]: 59%) wurde nach Vakuumdestillation (150 °C, 0.50 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.55$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

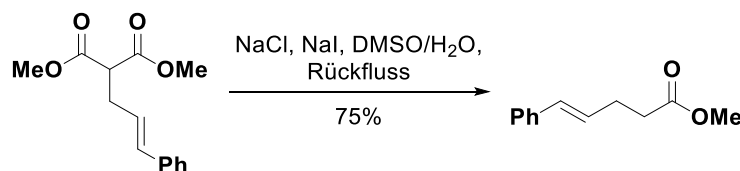
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027, 2954, 1732, 1435, 1228, 1152, 1026, 967, 746, 694.

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.36$ – 7.27 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.24–7.18 (m, 1H, H-4'), 6.53–6.42 (m, 1H, Ph-CH), 6.15 (dt, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H, Ph-CH-CH), 3.74 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2), 2.85–2.78 (m, 2H, CH₂).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 169.2$ (2C, 2 \times CO), 137.0 (C-1'), 132.9 (Ph-CH), 128.5 (2C, C-3', C-5'), 127.4 (C-4'), 126.2 (2C, C-2', C-6'), 125.4 (Ph-CH-CH), 52.5 (2C, 2 \times OCH₃), 51.7 (C-2), 32.3 (CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 271.1$ (100%, [M+Na]⁺), 249.1 (99%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]



(E)-5-Phenylpent-4-ensäuremethylester (262). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Knowles et al.^[257] Eine Lösung von 2-Cinnamylmalonsäuredimethylester (**261**, 24.6 g, 99.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Natriumchlorid (11.6 g, 198 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Natriumiodid (14.8 g, 99.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in einer Mischung aus Dimethylsulfoxid (250 mL) und entionisiertem Wasser (70 mL) wurde 3 Tage unter Rückfluss erhitzt (150 °C Ölbadtemperatur). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Wasser (100 mL) und Dichlormethan (250 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (2 × 200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (14.1 g, 74.1 mmol, 75%, Lit.^[257]: 74%) wurde nach Vakuumdestillation (115 °C, 0.80 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.54$ (SiO₂, Hex/EtOAc 6:1).

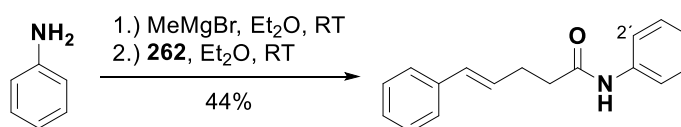
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3026, 2951, 1736, 1437, 1254, 1197, 1160, 966, 744, 694.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 7.39–7.26 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.25–7.16 (m, 1H, H-4'), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-5), 6.33–6.20 (m, 1H, H-4), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 2.56–2.36 (m, 4H, H-2, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 172.7 (CO), 137.0 (C-1'), 130.3 (C-5), 128.8 (C-4), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.1 (C-4'), 125.9 (2C, C-2', C-6'), 51.3 (OCH₃), 33.0 (C-2), 27.8 (C-3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 191.8$ (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]



(E)-N,5-Diphenylpent-4-enamid (264). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Knowles et al.^[257] Eine Lösung von Anilin (**263**, 1.92 mL, 1.96 g, 21.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in absolutem Diethylether (ca. 30 mL) wurde bei Raumtemperatur in eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (7.00 mL einer kommerziellen 3 M Lösung in Diethylether, 21.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in dem gleichen Lösungsmittel (ca. 30 mL) getropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer Lösung von

(*E*)-5-Phenylpent-4-ensäuremethylester (**262**, 2.00 g, 10.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Diethylether (ca. 30 mL) versetzt. Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 M Salzsäure gequenchet, Essigsäureethylester (40 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert (^cHex/EtOAc 1:1, 5.00 mL). Die Zielverbindung (1.17 g, 4.66 mmol, 44%, Lit.^[257]: 76%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.20 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

Smb.: 115.4–115.9 °C.

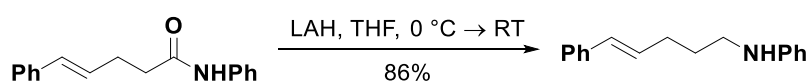
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3285, 3027, 1651, 1600, 1545, 1528, 1442, 967, 758, 740.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (br s, 1H, NH), 7.36–7.27 (m, 6H, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.24–7.18 (m, 1H, H-4''), 7.14–7.06 (m, 1H, H-4'), 4.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-5), 6.25 (dt, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, H-4), 2.68–2.59 (m, 2H, H-3), 2.56–2.48 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 170.7 (CO), 137.9 (C-1'), 137.3 (C-1''), 131.4 (C-5), 129.1 (C-4), 128.7 & 128.6 (4C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 127.3 (C-4''), 126.2 (2C, C-3', C-5'), 124.4 (C-4'), 120.1 (2C, C-2', C-6'), 37.4 (C-2), 28.9 (C-3).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 274.1 (30%, [M+Na]⁺), 252.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]



(*E*)-*N*-(5-Phenylpent-4-en-1-yl)anilin (**254a**). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Knowles et al.^[257] In eine Lösung von (*E*)-*N*,5-Diphenylpent-4-enamid (**264**, 1.01 g, 4.01 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (380 mg, 10.0 mmol, 2.50 Äquiv.) eingetragen. Die resultierende Suspension wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und durch vorsichtige Zugabe von Glaubersalz gequenchet. Nach Filtration wurde der Rückstand mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 120:10:1) wurde die Zielverbindung (820 mg, 3.45 mmol, 86%, Lit.^[144b]: 87%) als blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.45 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 6:1).

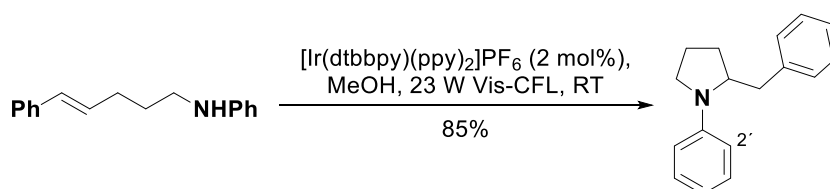
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411, 3023, 2930, 2845, 1601, 1504, 1320, 965, 746, 692.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.48–7.36 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.34–7.23 (m, 3H, H-3, H-5, H-4'), 6.84–6.76 (m, 1H, H-4), 6.73–6.67 (m, 2H, H-2, H-6), 6.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-5'), 6.32 (dt, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H, H-4'), 3.66 (br s, 1H, NH), 3.25 (*pseudo-t*, J = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 2.47–2.35 (m, 2H, H-3'), 1.87 (*pseudo-p*, J = 7.3 Hz, 2H, H-2').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 148.4 (C-1), 137.7 (C-1''), 130.6 (C-5'), 130.3 (C-4'), 129.3 (2C, C-3, C-5), 128.6 (2C, C-3'', C-5''), 127.1 (C-4''), 126.0 (2C, C-2'', C-6''), 117.3 (C-4), 112.8 (2C, C-2, C-6), 43.5 (C-1'), 30.7 (C-3'), 29.2 (C-2').

ESI-MS (pos.): m/z = 238.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]



(±)-2-Benzyl-1-phenylpyrrolidin ((±)-255a). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Knowles et al.^[257] In einem 20 mL-Glasrohr (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden (*E*)-*N*-(5-Phenylpent-4-en-1-yl)anilin (**254a**, 178 mg, 750 μ mol, 1.00 Äquiv.) sowie [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (**4PF₆**, 13.7 mg, 15.0 μ mol, 0.02 Äquiv.) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und absolutes, gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgastes Methanol (15 mL) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde nochmals entgast (1 min schwacher Argonstrom) und wie in Abschnitt 10.2 beschrieben 24 h mit einer 23 W Vis-CFL belichtet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (148 mg, 624 μ mol, 83%, Lit.^[144b]: 85%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 300:10:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.59 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/NEt₃ 300:10:1).

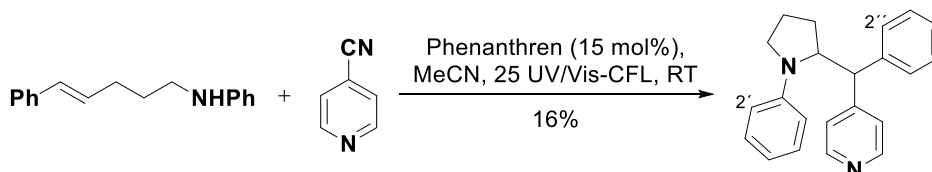
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3025, 2967, 1596, 1504, 1364, 1157, 991, 744, 693, 504.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.43–7.27 (m, 7H, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 6.80–6.74 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 4.09–4.00 (m, 1H, H-2), 3.54–3.43 (m, 1H, H^a-5), 3.30–3.19 (m, 1H, H^b-5), 3.14 (dd, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H, Ph-CH^aH^b), 2.63 (dd, J = 13.6, 9.5 Hz, 1H, Ph-CH^aH^b), 2.04–1.84 (m, 4H, H-3, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 147.1 (C-1'), 139.6 (C-1''), 2 \times 129.5 & 128.5 (3 \times 2C, C-2', C-3', C-5', C-6', C-2'', C-6''), 126.3 (C-4''), 115.6 (C-4'), 111.9 (2C, C-2', C-6'), 59.9 (C-2), 48.5 (C-5), 38.7 (Ph-CH₂), 29.6 (C-3), 23.1 (C-4).

ESI-MS (pos.): $m/z = 238.1$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]



4-(Phenyl(1-phenylpyrrolidin-2-yl)methyl)pyridin (259a). In einem 50 mL-Rundkolben (Duran[®], siehe Abschnitt 10.2) wurden 4-Cyanopyridin (**122**, 72.9 mg, 700 μmol , 1.00 Äquiv.) und Phenanthren (**11**, 18.7 mg, 105 μmol , 0.15 Äquiv.) vorgelegt. Der Kolben wurde mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und absolutes, gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgastes Acetonitril (35 mL) sowie (*E*)-*N*-(5-Phenylpent-4-en-1-yl)anilin (**254a**, 160 mg, 700 μmol , 1.00 Äquiv.) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde erneut kurz entgast (1 min schwacher Argonstrom) und wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer 25 W UV/Vis-CFL belichtet. Die Lösung wurde in einen Scheidetrichter zu gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) gegeben und mit Essigsäureethylester (3 \times 50 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Flashchromatographische Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 12:1 \rightarrow 1:1) ergab die Zielverbindung (34.6 mg, 110 μmol , 16%) als farbloses Öl (ca. 4:1 dr, **A:B**, über das Integralverhältnis der $^1\text{H-NMR}$ -Signale von $\text{NCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$ bestimmt).

$R_f = 0.32$ (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.0^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3026, 2971, 2884, 1596, 1504, 1366, 1389, 993, 748, 697.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): **Diastereomer A**: $\delta/\text{ppm} = 8.47$ (br s, 2H, H-2, H-6), 7.42–7.36 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.35–7.19 (m, 5H, H-3', H-5', H-2'', H-4'', H-6''), 7.03–6.98 (m, 2H, H-3, H-5), 6.77–6.69 (m, 1H, H-4'), 6.64 (*pseudo*-d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 4.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Pyridyl-CH), 4.58–4.50 (m, 1H, NCH), 3.36 (td, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 3.14–3.04 (m, 1H, $\text{NCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 2.29–2.13 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 2.13–2.03 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.72–1.62 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 0.92–0.75 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$).

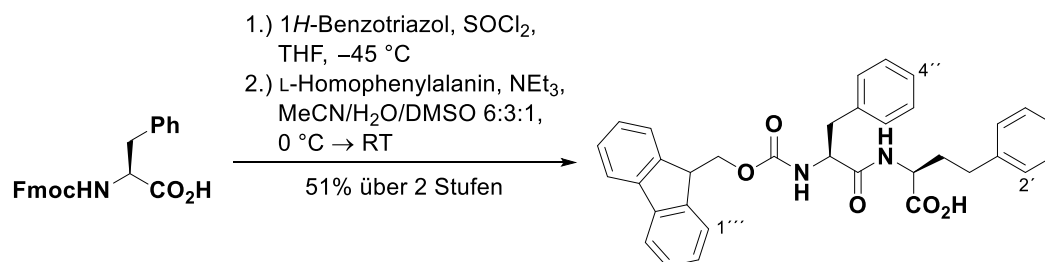
Diastereomer B: $\delta/\text{ppm} = 8.59$ (br s, 2H, H-2, H-6), 7.42–7.36 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.35–7.19 (m, 5H, H-3', H-5', H-2'', H-4'', H-6''), 7.03–6.98 (m, 2H, H-3, H-5), 6.77–6.69 (m, 1H, H-4'), 6.57 (*pseudo*-d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 4.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Pyridyl-CH), 4.58–4.50 (m, 1H, NCH), 3.30 (td, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H, $\text{NCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 3.14–3.04 (m, 1H, $\text{NCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 2.29–2.13 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 2.13–2.03 (m, 1H, $\text{NCHCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.72–1.62 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 0.92–0.75 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): **Diastereomer A**: δ /ppm = 151.6 (C-4), 149.2 (2C, C-2, C-6), 146.9 (C-1'), 140.6 (C-1''), 129.5 (2C, C-3', C-5'), 129.1 (2C, C-3'', C-5''), 128.8 (2C, C-2'', C-6''), 127.1 (C-4''), 125.5 (2C, C-3, C-5), 116.5 (C-4'), 112.7 (2C, C-2', C-6'), 61.2 (NCH), 50.7 (Pyridyl-CH), 49.2 (NCH₂), 28.6 (NCHCH₂), 23.5 (NCH₂CH₂). **Diastereomer B**: δ /ppm = 151.6 (C-4), 149.8 (2C, C-2, C-6), 146.9 (C-1'), 140.3 (C-1''), 129.9 & 129.5 & 128.2 (3 × 2C, C-3', C-5', C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 127.0 (C-4''), 125.5 (2C, C-3, C-5), 116.2 (C-4'), 112.3 (2C, C-2', C-6'), 60.5 (NCH), 50.8 (Pyridyl-CH), 49.0 (NCH₂), 28.6 (NCHCH₂), 23.1 (NCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 315.2 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₂H₂₃N₂]⁺: m/z = 315.1856, gefunden: 315.1862.

10.3.4 Alkenylierung von Carbonsäuren zur Synthese potentieller Cysteinproteaseinhibitoren (Versuchsvorschriften zu Kapitel 6)



(S)-2-((S)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-phenylbutansäure (265i). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Katritzky et al.^[263] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde 1H-Benzotriazol (4.77 g, 40.0 mmol, 4.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Thionylchlorid (726 μ L, 1.19 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Es wurde 20 min bei gleicher Temperatur gerührt und anschließend auf -45 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde tropfenweise eine Lösung von (((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-L-phenylalanin (Fmoc-L-Phe-OH, **283**, 3.87 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) zutropft und 4 h gerührt. Ausgefallener Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester (150 mL) aufgenommen. Es wurde mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung (3 × 80 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3 × 80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene rohe (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(S)-1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbammat (3.76 g, 7.70 mmol, 77%) wurde ohne weitere Reinigung bei 0 °C portionsweise in eine Lösung von L-Homophenylalanin (1.38 g, 7.70 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (1.28 mL, 935 mg, 9.24 mmol, 1.20 Äquiv.) in Acetonitril (270 mL), Wasser (115 mL) sowie Dimethylsulfoxid

(50 mL) eingetragen. Es wurde 2 h bei gleicher Temperatur und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 4 M Salzsäure (40 mL) versetzt und das Acetonitril größtenteils unter vermindertem Druck entfernt. Die verbliebene Lösung wurde mit Essigsäureethylester (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 4 M Salzsäure (3 × 150 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3 × 150 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (2.81 g, 5.12 mmol, 66%, 51% über zwei Stufen) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 2:1 → ^cHex/EtOAc/HOAc 30:10:1) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.12 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/HOAc 30:10:1).

[α]_D²⁹ = -21.6° (c = 1.0, MeOH).

Smb.: 187.1–188.4 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061, 3030, 2473, 1718, 1656, 1453, 1426, 1348, 1169, 741.

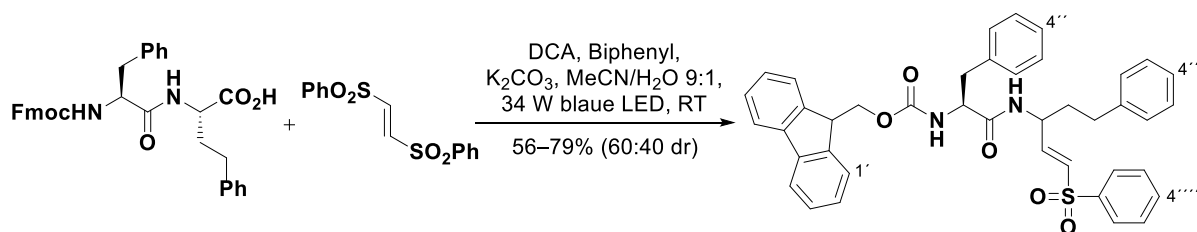
¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ /ppm = 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-4''', H-5'''), 7.55 (pseudo-t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1''', H-8'''), 7.36 (pseudo-t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3''', H-6'''), 7.31–7.07 (m, 12H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-2''', H-7'''), 4.48 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H, (CO)CHCH₂), 4.39 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.30–4.17 (m, 2H, OCH₂), 4.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9'''), 3.18 (dd, *J* = 13.9, 4.8 Hz, 1H, (CO)CHCH^aH^b), 2.88 (dd, *J* = 13.9, 9.8 Hz, 1H, (CO)CHCH^aH^b), 2.75–2.53 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂), 2.20–2.09 (m, 1H, NHCHCH^aH^bCH₂), 2.04–1.92 (m, 1H, NHCHCH^aH^bCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOD-*d*₄): δ /ppm = 175.0 (CO₂H), 174.2 (CH(CO)NH), 158.2 (O(CO)NH), 145.2 (2C, C-4''', a, C-4''', b), 142.5 (2C, C-8''', a, C-9''', a), 142.2 (C-1'), 138.6 (C-1''), 130.4 (2C, 2 × CH), 129.5 (2C, 2 × CH), 2 × 129.4 (4C, 4 × CH), 128.7 (2C, C-3''', C-6'''), 128.1 (2C, C-2''', C-7'''), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.3/126.2 (2C, C-1''', C-8'''), 120.9 (2C, C-4''', C-5'''), 68.0 (OCH₂), 57.7 ((CO)CHCH₂), 53.2 (NHCHCH₂CH₂), 48.3 (OCH₂), 38.9 ((CO)CHCH₂), 34.6 (NHCHCH₂CH₂), 32.9 (NHCHCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 571.3 (49%, [M+Na]⁺), 549.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₄H₃₃N₂O₅]⁺: *m/z* = 549.2384, gefunden: 549.2383.

In Methanol-*d*₄ sind sowohl die Wasserstoffatome der beiden NH-Gruppen sowie das der CO₂H-Gruppe nicht im ¹H-NMR-Spektrum zu erkennen.



(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(((*E*)-5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)amino)propan-2-yl)carbamat (268i). In einem 50 mL-Rundkolben mit Magnetrührer und Septum wurden 9,10-Dicyanoanthracen (DCA, **10**, 4.79 mg, 21.0 μmol , 0.01 Äquiv.), Biphenyl (**73**, 108 mg, 0.70 mmol, 1.00 Äquiv.), Kaliumcarbonat (290 mg, 2.10 mmol, 3.00 Äquiv.), (*S*)-2-(((*S*)-2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-phenylbutansäure (**265i**, 1.15 g, 2.10 mmol, 3.00 Äquiv.) sowie (*E*)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**, 216 mg, 0.70 mmol, 1.00 Äquiv.) vorgelegt. Der Kolben wurde mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet. Nach Zusatz von Acetonitril (36 mL) und entionisiertem Wasser (4 mL) (beide Lösungsmittel zuvor gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast) wurde die Reaktionslösung nochmals kurz entgast (1 min schwacher Argonstrom) und anschließend 24 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer blauen 34 W LED belichtet. Der Abstand zur Lichtquelle betrug etwa 5 cm. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter zu gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (30 mL) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 \times 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (371 mg, 553 μmol , 79%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , ${}^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1) als blassgelber Schaum isoliert, der jedoch noch Spuren von Verunreinigungen enthielt. Diese konnten durch präparative HPLC (siehe Abschnitt 10.1, isokratisch $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 65:35) entfernt und **268i** (306 mg, 456 μmol , 65%) als farbloser Feststoff gewonnen werden. Auf Grund der Racemisierung des C-terminalen Stereozentrums im Zuge der Radikalbildung liegt eine Mischung zweier Diastereomere vor, deren Verhältnis (60:40 dr, **A**:**B**) anhand des Integralverhältnisses eines ${}^1\text{H}$ -NMR-Signals ($\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$) bestimmt wurde. Auch im ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint teilweise ein doppelter Signalsatz. Eine genaue Zuordnung zu den Diastereomeren ist jedoch nicht sicher möglich. Es war weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC möglich, die Diastereomere voneinander zu trennen.

Die Reaktion wurde auch unter Verwendung nur eines Äquivalents des Dipeptids **265i** (185 mg, 337 μmol) durchgeführt. Unter ansonsten analogen Bedingungen wurde die Zielverbindung (127 mg, 189 μmol , 56%) als blassgelber Feststoff erhalten (60:40 dr, **A**:**B**). Nachfolgende analytische Daten wurden nach präparativer HPLC erhalten (siehe oben).

$R_f = 0.15$ (SiO_2 , ${}^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1).

$[\alpha]_D^{29} = -24.0^\circ$ ($c = 1.0$ g, CHCl_3).

Smb.: 77.4–78.6 °C.

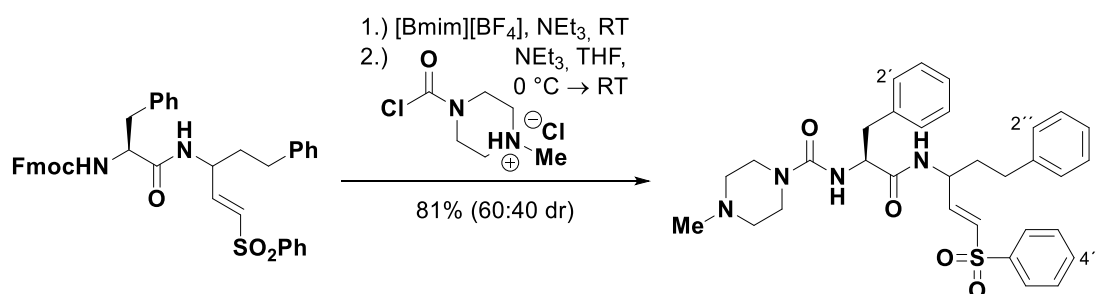
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3305, 3063, 3028, 2946, 1660, 1529, 1447, 1244, 1145, 909.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.90\text{--}7.73$ (m, 4H, H-4', H-5', H-2''', H-6'''), 7.65–7.46 (m, 3H, H-1', H-8', H-4'''), 7.46–7.32 (m, 4H, H-3''', H-5''', 2 × CH), 7.32–7.09 (m, 10H, H-3'', H-5'', 8 × CH), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.94–6.78 (m, 1H, CHCH=CH), 6.65–6.52 (m, 2H, NH(CO)CH, CHCH=CH von Diastereomer A), 6.08 (*pseudo*-d, $J = 15.1$ Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer B), 5.71–5.45 (m, 1H, NHCO_2CH_2), 4.76–4.59 (m, 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$), 4.51–4.22 (m, 2H, (CO)CHCH₂, OCH₂ von Diastereomer A), 4.21–4.01 (m, 2H, OCH₂ von Diastereomer B, H-9'), 3.09–2.90 (m, 2H, (CO)CHCH₂), 2.54 (br s, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$ von Diastereomer B), 2.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$ von Diastereomer A), 1.90–1.59 (m, 2H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.9/170.7$ (CH(CO)NH), 156.0 (O(CO)NH), 145.6 (CHCH=CH), 143.7 & 2 × 143.6 (2C, C-8'a, C-9'a), 2 × 141.3 (2C, C-4'a, C-4'b), 140.4 (C-1'''), 140.0/139.9 (C-1'''), 136.1 (C-1''), 133.6/133.5 (C-4'''), 130.7/130.4 (CHCH=CH), 2 × 129.3 (3C, C-3''', C-5''', CH), 128.7 (2C, 2 × CH), 128.6/128.5 (2C, C-2''', C-6''), 128.3 (2C, 2 × CH), 127.8 (2C, 2 × CH), 127.6/127.5 (3C, C-2''', C-6''', CH), 3 × 127.2 (3C, 3 × CH), 126.3 (C-4'''), 125.2/125.2/125.1 (2C, C-1', C-8'), 120.0 (2C, C-4', C-5'), 67.2/67.1 (OCH₂), 56.7/56.6 ((CO)CHCH₂), 2 × 49.3 (NHCHCH₂CH₂), 47.0/46.9 (C-9'), 38.5/38.3 ((CO)CHCH₂), 35.4/35.3 (NHCHCH₂CH₂), 31.8/31.7 (NHCHCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 693.3$ (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}]^+$: $m/z = 693.2394$, gefunden: 693.2398.



4-Methyl-N-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(((*E*)-5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)

amino)propan-2-yl)piperazin-1-carboxamid (**270**). Die Synthese erfolgte angelehnt an Vorschriften von Di Gioia^[264] sowie Fennellet al.^[262d] In einem ausgeheizten Schlenk-Rohr wurde (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(((*E*)-5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)amino)propan-2-yl)carbammat (**268i**, 120 mg, 179 μmol, 1.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre mit 1-Butyl-3-methylimidazoliumtetrafluoroborat ([Bmim][BF₄], 0.5 mL),

gefolgt von absolutem Triethylamin (149 μL , 109 mg, 1.07 mmol, 6.00 Äquiv.), versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (2 mL) überschichtet. Nach 5-minütigem starkem Rühren wurde die überstehende Etherphase mit einer Pasteurpipette abgenommen und dieses Vorgehen noch viermal wiederholt. Die vereinigten Etherphasen wurden mit wässriger Citronensäurelösung (0.5 M, 4×10 mL) extrahiert und durch vorsichtiges Eintragen festen Natriumhydrogencarbonats alkalisiert ($\text{pH} \approx 9$). Nach Extraktion mit Dichlormethan (3×30 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und als Rückstand eine erste Fraktion des rohen, freien Peptids erhalten. Die ionische Flüssigkeit, welche im Reaktionsgefäß verblieben war, wurde in Dichlormethan (4 mL) aufgenommen und in einen Scheidetrichter zu gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) sowie Dichlormethan (20 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Rückstand wurde eine zweite Fraktion des rohen, freien Peptids erhalten. Beide Rohprodukte wurden getrennt voneinander in jeweils 2 mL absolutem Tetrahydrofuran aufgenommen und bei 0°C zu einer Lösung von 4-(Chlorcarbonyl)-1-methylpiperazin-1-iumchlorid (**277**, 107 mg, 537 μmol , 3.00 Äquiv. bezogen auf die Gesamtmenge an eingesetztem Edukt **268i**) sowie absolutem Triethylamin (149 μL , 109 mg, 1.07 mmol, 6.00 Äquiv. bezogen auf die Gesamtmenge an eingesetztem Edukt **268i**) in absolutem Tetrahydrofuran (2 mL) gegeben. Es wurde 15 min bei 0°C und über Nacht (15 h) bei Raumtemperatur gerührt, durch Zugabe von Wasser (je 2 mL) gequench und in je einen Scheidetrichter zu gesättigter, wässriger Natriumhydrogen-carbonatlösung (15 mL) sowie Dichlormethan (20 mL) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrigen Phasen mit Dichlormethan (je 3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte (für jede Extraktion separat) wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Rohprodukte einer automatisierten Flashchromatographie unterzogen (*Isolera*TM One-Chromatographiesystem, HP-Sphäre, MeCN/H₂O: 1:9 \rightarrow 9:1, Produkt eluiert bei 35% MeCN). Aus der ersten Fraktion des rohen Peptids gingen auf diese Weise 19.4 mg (33.8 μmol , 19%) und aus der zweiten Fraktion 63.9 mg (111 μmol , 62%) der Zielverbindung **270** als farbloser Schaum hervor. Da **268i** als eine Mischung zweier Diastereomere (40:60 dr, **A**:**B**) in die beschriebene Reaktion eingebracht wurde, liegt auch die Zielverbindung **270** als solche Mischung (40:60 dr, **A**:**B**) vor. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand des Integralverhältnisses eines ¹H-NMR-Signals (CHCH=CH) bestimmt. Auch im ¹³C-NMR Spektrum erscheint teilweise ein doppelter Signalsatz. Im Vergleich mit bekannten analytischen Daten für (*S*)-(*S*)-**270** (K11777)^[262d] konnte letztere Verbindung als Unterschuss-Diastereomer **A** identifiziert werden. Bei erneuter flashchromatographischer Reinigung (*Isolera*TM One-Chromatographiesystem, HP-Sphäre, MeCN/H₂O: 1:9 \rightarrow 9:1, Produkt eluiert bei 35% MeCN) wurden 51.2 mg (89.1 μmol , 50%) einer Diastereomerenmischung (60:40 dr, **A**:**B**) erhalten, in

der sich nun allerdings die (*S*)-(*S*)-Verbindung **A** als Hauptkomponente herausstellte. Die untenstehend aufgelisteten analytischen Daten beziehen sich auf das Produkt nach zweifacher flashchromatographischer Reinigung. Im Anhang dieser Dissertation sind NMR-Spektren nach beiden Reinigungsschritten angefügt.

R_f = 0.24 (SiO₂, DCM/MeOH/NEt₃ 20:1:0.1).

[α]_D²⁵ = -2.6° (c = 1.0 g, CHCl₃).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3273, 3028, 2927, 2854, 2796, 1620, 1531, 1291, 1144, 910.

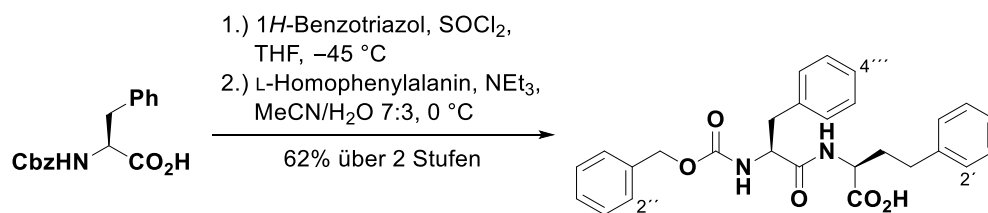
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.84–7.81 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.66–7.43 (m, 4H, H-3''', H-4''', H-5''', CH), 7.35–7.10 (m, 9H, 9 × CH), 7.07–7.00 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.83 (dd, *J* = 15.1, 4.4 Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer B), 6,78 (dd, *J* = 15.1, 4.8 Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer A), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂ von Diastereomer A), 6.51 (dd, *J* = 15.1, 1.8 Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer B), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NHCHCH₂CH₂ von Diastereomer B), 6.08 (dd, *J* = 15.1, 1.7 Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer A), 5.01–4.92 (m, 1H, NH(CO)N), 4.63–4.54 (m, 1H, CHCH=CH), 4.52–4.37 (m, 1H, (CO)CHCH₂), 3.36–3.23 (m, 4H, CH₂N(CO)CH₂), 3.06–2.99 (m, 2H, (CO)CHCH₂), 2.61–2.48 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂ des einen Diastereomers), 2.41–2.23 (m, 9H, NHCHCH₂CH₂ des anderen Diastereomers, N-CH₃, CH₂N(CH₃)CH₂), 1.91–1.61 (m, NHCHCH₂CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 171.9/171.3 (NH(CO)CH), 2 × 157.1 (NH(CO)N), 2 × 145.7 (CHCH=CH), 2 × 140.5 (C-1''), 140.4/140.3 (C-1'''), 136.9/136.8 (C-1'), 133.6/133.5 (C-4'''), 130.8 (CHCH=CH von Diastereomer B), 130.6 (CHCH=CH von Diastereomer A), 129.4/129.3 (2 × 1C, C-3''', C-5'''), 129.2/129.1 (CH), 128.9 (2C, 2 × CH), 3 × 128.7 (2C, 2 × CH), 3 × 128.5 (2 × 1C, C-2'', C-6''), 2 × 127.8 (2 × 1C, C-2''', C-6'''), 127.3/127.2 (2 × 1C, 2 × CH), 126.4 (C-4'), 56.4/56.2 ((CO)CHCH₂), 2 × 54.5 (2C, CH₂N(CH₃)CH₂), 49.3/49.2 (CHCH=CH), 2 × 46.1 (NCH₃), 2 × 43.8 (2C, CH₂N(CO)CH₂), 38.3/38.0 ((CO)CHCH₂), 35.8/35.6 (NHCHCH₂CH₂), 31.9/31.8 (NHCHCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 575.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₂H₃₉N₄O₄S]⁺: *m/z* = 575.2687, gefunden: 575.2682.

Die analytischen Daten beider Diastereomere stimmen mit der Literatur überein.^[262d]



(S)-2-((S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-phenylbutansäure (265j). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Katritzky et al.^[263] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde 1*H*-Benzotriazol (2.38 g, 20.0 mmol, 4.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Thionylchlorid (363 μ L, 595 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Es wurde 20 min bei gleicher Temperatur gerührt und anschließend auf -45 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde tropfenweise eine Lösung von ((Benzyloxy)carbonyl)-*L*-phenylalanin (Cbz-*L*-Phe-OH, **284**, 1.50 g, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (20 mL) zugetropft und 4 h gerührt. Ausgefällener Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand in Essigsäureethylester (100 mL) aufgenommen. Es wurde mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonatlösung (3×50 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3×50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene rohe Benzyl-(*S*)-(1-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbammat (1.60 g, 4.00 mmol, 80%) wurde ohne weitere Reinigung bei 0 °C portionsweise in eine Lösung von *L*-Homophenylalanin (717 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Triethylamin (666 μ L, 486 mg, 4.80 mmol, 1.20 Äquiv.) in Acetonitril (140 mL) und Wasser (60 mL) eingetragen. Es wurde 2 h bei gleicher Temperatur gerührt, mit 4 M Salzsäure (20 mL) versetzt und das Acetonitril größtenteils (115 mL) unter vermindertem Druck entfernt. Die verbliebene Lösung wurde mit Essigsäureethylester (3×200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 4 M Salzsäure (3×150 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3×150 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (1.42 g, 3.08 mmol, 77%, 62% über zwei Stufen) nach automatisierter flashchromatographischer Reinigung (*Isolera*TM One-Chromatographiesystem, SiO₂, ^cHex/EtOAc: 0% \rightarrow 100% EtOAc, Produkt eluiert bei 35% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.14 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/HOAc 30:10:1).

[α]_D²⁹ = -17.5° ($c = 1.0$, MeOH).

Smb.: 157.9–158.3 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3307, 3029, 2926, 2858, 1702, 1661, 1537, 1456, 1220, 773.

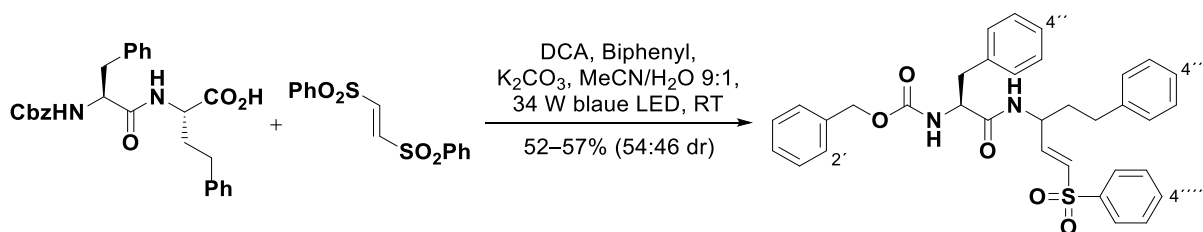
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 12.68 (br s, 1H, CO₂H), 8.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH(CO)CH), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NHCO₂CH₂), 7.35–7.13 (m, 15H, 15 \times *H*-Ph), 5.00–

4.91 (m, 2H, CO₂CH₂), 4.39–4.31 (m, 1H, (CO)CHCH₂), 4.22–4.14 (m, 1H, CHCO₂H), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H, (CO)CHCH^aH^b), 2.76 (dd, *J* = 13.8, 11.0 Hz, 1H, (CO)CHCH^aH^b), 2.71–2.57 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 2.09–1.98 (m, 1H, CHCH^aH^bCH₂), 1.98–1.85 (m, 1H, CHCH^aH^bCH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 173.5 (CO₂H), 171.8 (NH(CO)CH), 155.9 (NH(CO)CH₂), 141.0 (C-1'), 138.2 (C-1''), 137.0 (C-1'''), 129.2 (2C, C-2''', C-6'''), 2 × 128.4 (2 × 2C, C-2', C-6', 2 × CH), 128.3 (2C, 2 × CH), 128.1 (2C, 2 × CH), 127.7 (CH), 127.5 (2C, C-2'', C-6''), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 65.2 (CO₂CH₂), 56.0 ((CO)CHCH₂), 51.3 (CHCO₂H), 37.3 ((CO)CHCH₂), 32.8 (CHCH₂CH₂), 31.3 (CHCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 461.3 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₂₇H₂₉N₂O₅]⁺: *m/z* = 461.2071, gefunden: 461.2070.



Benzyl-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(((*E*)-5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (268j). Die Synthese erfolgte wie für (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(((*E*)-5-phenyl-1-(phenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (268i) beschrieben ausgehend von 9,10-Dicyanoanthracen (**10**, DCA, 4.79 mg, 21.0 μmol, 0.01 Äquiv.), Biphenyl (**73**, 108 mg, 0.70 mmol, 1.00 Äquiv.), Kaliumcarbonat (290 mg, 2.10 mmol, 3.00 Äquiv.), (*S*)-2-(((*S*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-phenylbutansäure (**265j**, 967 mg, 2.10 mmol, 3.00 Äquiv.) sowie (*E*)-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethen (**266**, 216 mg, 0.70 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1) wurde die Zielverbindung (228 mg, 401 μmol, 57%) als blassgelber Feststoff erhalten. Auf Grund der Racemisierung eines der beiden Stereozentren im Zuge der Radikalbildung liegt eine Mischung zweier Diastereomere vor, deren Verhältnis (54:46 dr, **A**:**B**) anhand des Integralverhältnisses eines ¹H-NMR-Signals (CHCH=CH) bestimmt wurde. Auch im ¹³C-NMR-Spektrum erscheint teilweise ein doppelter Signalsatz. Eine genaue Zuordnung zu den Diastereomeren ist jedoch nicht sicher möglich. Es war weder säulenchromatographisch noch mittels HPLC möglich, die Diastereomere voneinander zu trennen. In der Literatur finden sich spektroskopische Daten für das (*S*)-(*S*)-Diastereomer.^[306] Dieses liegt in der hier erhaltenen Mischung als Unterschuss-Diastereomer **B** vor.

Die Reaktion wurde auch unter Verwendung nur eines Äquivalents des Dipeptids **265j** (40.0 mg, 86.9 μmol) durchgeführt. Unter ansonsten analogen Bedingungen wurde die Zielverbindung (25.8 mg, 45.4 μmol , 52%) als farbloser Feststoff erhalten (54:46 dr, **A:B**).

$R_f = 0.11$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

$[\alpha]_D^{29} = -3.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Smb.: 155.1–155.8 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3305, 3062, 3030, 2927, 1661, 1528, 1307, 1145, 1085, 749.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 7.87\text{--}7.82$ (m, 2H, H-2''''', H-6'''''), 7.63–7.45 (m, 3H, H-3''''', H-4''''', H-5'''''), 7.34–7.08 (m, 13H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-3''', H-4''', H-5'''), 7.06–7.00 (m, 2H, H-2''', C-6'''), 6.88–6.76 (m, 1H, CHCH=CH), 6.49 (*pseudo*-d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CHCH=CH von Diastereomer A), 6.38–6.21 (m, 1H, NH(CO)CH), 6.08–6.03 (m, 1H, CHCH=CH von Diastereomer B), 5.53–5.34 (m, 1H, NHCO₂CH₂), 5.07–4.91 (m, 2H, OCH₂), 4.68–4.58 (m, 1H, NHCHCH₂CH₂), 4.37 (*pseudo*-q, $J = 7.5$ Hz, 1H, (CO)CHCH₂), 3.10–2.96 (m, 2H, (CO)CHCH₂), 2.62–2.45 (m, 1H, NHCHCH₂CH^aH^b), 2.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, NHCHCH₂CH^aH^b), 1.92–1.59 (m, 2H, NHCHCH₂CH₂).

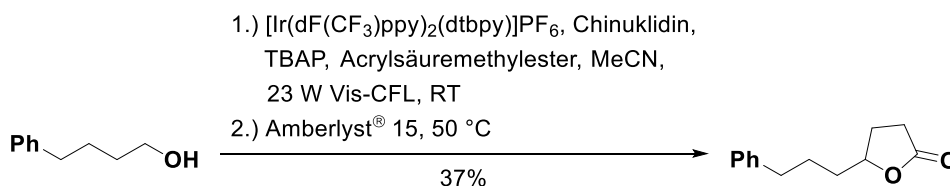
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 170.8/170.7$ (CH(CO)NH), 156.1 (O(CO)NH), 145.6/145.5 (CHCH=CH), 2 \times 140.4 (C-1'''), 140.1 (C-1'''), 136.1 (C-1''), 136.0 (C-1'), 2 \times 133.6 (C-4'''), 130.8/130.5 (CHCH=CH), 129.4 (2C, C-3''', C-5'''), 2 \times 129.3 (2 \times 1C, 2 \times CH), 2 \times 128.9 (2 \times 1C, 2 \times CH), 2 \times 128.7/128.6 (5 \times 1C, 5 \times CH), 2 \times 128.4 (2C, C-2''', C-6'''), 128.1 (2C, 2 \times CH), 127.7 (2C, C-2''', C-6'''), 127.4/127.3 (CH), 2 \times 126.4 (C-4'''), 67.3 (OCH₂), 56.7/56.6 ((CO)CHCH₂), 2 \times 49.3 (NHCHCH₂CH₂), 38.4/38.2 ((CO)CHCH₂), 2 \times 35.5 (NHCHCH₂CH₂), 31.9/31.7 (NHCHCH₂CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 583.3$ (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₄H₃₄N₂O₅SNa]⁺: $m/z = 605.2081$, gefunden: 605.2079.

Die analytischen Daten des literaturbekannten (*S*)-(*S*)-Diastereomers **B** stimmen mit der Literatur überein.^[306]

10.3.5 Kooperation mit [REDACTED] (Versuchsvorschriften zu Kapitel 7)



(±)-5-(3-Phenylpropyl)dihydrofuran-2(3H)-on ((±)-290a). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von MacMillan et al.^[146b] In einem 10 mL-Glasröhrchen (*AR-Glas*®, siehe Abschnitt 10.2) wurden [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)]PF₆ (**5PF₆**, 11.2 mg, 10.0 μmol, 0.01 Äquiv.), Chinuklidin (**94**, 11.1 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie Tetra-n-butylammoniumphosphat (TBAP, 84.9 mg, 0.25 mmol, 0.25 Äquiv.) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mittels dreier Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet und gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast Acetonitril (1.25 mL) zugesetzt. 4-Phenylbutan-1-ol (305 μL, 300 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie frisch destillierter Acrylsäuremethylester (**286**, 90.6 μL, 86.1 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden zugegeben und die Reaktionslösung nochmals kurz entgast (3 min schwacher Argonstrom). Die Belichtung erfolgte für 42 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer 23 W Vis-CFL. Nach Zugabe von Amberlyst® 15 (H⁺-Form, trocken, 100 mg) wurde die Reaktionsmischung 4 h auf 50 °C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und der Kationenaustauscher abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (74.9 mg, 367 μmol, 37%, Lit.^[146b]: 73%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/DCM 1:2) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/DCM 1:2).

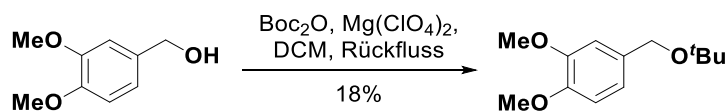
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3026, 2940, 2862, 1768, 1497, 1422, 1350, 1177, 914, 751.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.32–7.25 (m, 2H, 2 × H-3', H-5'), 7.23–7.15 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 4.56–4.42 (m, 1H, H-5), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, Phenyl-CH₂), 2.51 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.36–2.23 (m, 1H, H^a-4), 1.90–1.56 (m, 5H, H^b-4, Phenyl-CH₂CH₂, C⁵-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 177.3 (CO), 141.7 (C-1'), 128.4 (4C, 4 × C-2', C-3', C-5', C-6'), 126.0 (C-4'), 80.9 (C-5), 35.5 (Phenyl-CH₂), 35.1 (CH₂), 28.9 (C-3), 28.0 (C-4), 27.1 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 205.0 (6%, [M+H]⁺), 187.0 (100%, [M-H₂O+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[307]



4-(*tert*-Butoxymethyl)-1,2-dimethoxybenzylol (296a). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Bartoli et al.^[308] Magnesiumperchlorat (vor Gebrauch durch Erhitzen mit Hilfe eines Quarzstrahlers im Feinvakuum aktiviert, 223 mg, 1.00 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie Veratrylalkohol (1.68 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden unter Argonatmosphäre mit absolutem Dichlormethan (15 mL) versetzt. Di-*tert*-butyldicarbonat (4.92 mL, 5.02 g, 23.0 mmol, 2.30 Äquiv.) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung anschließend 65 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser (20 mL) sowie Dichlormethan (20 mL) zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (406 mg, 1.81 mmol, 18%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 15:1) als farbloses Öl erhalten.

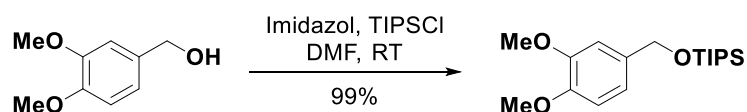
R_f = 0.16 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 15:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2972, 2936, 2870, 2835, 1515, 1465, 1265, 1235, 1156, 1029.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.90–6.86 (m, 2H, H-3, H-5), 6.83–6.80 (m, 1H, H-6), 4.38 (s, 2H, CH₂), 3.88 & 3.85 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.0 & 148.3 (2 × 1C, C-1, C-2), 132.5 (C-4), 119.9 (C-5), 111.1 (C-6), 111.0 (C-3), 73.5 (C(CH₃)₃), 64.2 (CH₂), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 27.8 (3C, C(CH₃)₃).

FD-MS: m/z = 224.1 (100%, [M]^{•+}).



((3,4-Dimethoxybenzyl)oxy)triisopropylsilan (296b). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Stephenson et al.^[309] Eine Lösung von Veratrylalkohol (2.32 mL, 2.69 g, 16.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (100 mL) wurde mit Imidazol (2.18 g, 32.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl, 4.11 mL, 3.70 g, 19.2 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig Wasser (200 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (SiO₂,

^cHex/EtOAc 20:1) wurde die Zielverbindung (5.15 g, 15.9 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.30 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 20:1).

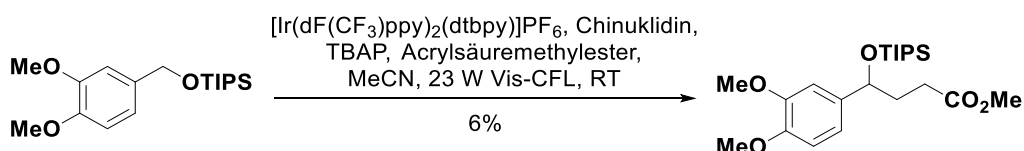
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2942, 2865, 1594, 1515, 1463, 1419, 1263, 1156, 1099, 1031.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.98–6.94 (m, 1H, H-2'), 6.89–6.81 (m, 2H, H-5', H-6'), 4.78 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, C^{3'}-OCH₃), 3.87 (s, 3H, C^{4'}-OCH₃), 1.17–1.04 (m, 21H, 3 × CH(CH₃)₂, 3 × CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.0 (C-3'), 147.9 (C-4'), 134.5 (C-1'), 117.8 (C-6'), 111.0 (C-5'), 109.3 (C-2'), 64.9 (CH₂), 56.0 & 55.8 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 18.2 (6C, 3 × CH(CH₃)₂), 12.2 (3C, 3 × CH(CH₃)₂).

ESI-MS (pos.): m/z = 347.3 (85%, [M+Na]⁺), 323.4 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₃₂O₃SiNa]⁺: m/z = 347.2013, gefunden: 347.2021.



(±)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-((triisopropylsilyloxy)butansäuremethylester ((±)-297b).

Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von MacMillan et al. und wie für (±)-5-(3-Phenylpropyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on ((±)-290a) beschrieben.^[146b] Es wurden [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (**5PF₆**, 11.2 mg, 10.0 μmol, 0.01 Äquiv.), Chinuklidin (**94**, 11.1 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äquiv.), Tetra-*n*-butylammoniumphosphat (TBAP, 84.9 mg, 0.25 mmol, 0.25 Äquiv.), ((3,4-Dimethoxybenzyl)oxy)triisopropylsilan (**296b**, 649 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.), Acrylsäuremethylester (**286**, 90.6 μL, 86.1 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Acetonitril (1.25 mL) verwendet. Die Lactonisierung wurde nicht durchgeführt und stattdessen das Lösungsmittel nach Beendigung der 42-stündigen Belichtung im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (26.5 mg, 64.5 μmol, 6%) wurde nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1) und präparativer HPLC (siehe Abschnitt 10.1, Gradient: MeCN/H₂O 4:6 → 9:1) als farbloser Schaum erhalten.

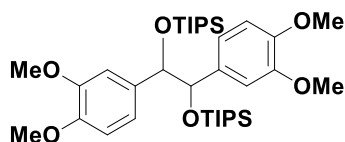
R_f = 0.15 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2944, 2893, 2866, 1739, 1594, 1515, 1464, 1261, 1139, 1030.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.91 (br s, 1H, H-2'), 6.78 (br s, 2H, H-5', H-6'), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.87 & 3.86 (2 × s, 2 × 3H, 2 × OCH₃), 3.61 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.40–2.27 (m, 1H, H^a-2), 2.25–2.11 (m, 1H, H^b-2), 2.11–1.95 (m, 2H, H-3), 1.03–0.94 (m, 21H, 3 × CH(CH₃)₂, 3 × CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.3 (CO₂CH₃), 148.8 (C-3'), 148.1 (C-4'), 137.2 (C-1'), 118.3 (C-6'), 110.6 (C-5'), 109.2 (C-2'), 73.6 (C-4), 56.0 & 55.9 (2 × 1C, 2 × OCH₃), 51.6 (CO₂CH₃), 35.7 (C-3), 29.4 (C-2), 18.2 & 18.1 (2 × 3C, 3 × CH(CH₃)₂), 12.4 (3C, 3 × CH(CH₃)₂).

FD-MS: m/z = 410.5 (100%, [M]^{•+}).



1,2-Di-((triisopropylsilyl)oxy)-1,2-bis(3,4-dimethoxyphenyl)ethen (299) wurde als Nebenprodukt im Rahmen der obenstehend beschriebenen Synthese von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)butansäuremethylester ((±)-**297b**) aus ((3,4-Dimethoxybenzyl)oxy)triisopropylsilan (**296b**) sowie Acrylsäuremethylester (**286**) gebildet. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1) und präparativer HPLC (siehe Abschnitt 10.1, Gradient: MeCN/H₂O 4:6 → 9:1) wurde **299** (93.0 mg, 144 μmol, 14%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.11 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1).

Smb.: 124.2–125.0 °C.

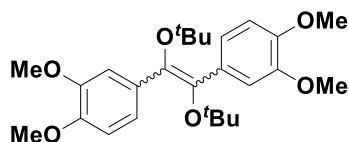
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2942, 2892, 2866, 1593, 1514, 1463, 1262, 1137, 1107, 1031.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H-2', H-2''), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-5', H-5''), 6.58 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H, H-6', H-6''), 4.76 (s, 2H, H-1, H-2), 3.85 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.73 (s, 6H, 2 × OCH₃), 0.94–0.85 (m, 42H, 6 × CH(CH₃)₂, 6 × CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 148.2 (2C, C-4', C-4''), 148.0 (2C, C-3', C-3''), 120.5 (2C, C-6', C-6''), 111.6 (2C, C-2', C-2''), 109.7 (2C, C-5', C-5''), 80.6 (2C, C-1, C-2), 56.0 (2C, C^{4'}-OCH₃, C^{4''}-OCH₃), 55.6 (2C, C^{5'}-OCH₃, C^{5''}-OCH₃), 18.2 & 18.1 (2 × 3C, 3 × CH(CH₃)₂), 12.6 (3C, 3 × CH(CH₃)₂).

FD-MS: m/z = 646.8 (100%, [M]^{•+}).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₃₆H₆₂O₆Si₂]⁺: m/z = 669.3984, gefunden: 669.3977.



1,2-Di-*tert*-butoxy-1,2-bis(3,4-dimethoxyphenyl)ethen (298) wurde im Rahmen der Umsetzung von 4-(*tert*-Butoxymethyl)-1,2-dimethoxybenzol (**296a**, 224 mg, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) mit Acrylsäuremethylester (**286**, 45.3 μ L, 43.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) erhalten (siehe Schema 7.2). Diese erfolgte, wie für (\pm)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)butansäuremethylester ((\pm)-**297b**) beschrieben, unter Verwendung von [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbpy)]PF₆ (**5** PF₆, 5.61 mg, 5.00 μ mol, 0.01 Äquiv.), Chinucidin (**94**, 5.56 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äquiv.), Tetra-*n*-butylammoniumphosphat (TBAP, 42.4 mg, 125 μ mol, 0.25 Äquiv.) und Acetonitril (625 μ L). Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/DCM 1:2) wurde **298** (17.2 mg, 38.7 μ mol, 8%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.25 (SiO₂, ^cHex/DCM 1:2).

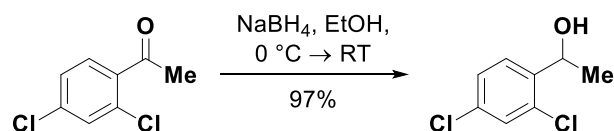
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2974, 2934, 2840, 1705, 1601, 1514, 1416, 1297, 1272, 1165.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.61 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H, H-6', H-6''), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-2', H-2''), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-5', H-5''), 2 \times 3.92 (2 \times s, 2 \times 6H, 4 \times OCH₃), 1.58 (s, 18 H, 2 \times C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.8 (2C, C-1, C-2), 152.7 (2C, C-4', C-4''), 148.6 (2C, C-3', C-3''), 124.7 (2C, C-1', C-1''), 123.4 (2C, C-6', C-6''), 112.0 (2C, C-2', C-2''), 110.2 (2C, C-5', C-5''), 80.9 (2C, 2 \times C(CH₃)₃), 56.1 & 56.0 (2 \times 2C, 4 \times OCH₃), 28.4 (2C, 2 \times C(CH₃)₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 182.9 (100%, vermutl. [1-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol+H]⁺).

FD-MS: *m/z* = 238.3 (100%, vermutl. [4-(1-*tert*-Butoxy)ethyl-1,2-dimethoxybenzol]^{•+}).



(\pm)-**1-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol ((\pm)-285c)**. Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Studer et al.^[310] Eine Lösung von 2',4'-Dichloracetophenon (**300**, 9.45 g, 50.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethanol (400 mL) wurde bei 0 °C mit Natriumborhydrid (7.57 g, 0.20 mol, 4.00 Äquiv.) versetzt und anschließend 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, vorsichtig gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (100 mL) zugegeben und Ethanol größtenteils im Vakuum entfernt. Nach Zusatz von Diethylether (200 mL) wurden die Phasen getrennt und die etherische Phase mit gesättigten, wässrigen Lösungen von Ammoniumchlorid sowie Natriumchlorid (je 100 mL)

gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung (9.52 g, 49.8 mmol, quant.) als farbloses Öl von ausreichender Reinheit für die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen erhalten. Spuren von Verunreinigungen können bei Bedarf durch flashchromatographische Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1) entfernt werden (Ausbeute: 97% als farbloses Öl bei einer Ansatzgröße von 5.00 mmol). Nachfolgende analytischen Daten wurden nach Flashchromatographie erhalten.

R_f = 0.22 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3328, 2976, 2930, 1591, 1562, 1472, 1384, 1194, 1092, 815.

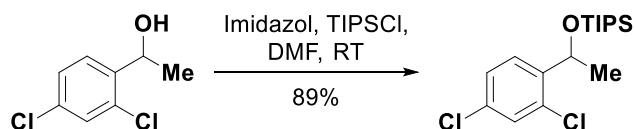
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6'), 7.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3'), 7.26–7.21 (m, 1H, H-5'), 5.19 (qd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H, H-1), 2.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, OH), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 141.8 (C-1'), 133.4 (C-2'), 132.2 (C-4'), 129.1 (C-3'), 127.6 (C-5'), 127.5 (C-6'), 66.6 (C-1), 23.7 (C-2).

FD-MS: *m/z* = 190.3 (100%, [M]^{•+}).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 172.9 (100%, [M–H₂O+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₈H₇Cl₂]⁺: *m/z* = 172.9919, gefunden: 172.9906.



(±)-1-(2,4-Dichlorphenyl)ethoxytriisopropylsilan ((±)-296c). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Stephenson et al.^[309] Eine Lösung von (±)-1-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol ((±)-**285c**, 3.82 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (125 mL) wurde mit Imidazol (2.72 g, 40.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl, 5.14 mL, 4.63 g, 24.0 mmol, 1.20 Äquiv.), versetzt und 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Auf Grund unvollständigen Umsatzes wurde erneut Triisopropylsilylchlorid (856 μ L, 771 mg, 40.0 mmol, 0.20 Äquiv.) zugegeben und weitere 42 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig mit Wasser (200 mL) versetzt und anschließend mit Essigsäureethylester (3 \times 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (200 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (SiO₂, ^cHex) wurde die Zielverbindung (6.19 g, 17.8 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

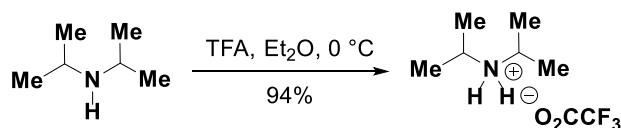
R_f = 0.71 (SiO₂, ^cHex).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2944, 2892, 2867, 1591, 1467, 1369, 1117, 1096, 1048, 882.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-3'), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 5.27 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CHCH_3), 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CHCH_3), 1.08–0.97 (m, 21H, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 143.6 (C-1'), 132.8 (C-4'), 131.2 (C-2'), 128.7 (C-3'), 128.3 (C-6'), 127.5 (C-5'), 67.3 (CHCH_3), 25.9 (CHCH_3), 2×18.1 ($2 \times 3\text{C}$, $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.3 (3C , $3 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

FD-MS: m/z = 346.5 (100%, $[\text{M}]^{*+}$).



Diisopropylammoniumtrifluoacetat (379). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Connell et al.^[311] Eine Lösung von Diisopropylamin (14.0 mL, 10.1 g, 100 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylether (100 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Trifluoressigsäure (7.66 mL, 11.4 g, 100 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 15 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Der Niederschlag wurde nach Vakuumfiltration zunächst an der Luft und anschließend für 18 h bei 45 °C im Feinvakuum getrocknet. Die Zielverbindung (20.3 g, 94.3 mmol, 94%, Lit.^[311]: 95%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smb.: 123.8–124.6 °C, Lit.^[312]: 122–123 °C.

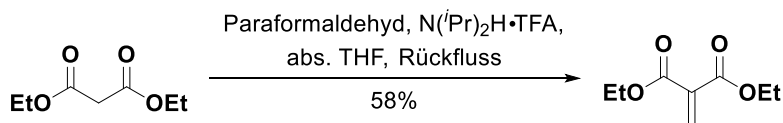
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3048, 2990, 2883, 2778, 2738, 2502, 1675, 1399, 1178, 1123.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.04 (br s, 1H, NH), 3.35 (sept, J = 6.5 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 12H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 161.8 (q, J = 34.7 Hz, CO_2^-), 116.8 (q, J = 293 Hz, CF_3), 46.9 (2C , $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.1 (4C , $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.4 MHz, CDCl_3): δ/ppm = -77.1 (s, 3F, CF_3).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[311]



2-Methylenmalonsäurediethylester (301). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Waser et al.^[313] In einem ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Verbindung zur Schlenk-Linie und Rückflusskühler wurden Malonsäurediethylester (6.08 mL, 6.41 g, 40.0 mmol,

1.00 Äquiv.), Diisopropylammoniumtrifluoressigsäure (**379**, 8.61 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Paraformaldehyd (2.40 g, 80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in absolutem Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst. Es wurde Trifluoressigsäure (306 μ L, 456 mg, 40.0 mmol, 0.10 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde erneut mit Paraformaldehyd (2.40 g, 80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend weitere 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über Kieselgur filtriert, der Rückstand mit Tetrahydrofuran gewaschen, das Filtrat im Vakuum konzentriert und die Zielverbindung (4.02 g, 23.3 mmol, 58%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$ 3:1) als farbloses Öl erhalten. Die chromatographische Reinigung sollte möglichst schnell durchgeführt werden. Die Zielverbindung ist polymerisationsempfindlich und sollte daher im Gefrierschrank unter Argonatmosphäre sowie Lichtausschluss gelagert werden.

$R_f = 0.43$ (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$ 3:1).

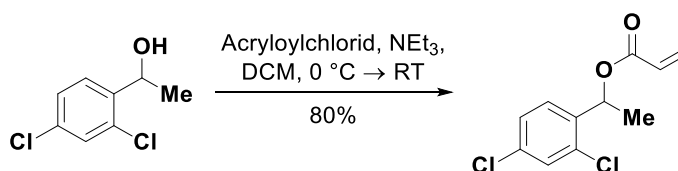
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985, 2941, 2909, 1725, 1447, 1372, 1324, 1233, 1108, 1022.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 6.47 (s, 2H, $\text{C}^2\text{-CH}_2$), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 164.0 (2C, $2 \times \text{CO}$), 135.2 (C-2), 134.0 ($\text{C}^2\text{-CH}_2$), 61.5 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (2C, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

ESI-MS (pos.): $m/z = 149.9$ (84%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 173.0 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[314]



(\pm)-Acrylsäure(1-(2,4-dichlorphenyl)ethyl)ester ((\pm)-**303c**). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Murakami et al.^[315] (\pm)-1-(2,4-Dichlorphenyl)ethanol ((\pm)-**285c**, 3.82 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Triethylamin (4.19 mL, 3.04 g, 30.0 mmol, 1.50 Äquiv.) wurden unter Argonatmosphäre in absolutem Dichlormethan (30 mL) gelöst und bei 0 °C mit Acrylsäurechlorid (1.71 mL, 1.90 g, 21.0 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0 °C sowie 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe von Wasser (30 mL) gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigten, wässrigen Lösungen von Ammoniumchlorid sowie Natriumchlorid (je 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (3.93 g, 16.0 mmol, 80%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$ 15:1) als farbloses Öl erhalten.

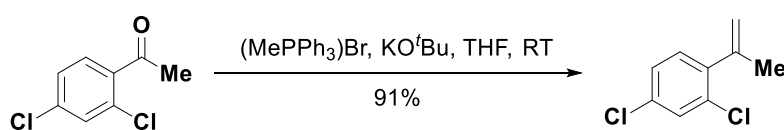
R_f = 0.42 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 15:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3074, 2987, 2934, 1726, 1563, 1476, 1405, 1267, 1184, 1075.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.40–7.36 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.27–7.23 (m, 1H, H-5'), 6.45 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, CHCH^{cis}H^{trans}), 6.25–6.12 (m, 2H, CHCH₂, CHCH₃), 5.86 (d, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, CHCH^{cis}H^{trans}), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.1 (CO), 138.4 (C-1'), 134.0 (C-4'), 132.7 (C-2'), 131.4 (CHCH₂), 129.5 (CH), 128.4 (CHCH₂), 2 × 127.6 (2 × 1C, C-5', CH), 69.1 (CHCH₃), 21.1 (CH₃).

FD-MS: *m/z* = 244.4 (100%, [M]^{•+}).



2,4-Dichlor-1-(prop-1-en-2-yl)benzol (305e). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhang et al.^[267a] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurden Methyltriphenylphosphoniumbromid (28.6 g, 80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Kalium-*tert*-butanolat (11.2 g, 0.10 mol, 2.50 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in absolutem Tetrahydrofuran (160 mL) gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 2',4'-Dichloracetophenon (**300**, 7.56 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (40 mL) wurde weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (150 mL) versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex) wurde die Zielverbindung (6.82 g, 36.5 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.63 (SiO₂, ^cHex).

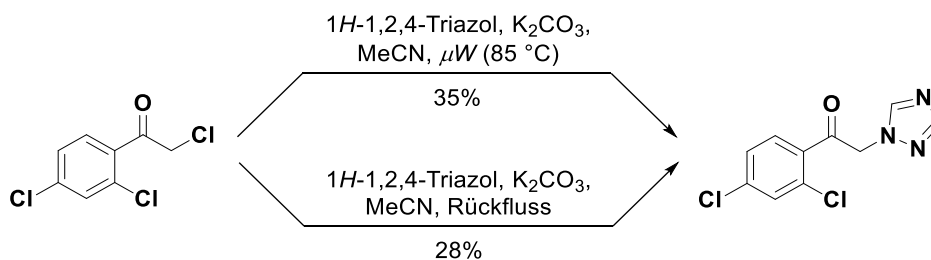
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3085, 2973, 1587, 1474, 1376, 1102, 1047, 906, 815, 573.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 5.26–5.23 (m, 1H, H^a-1'), 4.98–4.97 (m, H, H^b-1'), 2.09–2.08 (m, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 143.4 (C-2'), 141.4 (C-1), 133.3 & 132.8 (2 × 1C, C-2, C-4), 130.7 (C-6), 129.5 (C-3), 127.1 (C-5), 117.0 (C-1'), 23.3 (CH₃).

FD-MS: *m/z* = 186.3 (100%, [M]^{•+}).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[316]



1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1-on (311). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Le Borgne et al.^[268] In einem 35 mL-Mikrowellenröhrchen mit Magnetrührer wurde 2,2',4'-Trichloracetophenon (**309**, 1.45 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in Acetonitril (20 mL) gelöst und 1H-1,2,4-Triazol (**310**, 898 mg, 13.0 mmol, 2.00 Äquiv.), gefolgt von gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat (1.80 g, 13.0 mmol, 2.00 Äquiv.), zugesetzt. Die resultierende Suspension wurde unter starkem Rühren 50 min in einem Mikrowellenreaktor erhitzt (siehe Abschnitt 10.1; Temperatur konstant bei 85 °C, Druck variabel). Dieses Vorgehen wurde mit zwei weiteren Ansätzen gleicher Größe wiederholt. Die drei Suspensionen wurden filtriert und der Rückstand jeweils mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (200 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2) wurde die Zielverbindung (1.77 g, 6.91 mmol, 35%) als blassgelber Schaum erhalten.

Ein analoger Ansatz (6.50 mmol), welcher nicht in dem Mikrowellenreaktor, sondern 2 h in einem Ölbad unter Rückfluss erhitzt wurde, ergab 458 mg (1.79 mmol, 28%) der Zielverbindung als blasgelben Schaum.

R_f = 0.10 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2).

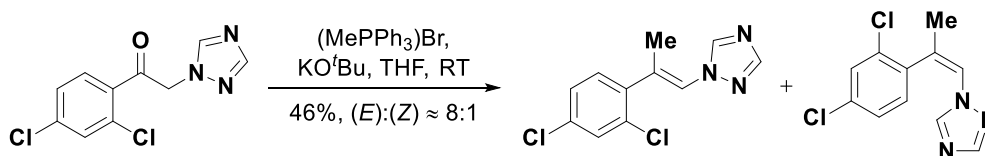
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3091, 2942, 1713, 1582, 1553, 1376, 1274, 1210, 1019, 807.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.19 (s, 1H, H-5'), 7.92 (s, 1H, H-3'), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6'), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3'), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-5'), 5.59 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 192.2 (CO), 152.1 (C-3'), 144.9 (C-5'), 139.5 (C-4'), 133.6 (C-1'), 132.7 (C-2'), 131.6 (C-6'), 130.8 (C-3'), 128.0 (C-5'), 57.9 (CH₂).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 256.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[317]



(E)-1-(2-(2,4-Dichlorphenyl)prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazol ((E)-305f) und **(Z)-1-(2-(2,4-Dichlorphenyl)prop-1-en-1-yl)-1,2,4-triazol ((Z)-305f)**. Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Zhang et al.^[267a] In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurden unter Argonatmosphäre Methyltriphenylphosphoniumbromid (4.29 g, 12.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Kalium-*tert*-butanolat (1.68 g, 15.0 mmol, 2.50 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (ca. 30 mL) gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1-on (**311**, 1.54 g, 6.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Tetrahydrofuran (ca. 20 mL) wurde 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 × 60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2) wurde eine Isomerenmischung (695 mg, 2.73 mmol, 46%, (*E*):(*Z*) ≈ 8:1) als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.20 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3034, 2919, 1669, 1586, 1504, 1473, 1276, 1138, 1004, 819.

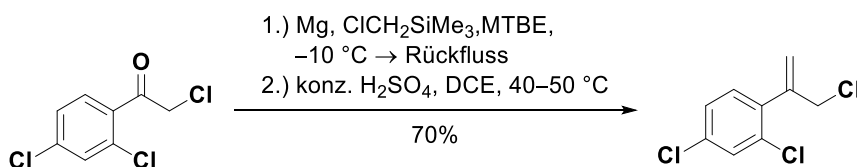
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): **(E)-Isomer**: δ /ppm = 8.28 (s, 1H, H-5), 8.04 (s, 1H, H-3), 7.44–7.42 (m, 1H, H-3'), 7.26–7.24 (m, 1H, H-5'), 7.23–7.20 (m, 1H, H-6'), 6.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, N¹-CH=C), 2.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, CH₃). **(Z)-Isomer**: δ /ppm = 7.83 (s, 1H, H-5), 7.53 (s, 1H, H-3), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3'), 7.26–7.24 (m, 1H, H-5'), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 7.01–6.99 (m, 1H, N¹-CH=C), 2.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): **(E)-Isomer**: δ /ppm = 152.0 (C-3), 143.9 (C-5), 138.4 (C-1'), 132.0 (C-CH₃), 134.6 & 133.6 (2 × 1C, C-2', C-4'), 130.8 (C-6'), 129.9 (C-3'), 127.4 (C-5'), 123.5 (N¹-CH=C), 18.7 (CH₃). **(Z)-Isomer**: δ /ppm = 151.3 (C-5), 142.3 (C-3), 136.0 (C-1'), 135.0 & 133.2 (2 × 1C, C-2', C-4'), 130.8 (C-5'), 130.0 (C-6'), 129.8 (C-CH₃), 127.5 (C-3'), 122.5 (N¹-CH=C), 22.3 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 254.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₁H₁₀Cl₂N₃]⁺: *m/z* = 254.0246, gefunden: 254.0244.

Die Unterscheidung des (*E*)- und (*Z*)-Isomers erfolgte mit Hilfe eines NOESY-Experimentes anhand der Wechselwirkung zwischen N¹-CH=C und CH₃.



2,4-Dichlor-1-(3-chlorprop-1-en-2-yl)benzol (305g). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine patentierte Vorschrift.^[269] In einem ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Dimrothkühler wurde eine Suspension von Magnesium (839 mg, 34.5 mmol, 2.30 Äquiv.) in absolutem Methyl-*tert*-butylether (ca. 20 mL) unter Argonatmosphäre bei 55 °C mit (Chlormethyl)trimethylsilan (279 µL, 245 mg, 2.00 mmol, 0.13 Äquiv.) versetzt. Bei der gleichen Temperatur wurde über einen Zeitraum von 2 h eine Lösung des restlichen (Chlormethyl)trimethylsilans (3.90 mL, 3.43 g, 28.0 mmol, 1.87 Äquiv.) in absolutem Methyl-*tert*-butylether (ca. 20 mL) zugetropft und anschließend weitere 2 h bei 55 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf -10 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 2,2',4'-Trichloracetophenon (3.35 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Methyl-*tert*-butylether (ca. 20 mL) tropfenweise zugesetzt. Es wurde 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend vorsichtig durch Zugabe gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (ca. 30 mL) gequencht. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit Wasser (ca. 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1,2-Dichlorethan (30 mL) aufgenommen, mit konzentrierter Schwefelsäure (3.20 mL, 5.88 g, 60.0 mmol, 4.00 Äquiv.) versetzt und 3 h bei 45–50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zugegeben (20 mL), die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung (20 mL), gefolgt von Wasser (20 mL), gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung nach flashchromatographischer Reinigung (*Isolera*TM One-Chromatographiesystem, HP-Sphäre, MeCN/H₂O: 1:9 → 1:0, Produkt eluiert bei 45% MeCN) als gelbes Öl (2.32 g, 10.5 mmol, 70%) erhalten.

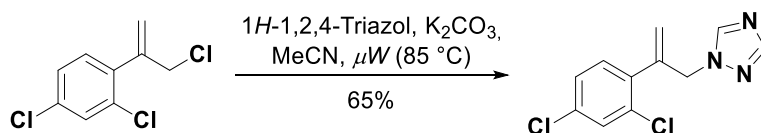
R_f = 0.50 (SiO₂, Petrolether, 40–60 °C), 0.16 (C₁₈-RP-DC, MeCN/H₂O 2:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3090, 2960, 1587, 1474, 1377, 1260, 1101, 1045, 931, 817.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 5.65–5.62 (m, 1H, H^a-1'), 5.26–5.23 (m, 1H, H^b-1'), 4.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, CH₂Cl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 143.3 (C-2'), 136.8 (C-1), 134.6 (C-4), 133.1 (C-2), 132.3 (C-6), 129.5 (C-3), 127.2 (C-5), 120.8 (C-1'), 47.1 (CH₂Cl).

APPI-HRMS (pos.): berechnet für [C₉H₇Cl₃]⁺: *m/z* = 219.9608, gefunden: 219.9604.



1-(2-(2,4-Dichlorophenyl)allyl)-1,2,4-triazol (305d). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Le Borgne et al.^[268] In einem 35 mL-Mikrowellenröhrchen wurde eine Lösung von 2,4-Dichlor-1-(3-chlorprop-1-en-2-yl)benzol (**305g**, 1.11 g, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Acetonitril (15 mL) mit 1*H*-1,2,4-Triazol (**310**, 691 mg, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat (1.38 g, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Unter starkem Rühren wurde die resultierende Suspension 3.5 h in einem Mikrowellenreaktor erhitzt (siehe Abschnitt 10.1; Temperatur konstant bei 85 °C, Druck variabel), anschließend filtriert und der Rückstand mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (150 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2) wurde die Zielverbindung (820 mg, 3.23 mmol, 65%) als blassgelbes Öl erhalten.

R_f = 0.18 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:2).

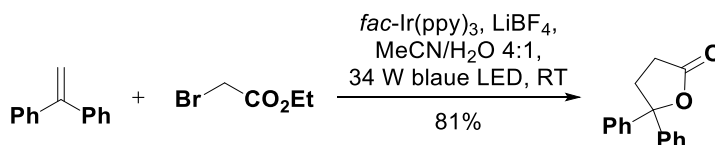
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3092, 2944, 1587, 1505, 1475, 1273, 1138, 1017, 818, 679.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.95 (s, 1H, H-5), 7.87 (s, 1H, H-3), 7.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-3'), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 5.39–5.34 (m, 1H, H^a-3'), 5.27–5.24 (m, 1H, H^b-3'), 5.10 (s, 2H, H-1').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 155.2 (C-3), 143.5 (C-5), 141.7 (C-2), 136.0 (C-1'), 134.8 (C-2'), 132.8 (C-4'), 131.7 (C-6'), 129.5 (C-3'), 127.4 (C-5'), 120.5 (C-3'), 53.7 (C-1').

ESI-MS (pos.): *m/z* = 254.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[267b]



5,5-Diphenyldihydrofuran-2(3*H*)-on (288h). Die Synthese erfolgte nach einer geringfügig modifizierten Vorschrift von Wu und Liu et al.^[266] In einem 10 mL-Glasröhrchen (AR-Glas[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer und Septum wurden *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, 1.96 mg, 3.00 μmol, 0.50 mol%) sowie Lithiumtetrafluorborat (67.5 mg, 720 μmol, 1.20 Äquiv.)

vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und durch drei Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet. Es wurden Acetonitril (4.8 mL) sowie entionisiertes Wasser (1.2 mL) zugesetzt. Beide Lösungsmittel waren vorab gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgast worden. Bromessigsäureethylester (**312**, 79.7 μL , 120 mg, 720 μmol , 1.20 Äquiv.) sowie 1,1-Diphenylethen (**305h**, 106 μL , 108 mg, 600 μmol , 1.00 Äquiv.) wurden zugesetzt und die Reaktionsmischung erneut kurz entgast (1 min schwacher Argonstrom). Die Belichtung erfolgte für 36 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit einer blauen 34 W LED. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter zu Dichlormethan (15) und Wasser (15) gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (15) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (123 mg, 487 μmol , 81%, Lit.^[266]: 99%) wurde nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.15$ (SiO_2 , $^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1).

Smb.: 89.6–90.3 $^{\circ}\text{C}$, Lit.^[318]: 89.9–91.1 $^{\circ}\text{C}$.

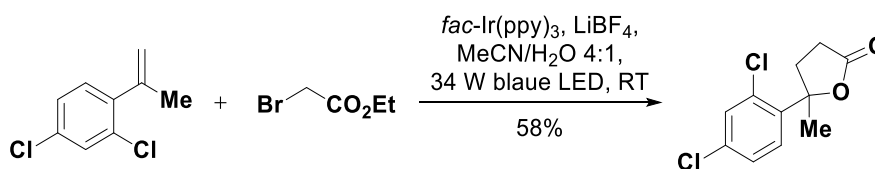
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061, 3029, 1776, 1449, 1220, 1163, 1044, 981, 921, 699.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.45\text{--}7.40$ (m, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6''), 7.38–7.31 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 7.34–7.24 (m, 2H, H-4', H-4''), 2.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-4), 2.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 176.2$ (CO), 143.1 (2C, C-1', C-1''), 128.7 (4C, C-3', C-5', C-3'', C-5''), 128.0 (2C, C-4', C-4''), 125.5 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''), 89.8 (C-5), 35.8 (C-4), 29.2 (C-3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 261.3$ (56%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 239.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[266]



(±)-5-(2,4-Dichlorphenyl)-5-methyldihydrofuran-2(3H)-on ((±)-**288e**). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Wu und Liu et al. und wie für 5,5-Diphenyldihydrofuran-2(3H)-on (**288h**) beschrieben.^[266] Es wurden 2,4-Dichlor-1-(prop-1-en-2-yl)benzol (**305e**, 187 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Bromessigsäureethylester (133 μL , 200 mg, 1.20 mmol, 1.20 Äquiv.), Lithiumtetrafluorborat (113 mg, 1.20 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, 3.27 mg, 5.00 μmol , 0.50 mol%), Acetonitril (8 mL) und Wasser (2 mL)

verwendet. Die Zielverbindung (149 mg, 575 μmol , 58%) wurde nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) als hellbraunes Öl erhalten.

$R_f = 0.16$ (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

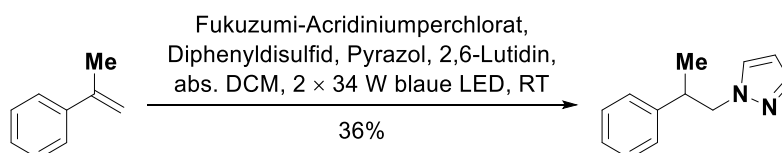
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2979, 2935, 1782, 1590, 1377, 1267, 1236, 1146, 1112, 1040.

${}^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3'), 7.27–7.24 (m, 1H, H-5'), 2.70–2.62 (m, 3H, H-4, H^a-3), 2.56–2.47 (m, 1H, H^b-3), 1.81 (s, 3H, CH_3).

${}^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 175.7 (CO), 140.1 (C-1'), 134.4 (C-2'), 131.1 (C-3'), 130.9 (C-4'), 127.7 (C-6'), 127.5 (C-5'), 86.7 (C-1'), 34.1 (C-4), 28.6 (C-3), 26.7 (CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 245.8$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_2]^+$: $m/z = 245.0131$, gefunden: 245.0132.



(±)-1-(2-Phenylpropyl)pyrazol ((±)-317h). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Nicewicz et al.^[271] In einem 10 mL- Glasröhrchen (*AR-Glas*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer wurden 9-Mesityl-10-methylacridiniumperchlorat (Fukuzumi-Acridiniumperchlorat, 8.24 mg, 20.0 μmol , 0.01 Äquiv.), Diphenyldisulfid (43.7 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äquiv.) und Pyrazol (204 mg, 3.00 mmol, 1.50 Äquiv.) vorgelegt. Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und durch drei Zyklen aus Vakuum und Belüftung mit Argon geflutet. Gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgastes, absolutes Dichlormethan (4 mL) wurde zugesetzt, gefolgt von 2,6-Lutidin (58.1 μL , 53.6 mg, 0.50 mmol, 0.25 Äquiv.) sowie frisch destilliertem α -Methylstyrol (260 μL , 236 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Reaktionslösung wurde nochmals entgast (1 min schwacher Argonstrom) und 96 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit zwei blauen 34 W LED Spot-Lichtern bestrahlt. Nach Zugabe einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO, 15 mg, 96.0 μmol , 0.05 Äquiv.) in Dichlormethan (2 mL) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (135 mg, 725 μmol , 36%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) als bräunliches Öl erhalten.

$R_f = 0.14$ (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1).

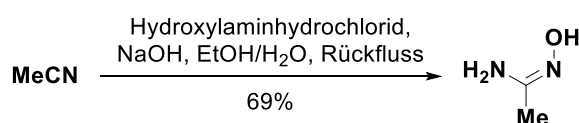
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3029, 2967, 2934, 2874, 1603, 1454, 1396, 1284, 1090, 750.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.53\text{--}7.50$ (m, 1H, H-3), 7.32–7.27 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.25–7.20 (m, 1H, H-4'), 7.19–7.13 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.09–7.07 (m, 1H, H-5), 6.14 (*pseudo-t*, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-4), 4.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.39 (*pseudo-sext*, $J = 7.2$ Hz, 1H, CHCH_2), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 143.4$ (C-1'), 139.3 (C-3), 129.6 (C-5), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.1 (2C, C-2', C-6'), 126.8 (C-4'), 104.9 (C-4), 59.3 (CH_2), 41.0 (CHCH_2), 18.5 (CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 187.0$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$: $m/z = 187.1230$, gefunden: 187.1221.



(Z)-N'-Hydroxyacetimidamid (324). Die Synthese erfolgte gemäß einer Vorschrift von Burkholder et al.^[273] Eine Lösung von Acetonitril (5.23 mL, 4.11 g, 100 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethanol (150 mL) und Wasser (40 mL) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (7.78 g, 112 mmol, 1.12 Äquiv.) sowie Natriumhydroxid (4.48 g, 112 mmol, 1.12 Äquiv.) versetzt und 24 h unter Rückfluss (95 °C Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Entfernen des Ethanols im Vakuum sowie Lyophilisieren wurde der Rückstand in Ethanol (150 mL) suspendiert und ungelöstes Natriumchlorid abfiltriert. Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet, Ethanol unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand aus Isopropanol (18 mL) umkristallisiert. Die Zielverbindung (5.14 g, 69.4 mmol, 69%, Lit.^[273]: 79%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.17$ (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc/Net}_3$ 5:50:1).

Smb.: 132.2–134.5 °C, Lit.^[273]: 130.0–134.5 °C.

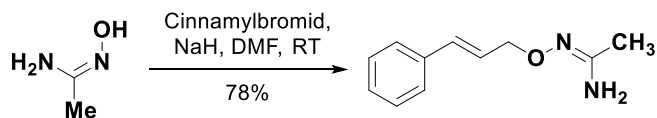
IR (ATR): $\bar{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3467, 3339, 3182, 2925, 1659, 1597, 1398, 1355, 916, 770$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta/\text{ppm} = 6.68$ (s, 1H, OH), 5.34 (br s, 2H, NH_2), 1.61 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta/\text{ppm} = 149.7$ (CCH_3), 16.7 (CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 75.4$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[273] Die erwartete (Z)-Konfiguration, welche für die geplanten Folgereaktionen entscheidend ist, wurde mit Hilfe eines NOESY-Experimentes abgesichert. Es zeigte sich eine starke OH– NH_2 -Wechselwirkung, wohingegen keine Wechselwirkung zwischen OH- und CH_3 erkennbar war.



(Z)-N'-(Cinnamyloxy)acetimidamid (325). In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde eine Lösung von (Z)-N'-Hydroxyacetimidamid (**324**, 778 mg, 10.5 mmol, 1.50 Äquiv.) in absolutem Dimethylformamid (30 mL) unter Argonatmosphäre mit Natriumhydrid (252 mg, 10.5 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und tropfenweise eine Lösung von Cinnamylbromid (1.38 g, 7.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Dimethylformamid (20 mL) zugegeben. Nach 15-stündigem Rühren wurde Wasser (20 mL) zugesetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/Net₃ 40:10:1) wurde die Zielverbindung (1.04 g, 5.47 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.17 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/Net₃ 40:10:1).

Smb.: 57.2–57.6 °C.

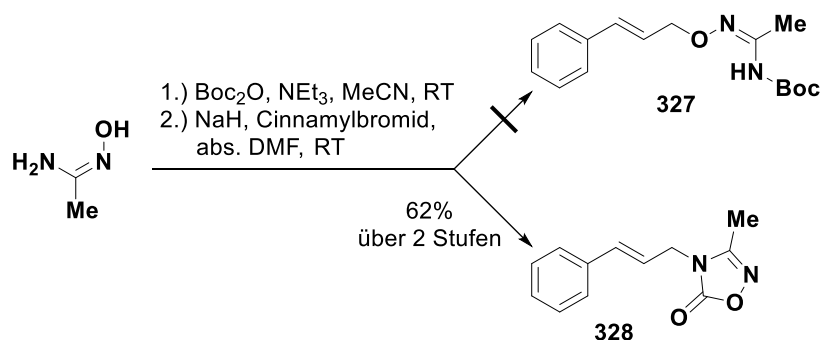
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3481, 3322, 3168, 3168, 3026, 2854, 1650, 1405, 1040, 746.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.41–7.38 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.34–7.28 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.25–7.20 (m, 1H, H-4'), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CHCHCH₂), 6.38 (dt, *J* = 16.0, 6.2 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.61 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 2H, CH₂), 4.56 (br s, 2H, NH₂), 1.85 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 150.6 (CCH₃), 136.9 (C-1'), 132.6 (CHCHCH₂), 128.6 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (C-4'), 126.6 (2C, C-2', C-6'), 126.1 (CHCHCH₂), 73.7 (CH₂), 17.2 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 191.0 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₁H₁₅N₂O]⁺: *m/z* = 191.1179, gefunden: 191.1181.



4-Cinnamyl-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on (328). Eine Lösung von (Z) - N' -Hydroxyacetimidamid (**324**, 778 mg, 10.5 mmol, 1.50 Äquiv.) in Acetonitril (20 mL) wurde mit Triethylamin (1.45 mL, 1.06 g, 10.5 mmol, 1.50 Äquiv.) sowie Di-*tert*-butyldicarbonat (1.53 g, 7.00 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (30 mL) sowie Essigsäureethylester (30 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (1.30 g) stellte sich als eine Mischung von *tert*-Butyl- (Z) -1-(hydroxyimino)ethylcarbamate (6.79 mmol) und **324** (1.59 mmol) heraus. Das Rohprodukt (1.50 Äquiv.) wurde ohne weitere Reinigung in absolutem Dimethylformamid (30 mL) aufgenommen, unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur mit Natriumhydrid (201 mg, 8.38 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und 30 min gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von Cinnamylbromid (1.10 g, 5.59 mmol, 1.00 Äquiv.) in absolutem Dimethylformamid (20 mL) wurde erneut 15 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (50 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter zu Essigsäureethylester (100 mL) gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (100 mL) sowie Wasser (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt, *tert*-Butyl- (Z) -1-((cinnamyloxy)imino)ethylcarbamate (**327**), konnte weder mittels NMR-Spektroskopie noch über HPLC-MS nachgewiesen werden. Stattdessen wurde Oxadiazol **328** (935 mg, 4.32 mmol, 77%, 62% über zwei Stufen) nach flashchromatographischer Reinigung (*Isolera*TM One-Chromatographiesystem, SiO_2 , °Hex/EtOAc: 10% \rightarrow 60% EtOAc, Produkt eluiert bei 45% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.16$ (SiO_2 , °Hex/EtOAc 3:1).

Smb.: 72.1–72.9 °C.

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028, 2932, 1761, 1604, 1470, 1424, 1335, 969, 777, 692.

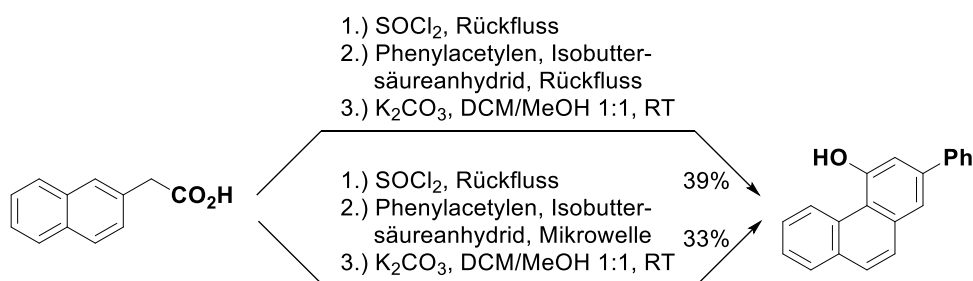
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.40–7.29 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.63–6.57 (m, 1H, CHCHCH₂), 6.16 (dt, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H, CHCHCH₂), 4.38 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 159.2 (CO), 156.5 (CCH₃), 135.3 (C-1'), 134.7 (CHCHCH₂), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 128.7 (C-4'), 126.7 (2C, C-2', C-6'), 120.9 (CHCHCH₂), 44.2 (CH₂), 10.7 (CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 239.1 (100%, [M+Na]⁺), 217.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₂H₁₃N₂O₂]⁺: m/z = 217.0972, gefunden: 217.0976.

10.3.6 Phosphorsäureester von VAPOL und *iso*-VAPOL als bifunktionelle chirale Photoredoxkatalysatoren (Versuchsvorschriften zu Kapitel 8)



2-Phenylphenanthren-4-ol (348). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Wulff et al.^[281] In einem Rundkolben mit Magnetrührer und Dimrothkühler mit Trockenrohr wurde 2-Naphthylessigsäure (**345**, 2.0 g, 10.7 mmol, 1.00 Äquiv.) mit Thionylchlorid (2.80 mL, 4.58 g, 38.5 mmol, 3.60 Äquiv.) versetzt und 1 h bei 90 °C Ölbadtemperatur gerührt. Leicht flüchtige Verbindungen wurden unter vermindertem Druck entfernt (Membranpumpenvakuum, Crigée-Apparatur, N₂-Kühlfalle vor Pumpe). Der Rückstand wurde unter Argonatmosphäre mit Phenylacetylen (**346**, 1.53 mL, 1.42 g, 13.9 mmol, 1,30 Äquiv.) sowie Isobuttersäureanhydrid (**347**, 3.55 mL, 3.39 g, 21.4 mmol, 2,00 Äquiv.) versetzt und 24 h in einem Ölbad bei 190 °C gerührt. Auf Grund unvollständigen Umsatzes an 2-Naphthylessigsäure (**345**) wurde erneut Phenylacetylen (**346**, 1.53 mL, 1.42 g, 13.9 mmol, 1,30 Äquiv.) zugesetzt und 24 h erhitzt (Ölbadtemperatur: 190 °C). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter zu wässriger Salzsäure (0.5 M, 25 mL) gegeben und mit Essigsäureethylester (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Methanol (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) aufgenommen und mit gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat (7.39 g, 53.5 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtiges Eintragen von Citronensäure angesäuert (pH ≈ 3). Die Lösung wurde in einen Scheidetrichter zu wässriger Citronensäurelösung (1 M, 150 mL)

gegossen und mit Dichlormethan (3×120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (1.13 g, 4.18 mmol, 39%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$ 200:10:1 \rightarrow 100:10:1) als brauner Feststoff erhalten.

Ein analoger Ansatz wurde nach Bildung des Säurechlorids nicht in einem Ölbad, sondern 4 h in einem Mikrowellenreaktor erhitzt (siehe Abschnitt 10.1; Temperatur konstant bei 190 °C, Druck variabel). Auf Grund unvollständigen Umsatzes der 2-Naphthylelessigsäure (**345**) wurde erneut Phenylacetylen (**346**, 1.53 mL, 1.42 g, 13.9 mmol, 1,30 Äquiv.) zugesetzt und weitere 3 h in dem Mikrowellenreaktor auf 190 °C erhitzt. Die Reinigung erfolgte wie obenstehend beschrieben und lieferte die Zielverbindung (959 mg, 3.55 mmol, 33%) als braunen Feststoff.

$R_f = 0.20$ (SiO_2 , ${}^{\text{c}}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$ 100:10:1).

Smb.: 153.1–154.5 °C, Lit.^[281]: 152–153 °C.

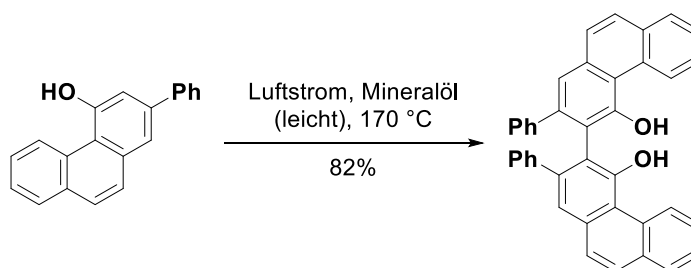
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3536, 3055, 1567, 1420, 1283, 1231, 1133, 1023, 816, 745.

${}^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 9.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.77–7.58 (m, 7H, H-1, H-6, H-7, H-9, H-10, H-2', H-6'), 7.55–7.46 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.45–7.37 (m, 1H, H-4'), 7.19 (br s, 1H, H-3), 5.85 (s, 1H, OH).

${}^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 154.8 (C-4), 140.2 (C-1'), 139.3 (C-2), 135.4 (C-10a), 132.7 (C-8a), 130.3 (C-4b), 129.0 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (C-5), 128.5 (C-10), 128.4 (C-8), 127.8 (C-4'), 2×127.4 (1C & 2C, C-9 & C-2', C-6'), 126.8 (C-6), 126.1 (C-7), 120.0 (C-1), 118.7 (C-4a), 112.3 (C-3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 271.1$ (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]



(±)-2,2'-Diphenyl-[3,3'-bisphenanthren]-4,4'-diol ((±)-VAPOL, (±)-**349**). Die Synthese erfolgte nach einer geringfügig modifizierten Vorschrift von Wulff et al.^[281] In einem 50 mL-Zweihalsrundkolben mit Dimrothkühler und Septum wurde 2-Phenylphenanthren-4-ol (**348**, 312 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in Mineralöl (leicht, 11 mL) aufgenommen und 72 h unter starkem Rühren in einem Ölbad (Badtemperatur: 170 °C) erhitzt. Dabei wurde durch eine Kanüle ein schwacher Luftstrom im Abstand von ca. 5 cm über die Lösung geleitet. Nach

beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit *n*-Hexan (20 mL) überschichtet und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die zweiphasige Mischung wurde über Nacht bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, am Folgetag ausgefallener Feststoff abgesaugt und mit *n*-Hexan ($3 \times 10\text{ mL}$) gewaschen. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$ 30:1) wurde die Zielverbindung (245 mg, $472\text{ }\mu\text{mol}$, 82%, Lit.^[281]: 81%) als orange-gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.32 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex/EtOAc}$ 30:1).

Smb.: 301.8–302.3 $^{\circ}\text{C}$, Lit.^[280]: 310–311 $^{\circ}\text{C}$.

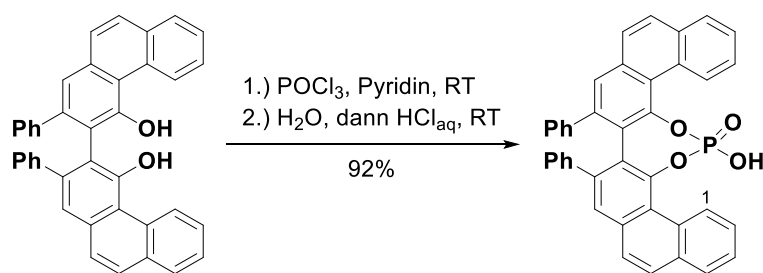
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3483, 3055, 3026, 1632, 1559, 1509, 1338, 1225, 1019, 749.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 9.79–9.75 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.96 (dd, $J = 7.7, 1.6\text{ Hz}$, 2H, H-8, H-8'), 7.85 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H, H-10, H-10'), 7.75–7.62 (m, 6H, H-6, H-6', H-7, H-7', H-9, H-9'), 7.46 (s, 2H, H-1, H-1'), 7.12–7.04 (m, 2H, H-4'', H-4'''), 7.01–6.95 (m, 4H, H-3'', H-5'', H-3''', H-5'''), 6.72–6.67 (m, 4H, H-2'', H-6'', H-2''', H-6'''), 6.63 (s, 2H, $2 \times \text{OH}$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 153.6 (2C, C-4, C-4'), 141.7 (2C, C-2, C-2'), 139.9 (2C, C-1'', C-1'''), 135.4 (2C, C-10a, C-10'a), 133.0 (2C, C-8a, C-8'a), 130.4 (2C, C-4b, C-4'b), 129.5 (2C, C-9, C-9'), 129.0 (6C, C-5, C-5', C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 128.6 (2C, C-8, C-8'), 127.7 (4C, C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 2×127.2 ($2 \times 2\text{C}$, C-6, C-6' & C-10, C-10'), 127.0 (2C, C-4'', C-4'''), 126.5 (2C, C-7, C-7'), 123.4 (2C, C-1, C-1'), 118.3 (2C, C-4a, C-4'a), 115.9 (2C, C-3, C-3').

ESI-MS (pos.): m/z = 561.2 (26%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 539.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]



(±)-18-Hydroxy-8,9-diphenyldiphenanthro[4,3-d:3',4'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-18-oxid ((±)-VAPOL-Hydrogenphosphat, (±)-337). Die Synthese erfolgte nach einer geringfügig modifizierten Vorschrift von Wulff et al.^[281] In einem ausgeheizten Schlenk-Rohr mit Magnetrührer wurde (±)-VAPOL ((±)-**349**, 100 mg, $186\text{ }\mu\text{mol}$, 1.00 Äquiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem Pyridin (2 mL) gelöst und unter Eiskühlung frisch destilliertes Phosphoroxychlorid ($33.9\text{ }\mu\text{L}$, 57.0 mg, $372\text{ }\mu\text{mol}$, 2.00 Äquiv.) zugesetzt. Nach 15 min wurde

das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (2 mL) zugesetzt, 2 h bei gleicher Temperatur gerührt und Pyridin unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 1 M Salzsäure (2 mL) suspendiert. Nach fünfminütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der verbliebene Feststoff abgesaugt, mit 1 M Salzsäure (2 × 2 mL) gewaschen und flashchromatographisch (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1) an Kieselgel gereinigt. Die Zielverbindung (103 mg, 171 μmol, 92%, Lit.^[281]: quant.) wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.10 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1).

Smb.: >340 °C, Lit.^[281]: >340 °C.

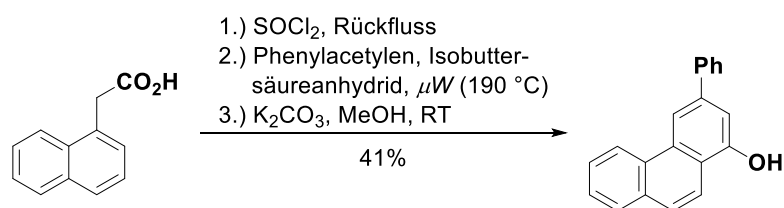
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3053, 2361, 1596, 1113, 1053, 884, 830, 794, 750, 714.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 9.99–9.93 (m, 2H, H-1, H-16), 8.05–8.00 (m, 2H, H-4, H-13), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-5, H-12), 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-6, H-11), 7.75–7.64 (m, 4H, H-2, H-3, H-14, H-15), 7.52 (br s, 2H, H-7, H-10), 7.13–7.05 (m, 2H, H-4', H-4''), 6.98–6.87 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 6.46–6.38 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.9 & 149.8 (2 × 1C, C-16c, C-19a), 140.5 (2C, C-1', C-1''), 139.5 (2C, C-8a, C-8b), 133.7 (2C, C-6a, C-10a), 132.7 (2C, C-4a, C-12a), 129.3 (2C, C-16a, C-19b), 128.8 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''), 128.4 (2C, C-4, C-13), 128.2 (2C, C-1, C-16), 127.4 (4C, C-3', C-5', C-3'', C-5''), 126.9 (2C, C-5, C-12), 126.7 (4C, C-2, C-3, C-14, C-15), 126.6 (2C, C-6, C-11), 126.4 (2C, C-4', C-4''), 126.3 (2C, C-8, C-9), 125.5 (2C, C-7, C-10), 2 × 121.3 (2 × 1C, C-16b, C-19a).

ESI-MS (neg.): *m/z* = 599.4 (100%, [M–H]⁻).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]



3-Phenylphenanthren-1-ol (351). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Wulff et al.^[280] In einem Rundkolben mit Magnetrührer und Dimrothkühler mit Trockenrohr wurden 1-Naphthylelessigsäure (**350**, 5.00 g, 26.9 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Thionylchlorid (2.94 mL, 4.81 g, 40.4 mmol, 1.50 Äquiv.) vorgelegt. Es wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt (90 °C Ölbadtemperatur) und anschließend leicht flüchtige Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt (Membranpumpenvakuum, Crigée-Apparatur, N₂-Kühlfalle vor Pumpe). Der Rückstand wurde in ein Mikrowellenröhrchen überführt und mit Isobuttersäureanhydrid (**347**, 8.92 mL, 8.51 g, 53.8 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Phenylacetylen

(**346**, 3.84 mL, 3.57 g, 35.0 mmol, 1.30 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit Argon geflutet und mit einem Silikoseptum mit Tefloneinlage verschlossen. Unter starkem Rühren wurde die Reaktionsmischung 4.5 h in einem Mikrowellenreaktor erhitzt (siehe Abschnitt 10.1; Temperatur konstant bei 190 °C, Druck variabel). Auf Grund unvollständigen Umsatzes an 1-Naphthylethylsäure (**350**) wurde erneut Phenylacetylen (**346**, 1.76 mL, 1.64 g, 16.1 mmol, 0.60 Äquiv.) zugegeben und für 1 h in dem Mikrowellenreaktor auf 190 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter zu einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung (50 mL) sowie Essigsäureethylester (50 mL) gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus Methanol (50 mL) und Dichlormethan (50 mL) aufgenommen, mit gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat (37.2 g, 269 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch vorsichtiges Eintragen von Citronensäure angesäuert (pH ≈ 3). Die Lösung wurde in einen Scheidetrichter zu wässriger Citronensäurelösung (1 M, 150 mL) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (2.96 g, 10.9 mmol, 41%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 50:1 → 10:1) als brauner Feststoff erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1).

Smb.: 177.1–178.1 °C, Lit.^[280]: 177–178 °C.

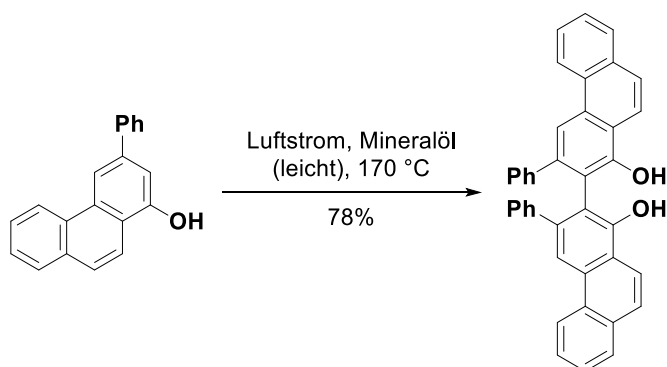
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3299, 3059, 1602, 1494, 1405, 1247, 1139, 1077, 926, 747.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.77–8.72 (m, 1H, H-5), 8.49 (br s, 1H, H-4), 8.23–8.10 (m, 1H, H-10), 7.96–7.86 (m, 1H, H-8), 7.79–7.71 (m, 3H, H-9, H-3', H-5'), 7.70–7.59 (m, 2H, H-6, H-7), 7.55–7.48 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.45–7.38 (m, 1H, H-4'), 7.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.50 (br s, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 152.4 (C-1), 141.4 (C-3), 139.8 (C-1'), 132.6 (C-8a), 132.2 (C-4a), 130.3 (C-4b), 129.0 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (C-8), 127.7 (C-4'), 127.6 (2C, C-3', C-5'), 127.0 (C-7), 126.8 (C-6), 126.4 (C-9), 123.3 (C-5), 121.2 (C-10a), 119.9 (C-10), 114.2 (C-4), 110.2 (C-2).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 271.1 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280]



(±)-3,3'-Diphenyl-[2,2'-bisphenanthren]-1,1'-diol ((±)-*iso*-VAPOL, (±)-352). Die Synthese erfolgte nach einer geringfügig modifizierten Vorschrift von Wulff et al. und wie für (±)-VAPOL ((±)-**349**) beschrieben ausgehend von 3-Phenylphenanthren-1-ol (**351**, 1.00 g, 3.70 mmol, 1.00 Äquiv.) in Mineralöl (leicht, 15 mL).^[280] Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 30:1→10:1) wurde die Zielverbindung (777 mg, 1.44 mmol, 78%, Lit.^[280]: 70%) als orange-gelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.11 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 30:1), 0.35 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 10:1).

Smb.: 316.3–317.6 °C, Lit.^[280]: 312–313 °C.

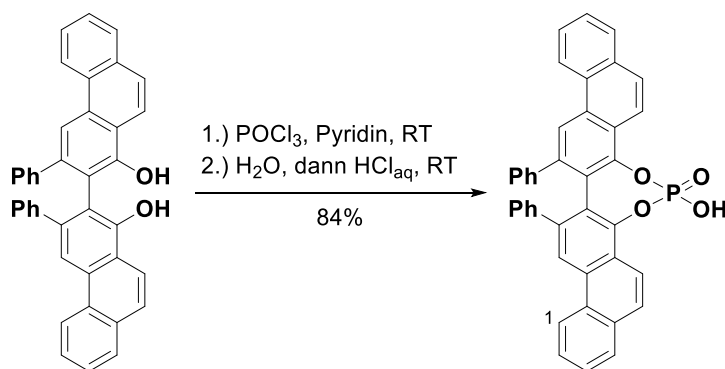
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3522, 3470, 3060, 2363, 1594, 1393, 1225, 1141, 824, 699.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.64–8.59 (m, 2H, H-5, H-5'), 8.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-9, H-9'), 8.19 (br s, 2H, H-4, H-4'), 7.98–7.93 (m, 2H, H-8, H-8'), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-10, H-10'), 7.69–7.60 (m, 4H, H-6, H-7, H-6', H-7'), 7.13–7.07 (m, 2H, H-4'', H-4'''), 7.04–6.97 (m, 4H, H-3'', H-5'', H-3''', H-5'''), 6.76–6.72 (m, 4H, H-2'', H-6'', H-2''', H-6'''), 5.90 (br s, 2H, 2 × OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 151.0 (2C, C-1, C-1'), 141.5 (2C, C-3, C-3'), 140.6 (2C, C-1'', C-1'''), 132.8 & 132.1 (2 × 2C, C-4b, C-4'b & C-8a, C-8'a), 129.9 (2C, C-4a, C-4'a), 129.1 (4C, C-2'', C-6'', C-2''', C-6'''), 128.9 (2C, C-8, C-8'), 127.8 (4C, C-3'', C-5'', C-3''', C-5'''), 127.3 (2C, C-4'', C-4'''), 126.9 (4C, C-6, C-7, C-6', C-7'), 126.8 (2C, C-10, C-10'), 123.2 (2C, C-5, C-5'), 120.9 (2C, C-9, C-9'), 120.7 (2C, C-10a, C-10'a), 117.5 (2C, C-4, C-4'), 114.5 (2C, C-2, C-2').

ESI-MS (pos.): *m/z* = 561.2 (36%, [M+Na]⁺), 539.3 (100%, [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280]



(±)-8-Hydroxy-17,18-diphenyldiphenanthro[1,2-d:2',1'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-8-oxid ((±)-*iso*-VAPOL-Hydrogenphosphat, (±)-344). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Wulff et al. und wie für (±)-VAPOL-Hydrogenphosphat ((±)-**337**) beschrieben ausgehend von (±)-*iso*-VAPOL ((±)-**352**, 200 mg, 371 μmol, 1.00 Äquiv.), trockenem Pyridin (2 mL) sowie Phosphoroxychlorid (67.9 μL, 114 mg, 742 μmol, 2.00 Äquiv.).^[281] Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, EtOAc/MeOH 7:1 → 5:1) wurde die Zielverbindung (187 mg, 311 μmol, 84%) als blassgelber Feststoff erhalten.

R_f = 0.18 (SiO₂, EtOAc/MeOH 5:1).

Smb.: >340 °C.

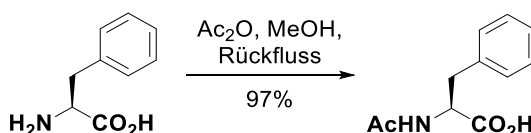
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2987, 2359, 1487, 1385, 1248, 1134, 1097, 1078, 947, 760.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.84–8.78 (m, 2H, H-1, H-15), 8.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-6, H-10), 8.27 (s, 2H, H-16, H-19), 8.08–8.00 (m, 2H, H-4, H-12), 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-5, H-11), 7.72–7.63 (m, 4H, H-2, H-3, H-13, H-14), 7.17–7.09 (m, 2H, H-4', H-4''), 6.98 (*pseudo-t*, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 6.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.3 & 149.2 (2 × 1C, C-6b, C-9a), 140.5 (4C, C-17, C-18, C-1', C-1''), 132.0 (2C, C-4a, C-11a), 130.5 (2C, C-17a, C-17b), 129.3 (2C, C-15b, C-19a), 128.8 (4C, C-2', C-6', C-2'', C-6''), 128.5 (2C, C-4, C-12), 127.6 (4C, C-3', C-5', C-3'', C-5''), 127.2 (2C, C-3, C-13), 126.9 (2C, C-2, C-14), 126.5 (2C, C-5, C-11), 126.3 (2C, C-4', C-4''), 4 × 124.5 (4C, C-6a, C-9b, C-15a, C-19b), 123.4 (2C, C-1, C-15), 122.1 (2C, C-6, C-10), 119.2 (2C, C-16, C-19).

ESI-MS (neg.): *m/z* = 599.4 (100%, [M-H]⁻).

ESI-HRMS (neg.): berechnet für [C₄₀H₂₄O₄P]⁻: *m/z* = 599.1418, gefunden: 599.1409.



N-Acetyl-L-phenylalanin (380). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Dessolin et al.^[319] Eine Lösung von L-Phenylalanin (5.00 g, 30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Methanol (25 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid (7.66 mL, 8.27 g, 81.0 mmol, 2.70 Äquiv.) versetzt und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Flüchtige Komponenten wurden im Vakuum entfernt und das resultierende Öl durch Lagern im Eisfach (−28 °C, 16 h) und anschließendes Aufwärmen auf Raumtemperatur zur Kristallisation gebracht. Der farblose Feststoff wurde über Nacht bei 45 °C im Feinvakuum getrocknet und 6.01 g (29.0 mmol, 97%, Lit.^[319]: 86%) der Zielverbindung erhalten.

$R_f = 0.36$ (SiO₂, DCM/MeOH/AcOH 20:10:1).

$[\alpha]_D^{25} = +31.2^\circ$ (c = 1.0, MeOH), Lit.^[320]: $[\alpha]_D^{23} = +29.7^\circ$ (c = 1.0, MeOH).

Smb.: 154.1–155.7 °C, Lit.^[321]: 159–161 °C.

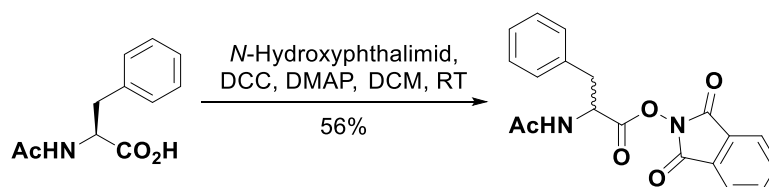
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{−1}] = 3003, 2476, 1730, 1619, 1470, 1456, 1226, 1195, 1031, 701.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ /ppm = 7.32–7.16 (m, 5H, 5 × Phenyl-*H*), 4.65 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H, CHCH₂), 3.20/3.17–3.09 (dd, *J* = 13.9, 5.1 Hz, 0.85H / m, 0.15H, CH^aH^b, Rotamere), 2.93 (dd, *J* = 13.9, 9.1 Hz, 1H, CH^aH^b), 1.90 (br s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOD-*d*₄): δ /ppm = 174.7 (CO₂H), 173.1 (COCH₃), 138.5/138.2 (C-1′), 2 × 130.2 (2 × 1C, C-2′, C-6′), 129.5/129.4 (2 × 1C, C-3′, C-5′), 127.9/127.8 (C-4′), 55.3/55.1 (CHCH₂), 38.4 (CH₂), 22.3/22.2 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 230.0 (100%, [M+Na]⁺), 208.1 (33%, [M+H]⁺).

Es liegen Rotamere (A/B 85:15) vor. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[319]



N-Acetylphenylalanin(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ester (381). Die Synthese wurde nach einer Vorschrift von Phipps et al.^[138d] Eine Lösung von N-Acetyl-L-phenylalanin (**380**, 5.60 g, 27.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Dichlormethan (500 mL) wurde bei Raumtemperatur mit N-Hydroxyphthalimid (4.84 g, 29.7 mmol, 1.10 Äquiv.), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 6.69 g, 32.4 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 330 mg, 2.70 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Es wurde 48 h bei gleicher Temperatur gerührt, entstandener

Feststoff abgesaugt und mit Dichlormethan (50 mL) gewaschen. Die gesammelten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand in Ethanol (20 mL) suspendiert. Es wurde erneut abgesaugt und mit Ethanol (10 mL) gewaschen. Die Zielverbindung (5.37 g, 15.2 mmol, 56%, Lit.^[138d]: 56%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.34$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 1:1).

$[\alpha]_D^{25} = +1.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃), Lit.^[138d]: $[\alpha]_D^{24.1} = -0.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Smb.: 177.6–179.1 °C, Lit.^[138d]: 172–178 °C.

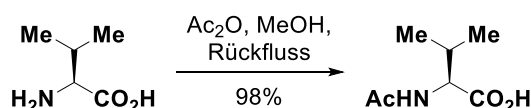
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3279, 1788, 1742, 1656, 1371, 1186, 1076, 971, 832, 647.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.93–7.88 (m, 2H, H-3'', H-6''), 7.83–7.79 (m, 2H, H-4'', H-5''), 7.38–7.28 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 5.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.40–5.33 (m, 1H, CHCH₂), 3.40–3.28 (m, 2H, CH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 169.7 (COCH₃), 168.6 (CO₂N), 161.6 (2C, C-1'', C-3''), 135.1 (2C, C-4'', C-5''), 134.6 (2C, C-2''a, C-6''a), 129.9 (2C, C-2', C-6'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 127.7 (C-4'), 124.3 (2C, C-3'', C-6''), 51.2 (CHCH₂), 37.9 (CH₂), 23.1 (CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 375.1 (100%, [M+Na]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138d] Im Rahmen der Veresterung kam es wahrscheinlich zur teilweisen Racemisierung. Dies ist literaturbekannt,^[138d] für die geplante Verwendung der Zielverbindung als Radikalquelle jedoch unerheblich und wurde daher nicht mittels chiraler HPLC überprüft.



***N*-Acetyl-L-valin (382).** Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Dessolin et al. und wie für *N*-Acetyl-L-phenylalanin (**380**) beschrieben ausgehend von L-Valin (5.27 g, 45.0 mmol, 1.00 Äquiv.) sowie Essigsäureanhydrid (11.6 mL, 12.5 g, 122 mmol, 2.70 Äquiv.) in Methanol (38 mL).^[319] Die Zielverbindung (7.05 g, 44.3 mmol, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.22$ (SiO₂, DCM/MeOH/AcOH 20:10:1).

$[\alpha]_D^{25} = -1.2^\circ$ (c = 1.0, MeOH), Lit.^[322]: $[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ (c = 1.0, MeOH).

Smb.: 161.8–163.2 °C, Lit.^[322]: 165 °C.

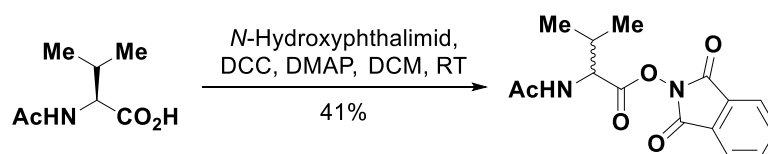
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2967, 1720, 1619, 1468, 1421, 1395, 1267, 1217, 1112, 1042.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, MeOD- d_4): δ/ppm = 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H, CHCO_2H), 2.23–2.09 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.01 (br s, 3H, COCH_3), 0.98 & 0.96 ($2 \times$ d, J = 2.0 Hz, $2 \times$ 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, MeOD- d_4): δ/ppm = 174.9 (CO_2H), 173.5 (COCH_3), 59.1 (CHCO_2H), 31.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 (COCH_3), 19.5/18.3 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

ESI-MS (pos.): m/z = 182.0 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 160.1 (11%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[323]



***N*-Acetylvalin(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ester (383)**. Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Phipps et al.^[138d] In eine Lösung von *N*-Acetyl-L-valin (**382**, 6.85 g, 43.0 mmol, 1.00 Äquiv.), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 10.6 g, 51.6 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 525 mg, 4.30 mmol, 0.10 Äquiv.) in Dichlormethan (500 mL) wurde bei Raumtemperatur *N*-Hydroxyphthalimid (7.72 g, 47.3 mmol, 1.10 Äquiv.) über einen Zeitraum von 30 min portionsweise eingerührt. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck bis zu einem Volumen von etwa 20 mL eingengt. Durch Zusatz von Essigsäureethylester (20 mL) und Reiben an der Kolbenwand mit einem Glasstab wurde die Zielverbindung zur Kristallisation gebracht. Sie wurde abgesaugt und mit Diethylether (3×10 mL) gewaschen. Das Ausfällen des Produktes wurde zweimal wiederholt und die gesammelten Feststoffe in Dichlormethan (30 mL) aufgenommen. Es wurde durch eine Schicht von Magnesiumsulfat filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (5.40 g, 17.7 mmol, 41%, Lit.^[138d]: 78%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.30 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3), Lit.^[138d]: $[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} = -51.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , (*S*)-Enantiomer).

Smb.: 154.5–156.2 $^\circ\text{C}$, Lit.^[138d]: 156–158 $^\circ\text{C}$.

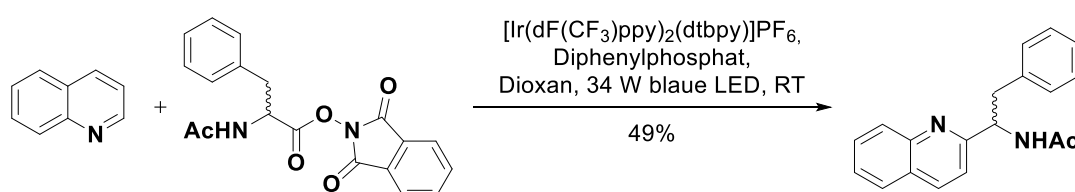
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3222, 2969, 1788, 1743, 1659, 1533, 1372, 1185, 1079, 972.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.91–7.83 (m, 2H, H-3', 6-7'), 7.82–7.77 (m, 2H, H-4', H-5'), 6.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H, CHCO), 2.42–2.33 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 170.1 (COCH_3), 168.9 (CO_2N), 161.6 (2C, C-1', C-3'), 135.0 (2C, C-4', C-5'), 128.9 (2C, C-2'a, C-6'a), 124.2 (2C, C-3', C-6'), 55.5 (CHCO), 31.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.2 (COCH_3), 18.8/17.7 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

ESI-MS (pos.): m/z = 327.1 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 305.1 (2%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138d] Im Rahmen der Veresterung kam es wahrscheinlich zur teilweisen Racemisierung, die für andere α -Aminosäuren unter analogen Reaktionsbedingungen berichtet worden ist.^[138d] Dies ist für die geplante Verwendung der Zielverbindung als Radikalquelle jedoch unerheblich und wurde daher nicht mittels chiraler HPLC überprüft.



(±)-**N-(1-(Chinolin-2-yl)-2-phenylethyl)acetamid** ((±)-**58a**). Die Synthese erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Phipps et al.^[138d] In einem ausgeheizten 10 mL-Schlenk-Rohr mit Magnetrührer wurden Chinolin (73.4 μL , 80.7 mg, 625 μmol , 1.00 Äquiv.), *N*-Acetylphenylalanin(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ester (**381**, 242 mg, 688 μmol , 1.10 Äquiv.), Diphenylphosphat (**360**, 7.83 mg, 31.3 μmol , 0.05 Äquiv.) sowie [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (**5PF₆**, 7.01 mg, 6.25 μmol , 0.01 Äquiv.) in absolutem und gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgastem Dioxan (6.25 mL) aufgenommen. Die Belichtung erfolgte wie in Abschnitt 10.2 beschrieben für 22 h mit einem blauen 34 W LED Spot-Licht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die Zielverbindung (98.5 mg, 308 μmol , 49%, Lit.^[138d]: 89%) nach flashchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1) als farbloser Schaum erhalten.

R_f = 0.23 (SiO_2 , $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1).

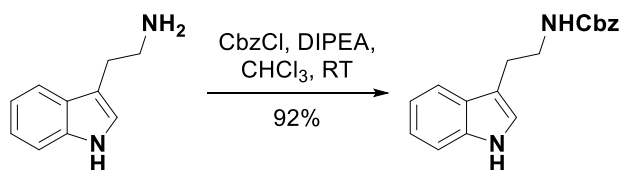
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3283, 3060, 1650, 1599, 1541, 1429, 1372, 1298, 828, 751.

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-8'), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-4'), 7.81–7.74 (m, 1H, H-5'), 7.74–7.76 (m, 1H, H-7'), 7.56–7.48 (m, 1H, H-6'), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH), 7.17–7.12 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 6.97–6.91 (m, 3H, H-3', H-2'', H-6''), 5.50–5.41 (m, 1H, CHCH_2), 3.37 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H, CH^aH^b), 3.16 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H, CH^aH^b), 2.08 (br s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 169.5 (CO), 159.2 (C-2'), 147.4 (C-8'a), 137.2 (C-1''), 136.2 (C-4'), 2 \times 129.7 (2C & 1C, C-2'', C-6'' & C-7'), 129.0 (C-8'), 128.2 (2C, C-3'', C-5''), 127.7 (C-5'), 127.4 (C-4'a), 126.5 (C-4'), 126.4 (C-6'), 120.9 (C-3'), 55.8 (CHCH_2), 42.4 (CH_2), 23.6 (CH_3).

ESI-MS (pos.): $m/z = 313.1$ (28%, $[M+Na]^+$), 291.1 (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138d]



Benzyl-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbamate (Cbz-Tryptamin, 363). Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von Mauk und Andersen et al.^[324] Eine Lösung von Tryptamin (3.20 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Chloroform (50 mL) wurde mit Diisopropylethylamin (DIPEA, 6.80 mL, 5.17 g, 40.0 mmol, 2.00 Äquiv.) sowie Chlorameisensäurebenzylester (3.21 mL, 3.92 g, 23.0 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig mit Wasser (20 mL) gequench, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc/Net₃ 20:10:1) wurde die Zielverbindung (5.43 g, 18.4 mmol, 92%, Lit.^[324]: quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.19 (SiO₂, ^cHex/EtOAc/Net₃ 20:10:1).

Smb.: 88.8–89.3 °C, Lit.^[325]: 86–88 °C.

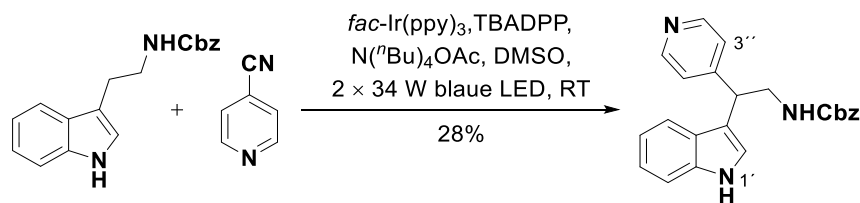
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3410, 3327, 3058, 2940, 1696, 1517, 1456, 1245, 1136, 741.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.20 (s, 1H, NH), 7.65–7.57 (m, 1H, H-4'), 7.40–7.31 (m, 6H, H-7', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.27–7.19 (m, 1H, H-6'), 7.15 (*pseudo-t*, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.96 (br s, 1H, H-2'), 5.14 (s, 2H, OCH₂), 4.92/4.72 (br s, 1H, CONH), 3.61–3.42 (m, 2H, CH₂NHCO), 3.03–2.92 (m, 2H, C^{3'}-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 156.5 (CO), 136.7 (C-1'), 136.5 (C-7'a), 128.6 & 128.2 (5C, C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6''), 127.3 (C-3'a), 2 × 122.2 (2 × 1C, C-2', C-6'), 119.5 (C-5'), 118.8 (C-4'), 112.7 (C-3'), 111.4 (C-7'), 66.7 (OCH₂), 41.4 (CH₂NHCO), 25.8 (C^{3'}-CH₂).

ESI-MS (pos.): $m/z = 317.2$ (81%, $[M+Na]^+$), 295.2 (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[325]



(±)-Benzyl-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-4-yl)ethyl)carbamat ((±)-**367**). In einem Argongefluteten 50 mL-Schlenk-Rohr (*Duran*[®], siehe Abschnitt 10.2) mit Magnetrührer wurden Cbz-Tryptamin (**363**, 294 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.), 4-Cyanopyridin (**122**, 208 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.), Tetra-*n*-butylammoniumacetat (603 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äquiv.), Tetra-*n*-butylammoniumdiphenylphosphat (TBADPP, 49.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äquiv.) sowie *fac*-Ir(ppy)₃ (**3**, 6.54 mg, 0.01 mmol, 0.01 Äquiv.) vorgelegt. Nach Zugabe gemäß den Angaben in Abschnitt 10.1 entgasten Dimethylsulfoxids (20 mL) wurde erneut kurz entgast (1 min ein schwacher Argonstrom). Die Reaktionslösung wurde 72 h wie in Abschnitt 10.2 beschrieben mit zwei blauen 34 W LED Spot-Lichtern bestrahlt, anschließend in einen Scheidetrichter zu gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (40 mL) gegossen und mit Essigsäureethylester (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 80 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach automatisierter flashchromatographischer Reinigung (*Isolera*[™] One-Chromatographiesystem, HP-Sphäre, MeCN/H₂O: 1:9 → 9:1, Produkt eluiert bei 40% MeCN) wurde (±)-**367** (103 mg, 277 μmol, 28%) als gelber Feststoff erhalten. Im Rahmen der chromatographischen Reinigung konnte ein Teil des eingesetzten Cbz-Tryptamins (**363**, 100 mg, 340 μmol, 34%) zurückgewonnen werden. Unter Berücksichtigung des reisolierten Edukts **363** ergibt sich eine Ausbeute von 42% an (±)-**367**.

R_f = 0.21 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 3:1).

Smb.: 56.0–57.7 °C.

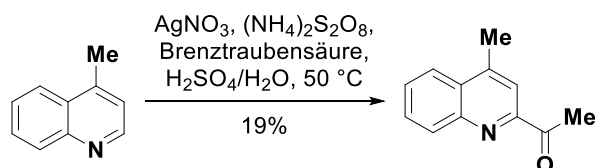
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3249, 3032, 1693, 1574, 1337, 1264, 1163, 1086, 768, 611.

¹H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 11.04 (br s, 1H, H-1'), 8.43 (*pseudo*-d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NHCO), 7.38–7.27 (m, 8H, H-2', H-4', H-7', H-3'', H-5'', H-3''', H-4''', H5'''), 7.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.04 (*pseudo*-t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6'), 6.91 (*pseudo*-t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5'), 4.99 (s, 2H, OCH₂), 4.45–4.40 (m, 1H, CH₂CH), 3.74–3.64 (m, 2H, CH₂CH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 156.2 (CO), 152.2 (C-4''), 149.5 (2C, C-2'', C-6''), 137.7 (C-1'''), 136.3 (C-7'a), 128.4 (2C, C-3''', C-5'''), 127.8 (C-4'''), 127.6 (2C, C-2''', C-6'''), 126.5 (C-3'a), 123.7 (2C, C-3'', C-5'), 122.4 (C-2'), 121.3 (C-6'), 118.6 (C-5'), 118.4 (C-4'), 114.4 (C-3'), 111.6 (C-7'), 65.2 (OCH₂), 44.8 (CH₂CH), 41.8 (CH₂CH).

ESI-MS (pos.): $m/z = 372.2$ (100%, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für $[C_{23}H_{21}N_3O_2]^+$: $m/z = 372.1707$, gefunden: 372.1698.



1-(4-Methylchinolin-2-yl)ethan-1-on (384). Die Synthese erfolgte angelehnt an Vorschriften von Minisci et al.^[154, 326] In einem Dreihalsrundkolben mit KPG-Rührer und Dimrothkühler wurden Lepidin (9.26 mL, 10.0 g, 69.8 mmol, 1.00 Äquiv.), Brenztraubensäure (4.88 mL, 6.15 g, 69.8 mmol, 1.00 Äquiv.), Ammoniumperoxodisulfat (23.9 g, 105 mmol, 1.50 Äquiv.) sowie Silbernitrat (0.95 g, 5.59 mmol, 0.08 Äquiv.) in eine Mischung aus Wasser (600 mL) und konzentrierter Schwefelsäure (3.72 mL, 6.85 g, 69.8 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben. Es wurde 10 h bei 50 °C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur durch vorsichtiges Zusetzen 1 M, wässriger Natriumhydroxidlösung alkalisiert (pH \approx 10). Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester (3 \times 350 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 12:1) wurde die Zielverbindung (2.25 g, 13.1 mmol, 19%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.41$ (SiO₂, ^cHex/EtOAc 12:1).

Smb.: 71.0–72.6 °C, Lit.^[327]: 70–71 °C.

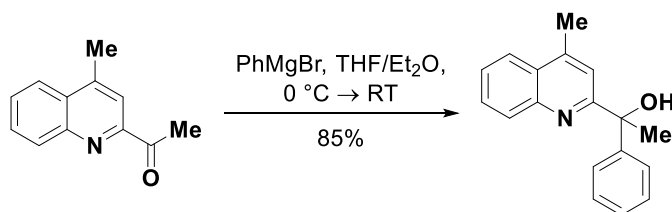
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3364, 2952, 1691, 1595, 1383, 1207, 1139, 902, 759, 632.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.21–8.16 (m, 1H, H-8'), 8.02 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, H-5'), 7.96–7.94 (m, 1H, H-3'), 7.76 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 7.65 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 2.85 (s, 3H, COCH₃), 2.74 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, C^{4'}-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 201.2 (CO), 152.9 (C-2'), 147.2 (C-8'a), 145.4 (2C, C-4', C-4'a), 131.3 (C-8'), 129.7 (C-7'), 128.4 (C-6'), 123.9 (C-5'), 118.6 (C-3'), 25.6 (COCH₃), 19.0 (C^{4'}-CH₃).

ESI-MS (pos.): $m/z = 186.0$ (100%, $[M+H]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[328]



(±)-1-(4-Methylchinolin-2-yl)-1-phenylethan-1-ol ((±)-**385**). Die Synthese erfolgte angelehnt an eine Vorschrift von Watson et al.^[329] 1-(4-Methylchinolin-2-yl)ethan-1-on (**384**, 2.00 g, 11.7 mmol, 1.00 Äquiv) wurde unter Argonatmosphäre in absolutem Tetrahydrofuran (100 mL) gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid in absolutem Diethylether (23.4 mL einer kommerziellen, 1 M Lösung, 23.4 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Es wurde 1 h bei gleicher Temperatur und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde unter Eiskühlung durch Zugabe konzentrierter Salzsäure (5 mL) sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gequenchet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1) wurde die Zielverbindung (2.60 g, 9.87 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.27 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 8:1).

Smb.: 136.9–138.0 °C.

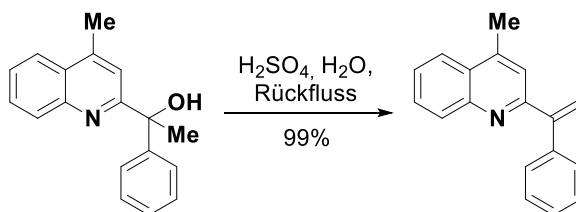
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 1600, 1509, 1446, 1220, 1123, 1028, 759, 707, 697.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.15–8.10 (m, 1H, H-8'), 7.98–7.91 (m, 1H, H-5'), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H-7'), 7.60–7.51 (m, 3H, H-6', H-2'', H-6''), 7.36–7.29 (m, 2H, H-3''·H-5''), 7.27–7.20 (m, 1H, H-4''), 7.14–7.12 (m, 1H, H-3'), 6.82 (br s, 1H, OH), 2.63 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, C^{4'}-CH₃), 2.01 (s, 3H, C(OH)CH₃)

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.0 (C-2'), 146.7 (C-8'a), 145.7 (C-4'), 145.4 (C-4'a), 129.7 (C-7'), 129.5 (C-8'), 128.4 (2C, C-3'', C-5''), 127.3 (C-1''), 127.2 (C-4''), 126.5 (C-6'), 126.4 (2C, C-2'', C-6''), 123.8 (C-5'), 119.0 (C-3'), 74.9 (C-1), 28.7 (C(OH)CH₃), 19.2 (C^{4'}-CH₃).

ESI-MS (pos.): *m/z* = 264.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₁₇NO]⁺: *m/z* = 264.1383, gefunden: 264.1393.



4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)chinolin (81a). Die Synthese wurde angelehnt an eine Vorschrift von Brimble et al.^[330] (\pm)-1-(4-Methylchinolin-2-yl)-1-phenylethan-1-ol ((\pm)-**385**, 1.00 g, 3.80 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in wässriger Schwefelsäure (85% V/V, 8.00 mL, 127 mmol, 12.7 Äquiv.) aufgenommen und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde auf Eiswasser (ca. 100 mL) gegossen und unter Eiskühlung durch vorsichtiges Eintragen von Natriumhydroxid alkalisiert (pH \approx 10). Es wurde mit Essigsäureethylester (3 \times 120 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Zielverbindung (925 mg, 3.77 mmol, 99%) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.54 (SiO₂, ^cHex/EtOAc 5:1).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 2980, 1597, 1506, 1168, 911, 880, 775, 740, 701.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.18–8.12 (m, 1H, H-8), 8.01–7.96 (m, 1H, H-5), 7.72 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.56 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.45–7.34 (m, 5H, 5 \times Phenyl-*H*), 7.21–7.19 (m, 1H, H-3), 6.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH^aH^b), 5.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH^aH^b), 2.66 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 158.6 (C-2), 149.7 (CCH₂), 147.8 (C-8'a), 144.2 (C-4), 140.2 (C-1'), 130.4 (C-8), 129.3 (C-7), 128.4 & 128.3 (2 \times 2C, C-2', C-6' & C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.5 (C-4'a), 126.2 (C-6), 123.6 (C-5), 121.9 (C-3), 118.6 (CH₂), 18.8 (CH₃).

ESI-MS (pos.): m/z = 246.1 (100%, [M+H]⁺).

ESI-HRMS (pos.): berechnet für [C₁₈H₁₆N]⁺: m/z = 264.1277, gefunden: 264.1284.

11. Literaturverzeichnis

- [1] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385-394.
- [2] a) A. Albini, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2004**, *6*, 1-6; b) A. Albini, M. Fagnoni, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 63-66.
- [3] Dieter Wöhrle, Michael W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie - Konzepte, Methoden, Experimente*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] a) H.G.O. Becker, *Einführung in die Photochemie*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1991**; b) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103.
- [5] V. Balzani, P. Ceroni, A. Juris, *Photochemistry and Photophysics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [6] a) M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14-19; b) A.P. Demchenko, V.I. Tomin, P.-T. Chou, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13353-13381.
- [7] a) C.K. Prier, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363; b) N.A. Romero, D.A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- [8] a) R. Remy, C.G. Bochet, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9816-9849; b) S. Poplata, A. Tröster, Y.-Q. Zou, T. Bach, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748-9815.
- [9] a) G.J. Kavarnos, N.J. Turro, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 401-449; b) F. Strieth-Kalthoff, M.J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190-7202.
- [10] a) F. Weigert, *Z. Phys. Chem.* **1923**, *106U*, 313-323; b) J. Weiss, H. Fischgold, *Z. Phys. Chem.* **1936**, *32B*, 135-138.
- [11] a) T. Förster, K. Kasper, *Z. Phys. Chem. N. F.* **1954**, *34*, 132-133; b) H.D. Roth, in *Top. Curr. Chem.*, Vol. 156 (Ed.: J. Mattay), Springer-Verlag, Berlin, **1990**, 1-19.
- [12] a) G.J. Kavarnos, in *Top. Curr. Chem.*, Vol. 156 (Ed.: J. Mattay), Springer-Verlag, Berlin, **1990**, 21-58; b) D. Mangion, D.R. Arnold, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 297-304.
- [13] J. Mattay, M. Vondenhof, in *Top. Curr. Chem.*, Vol. 159 (Ed.: J. Mattay), Springer-Verlag, Berlin, **1991**, 219-255.
- [14] G. Pandey, in *Top. Curr. Chem.*, Vol. 168 (Ed.: J. Mattay), Springer-Verlag, Berlin, **1993**, 175-221.
- [15] I.R. Gould, J.E. Moser, B. Armitage, S. Farid, *Res. Chem. Intermed.* **1995**, *21*, 793-806.
- [16] I.R. Gould, D. Ege, J.E. Moser, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4290-4301.
- [17] H. Masuhara, N. Mataga, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 312-318.
- [18] A. Loupy, B. Tchoubar, D. Astruc, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1141-1165.
- [19] G.P. Zanini, H.A. Montejano, C.M. Previtali, *J. Photochem. Photobiol. A* **2000**, *132*, 161-166.
- [20] N.J. Turro, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 259.
- [21] a) H.J. Werner, H. Staerk, A. Weller, *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 2419-2426; b) A. Weller, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1885; c) F. Nolting, H. Staerk, A. Weller, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *88*, 523-527; d) A. Weller, F. Nolting, H. Staerk, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *96*, 24-27; e) A. Weller, H. Staerk, R. Treichel, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1984**, *78*, 271-278.
- [22] J. Hu, J. Wang, T.H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977-2001.

- [23] B. Lipp, T. Opatz, in *Photochemistry, Vol. 46* (Eds.: S. Protti, A. Albini), The Royal Society of Chemistry, **2019**, 370-394.
- [24] J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622.
- [25] S. L. Murov, I. Carmichael, G.L. Hug, *Handbook of Photochemistry*, 2. ed., Marcel Dekker Inc., New York, **1993**.
- [26] S.E. Braslavsky, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 293-464.
- [27] N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol. C* **2008**, *9*, 43-60.
- [28] G. Grampp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 691-693.
- [29] a) R.A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966-978; b) R.A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1957**, *26*, 867-871; c) R.A. Marcus, *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 155-163; d) R.A. Marcus, *Discuss. Faraday Soc.* **1960**, *29*, 21-31; e) R.A. Marcus, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 853-857; f) R.A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 1734-1740; g) R.A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155-196; h) R.A. Marcus, *Journal Chem. Phys.* **1965**, *43*, 679-701; i) R.A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 2654-2657.
- [30] R.A. Marcus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1111-1121.
- [31] J.R. Miller, L.T. Calcaterra, G.L. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3047-3049.
- [32] M.R. Wasielewski, M.P. Niemczyk, W.A. Svec, E.B. Pewitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1080-1082.
- [33] I.R. Gould, D. Ege, S.L. Mattes, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3794-3796.
- [34] E. Vauthey, P. Suppan, E. Haselbach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 93-99.
- [35] M.H. Shaw, J. Twilton, D.W.C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
- [36] T.P. Yoon, M.A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527-532.
- [37] K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785-9789.
- [38] R. Asahi, T. Morikawa, H. Irie, T. Ohwaki, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9824-9852.
- [39] a) A. Ledwith, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 133-139; b) S. Farid, S.E. Shealer, *Chem. Commun.* **1973**, 677-678; c) T. Asanuma, M. Yamamoto, Y. Nishijima, *Chem. Commun.* **1975**, 608-609; d) C. Pac, A. Nakasone, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5806-5808; e) S. Tazuke, N. Kitamura, *Chem. Commun.* **1977**, 515-516; f) T. Asanuma, T. Gotoh, A. Tsuchida, M. Yamamoto, Y. Nishijima, *Chem. Commun.* **1977**, 485-486; g) D.M. Hedstrand, W.H. Kruizinga, R.M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255-1258; h) T.J. Van Bergen, D.M. Hedstrand, W.H. Kruizinga, R.M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4953-4962.
- [40] D.W.C. MacMillan, D.A. Nicewicz, *Science* **2008**, *322*, 77-80.
- [41] M.A. Ischay, M.E. Anzovino, J. Du, T.P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.
- [42] J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
- [43] J.M.R. Narayanam, C.R.J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113.
- [44] K. Mizuno, Y. Nishiyama, T. Ogaki, K. Terao, H. Ikeda, K. Kakiuchi, *J. Photochem. Photobiol. C* **2016**, *29*, 107-147.
- [45] M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.
- [46] D.M. Arias-Rotondo, J.K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803-5820.
- [47] R. Dabestani, I.N. Ivanov, *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 10-34.

- [48] C.B. Kelly, N.R. Patel, D.N. Primer, M. Jouffroy, J.C. Tellis, G.A. Molander, *Nat. Protoc.* **2017**, *12*, 472-492.
- [49] T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562-576.
- [50] a) Christoph Janiak, Hans-Jürgen Meyer, Dietrich Gudat, P. Kurz, *Riedel - Moderne Anorganische Chemie, 5. Aufl.*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin, **2018**; b) B.J. Shields, B. Kudisch, G.D. Scholes, A.G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3035-3039.
- [51] Sebastiano Campagna, Fausto Puntoriero, Francesco Nastasi, Giacomo Bergamini, V. Balzani, in *Top. Curr. Chem., Vol. 280* (Eds.: S. Campagna, V. Balzani), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2007**, 117-214.
- [52] Lucia Flamigni, Andrea Barbieri, Cristiana Sabatini, Barbara Ventura, F. Barigelletti, in *Top. Curr. Chem., Vol. 281* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2007**, 413-203.
- [53] A. Juris, V. Balzani, P. Belser, A. von Zelewsky, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2175-2182.
- [54] M.S. Lowry, J.I. Goldsmith, J.D. Slinker, R. Rohl, R.A. Pascal, G.G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712-5719.
- [55] J.D. Slinker, A.A. Gorodetsky, M.S. Lowry, J. Wang, S. Parker, R. Rohl, S. Bernhard, G.G. Malliaras, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763-2767.
- [56] a) V.V. Grushin, N. Herron, D.D. LeCloux, W.J. Marshall, V.A. Petrov, Y. Wang, *Chem. Commun.* **2001**, 1494-1495; b) A.B. Tamayo, B.D. Alleyne, P.I. Djurovich, S. Lamansky, I. Tsyba, N.N. Ho, R. Bau, M.E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7377-7387; c) J. Li, P.I. Djurovich, B.D. Alleyne, M. Yousufuddin, N.N. Ho, J.C. Thomas, J.C. Peters, R. Bau, M.E. Thompson, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1713-1727; d) R. Ragni, E.A. Plummer, K. Brunner, J.W. Hofstraat, F. Babudri, G.M. Farinola, F. Naso, L. De Cola, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 1161-1170.
- [57] D.P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688-6699.
- [58] a) D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169-171; b) D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97-113; c) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 561-574; d) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059-6071; e) D.A. Nicewicz, T.M. Nguyen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355-360.
- [59] Y. Yoshimi, *J. Photochem. Photobiol. A* **2017**, *342*, 116-130.
- [60] D.C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol. A* **1989**, *47*, 1-29.
- [61] I. Ghosh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676-7679.
- [62] K.A. Margrey, D.A. Nicewicz, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1997-2006.
- [63] a) S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N.V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1600-1601; b) C. Cassani, G. Bergonzini, C.-J. Wallentin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228-4231.
- [64] K. Fidaly, C. Ceballos, A. Falguières, M.S.-I. Veitia, A. Guy, C. Ferroud, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1293-1297.
- [65] X.-F. Zhang, I. Zhang, L. Liu, *Photochem. Photobiol.* **2010**, *86*, 492-498.
- [66] A. Penzkofer, A. Beidoun, *Chem. Phys.* **1993**, *177*, 203-216.
- [67] T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol. A* **1989**, *47*, 203-212.
- [68] L. Yuan, W. Lin, Y. Yang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1200-1211.

- [69] D. Magde, R. Wong, P.G. Seybold, *Photochem. Photobiol.* **2002**, *75*, 327-334.
- [70] V.E. Korobov, V.V. Shubin, A.K. Chibisov, *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *45*, 498-501.
- [71] D. Magde, G.E. Rojas, P.G. Seybold, *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 737-744.
- [72] H. Tian, K. Chen, *Dyes Pigm.* **1994**, *26*, 167-174.
- [73] A.C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J.P. Rostron, H.J. van Ramesdonk, M.M. Groeneveld, H. Zhang, J.W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16054-16064.
- [74] W.R. Ware, W. Rothman, *Chem. Phys. Lett.* **1976**, *39*, 449-453.
- [75] R.C. Kanner, C.S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 678-681.
- [76] J. Eriksen, C.S. Foote, *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 2659-2662.
- [77] I.V. Soboleva, N.A. Sadovskii, M.G. Kuz'min, *Dokl. Phys. Chem.* **1978**, *238*, 70-73.
- [78] C.A. Parker, T.A. Joyce, *Trans. Faraday Soc.* **1966**, *62*, 2785-2792.
- [79] T. Majima, C. Pac, A. Nakasone, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4499-4508.
- [80] G. Porter, F. Wilkinson, *Proceedings A.* **1961**, *264*, 1-18.
- [81] N.A. Romero, D.A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17024-17035.
- [82] K.A. Abdullah, T.J. Kemp, *J. Photochem.* **1985**, *28*, 61-69.
- [83] Y. Wang, O. Haze, J.P. Dinnocenzo, S. Farid, R.S. Farid, I.R. Gould, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6970-6981.
- [84] A.P. Darmanyan, *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *110*, 89-94.
- [85] M. Neumeier, D. Sampedro, M. Májek, V.A.d.l.P. O'Shea, A.J.v. Wangelin, R. Pérez-Ruiz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 105-108.
- [86] G.P. Blümer, M. Zander, *Z. Naturforsch.* **1979**, *34A*, 909-910.
- [87] E.S. Pysh, N.C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2124-2130.
- [88] H. Goerner, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1826-1832.
- [89] C.K. Mann, K.K. Barnes, *Electrochemical reactions in nonaqueous systems*, M. Dekker, New York (USA), **1970**.
- [90] M. Hoshino, H. Uekusa, A. Tomita, S.-y. Koshihara, T. Sato, S. Nozawa, S.-i. Adachi, K. Ohkubo, H. Kotani, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4569-4572.
- [91] a) S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 5159-5162; b) S. Zilberg, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 10292-10294; c) A.C. Benniston, A. Harriman, J.W. Verhoeven, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 5156-5158.
- [92] K.L. Skubi, T.R. Blum, T.P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074.
- [93] M. Fujita, A. Ishida, T. Majima, S. Takamuku, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5382-5387.
- [94] I. Ghosh, T. Ghosh, J.I. Bardagi, B. König, *Science* **2014**, *346*, 725-728.
- [95] B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054-2057.
- [96] a) L.M. Kammer, B. Lipp, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2379-2392; b) Y. Yoshimi, S. Hayashi, K. Nishikawa, Y. Okita, K. Maeda, T. Morita, T. Itou, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 397-402; c) H. Saito, T. Kanetake, K. Osaka, K. Maeda, T. Morita, Y. Yoshimi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1645-1648.
- [97] a) H. Ishii, R. Yamaoka, Y. Imai, T. Hirano, S. Maki, H. Niwa, D. Hashizume, F. Iwasaki, M. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9501-9504; b) H. Ishii, T. Hirano, S. Maki, H. Niwa, M. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2791-2792; c) K. Mizuno, K. Nakanishi, Y. Otsuji, *Chem. Lett.* **1988**, 1833-1836.

- [98] a) S. Okamoto, K. Kojiyama, H. Tsujioka, A. Sudo, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 11339-11342; b) S. Okamoto, R. Ariki, H. Tsujioka, A. Sudo, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9731-9736.
- [99] a) H. Seo, M.H. Katcher, T.F. Jamison, *Nat. Chem.* **2016**, 9, 453; b) H. Seo, A. Liu, T.F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13969-13972.
- [100] I. Ghosh, R.S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 8544-8549.
- [101] a) B. Lipp, A.M. Nauth, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6875-6882; b) A.M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099-2103.
- [102] M. Julliard, M. Chanon, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 425-506.
- [103] F.D. Lewis, A.M. Bedell, R.E. Dykstra, J.E. Elbert, I.R. Gould, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8055-8064.
- [104] R.M. Borg, D.R. Arnold, T.S. Cameron, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1785-1802.
- [105] a) Y. Yoshimi, T. Itou, M. Hatanaka, *Chem. Commun.* **2007**, 5244-5246; b) T. Itou, Y. Yoshimi, T. Morita, Y. Tokunaga, M. Hatanaka, *Tetrahedron* **2009**, 65, 263-269.
- [106] D.R. Arnold, A.J. Maroulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5931-5937.
- [107] G. Guirado, C.N. Fleming, T.G. Lingenfelter, M.L. Williams, H. Zuilhof, J.P. Dinnocenzo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14086-14094.
- [108] a) D.W. Manley, J.C. Walton, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5394-5397; b) D.W. Manley, R.T. McBurney, P. Miller, J.C. Walton, A. Mills, C. O'Rourke, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1386-1398; c) D.W. Manley, J.C. Walton, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1570-1582.
- [109] a) H. Kisch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 812-847; b) A. Savateev, I. Ghosh, B. König, M. Antonietti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 15936-15947.
- [110] a) G. Campari, M. Fagnoni, M. Mella, A. Albini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1891-1906; b) Mustafa E. Ozser, H. Icil, Y. Makhynya, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3686-3692; c) Y. Yoshimi, M. Masuda, T. Mizunashi, K. Nishikawa, K. Maeda, N. Koshida, T. Itou, T. Morita, M. Hatanaka, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4652-4655; d) Y. Yoshimi, K. Kobayashi, H. Kamakura, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Maeda, T. Morita, T. Itou, Y. Okada, M. Hatanaka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2332-2334; e) Y. Yoshimi, S. Hayashi, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Maeda, T. Morita, T. Itou, Y. Okada, N. Ichinose, M. Hatanaka, *Molecules* **2010**, 15, 2623; f) J.L. Jeffrey, F.R. Petronijević, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8404-8407; g) Y. Yoshimi, A. Nishio, M. Hayashi, T. Morita, *J. Photochem. Photobiol. A* **2016**, 331, 17-21; h) H.-T. Qin, X. Xu, F. Liu, *ChemCatChem* **2017**, 9, 1409-1412.
- [111] K.-D. Warzecha, M. Demuth, H. Gerner, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, 93, 1523-1530.
- [112] a) S. Farid, S.E. Hartman, T.R. Evans, in *The Exciplex* (Eds.: M. Gordon, W.R. Ware), Academic Press Inc., New York, **1975**, 327-343; b) S.L. Mattes, S. Farid, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 80-86; c) A.P. Schaap, S. Siddiqui, G. Prasad, E. Palomino, L. Lopez, *J. Photochem.* **1984**, 25, 167-181.
- [113] L. Capaldo, L. Buzzetti, D. Merli, M. Fagnoni, D. Ravelli, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7102-7109.

- [114] a) H. Görner, K.-D. Warzecha, M. Demuth, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9964-9973; b) K.-D. Warzecha, H. Gorner, M. Demuth, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, *94*, 1701-1706.
- [115] a) T. Itou, Y. Yoshimi, K. Nishikawa, T. Morita, Y. Okada, N. Ichinose, M. Hatanaka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6177-6179; b) K. Nishikawa, Y. Yoshimi, K. Maeda, T. Morita, I. Takahashi, T. Itou, S. Inagaki, M. Hatanaka, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 582-589; c) K. Nishikawa, T. Ando, K. Maeda, T. Morita, Y. Yoshimi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 636-638; d) K. Osaka, M. Sugie, M. Yamawaki, T. Morita, Y. Yoshimi, *J. Photochem. Photobiol. A* **2016**, *317*, 50-55; e) Y. Iwata, Y. Tanaka, S. Kubosaki, T. Morita, Y. Yoshimi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1257-1260; f) T. Yamamoto, T. Iwasaki, T. Morita, Y. Yoshimi, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3702-3709.
- [116] D.R. Arnold, M.S. Snow, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 3012-3026.
- [117] a) A.N. Frolov, *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 139-161; b) P.J. Gritsch, C. Leitner, M. Pfaffenbach, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1208-1217.
- [118] S.M. Bonesi, M. Fagnoni, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572-13589.
- [119] a) O. Mamoru, M. Kentaro, T. Kazuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1683-1688; b) K. Mizuno, M. Ikeda, Y. Otsuji, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 461-464.
- [120] H.G. Roth, N.A. Romero, D.A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714-723.
- [121] a) O. Mamoru, M. Kentaro, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 615-616; b) M. Kazuhiko, T. Kiyotaro, Y. Masahiro, O. Yoshio, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 145-148; c) S. Kyushin, Y. Masuda, K. Matsushita, Y. Nakadaira, M. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6395-6398.
- [122] K. Nakanishi, K. Mizuno, Y. Otsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2371-2379.
- [123] E. Hasegawa, M.A. Brumfield, P.S. Mariano, U.C. Yoon, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5435-5442.
- [124] K. Mizuno, K. Terasaka, M. Ikeda, Y. Otsuji, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5819-5822.
- [125] K. Mizuno, K. Nakanishi, Y. Otsuji, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1833-1836.
- [126] O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3941-3945.
- [127] L.J. Dolby, S.J. Nelson, D. Senkovich, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3691-3695.
- [128] a) J. Li, S. Jeong, L. Esser, P.G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4765-4769; b) J. Li, A.W.G. Burgett, L. Esser, C. Amezcua, P.G. Harran, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4906-4909; c) A.W.G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P.G. Harran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961-4966; d) K.C. Nicolaou, D.Y.K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S.A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888-12896.
- [129] S.E. Walden, R.A. Wheeler, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1530-1535.
- [130] a) K.S. Feldman, P. Ngerneemesri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5449-5452; b) H. Qin, Z. Xu, Y. Cui, Y. Jia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447-4449; c) M. Mascal, K.V. Modes, A. Durmus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4445-4446; d) K.S. Feldman, P. Ngerneemesri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5704-5707.
- [131] a) M. Amat, M.D. Coll, D. Passarella, J. Bosch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2775-2778; b) M. Mascal, C.J. Moody, *Chem. Commun.* **1988**, 589-590.
- [132] a) J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632-15641; b) J.W. Beatty, C.R.J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474-1484; c) H. Huang, K.

- Jia, Y. Chen, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4983-4988; d) K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946-1956; e) S.A. Morris, J. Wang, N. Zheng, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1957-1968; f) J.-P. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1924-1936; g) M.D. Levin, S. Kim, F.D. Toste, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 293-301; h) D. Staveness, I. Bosque, C.R.J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295-2306; i) J.J. Douglas, M.J. Sevrin, C.R.J. Stephenson, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1134-1147; j) J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044-2056; k) T.P. Nicholls, D. Leonori, A.C. Bissember, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248-1254; l) J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911-1923; m) W. Huang, X. Cheng, *Synlett* **2017**, *28*, 148-158; n) J.K. Matsui, S.B. Lang, D.R. Heitz, G.A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563-2575; o) C.-S. Wang, P.H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532-7585; p) A. Banerjee, Z. Lei, M.-Y. Ngai, *Synthesis* **2019**, *51*, 303-333; q) C. Bottecchia, T. Noël, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 26-42; r) A.C. Sun, R.C. McAtee, E.J. McClain, C.R.J. Stephenson, *Synthesis* **2019**, *51*, 1063-1072.
- [133] a) C. Punta, F. Minisci, *Trends Heterocyc. Chem.* **2008**, *13*, 1-68; b) J. Tauber, D. Imbri, T. Opatz, *Molecules* **2014**, *19*, 16190.
- [134] M.A.J. Duncton, *MedChemComm* **2011**, *2*, 1135-1161.
- [135] J. Jin, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1565-1569.
- [136] a) T. Caronna, C. Gambarotti, L. Palmisano, C. Punta, F. Recupero, *J. Photochem. Photobiol. A* **2005**, *171*, 237-242; b) T. Caronna, C. Gambarotti, L. Palmisano, C. Punta, M. Pierini, F. Recupero, *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *189*, 322-328; c) C.A. Huff, R.D. Cohen, K.D. Dykstra, E. Streckfuss, D.A. DiRocco, S.W. Krska, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6980-6987; d) R.A. Garza-Sanchez, A. Tlahuext-Aca, G. Tavakoli, F. Glorius, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4057-4061; e) J.K. Matsui, D.N. Primer, G.A. Molander, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3512-3522; f) C. Bosset, H. Beucher, G. Bretel, E. Pasquier, L. Queguiner, C. Henry, A. Vos, J.P. Edwards, L. Meerpoel, D. Berthelot, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6003-6006.
- [137] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401-9402.
- [138] a) W.-M. Cheng, R. Shang, M.-C. Fu, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2537-2541; b) L. M. Kammer, A. Rahman, T. Opatz, *Molecules* **2018**, *23*, 764-779; c) T.C. Sherwood, N. Li, A.N. Yazdani, T.G.M. Dhar, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3000-3012; d) R.S.J. Proctor, H.J. Davis, R.J. Phipps, *Science* **2018**, *360*, 419-422.
- [139] G. Pratsch, G.L. Lackner, L.E. Overman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6025-6036.
- [140] a) W.-M. Cheng, R. Shang, Y. Fu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 907-911; b) X. Liu, Y. Liu, G. Chai, B. Qiao, X. Zhao, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6298-6301.
- [141] a) M. Kazuhiko, I. Munehiro, O. Yoshio, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1507-1510; b) S. Montanaro, D. Ravelli, D. Merli, M. Fagnoni, A. Albini, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4218-4221; c) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7854-7856; d) Y. Yoshimi, S. Washida, Y. Okita, K. Nishikawa, K. Maeda, S. Hayashi, T. Morita, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4324-4326; e) L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889; f) J.A. Terrett, M.D. Clift, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858-6861; g) L. Ruiz Espelt, I.S. McPherson, E.M.

- Wiensch, T.P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452-2455; h) T. Chinzei, K. Miyazawa, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21297-21300; i) G.-Z. Wang, R. Shang, W.-M. Cheng, Y. Fu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4830-4833; j) H. Huo, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6936-6939; k) J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2016**, *18*, 4743-4749; l) B. Tutkowski, E. Meggers, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8062-8065; m) R. Zhou, H. Liu, H. Tao, X. Yu, J. Wu, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4654-4659; n) K.N. Lee, Z. Lei, M.-Y. Ngai, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5003-5006; o) Y. Yin, Y. Dai, H. Jia, J. Li, L. Bu, B. Qiao, X. Zhao, Z. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6083-6087.
- [142] B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771-782.
- [143] I.R. Gould, D. Noukakis, L. Gomez-Jahn, J.L. Goodman, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4405-4406.
- [144] a) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672-675; b) C.K. Prier, D.W.C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4173-4178; c) A. Noble, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602-11605.
- [145] a) Y. Pan, S. Wang, C.W. Kee, E. Dubuisson, Y. Yang, K.P. Loh, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3341-3344; b) D.P. Hari, B. König, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3852-3855; c) Y. Pan, C.W. Kee, L. Chen, C.-H. Tan, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682-2685; d) M. Rueping, C. Vila, R.M. Koenigs, K. Poscharny, D.C. Fabry, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2360-2362; e) D.B. Freeman, L. Furst, A.G. Condie, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94-97; f) M. Rueping, J. Zoller, D.C. Fabry, K. Poscharny, R.M. Koenigs, T.E. Weirich, J. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3478-3481; g) J.P. Barham, M.P. John, J.A. Murphy, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2981-2988; h) J.F. Franz, W.B. Kraus, K. Zeitler, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8280-8283; i) P. Querard, I. Perepichka, E. Zysman-Colman, C.-J. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2636-2643; j) A.M. Nauth, J.C. Orejarena Pacheco, S. Pusch, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6966-6974; k) H. Hou, S. Zhu, I. Atodiresei, M. Rueping, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1277-1280.
- [146] a) L. Furst, B.S. Matsuura, J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104-3107; b) J.L. Jeffrey, J.A. Terrett, D.W.C. MacMillan, *Science* **2015**, *349*, 1532-1536; c) X. Zhang, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353-11356.
- [147] S. Otto, A.M. Nauth, E. Ermilov, N. Scholz, A. Friedrich, U. Resch-Genger, S. Lochbrunner, T. Opatz, K. Heinze, *ChemPhotoChem* **2017**, *1*, 344-349.
- [148] J. Brecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1-13.
- [149] a) M.H. Shaw, V.W. Shurtleff, J.A. Terrett, J.D. Cuthbertson, D.W.C. MacMillan, *Science* **2016**, *352*, 1304-1308; b) J. Twilton, M. Christensen, D.A. DiRocco, R.T. Ruck, I.W. Davies, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5369-5373.
- [150] a) J.C. Tellis, D.N. Primer, G.A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433-436; b) Z. Zuo, D.T. Ahneman, L. Chu, J.A. Terrett, A.G. Doyle, D.W.C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437-440.
- [151] a) Y.-Y. Gui, L. Sun, Z.-P. Lu, D.-G. Yu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522-526; b) J.C. Tellis, C.B. Kelly, D.N. Primer, M. Jouffroy, N.R. Patel, G.A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429-1439; c) L.-C. Campeau, N. Hazari, *Organometallics* **2019**, *38*, 3-35; d) J.A.

- Milligan, J.P. Phelan, S.O. Badir, G.A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6152-6163.
- [152] J.W. Beatty, C.R.J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10270-10273.
- [153] B. Lipp, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2015**.
- [154] F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575-3579.
- [155] Z. Zuo, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257-5260.
- [156] F. Fontana, F. Minisci, M.C. Nogueira Barbosa, E. Vismara, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2525-2538.
- [157] a) H. Ishii, Y. Imai, T. Hirano, S. Maki, H. Niwa, M. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6467-6471; b) T. Hayamizu, H. Maeda, M. Ikeda, K. Mizuno, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2361-2364.
- [158] A. Singh, K. Teegardin, M. Kelly, K.S. Prasad, S. Krishnan, J.D. Weaver, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 51-59.
- [159] a) D. Cyr, P. Das, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 8603-8623; b) Q.-Q. Wang, K. Xu, Y.-Y. Jiang, Y.-G. Liu, B.-G. Sun, C.-C. Zeng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5517-5520; c) V.V. Pavlishchuk, A.W. Addison, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 97-102.
- [160] a) H.E. Popkie, J.B. Moffat, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 624-632; b) H. Hayashi, S. Nagakura, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 45-53; c) A. Maiti, G.S. Kastha, *Indian J. Phys. Chem. B* **1986**, *60B*, 336-346.
- [161] A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159-1164.
- [162] I.R. Gould, R. Moody, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7242-7244.
- [163] K.R. Naqvi, T.B. Melø, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *428*, 83-87.
- [164] a) A. Clerici, F. Minisci, O. Porta, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2775-2779; b) F. Minisci, E. Vismara, G. Morini, F. Fontana, S. Levi, M. Serravalle, C. Giordano, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 476-479.
- [165] N.A. Macías-Ruvalcaba, D.H. Evans, *J. Electroanal. Chem.* **2011**, *660*, 243-246.
- [166] B. Lipp, L.M. Kammer, M. Küçükdisli, A. Luque, J. Kühlbörn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8965-8969.
- [167] A.Y. Vorob'ev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 90-92.
- [168] K. Tsujimoto, N. Nakao, M. Ohashi, *Chem. Commun.* **1992**, 366-367.
- [169] a) K. Gilmore, P.H. Seeberger, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410-418; b) D. Cambié, T. Noël, *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 45.
- [170] A.M. Nauth, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2018**.
- [171] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886; b) O.A. Tomashenko, V.V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475-4521; c) T. Furuya, A.S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470; d) D.A. Nagib, D.W.C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224-228; e) A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958.
- [172] C. Depecker, H. Marzouk, S.p. Trevin, J. Devynck, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 739-742.
- [173] J.-B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B.R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, *2002*, 1697-1699.
- [174] Q. Lefebvre, *Synlett* **2017**, *28*, 19-23.

- [175] a) G. Dannhardt, W. Kiefer, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 109-126; b) M.E. Turini, R.N. DuBois, *Annu. Rev. Med.* **2002**, *53*, 35-57; c) B. Hinz, K. Brune, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 367-375.
- [176] B. Feier, I. Ionel, C. Cristea, R. Săndulescu, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 12947-12955.
- [177] a) L. Koprowski, E. Kirchmann, L.E. Welch, *Electroanal.* **1993**, *5*, 473-482; b) D. Li, M. Yang, J. Hu, Y. Zhang, H. Chang, F. Jin, *Water Res.* **2008**, *42*, 307-317; c) M.D.H. Wirzal, A.R.M. Yusoff, J. Zima, J. Barek, *Int. J. Electrochem. Sci.* **2013**, *8*, 8978-8988; d) C.P. Sousa, F.W.P. Ribeiro, T.M.B.F. Oliveira, G.R. Salazar-Banda, P. de Lima-Neto, S. Morais, A.N. Correia, *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 2350-2378.
- [178] a) C. Fausta, F. Francesca, L. Edoardo, M. Francesco, P. Giuseppe, Z. Lihua, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1295-1298; b) C.C. Nawrat, C.R. Jamison, Y. Slutskyy, D.W.C. MacMillan, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270-11273; c) X. Zhang, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862-13865; d) S.Y. Abbas, P. Zhao, L.E. Overman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 868-871; e) L. Guo, F. Song, S. Zhu, H. Li, L. Chu, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4543; f) J. Briocche, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4387-4391.
- [179] a) A.N.J.A. de Groot, P.W.J. van Dongen, T.B. Vree, Y.A. Hekster, J. van Roosmalen, *Drugs* **1998**, *56*, 523-535; b) C. Wallwey, S.-M. Li, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 496-510.
- [180] D.E. Nichols, *Pharmacol. Ther.* **2004**, *101*, 131-181.
- [181] C. Vallera, L.O. Choi, C.M. Cha, R.W. Hong, *Anesthesiol. Clin.* **2017**, *35*, 207-219.
- [182] U. Bonuccelli, P. Del Dotto, O. Rascol, *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**, *15*, S44-S53.
- [183] A. Ranjan Gaur, P. Wal, A. Wal, *Int. J. Res. Dev. Pharm. Life Science* **2013**, *2*, 553-558.
- [184] a) E.C. Kornfeld, E.J. Fornefeld, G.B. Kline, M.J. Mann, R.G. Jones, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5256-5257; b) E.C. Kornfeld, E.J. Fornefeld, G.B. Kline, M.J. Mann, D.E. Morrison, R.G. Jones, R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087-3114; c) T.-C. Choong, H.R. Shough, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1627-1628; d) W. Oppolzer, E. Francotte, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478-481; e) J. Rebek, D.F. Tai, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 859-860; f) J. Rebek, D.F. Tai, Y.K. Shue, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813-1819; g) T. Kurihara, T. Terada, S. Satoda, R. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2786-2798; h) T. Kurihara, T. Terada, S. Harusawa, R. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4793-4802; i) S. Cacchi, P. Giuseppe Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117-3120; j) D.E. Cladingboel, P.J. Parsons, *Chem. Commun.* **1990**, 1543-1544; k) Y. Özlü, D. E. Cladingboel, P. Parsons, *Synlett* **1993**, *1993*, 357-358; l) Y. Özlü, D.E. Cladingboel, P.J. Parsons, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2183-2206; m) J.B. Hendrickson, J. Wang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3-5; n) A. Padwa, S.K. Bur, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6833-6841; o) S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239-5242; p) M. Bekkam, H. Mo, D.E. Nichols, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 296-298.
- [185] a) M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen, M. Baillarge, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1569-1571; b) T. Kurokawa, M. Isomura, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett* **2009**, *2009*, 775-778; c) Q. Liu, Y. Jia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4810-4813; d) A. Iwata, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5506-5512; e) Q. Liu, Y.-A. Zhang, P. Xu, Y. Jia, *J. Org.*

- Chem.* **2013**, *78*, 10885-10893; f) S. Umezaki, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4230-4233.
- [186] M.K.H. Doll, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1372-1374.
- [187] A. Ohigashi, K. Temmaru, N. Hashimoto, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 159-162.
- [188] a) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C.W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850-2852; b) M. Rueping, A.P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562-4565; c) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557-2590; d) Y. Liu, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12968-12971.
- [189] a) D. Heywood, J. Dunn, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1569-1570; b) Z. Guo, E.D. Dowdy, W.-S. Li, R. Polniaszek, E. Delaney, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1843-1845; c) J.-P. Meigh, M. Álvarez, J.A. Joule, *Perkin Trans. 1* **2001**, 2012-2021; d) J.A. Schiffner, T.H. Wöste, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 174-182; e) Z. Li, L. Fang, J. Wang, L. Dong, Y. Guo, Y. Xie, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 444-448; f) R. Acharya, D.A. Burnett, M.G. Bursavich, M. Gregory, A.S. Cook, A.B. Harrison, A.J. McRiner, *WO Patent 2016/201168* **2016**.
- [190] H.B. Burgi, J.D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065-5067.
- [191] A.L. Sobolewski, W. Domcke, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *315*, 293-298.
- [192] H. Yin, Y. Jin, J.E. Hertzog, K.C. Mullane, P.J. Carroll, B.C. Manor, J.M. Anna, E.J. Schelter, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16266-16273.
- [193] D. Alberico, M.E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
- [194] H. Liu, M. Feng, X. Jiang, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3360-3389.
- [195] a) C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610-618; b) F. Chen, T. Wang, N. Jiao, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8613-8661.
- [196] a) M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2550-2589; b) M. Mella, M. Freccero, E. Fasani, A. Albinì, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 81-89; c) E. Baciocchi, M. Bietti, O. Lanzalunga, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 467-478.
- [197] a) J. Knabe, J. Kubitz, N. Ruppenthal, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 689-689; b) J. Knabe, J. Kubitz, *Arch. Pharm.* **1964**, *297*, 129-140.
- [198] E. Langhals, H. Langhals, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1436-1454.
- [199] a) J. Knabe, H.-D. Höltje, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 433-434; b) J. Knabe, H.-D. Höltje, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2107-2108.
- [200] N. Blank, B.F. Straub, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7355-7365.
- [201] a) J.B. Kerr, T.C. Jemphy, L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7338-7346; b) M. Hutchins, M. Sainsbury, D.I.C. Scopes, *Perkin Trans. 1* **1983**, 2059-2064.
- [202] J.C. Orejarena Pacheco, A. Lipp, A.M. Nauth, F. Acke, J.-P. Dietz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5409-5415.
- [203] a) J.C. Orejarena Pacheco, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4985-4992; b) G. Lahm, J.-G. Deichmann, A.L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010-2016.
- [204] H. Konno, Y. Sasaki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 252-253.
- [205] a) A. McNally, C.K. Prier, D.W.C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114-1117; b) K. Qvortrup, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626-629; c) J.D. Cuthbertson, D.W.C. MacMillan, *Nature* **2015**, *519*, 74.

- [206] L.L. Miller, F.R. Stermitz, J.Y. Becker, V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2922-2923.
- [207] I. Ghosh, J.I. Bardagi, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12822-12824.
- [208] J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3 ed., Springer Science+Business Media, LLC, Singapur, **2006**.
- [209] Y. Nishiyama, M. Moriyasu, M. Ichimaru, K. Iwasa, A. Kato, S.G. Mathenge, P.B. Chalo Mutiso, F.D. Juma, *Phytochem.* **2004**, *65*, 939-944.
- [210] A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H.J. Schäfer, S.R. Waldvogel, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055-11059.
- [211] a) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, *18*, 115-122; b) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135; c) H.G.O. Alvim, E.N. da Silva Júnior, B.A.D. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282-54299.
- [212] a) C. de Graaff, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009; b) R.E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 693-753.
- [213] W.H. Moos, C.R. Hurt, G.A. Morales, *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 241.
- [214] a) M. Koszytkowska-Stawińska, W. Buchowicz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1706-1732; b) D.G. Hall, T. Rybak, T. Verdet, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2489-2500.
- [215] a) P. Slobbe, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *MedChemComm* **2012**, *3*, 1189-1218; b) T. Zarganes-Tzitzikas, A. Dömling, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 834-837; c) A. Gollner, *Synlett* **2015**, *26*, 426-431.
- [216] L. Reguera, Y. Méndez, A.R. Humpierre, O. Valdés, D.G. Rivera, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1475-1486.
- [217] R.C. Cioc, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975.
- [218] a) S. Garbarino, D. Ravelli, S. Protti, A. Basso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15476-15484; b) T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945-6952; c) L. Pantaine, C. Bour, G. Masson, in *Photochemistry, Vol. 46* (Eds.: S. Protti, A. Albini), The Royal Society of Chemistry, **2019**, 395-431.
- [219] T. Koike, M. Akita, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1345-1349.
- [220] a) Y. Arai, R. Tomita, G. Ando, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262-1265; b) A. Tlahuext-Aca, R.A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3708-3711.
- [221] a) Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567-9571; b) G. Fumagalli, S. Boyd, M.F. Greaney, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4398-4401; c) H. Yi, X. Zhang, C. Qin, Z. Liao, J. Liu, A. Lei, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2873-2877; d) M. Daniel, G. Dagousset, P. Diter, P.-A. Klein, B. Tuccio, A.-M. Goncalves, G. Masson, E. Magnier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3997-4001.
- [222] a) G. Dagousset, A. Carboni, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340-4343; b) X.-H. Ouyang, Y. Li, R.-J. Song, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6659-6662.
- [223] a) Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136-2139; b) D. Prasad Hari, T. Hering, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 725-728.

- [224] a) A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Synthesis* **2015**, *47*, 2439-2445; b) J.-N. Mo, W.-L. Yu, J.-Q. Chen, X.-Q. Hu, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4471-4474; c) W. Deng, W. Feng, Y. Li, H. Bao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4245-4249.
- [225] a) A. Carboni, G. Dagousset, E. Magnier, G. Masson, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14197-14200; b) M. Li, J. Yang, X.-H. Ouyang, Y. Yang, M. Hu, R.-J. Song, J.-H. Li, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7148-7154; c) G. Dagousset, C. Simon, E. Anselmi, B. Tuccio, T. Billard, E. Magnier, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4282-4286; d) F.J.R. Klauck, H. Yoon, M.J. James, M. Lautens, F. Glorius, *ACS Catal.* **2018**, 236-241.
- [226] a) D.J. Wilger, N.J. Gesmundo, D.A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160-3165; b) M. Bu, T.F. Niu, C. Cai, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 830-834.
- [227] L. Li, M. Huang, C. Liu, J.-C. Xiao, Q.-Y. Chen, Y. Guo, Z.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4714-4717.
- [228] J. Li, D.Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5260-5263.
- [229] A.M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099-2103.
- [230] a) L. Jarrige, A. Carboni, G. Dagousset, G. Levitre, E. Magnier, G. Masson, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2906-2909; b) R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144-7148.
- [231] J. Hoffmann, A. Belkasmoui, J. Simonet, *J. Electroanal. Chem., Interfac. Electrochem.* **1991**, *307*, 155-168.
- [232] A.U. Meyer, K. Straková, T. Slanina, B. König, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8694-8699.
- [233] H. Wang, M.-Y. Lin, H.-J. Fang, T.-T. Chen, J.-X. Lu, *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 913-916.
- [234] K. Singh, S.J. Staig, J.D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275-5278.
- [235] Z. Lu, T.P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329-10332.
- [236] M. Chen, X. Zhao, C. Yang, W. Xia, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3807-3810.
- [237] T. Hoshikawa, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3118-3123.
- [238] P. Quinio, D.S. Roman, T. León, S. William, K. Karaghiosoff, P. Knochel, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4396-4399.
- [239] G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- [240] a) J.I. Seeman, W.A. Farone, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1854-1864; b) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen - Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, 3 Ed., Springer-Verlag, Berlin, **2015**.
- [241] J.I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
- [242] a) E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367-408; b) D.C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793-814; c) P.H. Bos, A.J. Minnaard, B.L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219-4222; d) A. El-Awa, M.N. Noshi, X.M. du Jourdin, P.L. Fuchs, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315-2349; e) T.G. Back, K.N. Clary, D. Gao, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4498-4553; f) A.-N.R. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2018-2033; g) A. Quintard, A. Alexakis, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1407-1418.
- [243] D.A. Alonso, C.N. Ajera, in *Organic Reactions* (Ed.: S.E. Denmark), John Wiley & Sons Inc., **2009**, 367-656.
- [244] P.R. Blakemore, *Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.

- [245] J.L. García Ruano, J.A. Fernández-Salas, M.C. Maestro, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2893-2900.
- [246] Q. Wang, N.A. Sasaki, C. Riche, P. Potier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8602-8607.
- [247] Y.J. Kim, M.H. Choo, D.Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3863-3866.
- [248] a) A.K. Ghosh, Y. Wang, J.T. Kim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973-8982; b) J.P. Marino, M.S. McClure, D.P. Holub, J.V. Comasseto, F.C. Tucci, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664-1668; c) D. Craig, N.J. Ikin, N. Mathews, A.M. Smith, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13471-13494; d) J.C. Carretero, R.G. Arrayas, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6000-6001.
- [249] G. Zanoni, A. Porta, G. Vidari, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4346-4351.
- [250] G.E. Keck, K.A. Savin, M.A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.
- [251] a) B.-Y. Wang, D.A. Turner, T. Zujović, C.M. Hadad, J.D. Badjić, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8870-8881; b) B.-Y. Wang, T. Žujović, D.A. Turner, C.M. Hadad, J.D. Badjić, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2675-2688.
- [252] a) J. Otera, H. Misawa, K. Sugimoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3830-3833; b) D. Craig, A.M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 695-698.
- [253] D.E. O'Connor, W.I. Lyness, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840-3846.
- [254] A. Pietraszek, M. Malińska, M. Chodyński, M. Krupa, K. Krajewski, P. Cmoch, K. Woźniak, A. Kutner, *Steroids* **2013**, *78*, 1003-1014.
- [255] P. Kocienski, M. Todd, *Perkin Trans. 1* **1983**, 1777-1781.
- [256] a) D. Chen, L. Xu, T. Long, S. Zhu, J. Yang, L. Chu, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 9012-9017; b) J. Chen, S. Zhu, J. Qin, L. Chu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2336-2339; c) S. Zhu, J. Qin, F. Wang, H. Li, L. Chu, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 749.
- [257] A.J. Musacchio, L.Q. Nguyen, G.H. Beard, R.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12217-12220.
- [258] a) Alexei F. Kisselev, W.A. van der Linden, Herman S. Overkleeft, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 99-115; b) A.S. Kalgutkar, D.K. Dalvie, *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7*, 561-581.
- [259] P.-Y. Yang, M. Wang, C.Y. He, S.Q. Yao, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 835-837.
- [260] a) S.-G. Lee, C.-J. Lim, S.-G. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1611-1612; b) A.-P. Schaffner, V. Darmency, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5847-5849; c) C. Poittevin, V. Liautard, R. Beniazza, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814-2817; d) Y. Amaoka, M. Nagatomo, M. Watanabe, K. Tao, S. Kamijo, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4339-4345; e) R. Beniazza, V. Liautard, C. Poittevin, B. Ovadia, S. Mohammed, F. Robert, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2439-2447; f) S. Sumino, M. Uno, H.-J. Huang, Y.-K. Wu, I. Ryu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1078-1081.
- [261] B. Giese, J.A. González-Gómez, T. Witzel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 69-70.
- [262] a) J.T. Palmer, D. Rasnick, J.L. Klaus, D. Bromme, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3193-3196; b) M.G. Götz, C.R. Caffrey, E. Hansell, J.H. McKerrow, J.C. Powers, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5203-5211; c) P. Jaishankar, E. Hansell, D.-M. Zhao, P.S. Doyle, J.H. McKerrow, A.R. Renslo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 624-628; d) B.D. Fennell, J.M. Warren, K.K. Chung, H.L. Main, A.B. Arend, A. Tochowicz, M.G. Götz, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 468-478; e) T. Schirmeister, J. Kesselring, S. Jung, T.H.

- Schneider, A. Weickert, J. Becker, W. Lee, D. Bamberger, P.R. Wich, U. Distler, S. Tenzer, P. Johé, U.A. Hellmich, B. Engels, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8332-8335.
- [263] A. Abdelmajeid, S.R. Tala, M.S. Amine, A.R. Katritzky, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2995-3005.
- [264] M.L. Di Gioia, P. Costanzo, A. De Nino, L. Maiuolo, M. Nardi, F. Olivito, A. Procopio, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 36482-36491.
- [265] D. Ben-Ishai, A. Berger, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564-1570.
- [266] X.-J. Wei, D.-T. Yang, L. Wang, T. Song, L.-Z. Wu, Q. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6054-6057.
- [267] a) X. Kou, Y. Li, L. Wu, X. Zhang, G. Yang, W. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5566-5569; b) A. Arnoldi, R. Carzaniga, G. Morini, L. Merlini, G. Farina, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 2547-2555.
- [268] N. Lebouvier, F. Giraud, T. Corbin, Y.M. Na, G. Le Baut, P. Marchand, M. Le Borgne, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6479-6483.
- [269] T. Wilhelm, M. Langner, *WO Patent 2012/172015*, **2012**.
- [270] a) W. Adam, Z. Lukacs, D. Harmsen, C.R. Saha-Möller, P. Schreier, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 878-882; b) X. Liu, L. Lin, X. Ye, C.-H. Tan, Z. Jiang, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 422-425.
- [271] T.M. Nguyen, N. Manohar, D.A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201.
- [272] a) D.S. Hamilton, D.A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577-18580; b) T.M. Nguyen, D.A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588-9591; c) A.J. Perkowski, D.A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334-10337; d) N.J. Gesmundo, J.-M.M. Grandjean, D.A. Nicewicz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1316-1319.
- [273] W.R. Dolbier, C.R. Burkholder, M. Médebielle, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 127-130.
- [274] a) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290-3301; b) Z. Zuo, H. Cong, W. Li, J. Choi, G.C. Fu, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832-1835.
- [275] a) L.J. Rono, H.G. Yayla, D.Y. Wang, M.F. Armstrong, R.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735-17738; b) T.P. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2307-2315; c) E.C. Gentry, L.J. Rono, M.E. Hale, R. Matsuura, R.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3394-3402; d) K. Liang, X. Tong, T. Li, B. Shi, H. Wang, P. Yan, C. Xia, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10948-10958.
- [276] a) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S.B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262-5276; b) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227-2256; c) H. Wu, Y.-P. He, F. Shi, *Synthesis* **2015**, *47*, 1990-2016.
- [277] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010; b) R.J. Phipps, G.L. Hamilton, F.D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603; c) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518-533.
- [278] A.A. Desai, L. Huang, W.D. Wulff, G.B. Rowland, J.C. Antilla, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2106-2109.
- [279] a) G.B. Rowland, H. Zhang, E.B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J.C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697; b) Y. Liang, E.B. Rowland, G.B. Rowland, J.A. Perman, J.C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477-4479; c) S.E. Larson, J.C. Baso, G. Li, J.C. Antilla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5186-5189.
- [280] A.K. Gupta, X. Zhang, R.J. Staples, W.D. Wulff, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4406-4415.

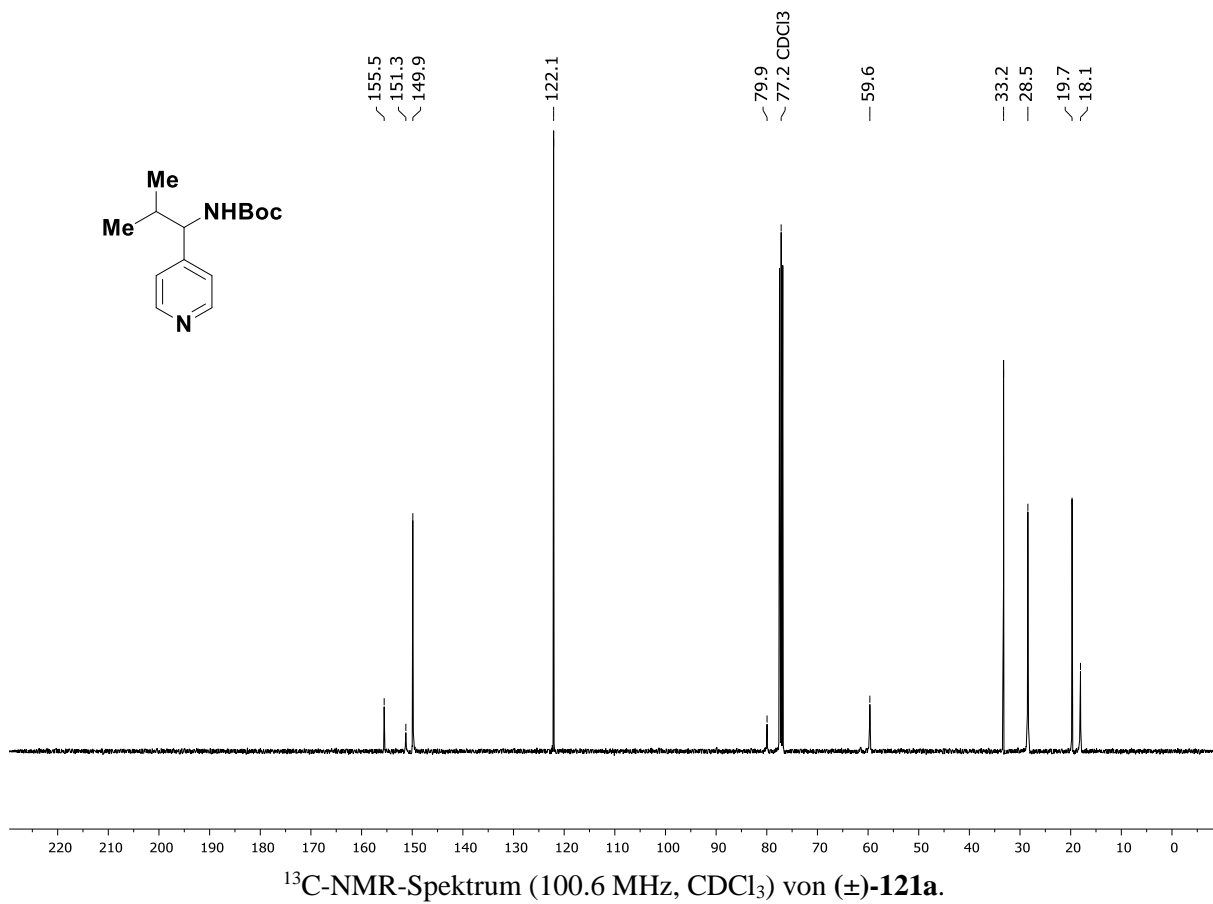
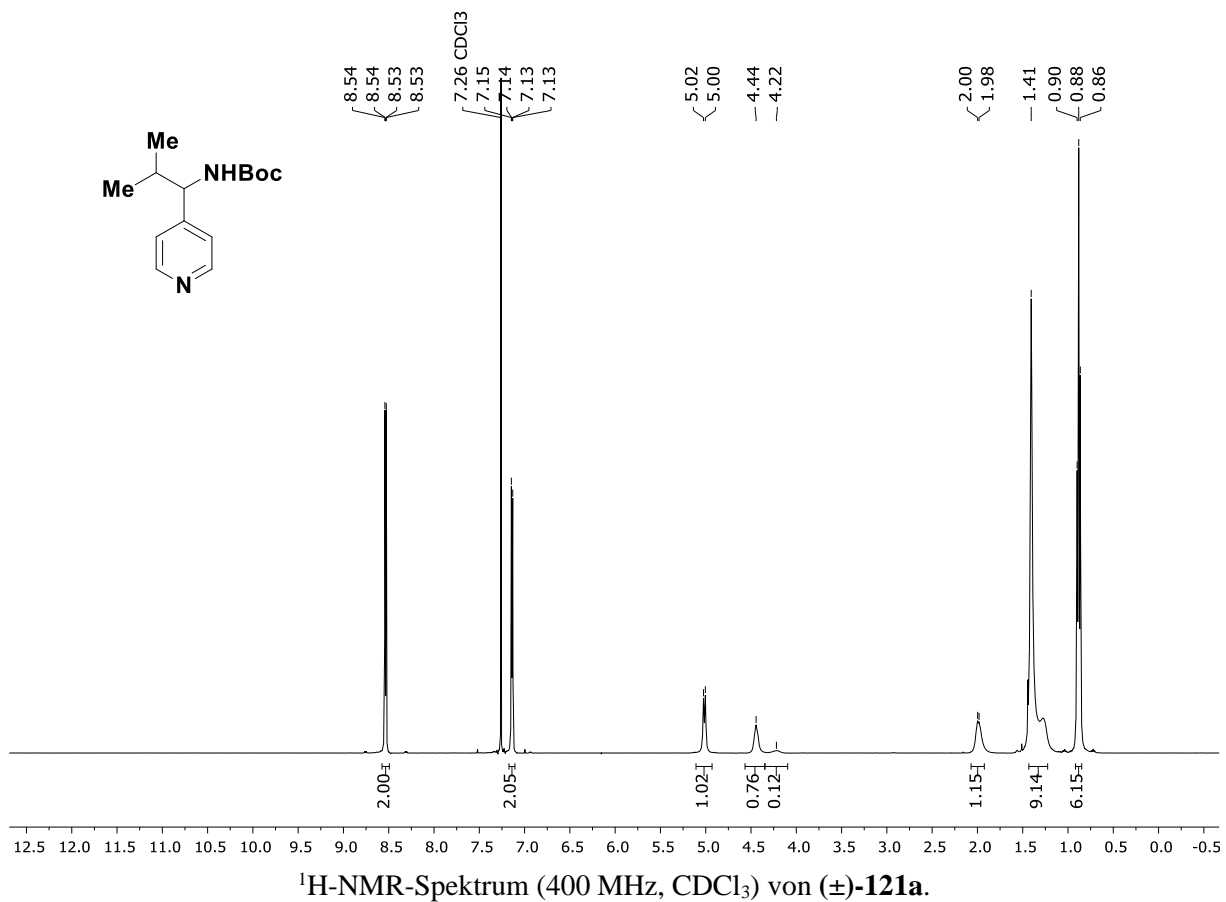
- [281] Z. Ding, W.E.G. Osminski, H. Ren, W.D. Wulff, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1089-1107.
- [282] P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.
- [283] T.M. Nguyen, N. Manohar, D.A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201.
- [284] a) Z. Yang, H. Li, S. Li, M.-T. Zhang, S. Luo, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1037-1041; b) X. Shen, Y. Li, Z. Wen, S. Cao, X. Hou, L. Gong, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4562-4568; c) J. Ma, X. Zhang, X. Huang, S. Luo, E. Meggers, *Nat. Protoc.* **2018**, *13*, 605; d) Q. Guo, M. Wang, Q. Peng, Y. Huo, Q. Liu, R. Wang, Z. Xu, *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 4470-4476; e) M.-L. Shen, Y. Shen, P.-S. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2993-2997.
- [285] a) D. Hager, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986-16989; b) D. Uruguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768-13771.
- [286] H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [287] A. D. McNaught, A. Wilkinson, A. Jenkins, M. Nic, J. Jirat, B. Kosata, Term "ultraviolet" in: IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Online corrected version: <https://doi.org/10.1351/goldbook.UT07492>, 05.03.2019.
- [288] Informationen zu Gläsern von Schott:
https://www.schott.com/tubing/english/product_selector/#!/region--all/lang--english/filter--list, 05.03.2019
- [289] A. D. McNaught, A. Wilkinson, A. Jenkins, M. Nic, J. Jirat, B. Kosata, Term "visible" in: IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Online corrected version: <https://doi.org/10.1351/goldbook.VT07496>, 05.03.2019
- [290] N. Leventis, I.A. Elder, X. Gao, E.W. Bohannan, C. Sotiriou-Leventis, A.M.M. Rawashdeh, T.J. Overschmidt, K.R. Gaston, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 3663-3674.
- [291] N. Henry, C. Enguehard-Gueiffier, I. Thery, A. Gueiffier, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4824-4827.
- [292] A. Graulich, F. Mercier, J. Scuvée-Moreau, V. Seutin, J.F. Liégeois, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1201-1209.
- [293] R. Cano, M. Yus, D.J. Ramón, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3394-3397.
- [294] W.-C. Lee, C.-H. Chen, C.-Y. Liu, M.-S. Yu, Y.-H. Lin, T.-G. Ong, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17104-17107.
- [295] A. Zumburn, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1357-1361.
- [296] T. Lakhliqi, A. Sedqui, B. Laude, N.D. An, J. Vebrel, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1156-1160.
- [297] A. van Oeveren, J.F.G.A. Jansen, B.L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007.
- [298] J. Becerril, A.D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4471-4473.
- [299] A. Citterio, F. Minisci, V. Franchi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4752-4757.
- [300] J. Wang, S. Wang, G. Wang, J. Zhang, X.-Q. Yu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11769-11771.
- [301] Y. Shen, J. Chen, M. Liu, J. Ding, W. Gao, X. Huang, H. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4292-4295.
- [302] G. Heinisch, G. Lötsch, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 694-695.
- [303] A.P. de Silva, K.R.A.S. Sandanayake, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 421-424.
- [304] L. Qingquan, Z. Jian, W. Fuliang, Q. Yue, W. Huamin, L. Zhiliang, L. Aiwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7156-7159.

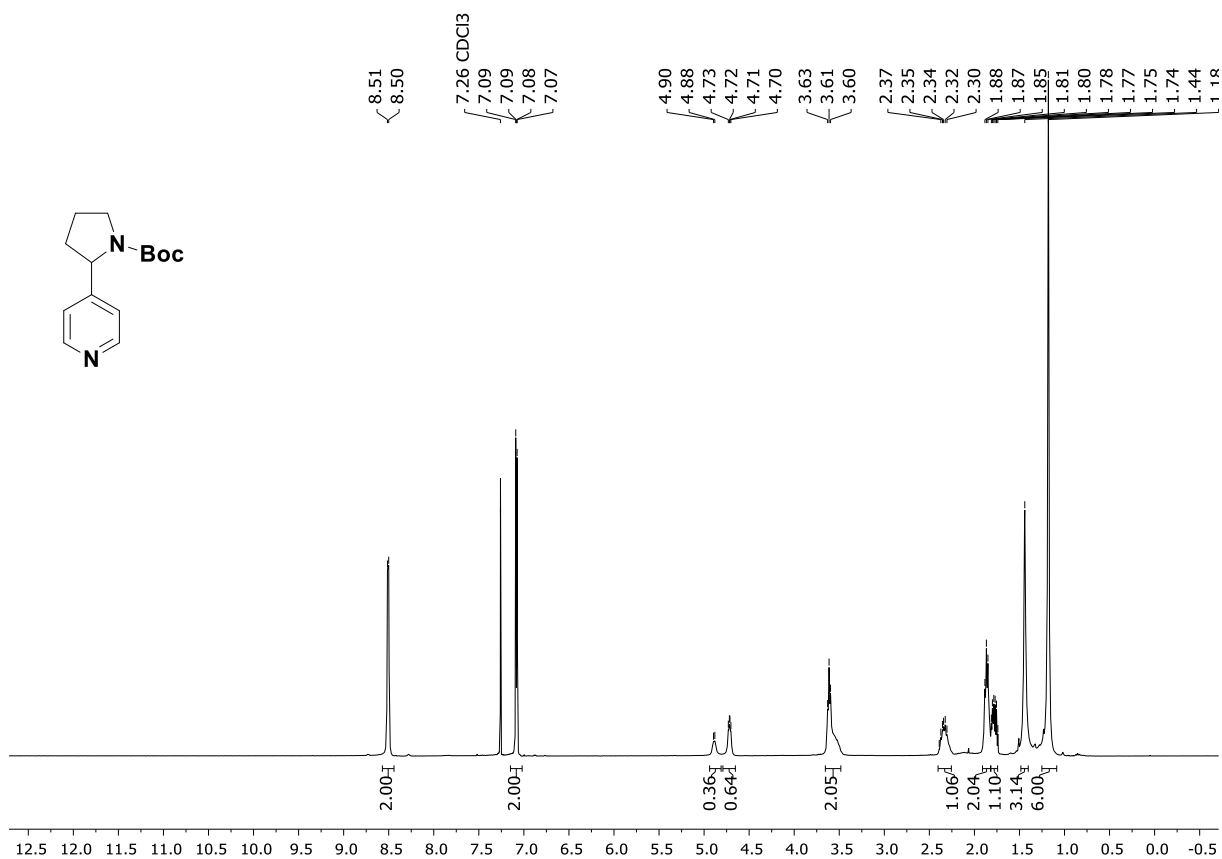
- [305] Y. Lian, K. Burford, A.T. Londregan, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9509-9514.
- [306] K.A. Scheidt, W.R. Roush, J.H. McKerrow, P.M. Selzer, E. Hansell, P.J. Rosenthal, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2477-2494.
- [307] C.H. Larsen, B.H. Ridgway, J.T. Shaw, D.M. Smith, K.A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884.
- [308] G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427-430.
- [309] G.R. Stephenson, C. Roe, E.J. Sandoe, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1664-1681.
- [310] B. Schulte, R. Fröhlich, A. Studer, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11852-11859.
- [311] A. Bugarin, K.D. Jones, B.T. Connell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1715-1717.
- [312] W.P. Norris, L.H. Merwin, G.S. Ostrom, R.D. Gilardi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9070-9075.
- [313] F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009-9013.
- [314] M. Matziari, M. Nasopoulou, A. Yiotakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2317-2319.
- [315] T. Miura, Y. Mikano, M. Murakami, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3560-3563.
- [316] B.S. Nader, J.A. Cordova, K.E. Reese, C.L. Powell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2898-2901.
- [317] B.A. Astleford, G.L. Goe, J.G. Keay, E.F.V. Scriven, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 731-732.
- [318] F. Noriyuki, N. Hiroshi, K. Kazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3161-3168.
- [319] G. Naturale, M. Lamblin, C. Commandeur, F.-X. Felpin, J. Dessolin, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5774-5788.
- [320] M.H.C.L. Dressen, B.H.P. van de Kruijs, J. Meuldijk, J.A.J.M. Vekemans, L.A. Hulshof, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 888-895.
- [321] M. Lobell, M. P. Schneider, *Perkin Trans. 1* **1998**, 319-326.
- [322] A.V. Reddy, B. Ravindranath, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 257-264.
- [323] C. Taglang, L.M. Martínez-Prieto, I. del Rosal, L. Maron, R. Poteau, K. Philippot, B. Chaudret, S. Perato, A. Sam Lone, C. Puente, C. Dugave, B. Rousseau, G. Pieters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10474-10477.
- [324] G. Carr, M.K.W. Chung, A.G. Mauk, R.J. Andersen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2634-2637.
- [325] S.R. Kandukuri, J.A. Schiffner, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1265-1269.
- [326] F. Fontana, F. Minisci, M.C. Nogueira Barbosa, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2866-2869.
- [327] A. Citterio, A. Gentile, M. Serravalle, L. Tinucci, E. Vismara, *J. Chem. Res.* **1982**, *10*, 2801-2815.
- [328] Y. Chao, J. Wei, G. Baoquan, *CN Patent 108640807*, **2018**.
- [329] C. Xu, C.W. Muir, A.G. Leach, A.R. Kennedy, A.J.B. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11374-11377.
- [330] D. Rennison, S. Bova, M. Cavalli, F. Ricchelli, A. Zulian, B. Hopkins, M.A. Brimble, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2963-2974.

12. Anhang

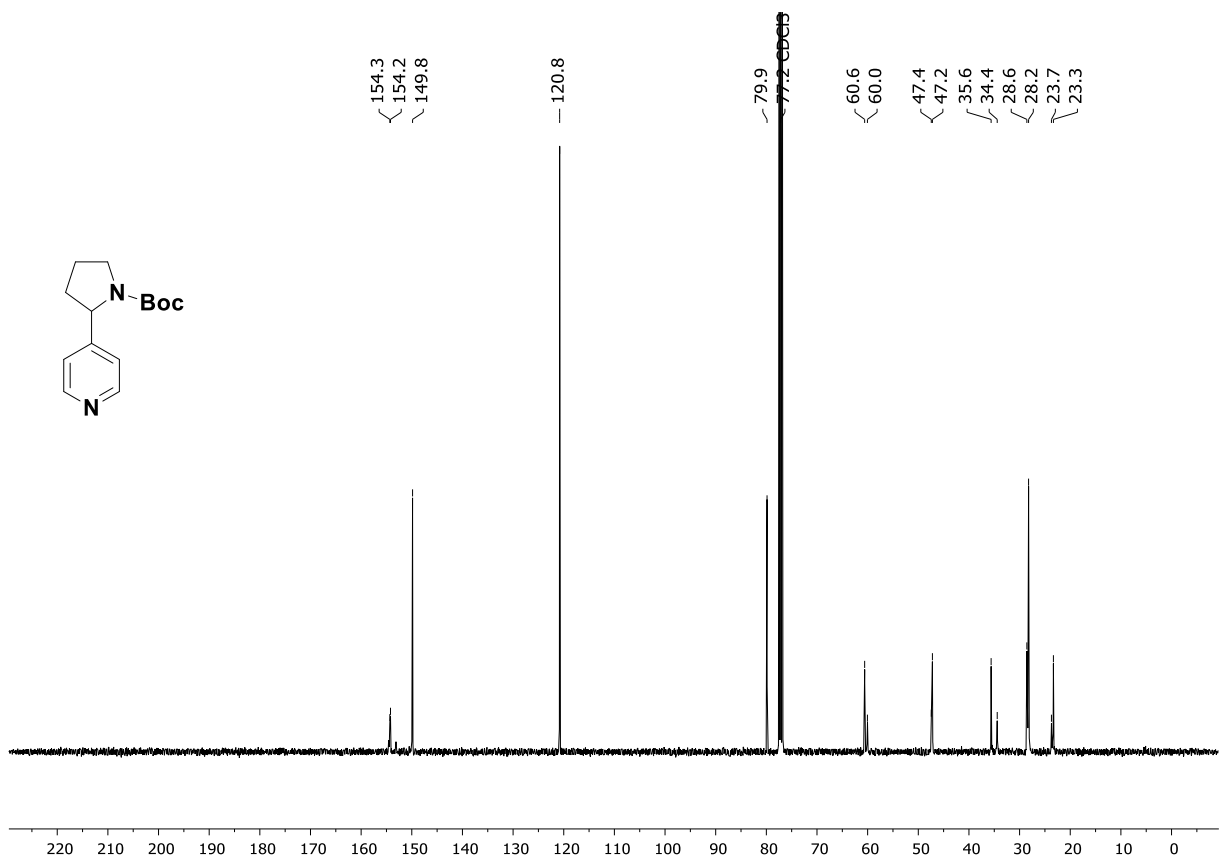
12.1 NMR-Spektren

In diesem Anhang sind die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen aufgeführt sowie ausgewählte ^1H - ^1H -NOESY-Spektren.

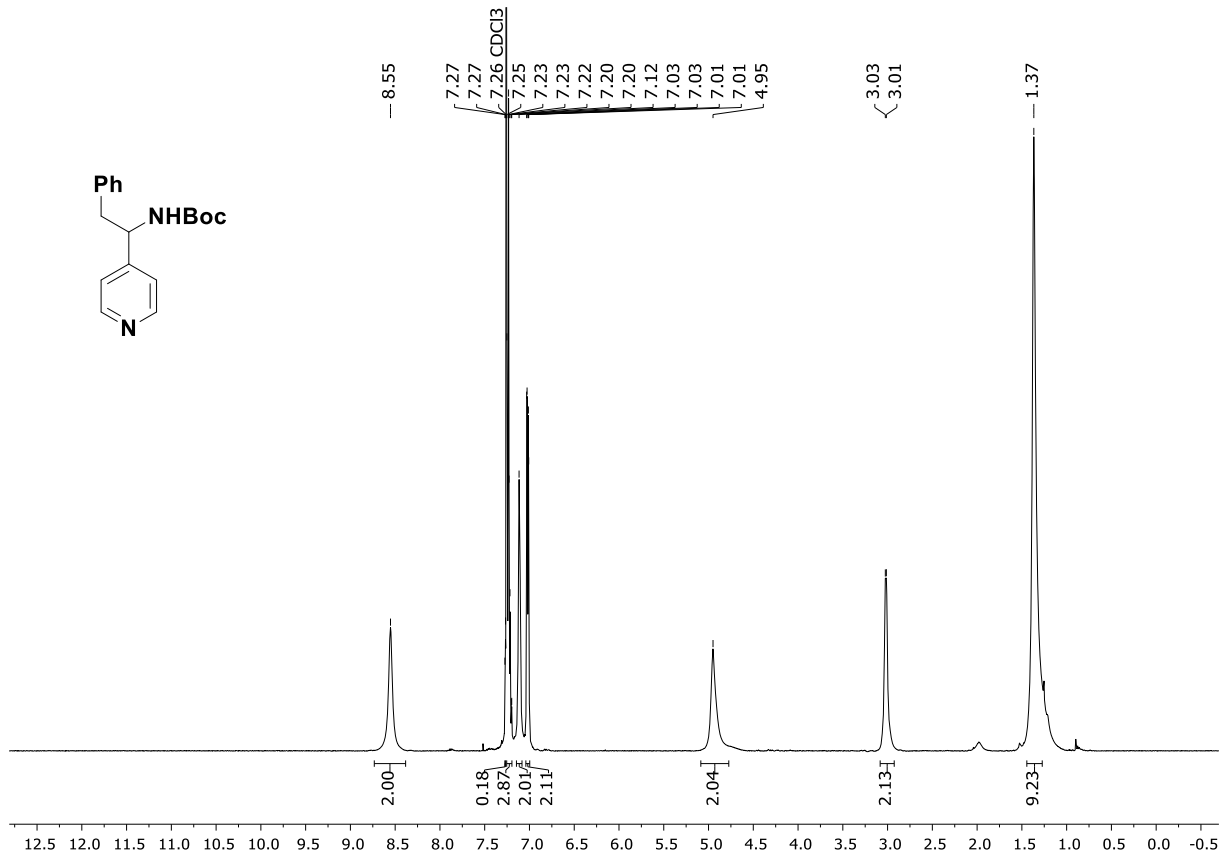




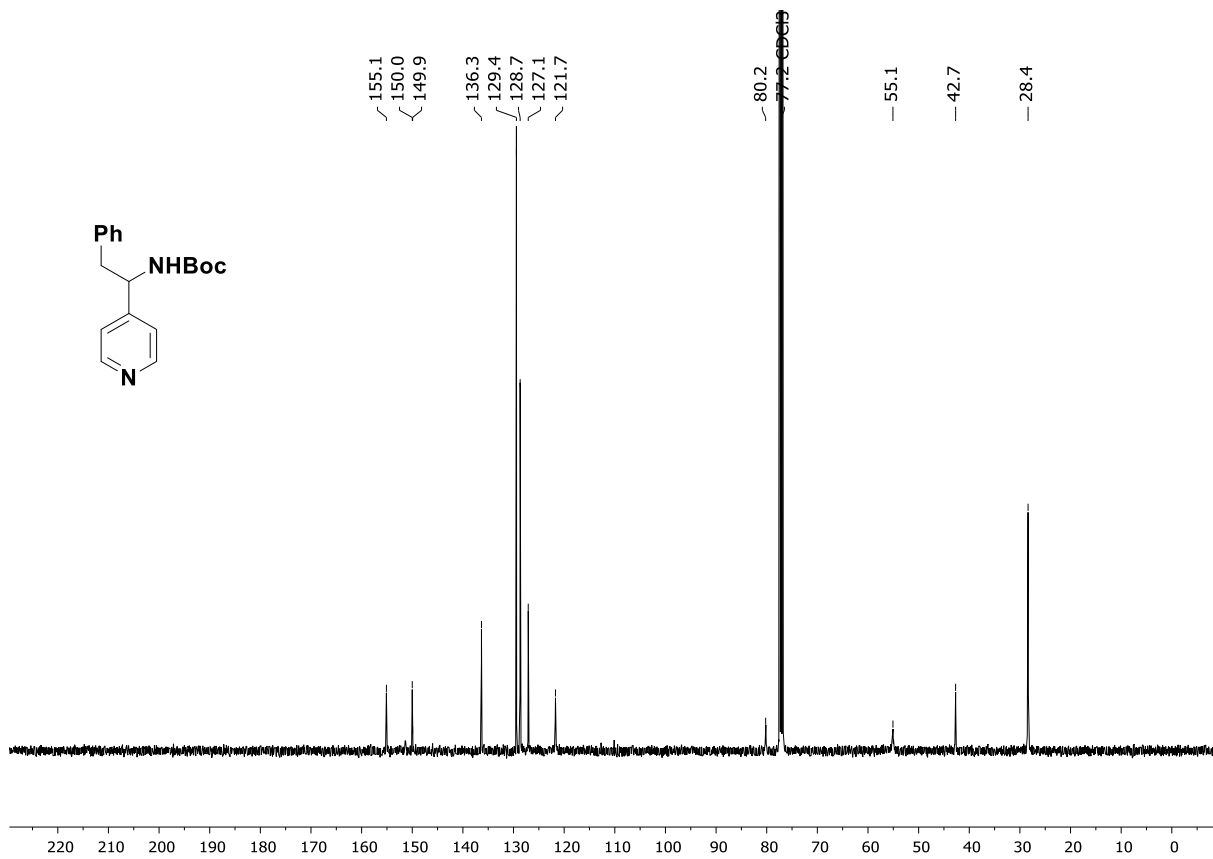
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von (±)-121b.



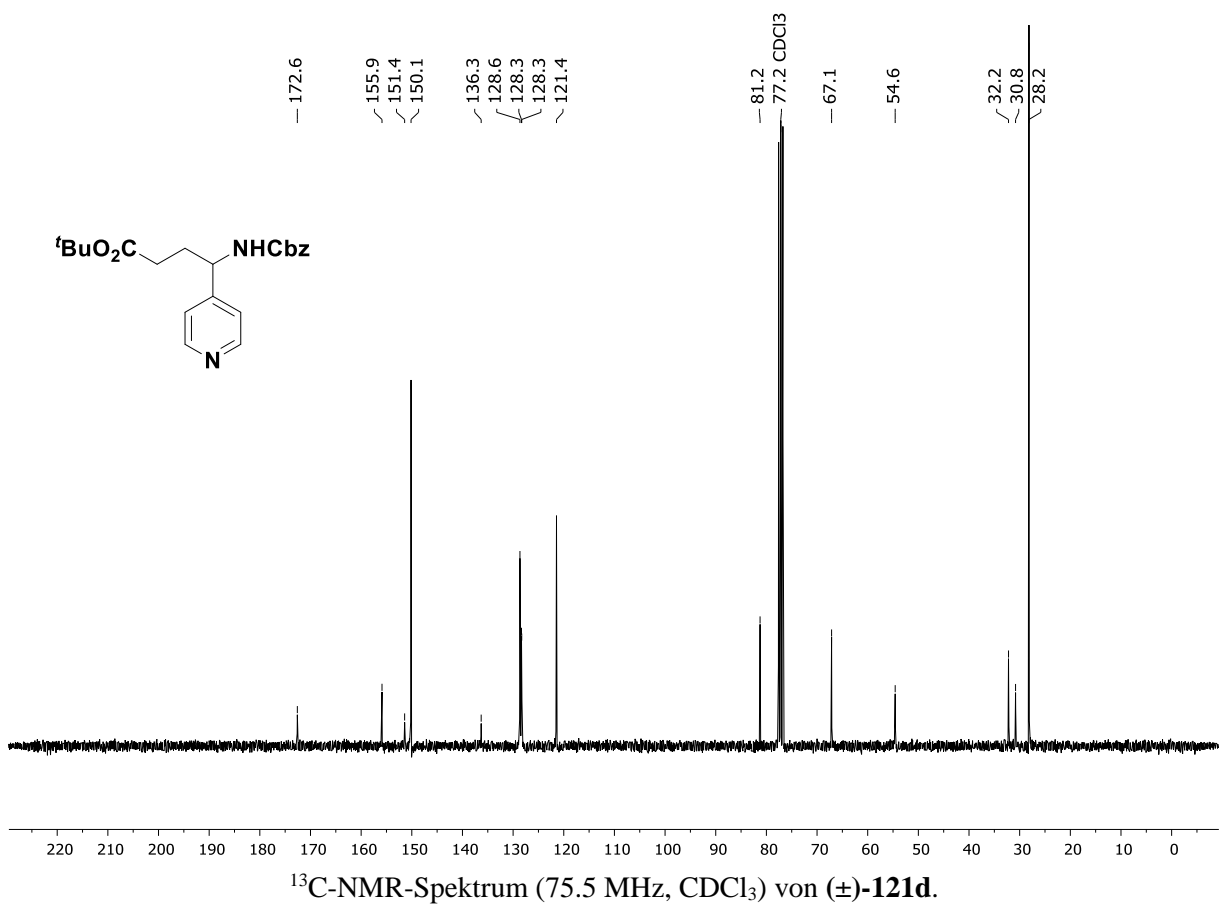
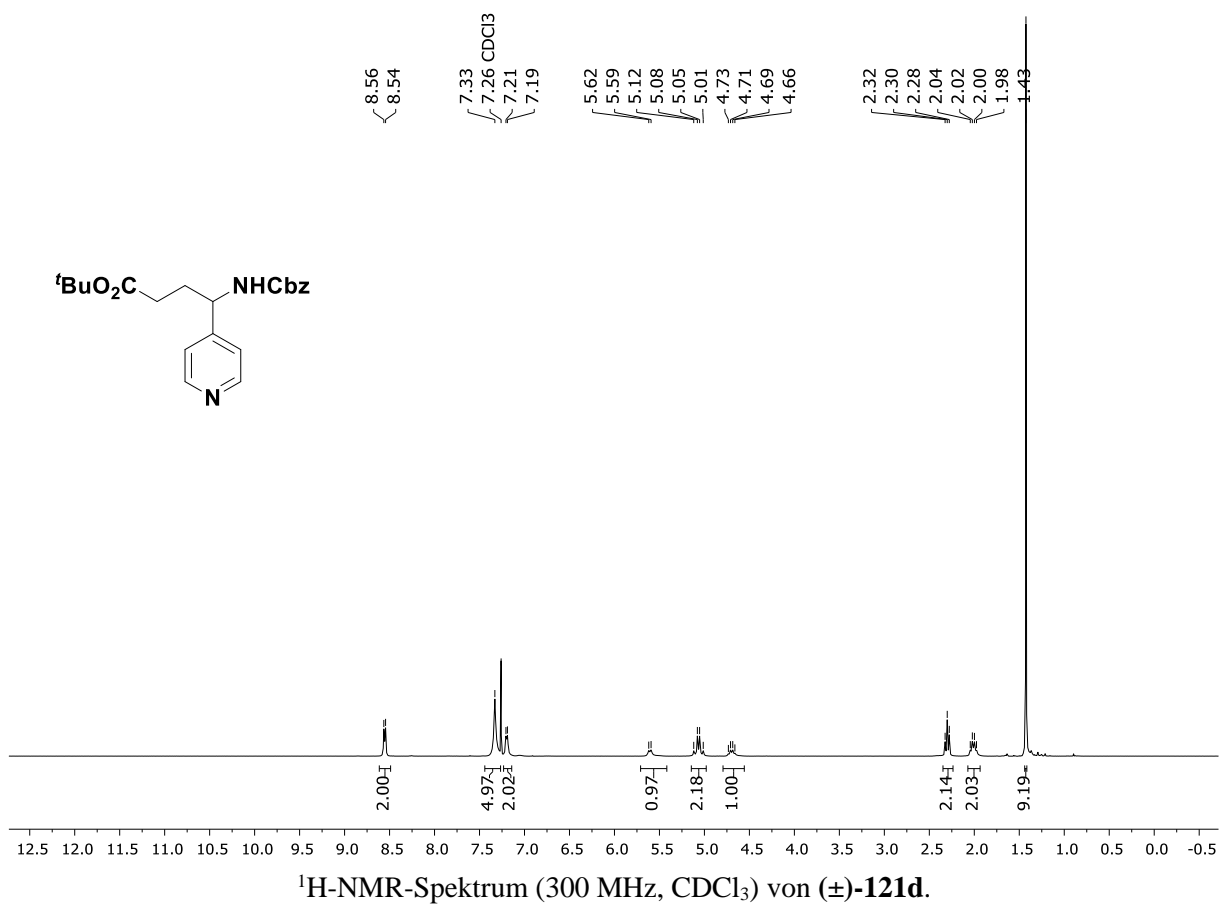
¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von (±)-121b.

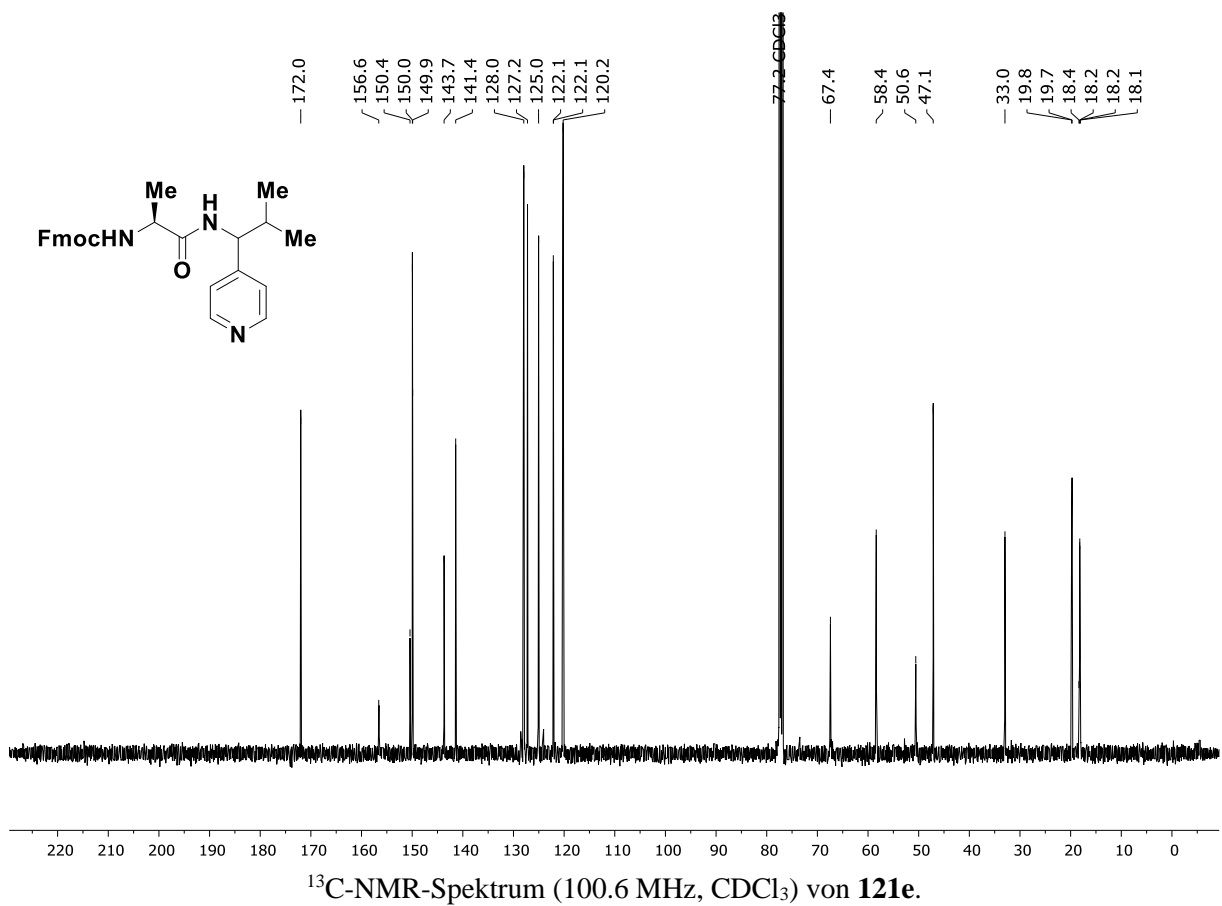
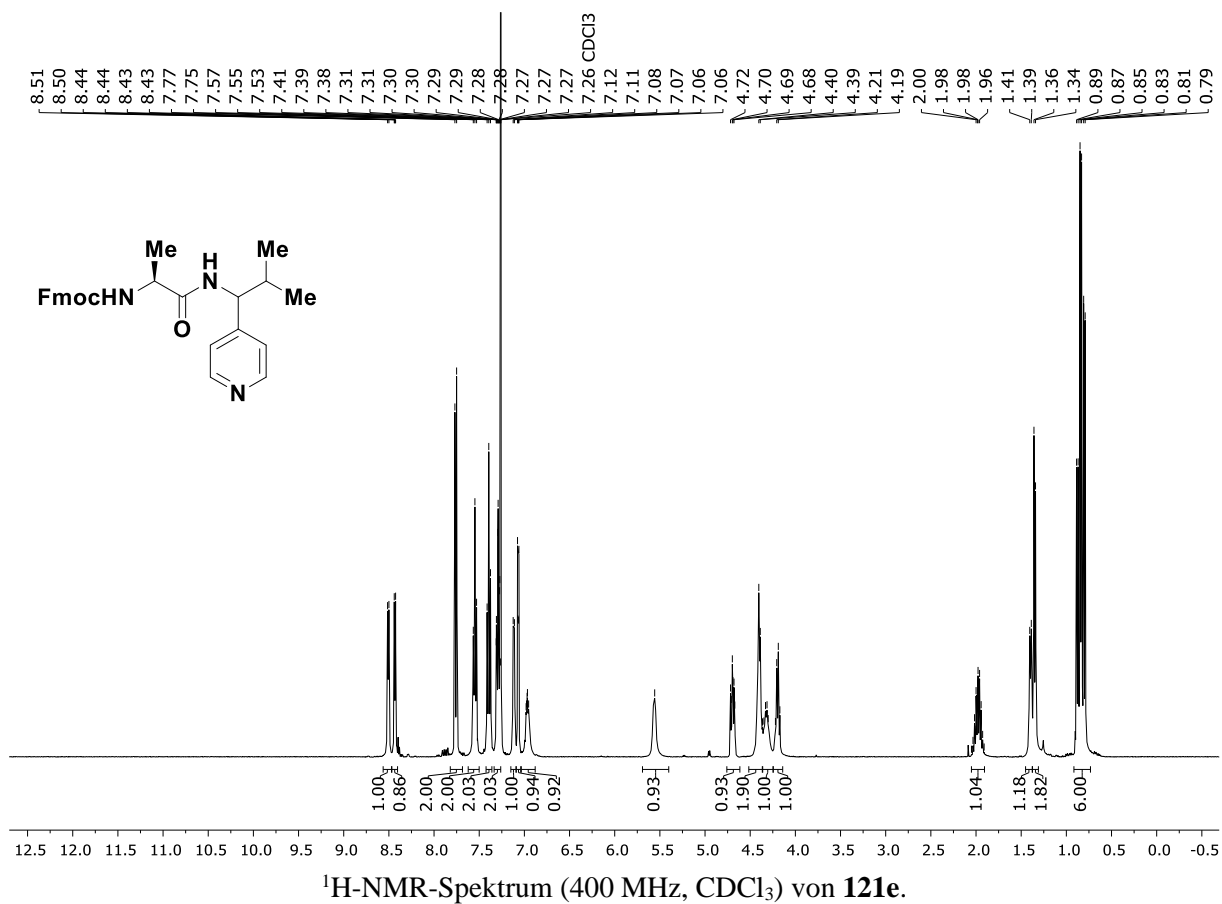


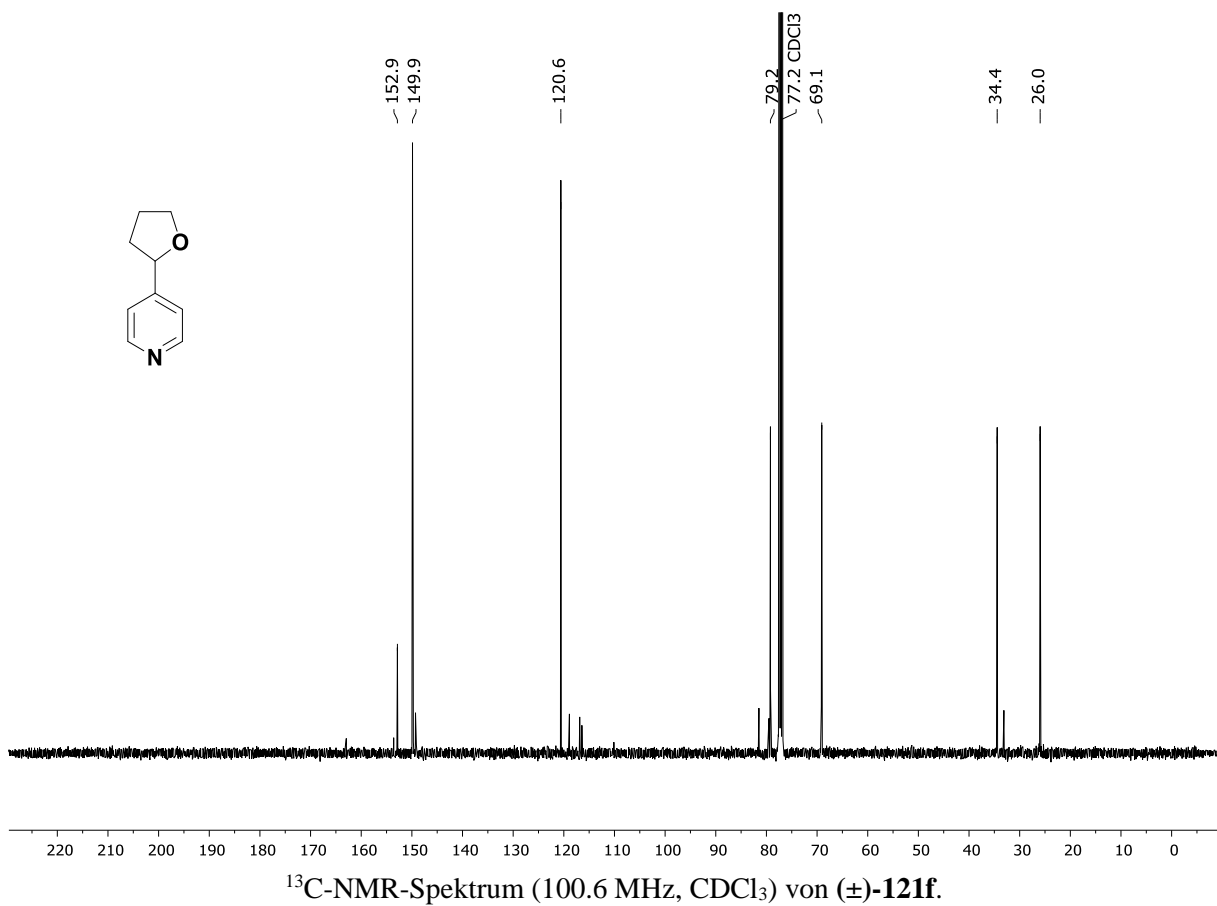
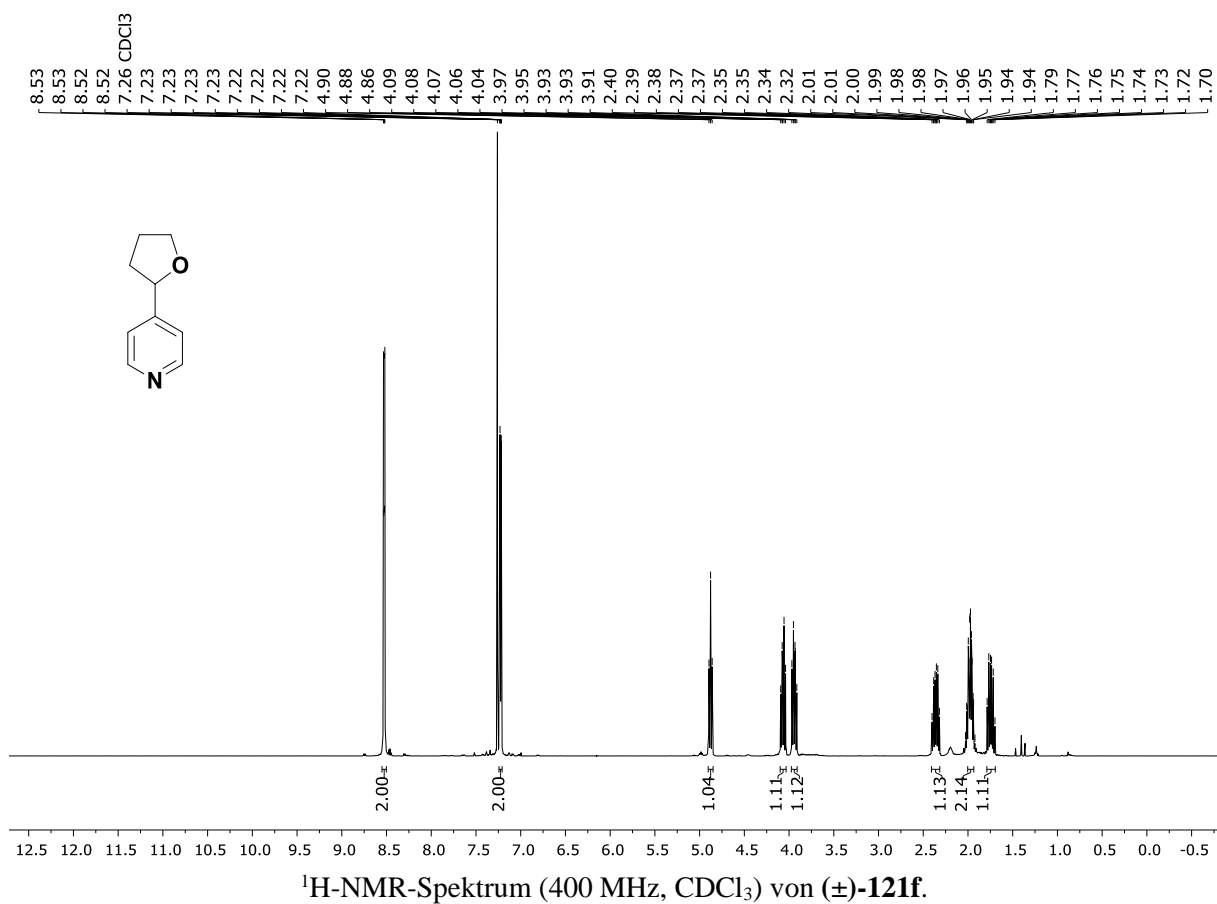
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von (±)-121c.

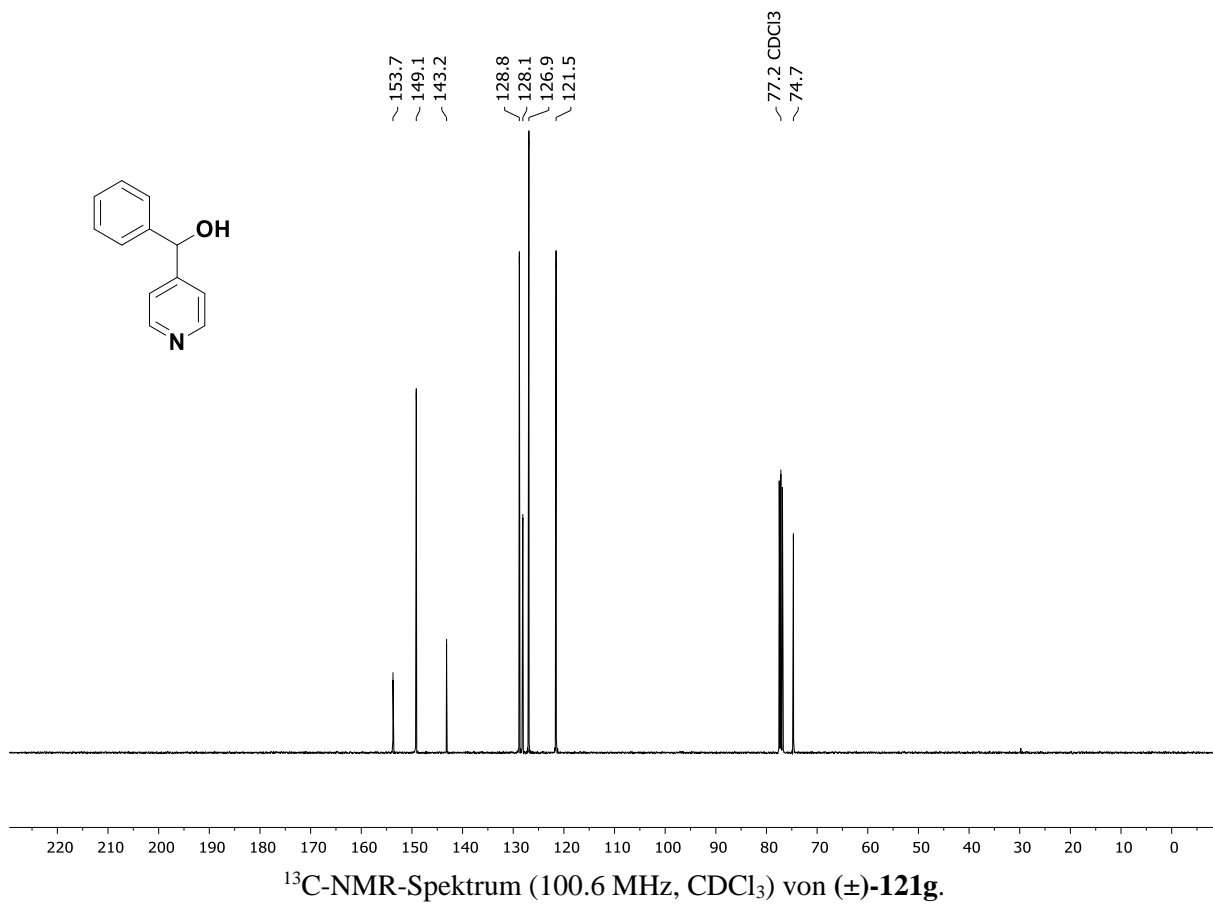
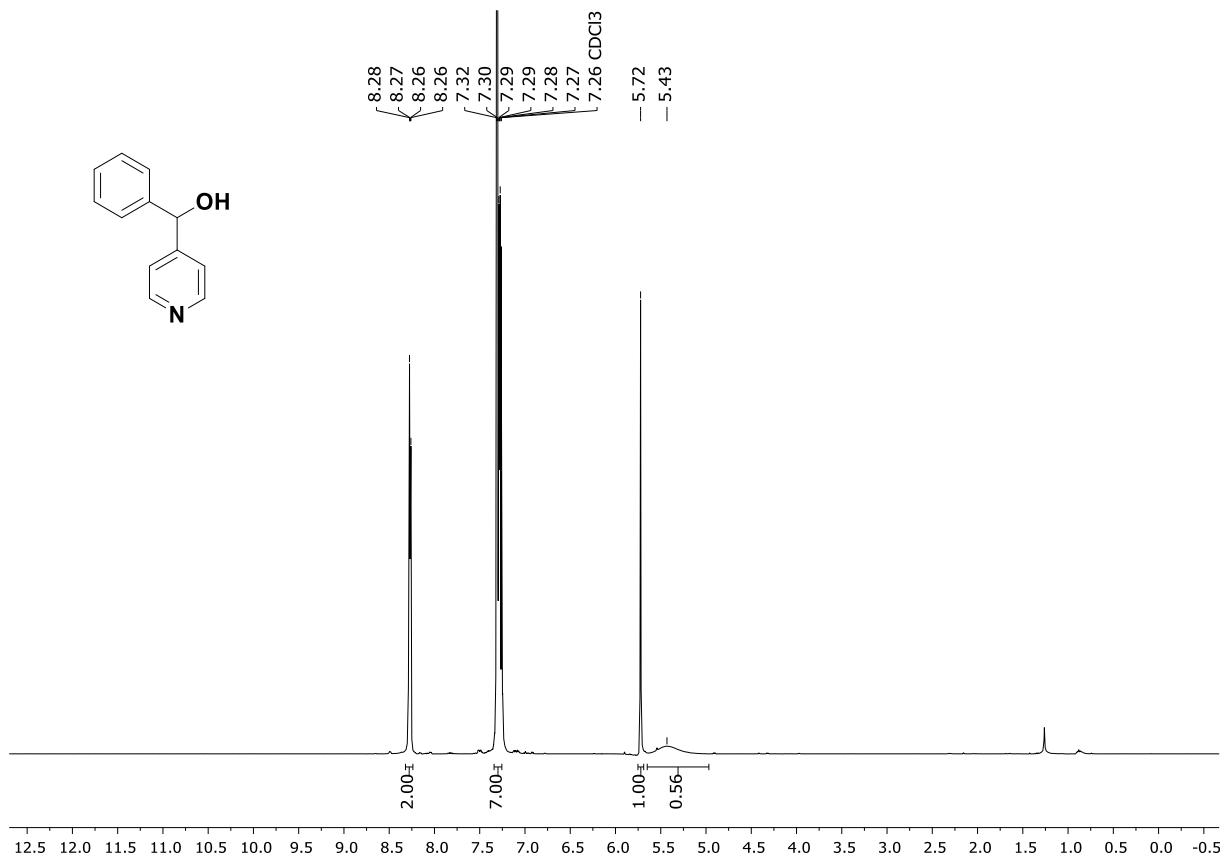


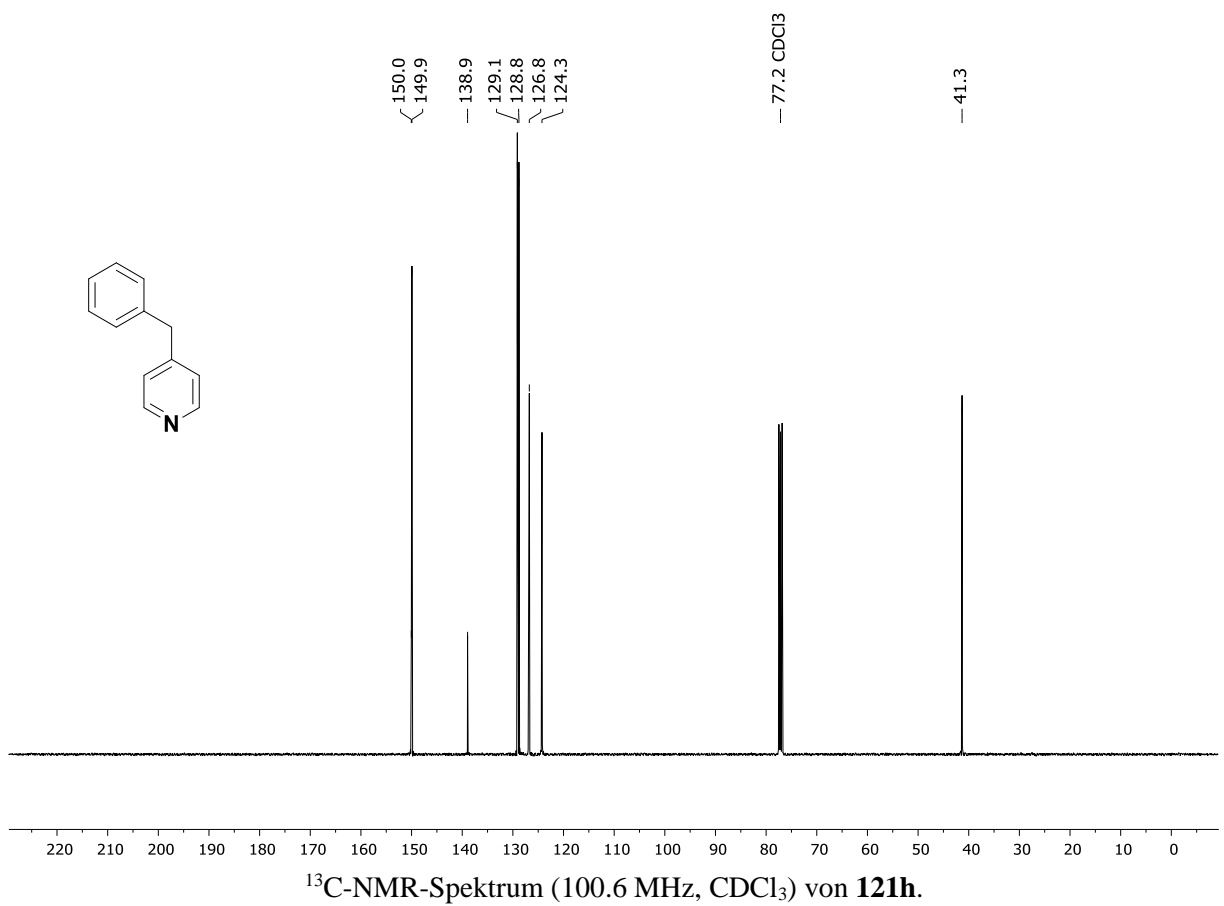
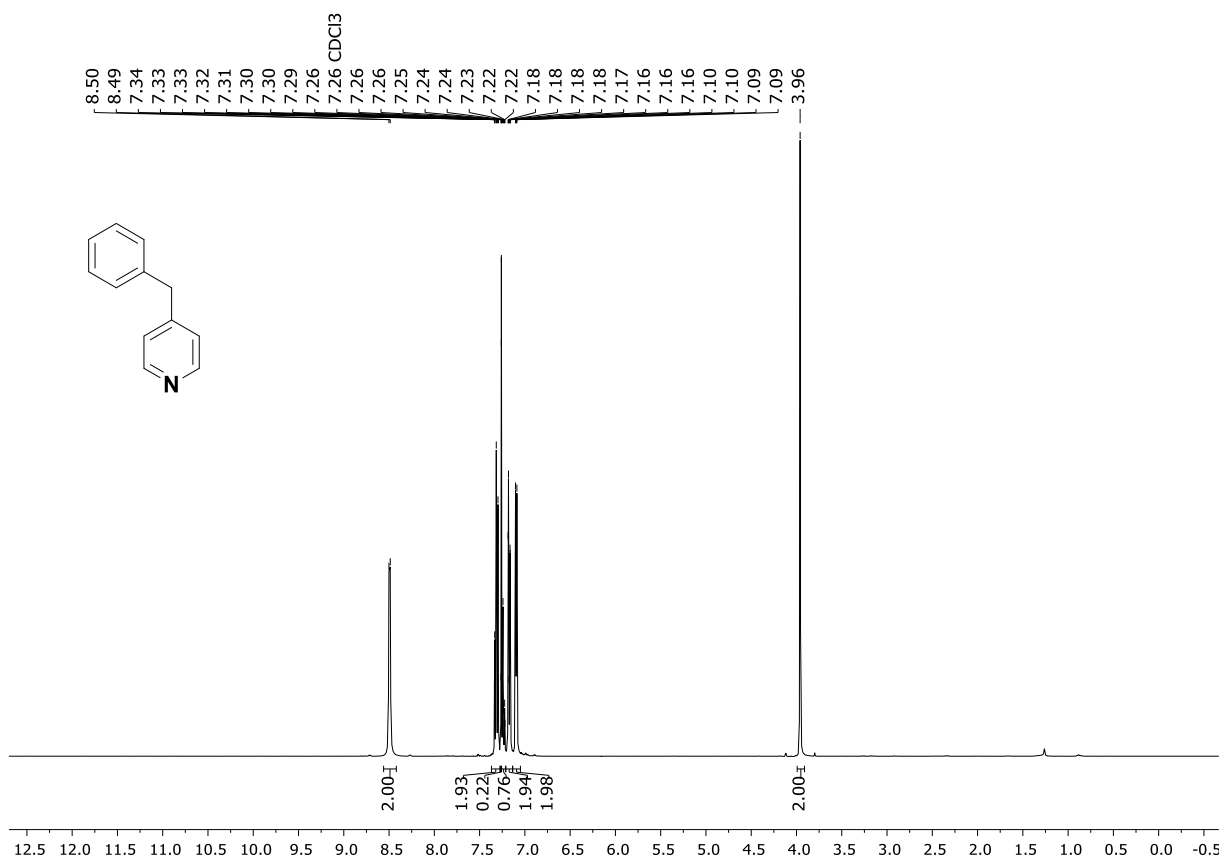
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von (±)-121c.

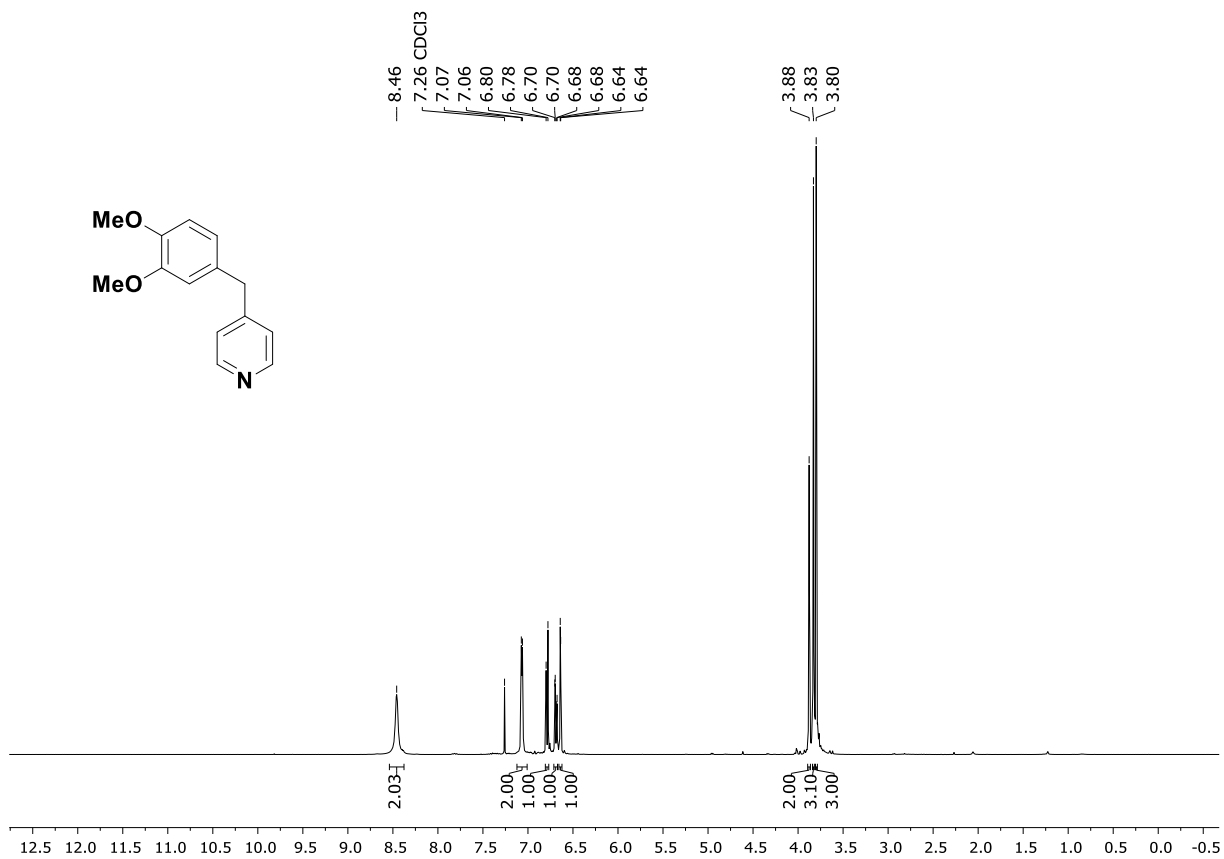
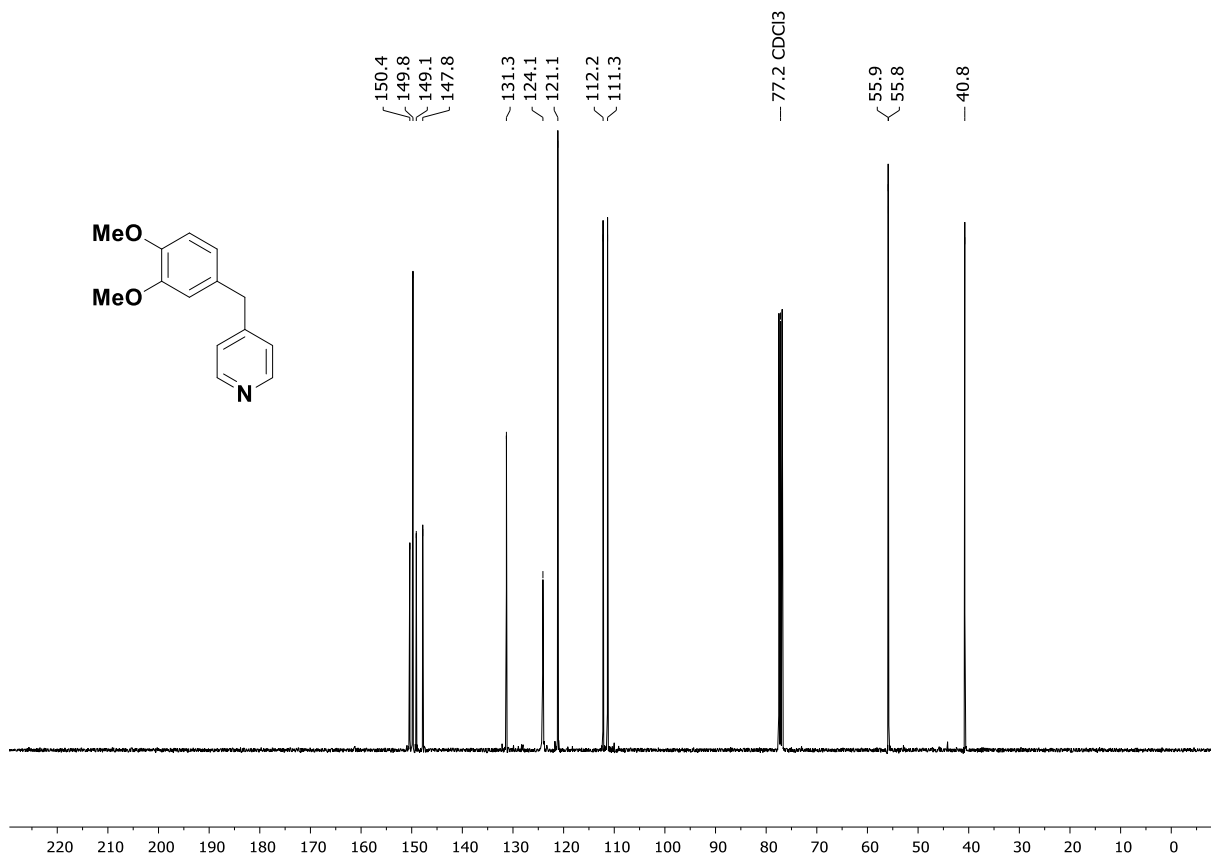


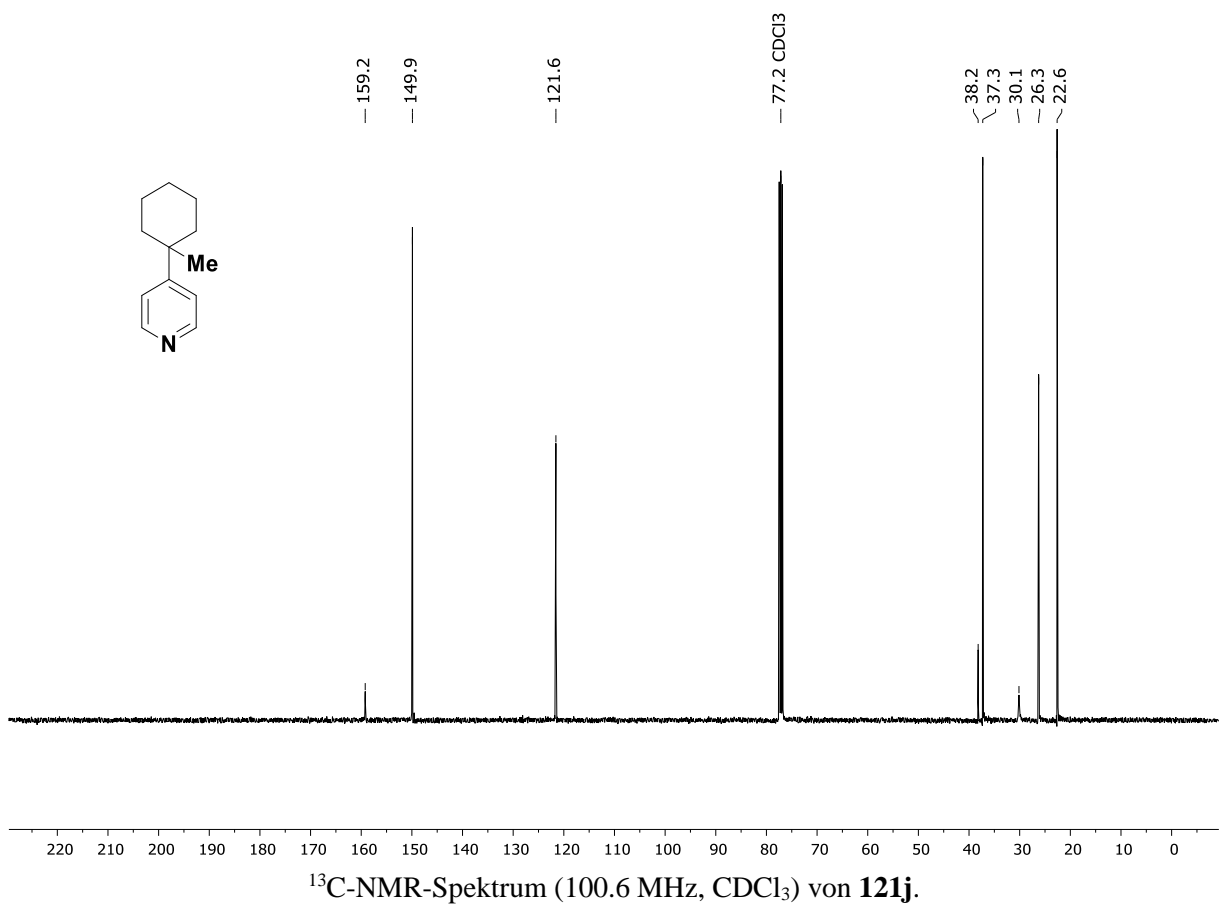
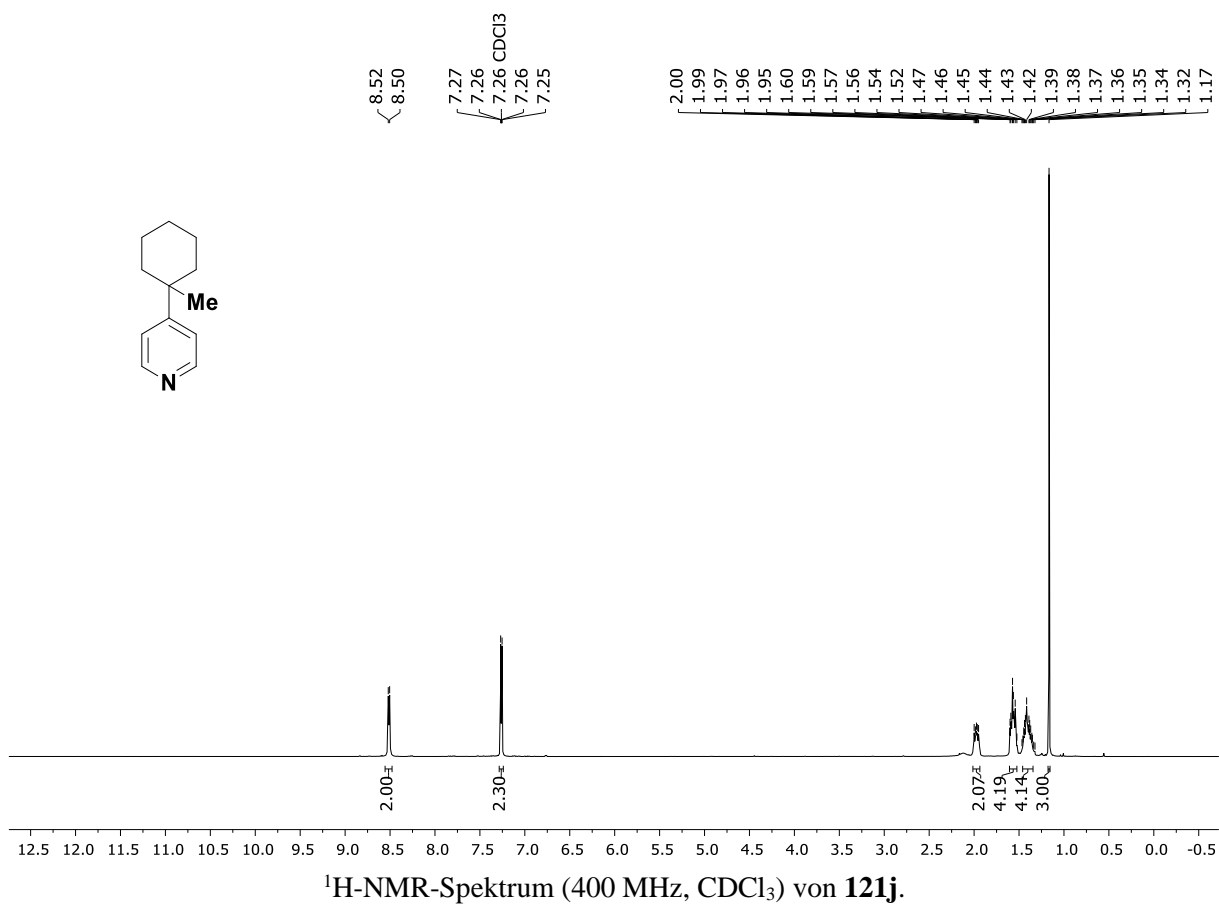


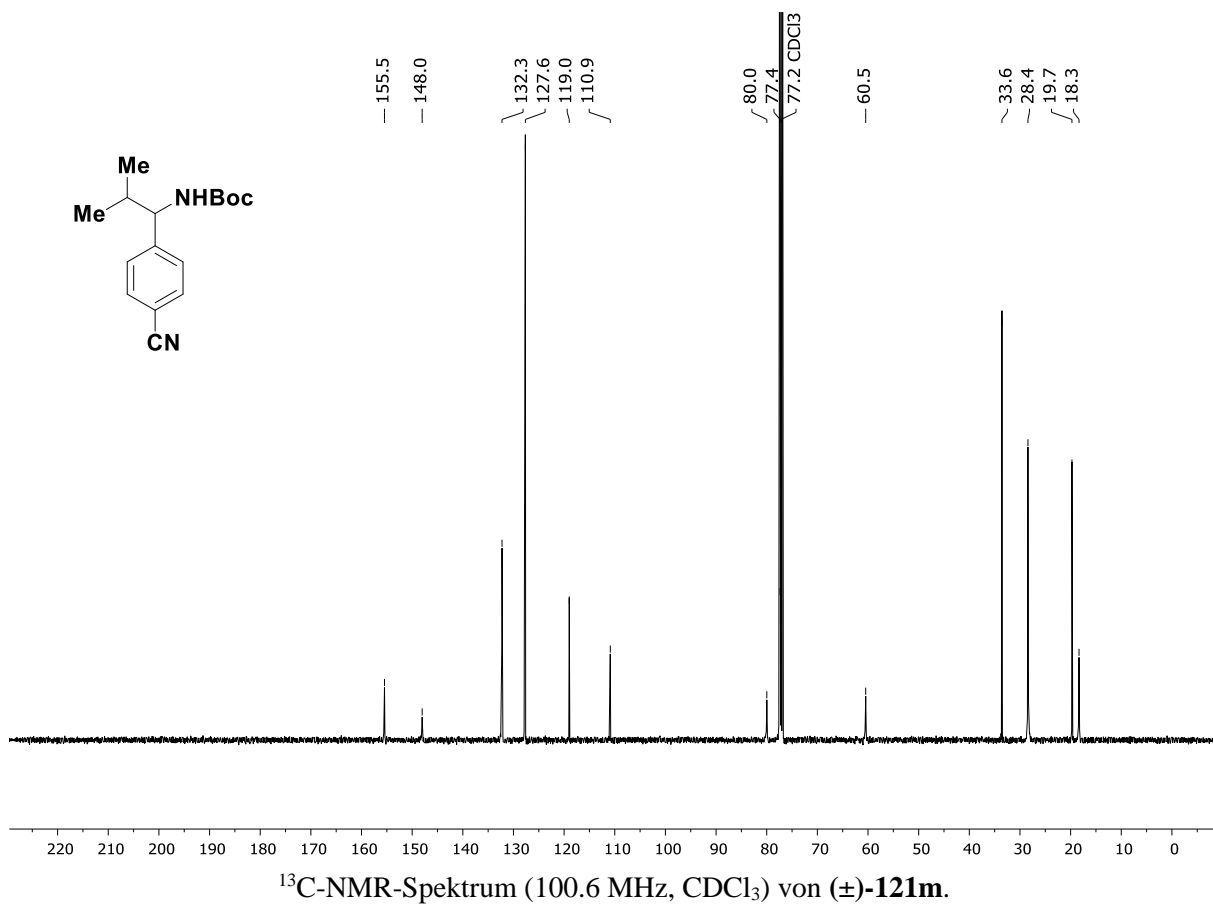
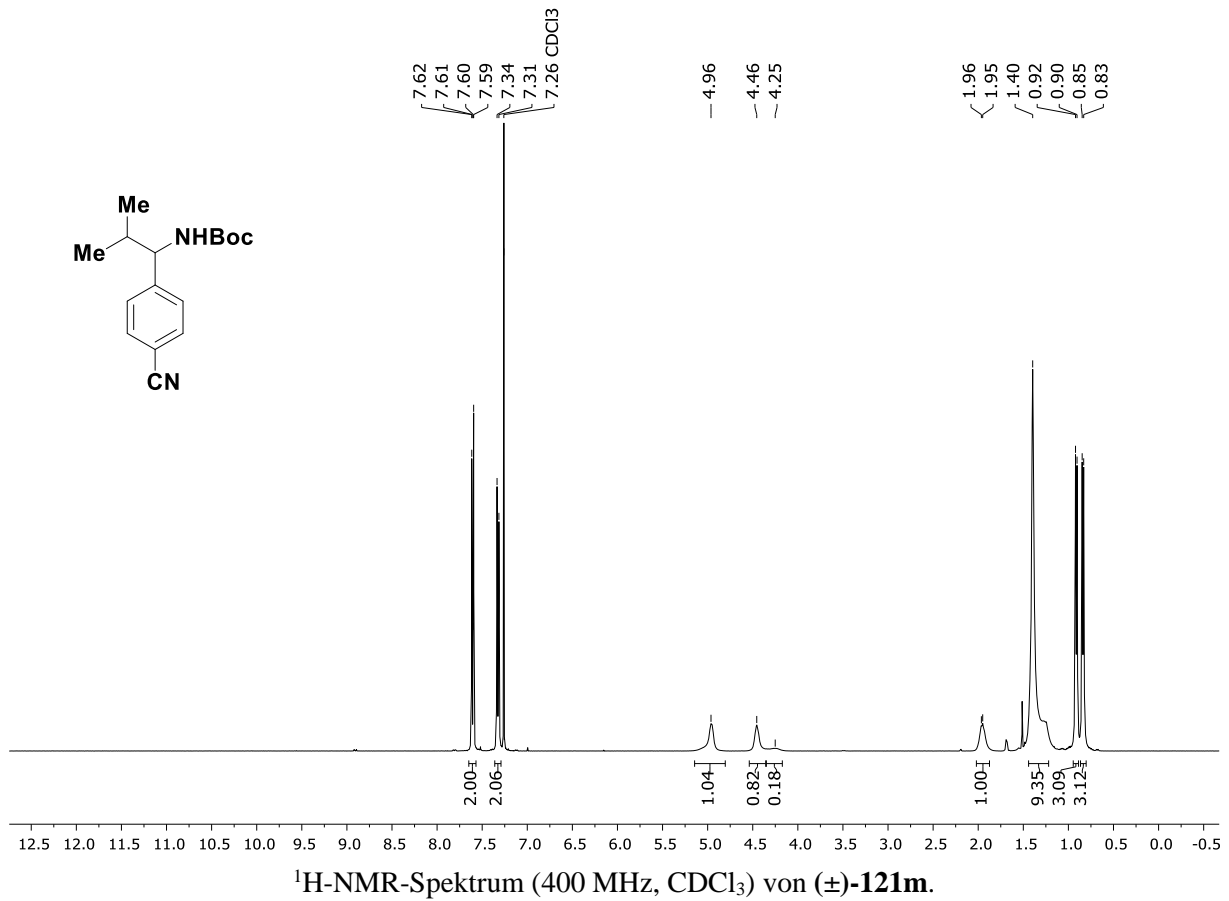


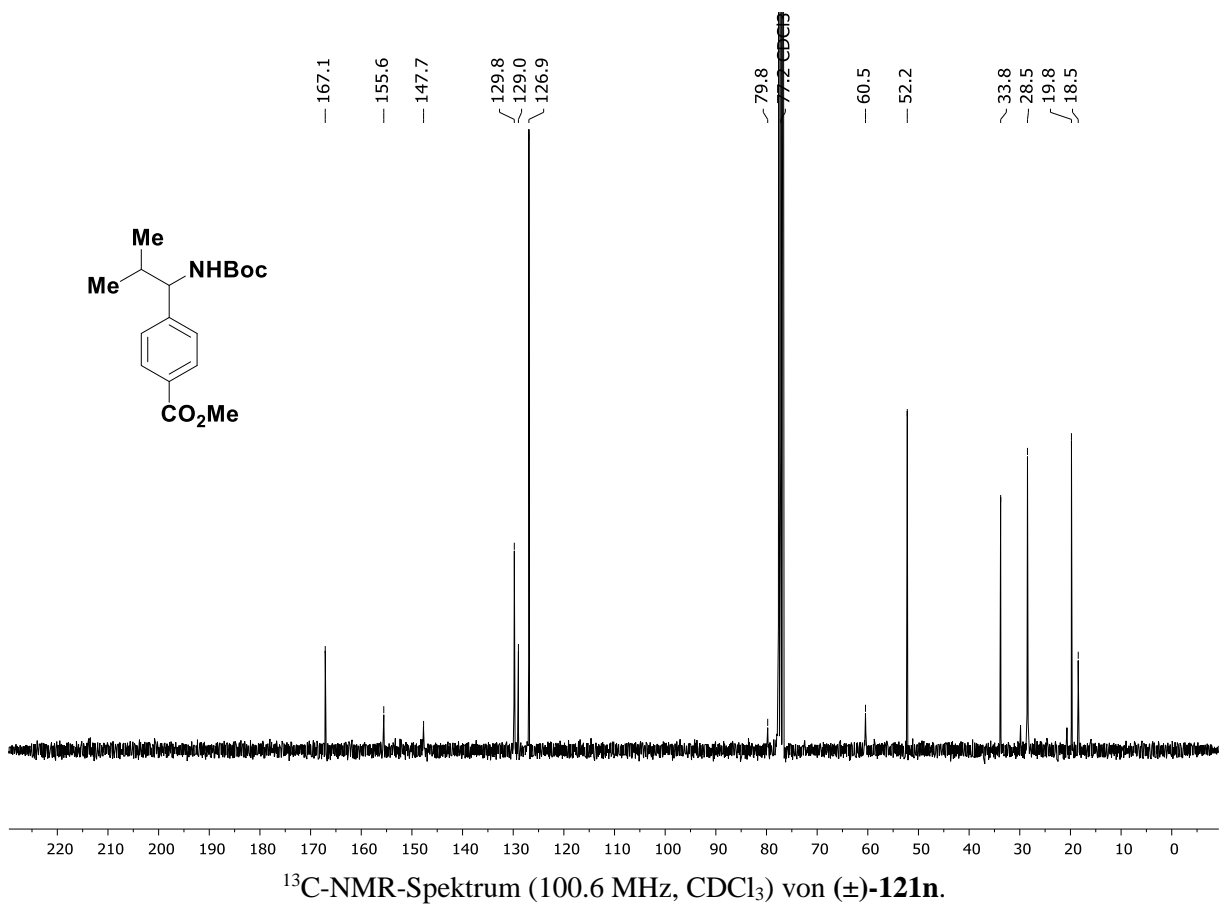
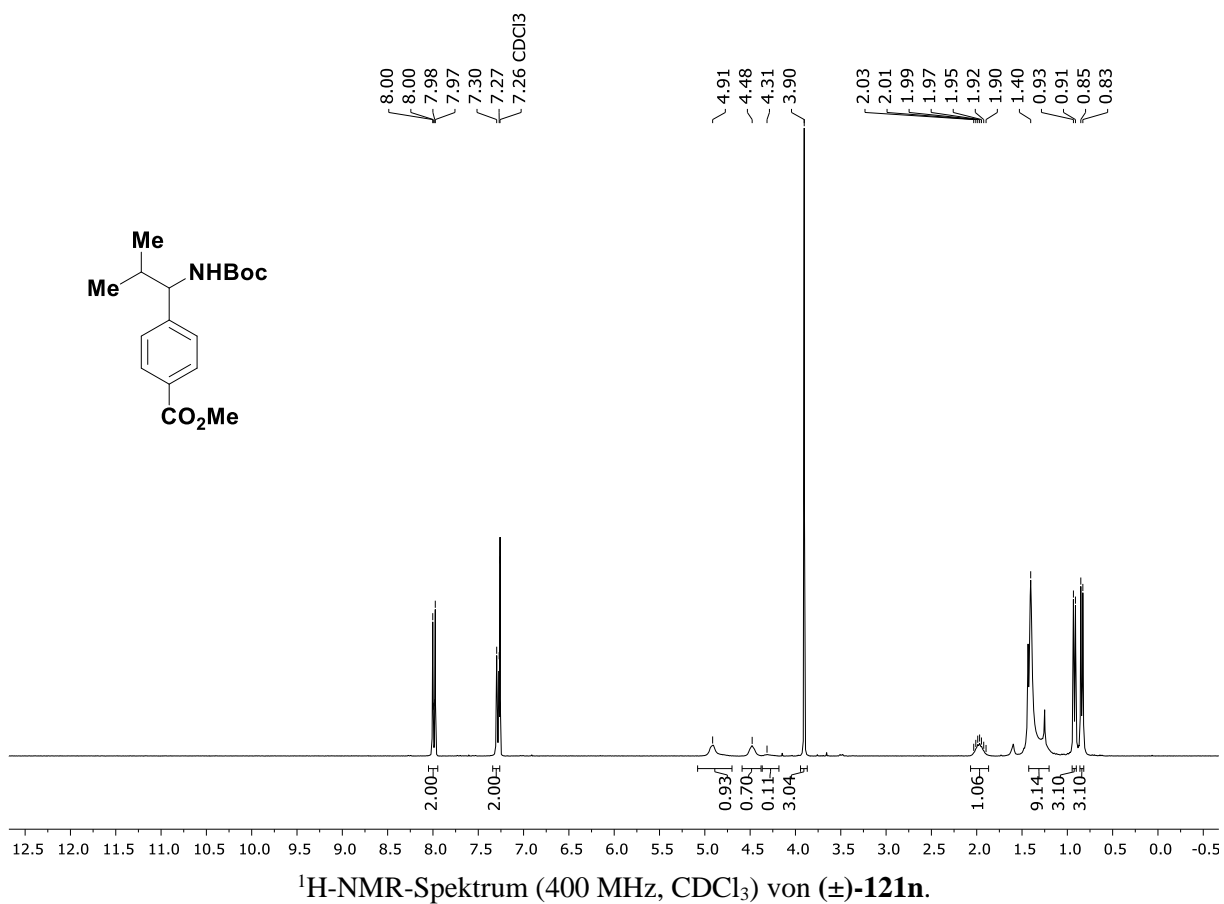


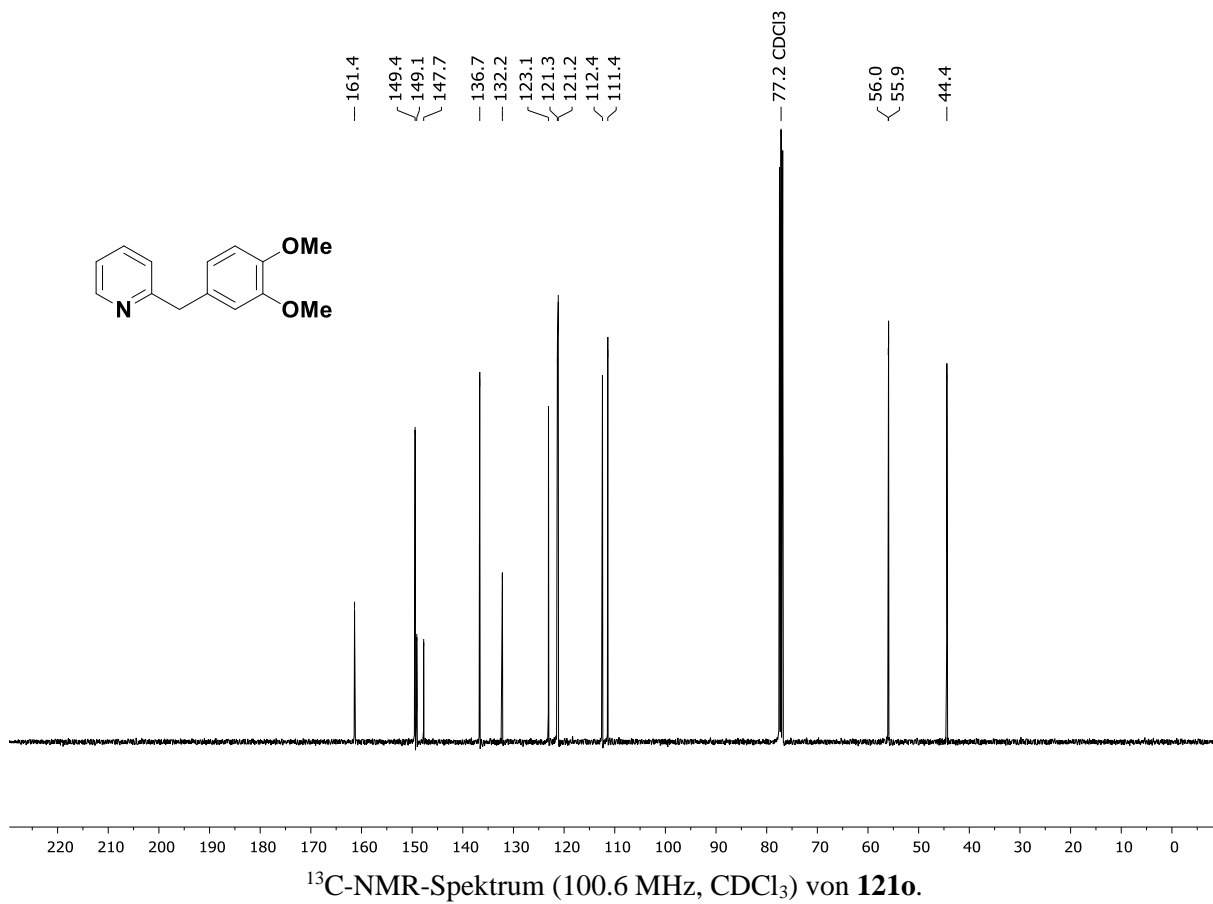
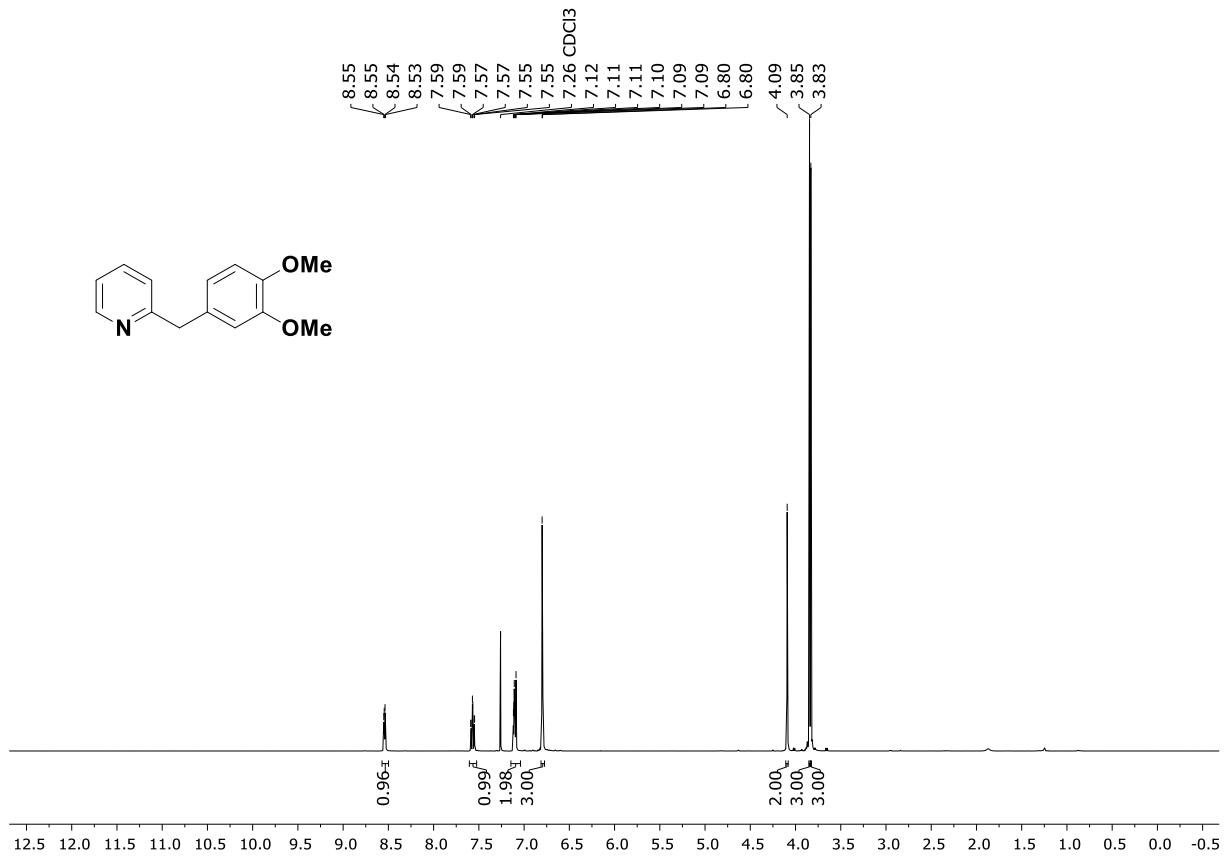


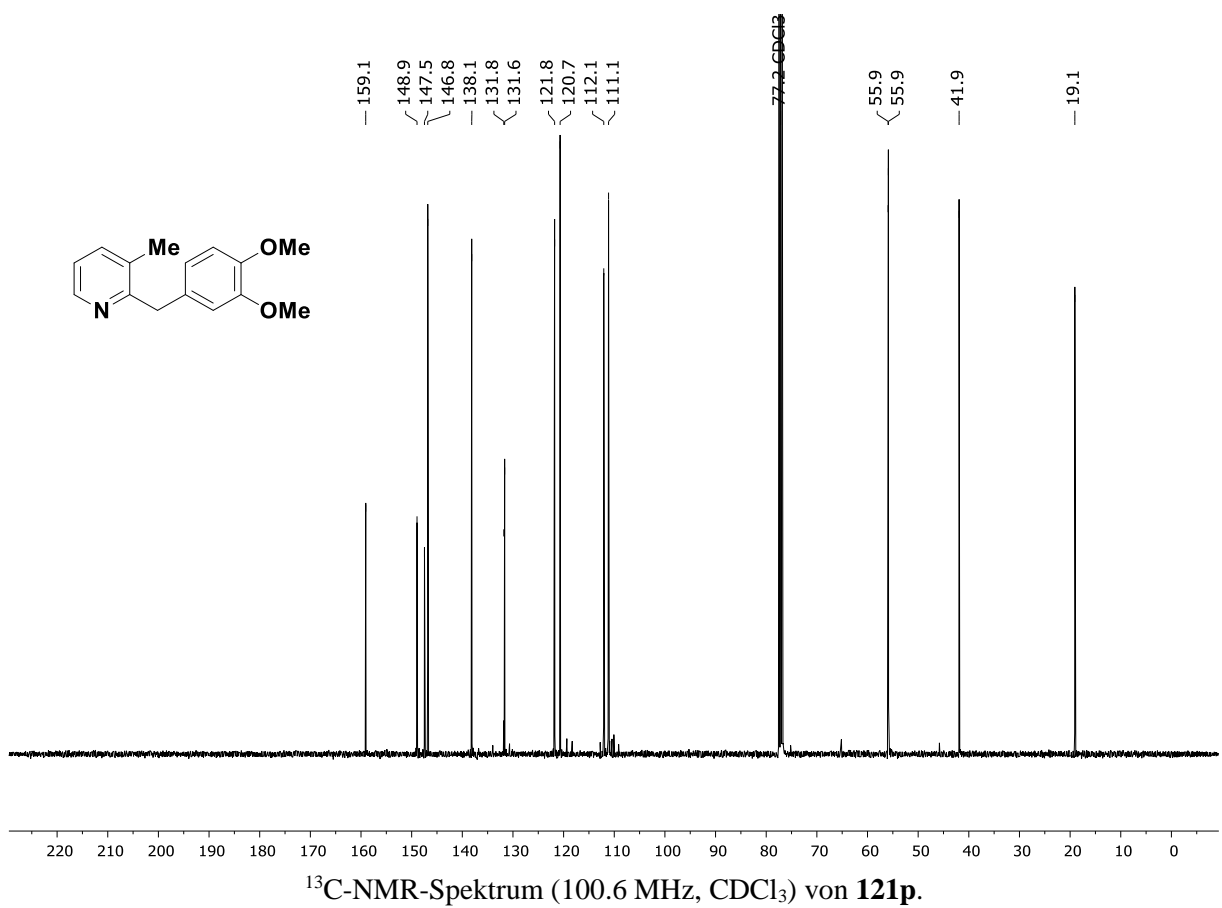
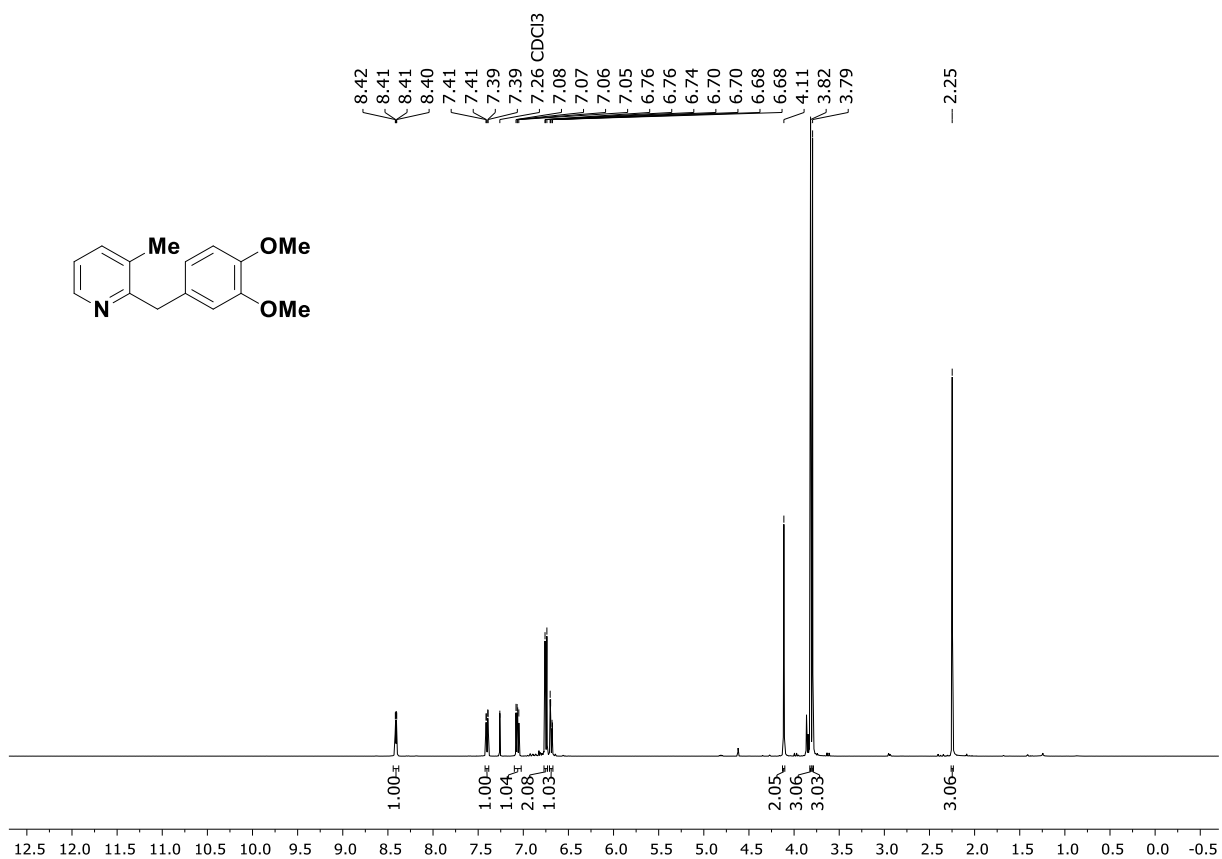
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **121i**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von **121i**.

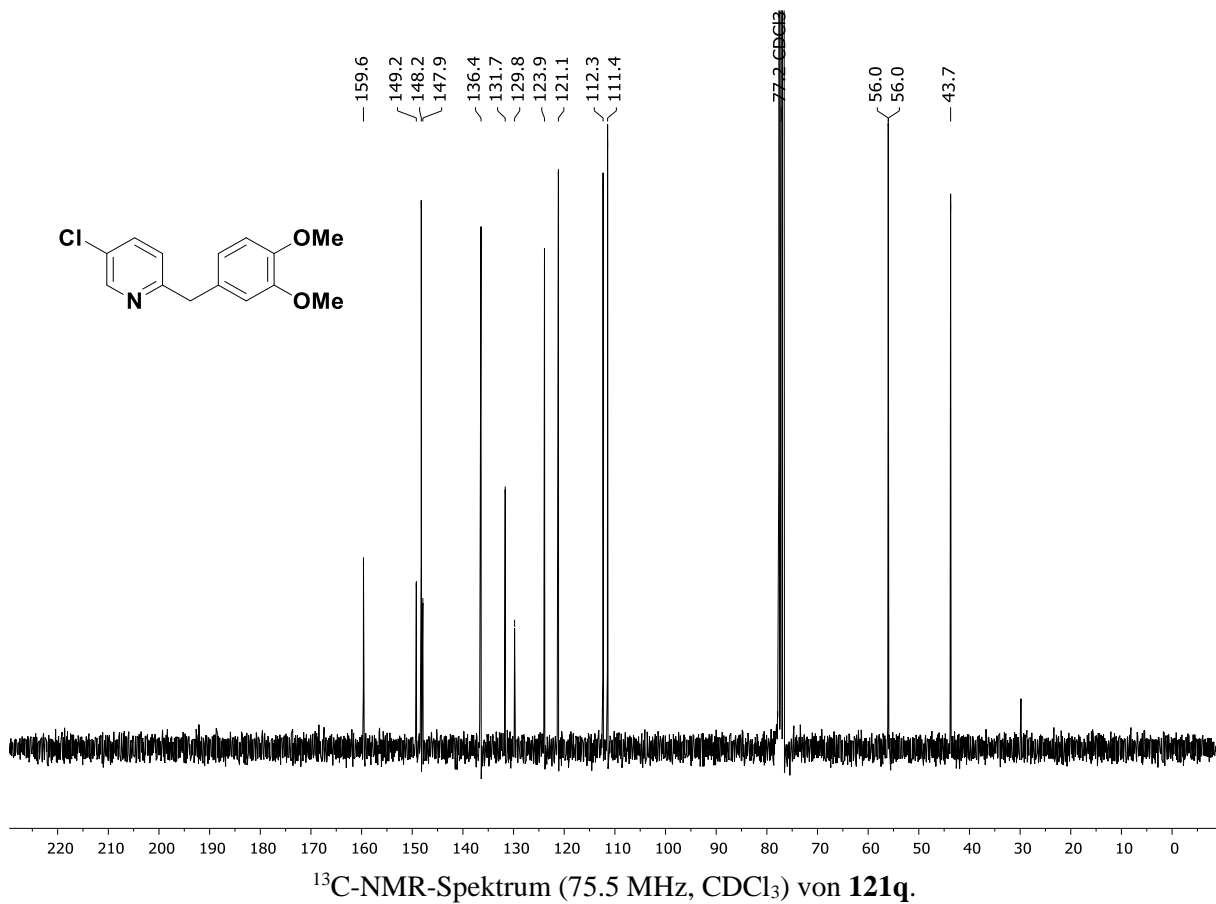
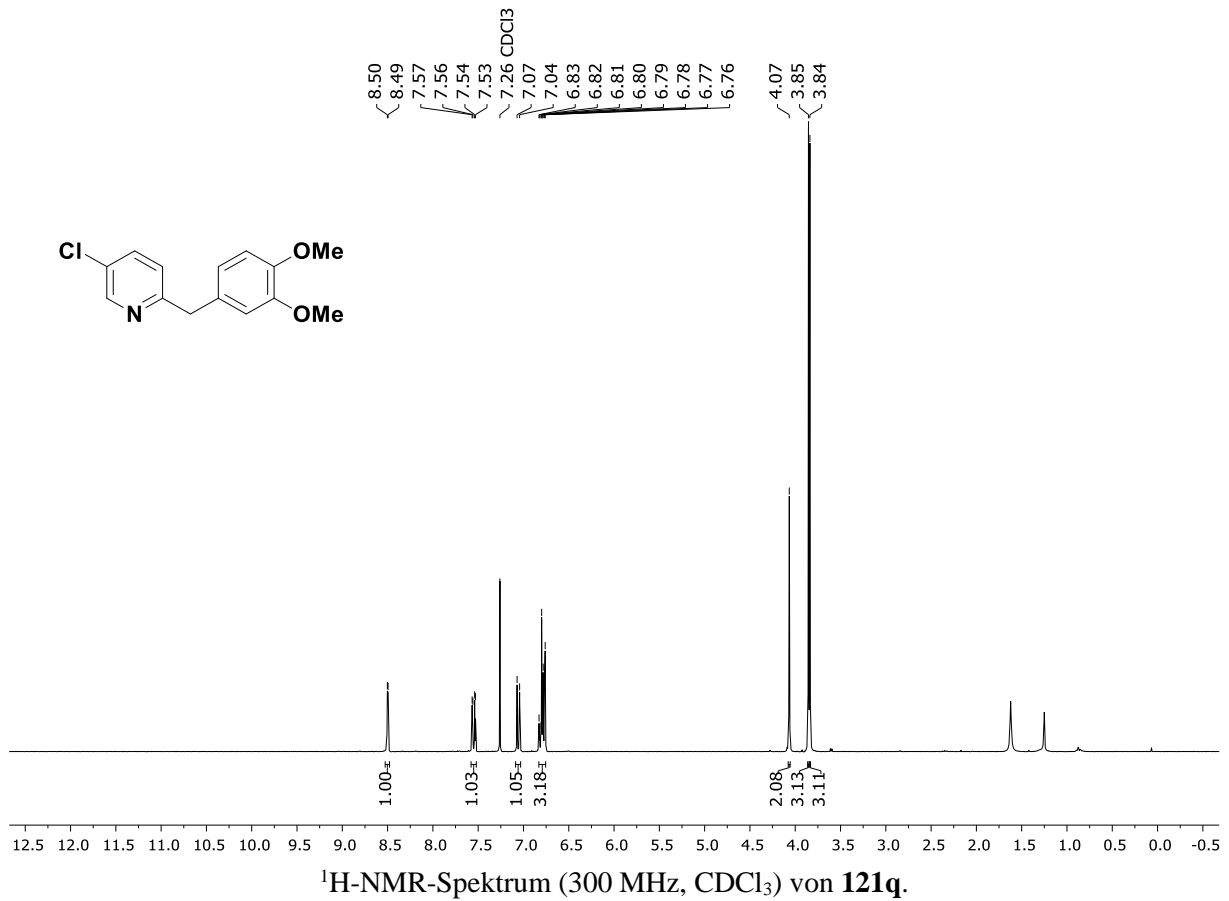


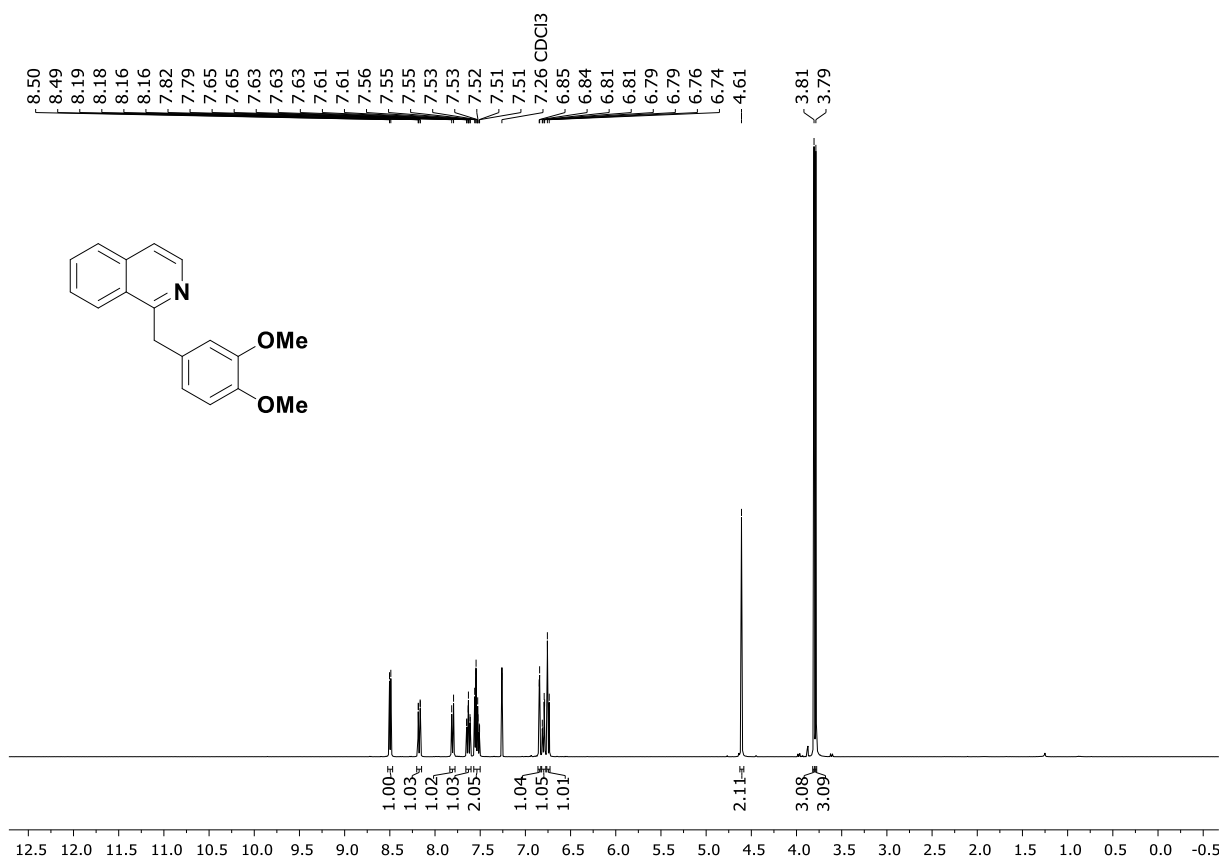
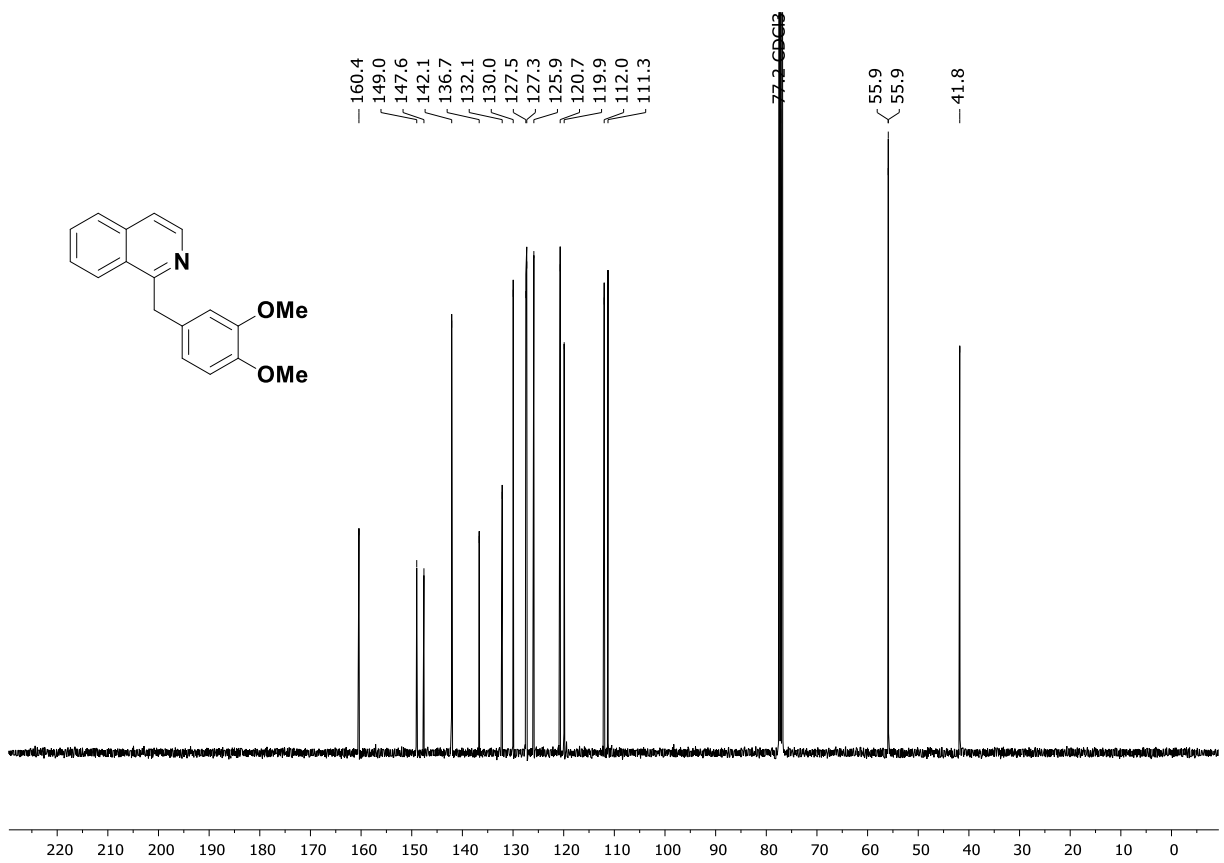


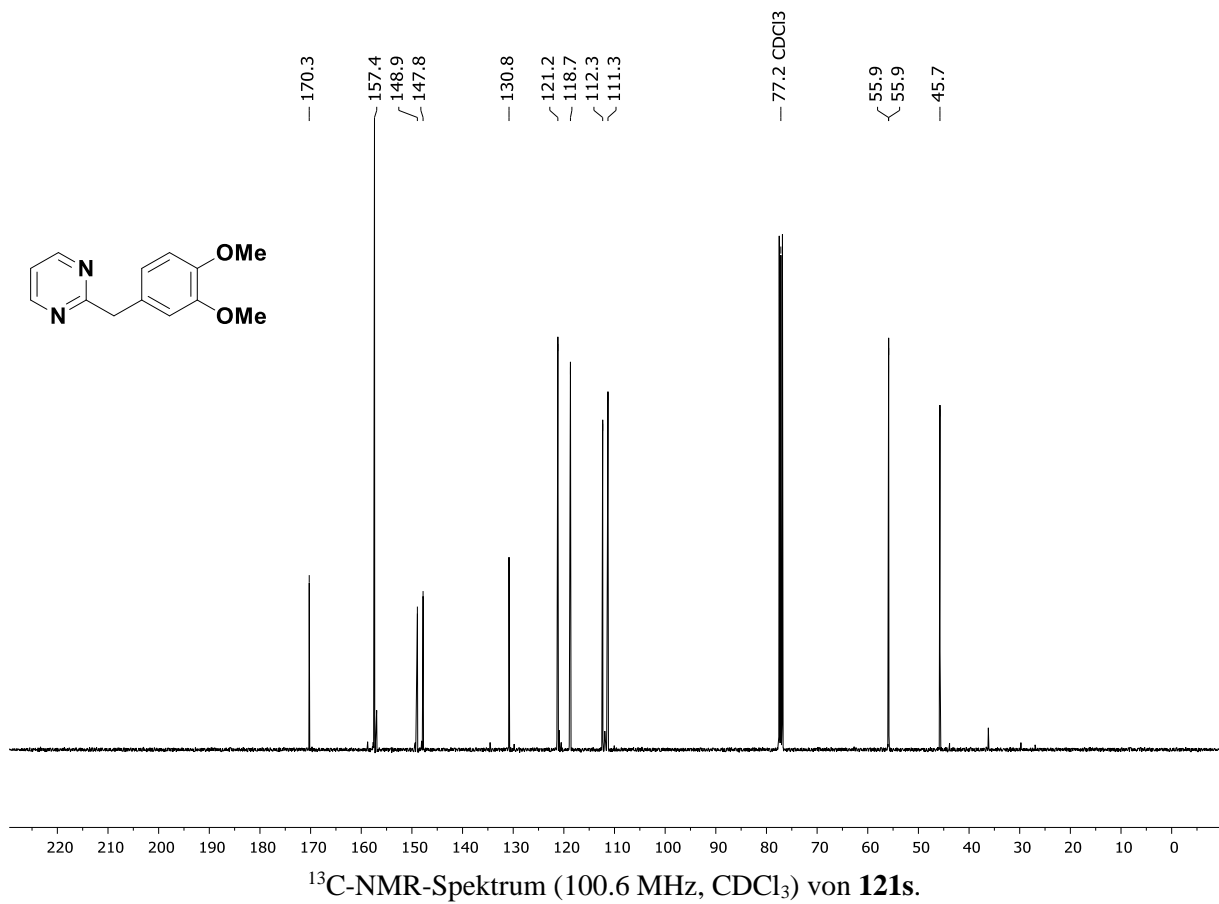
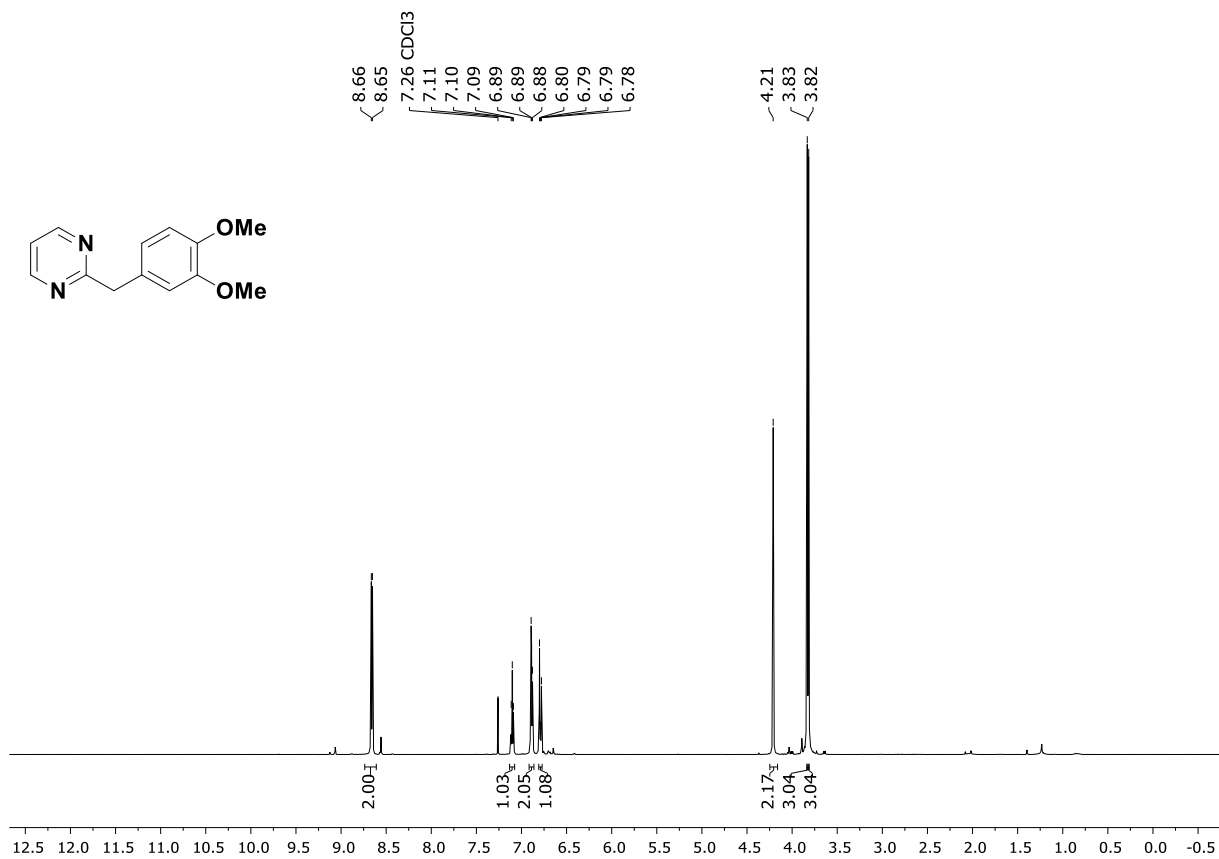


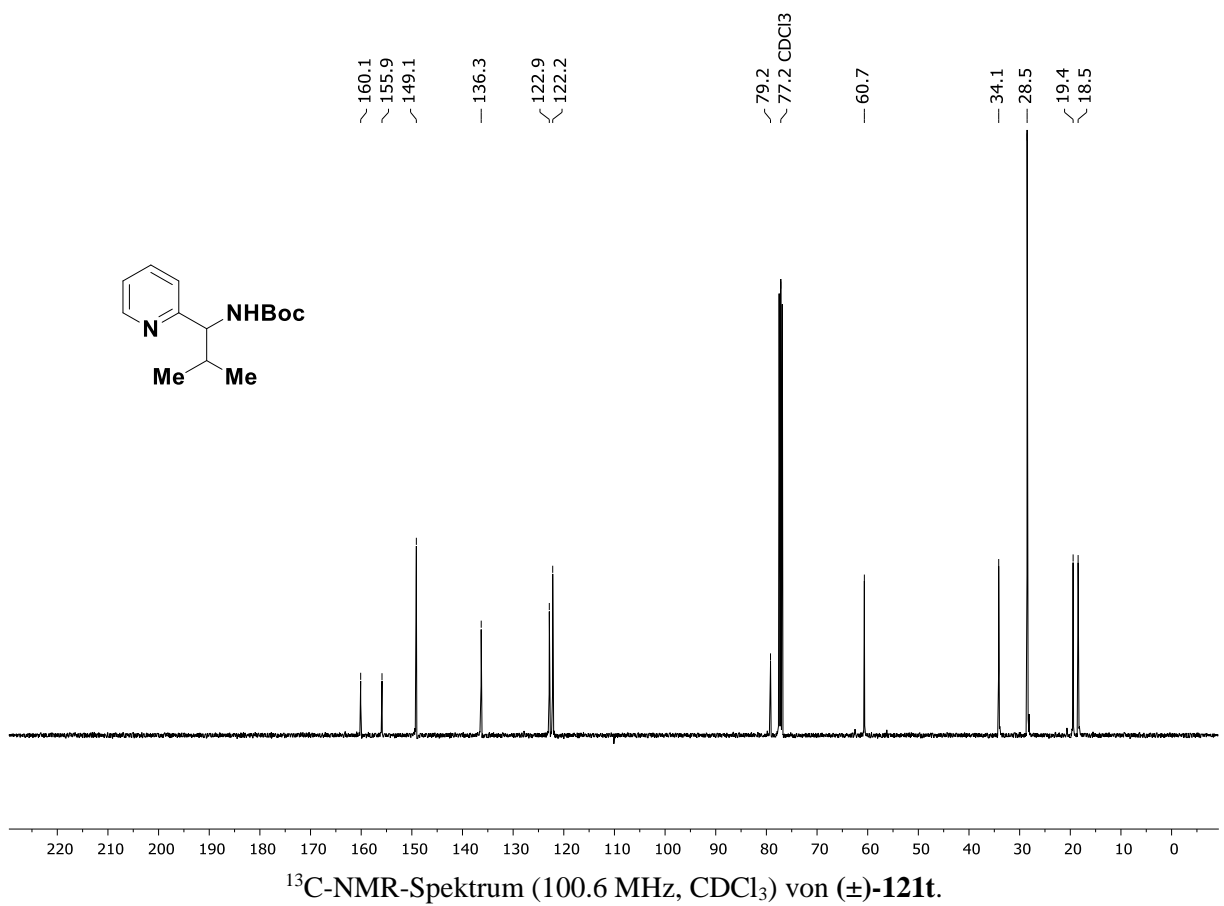
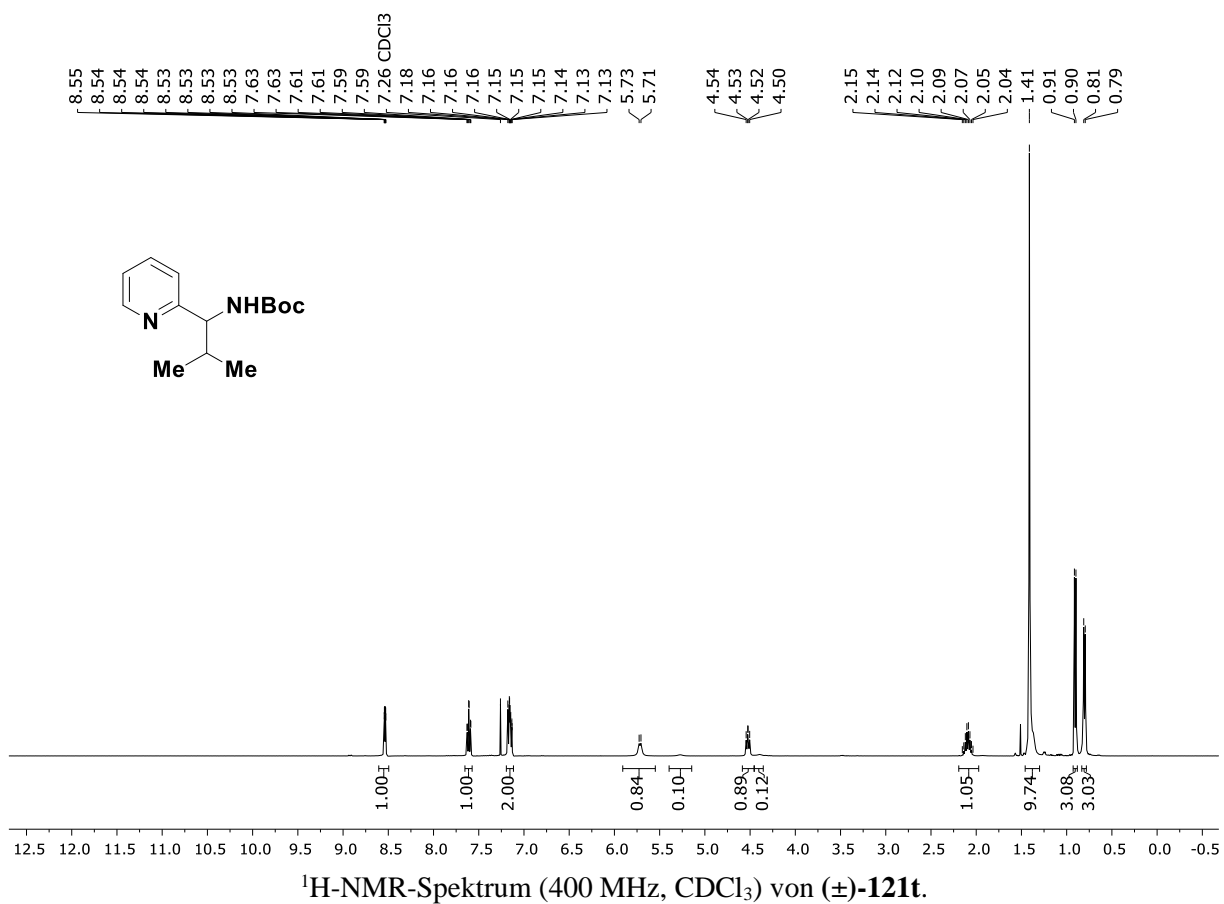


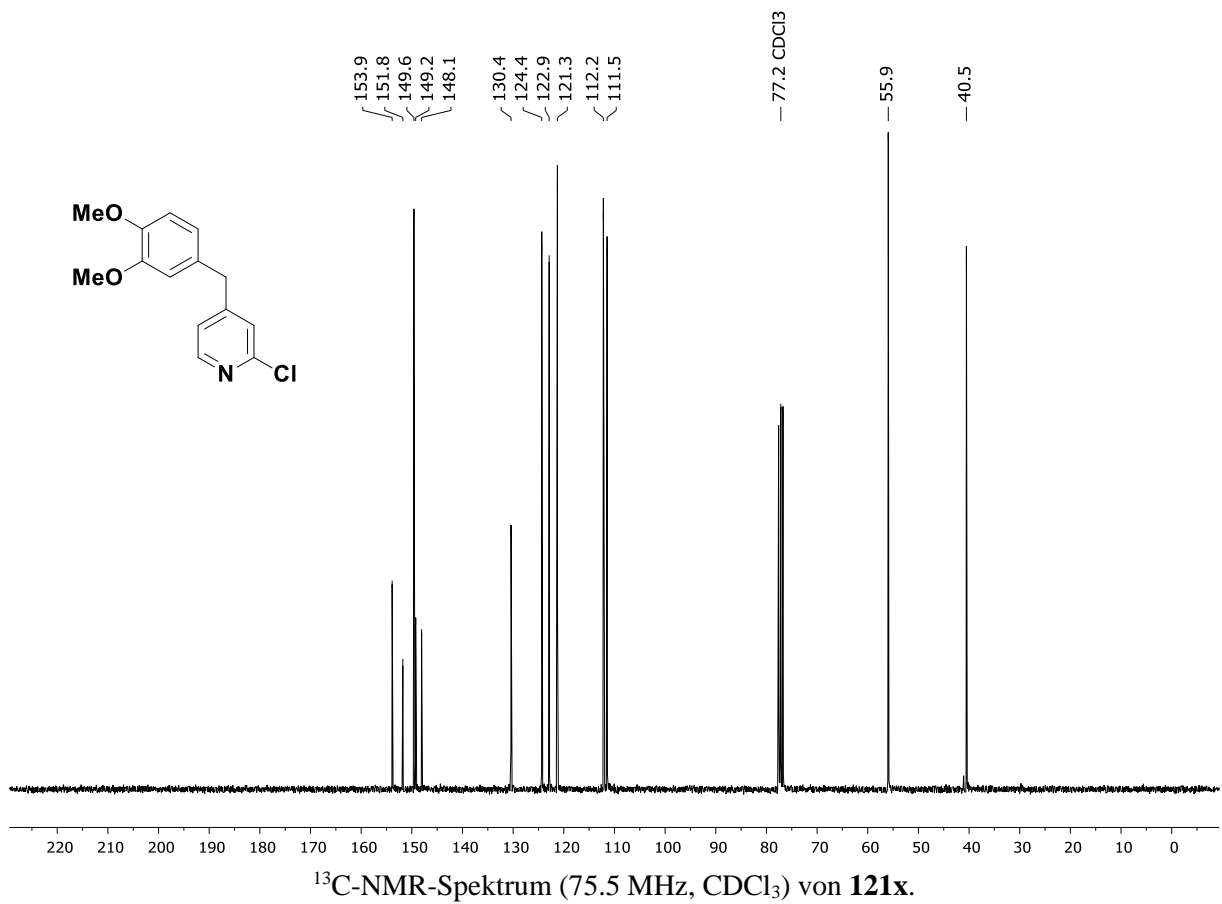
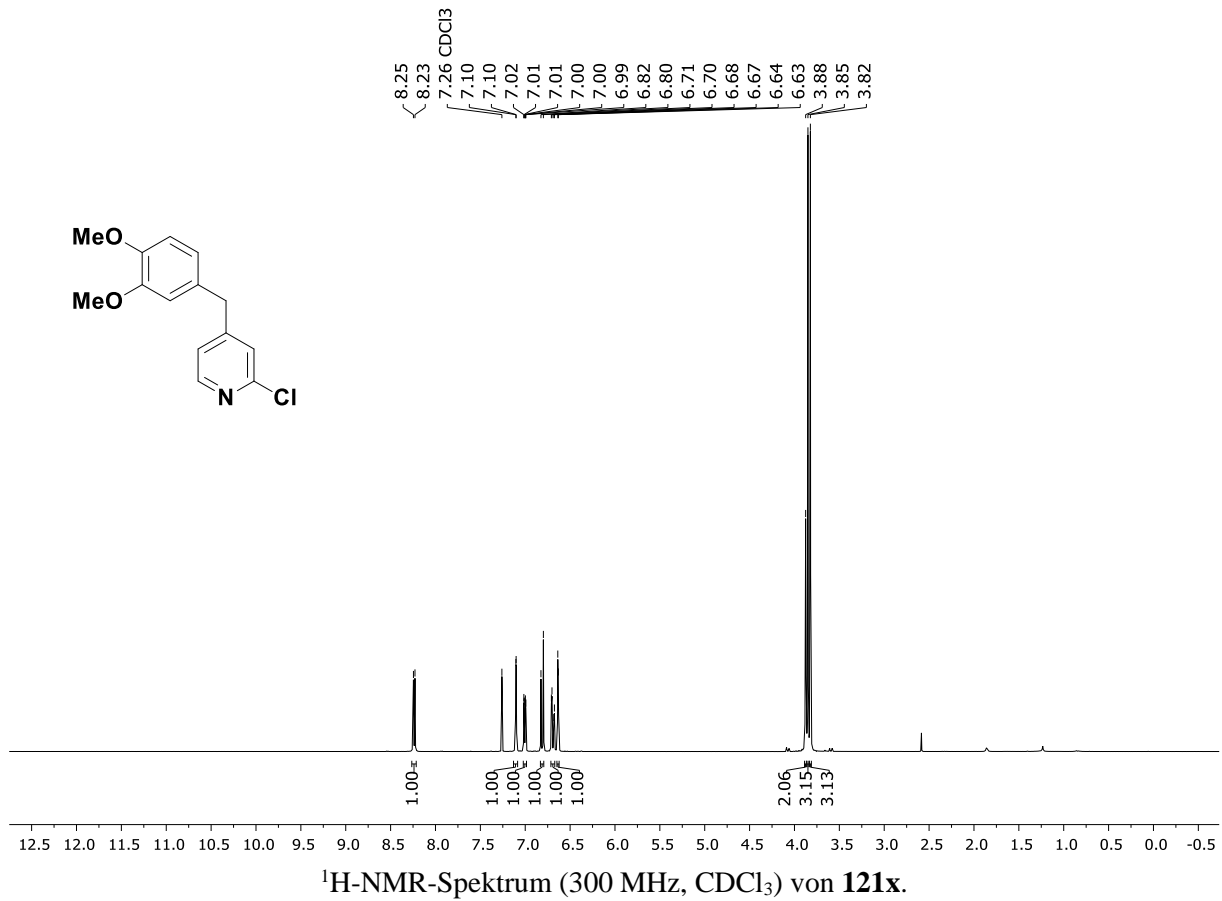


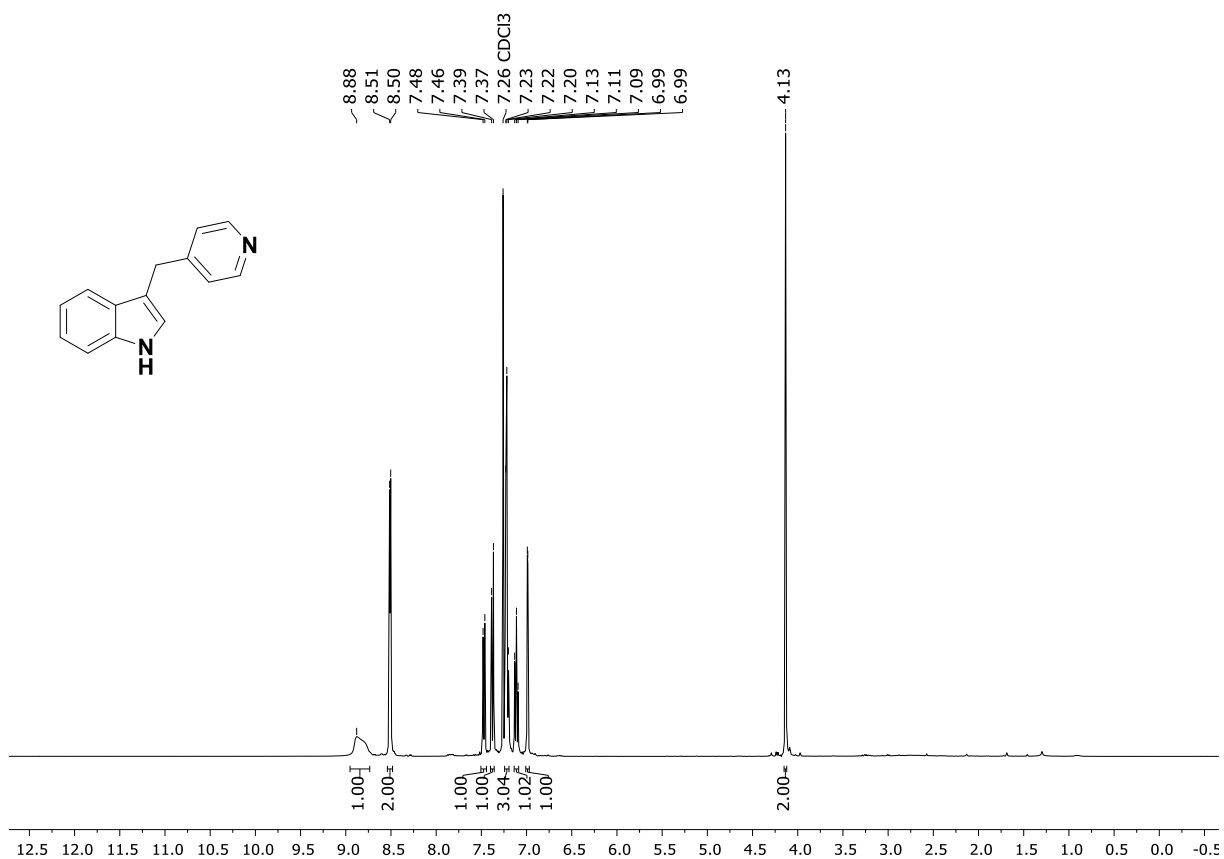
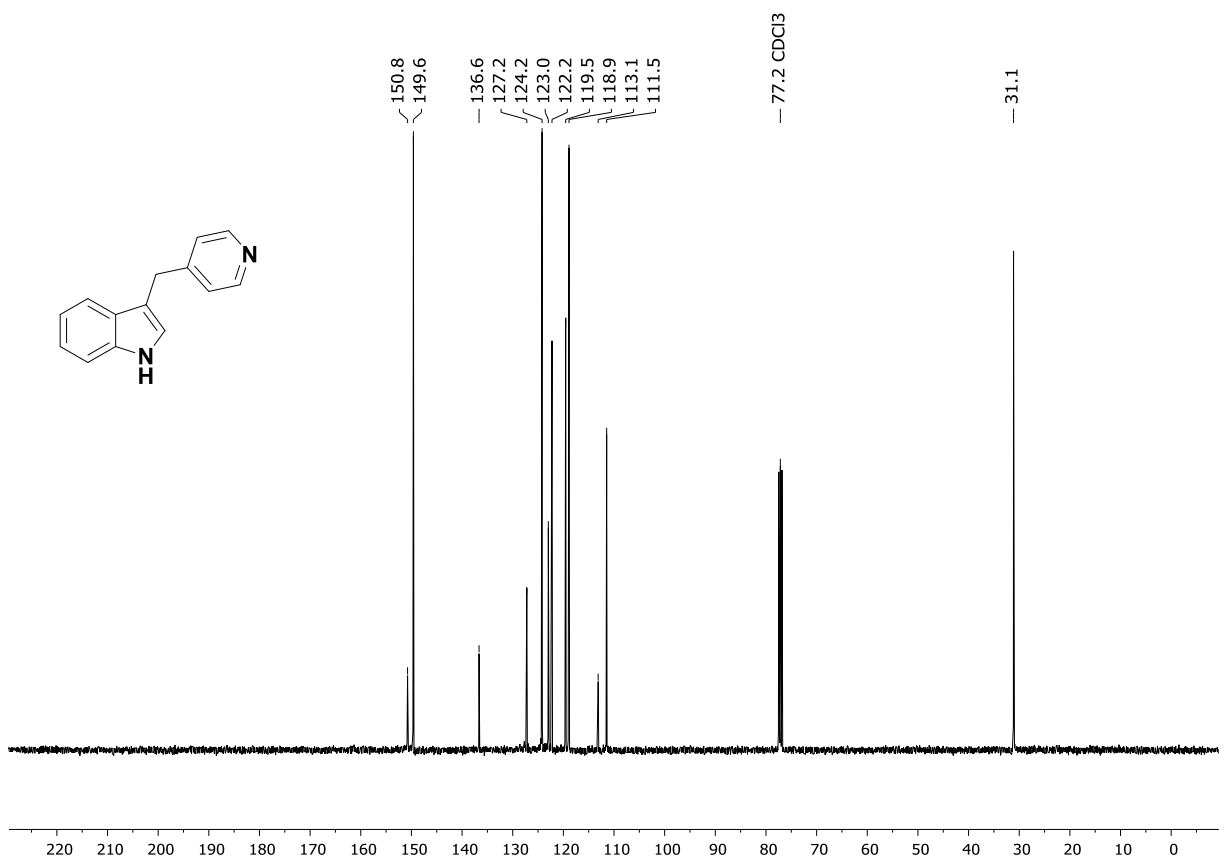


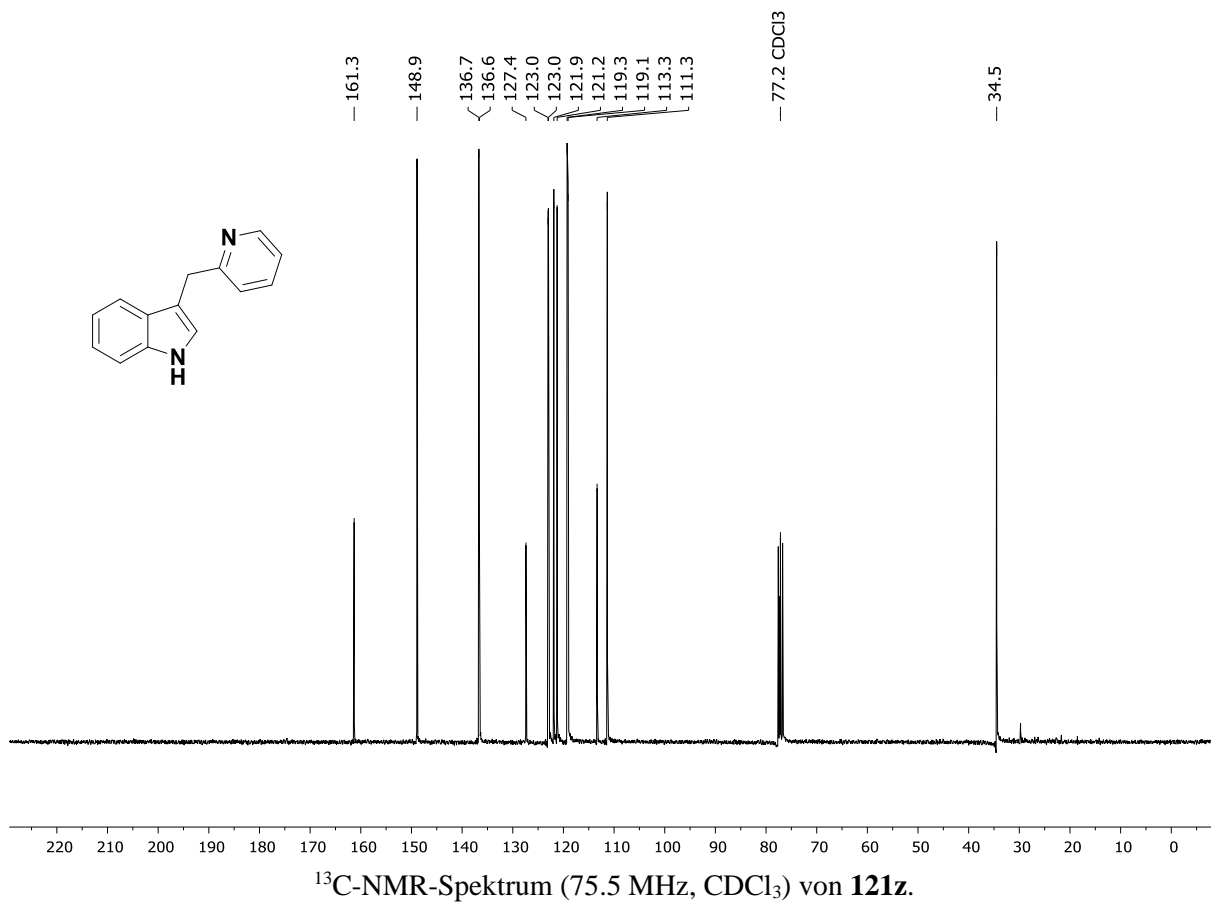
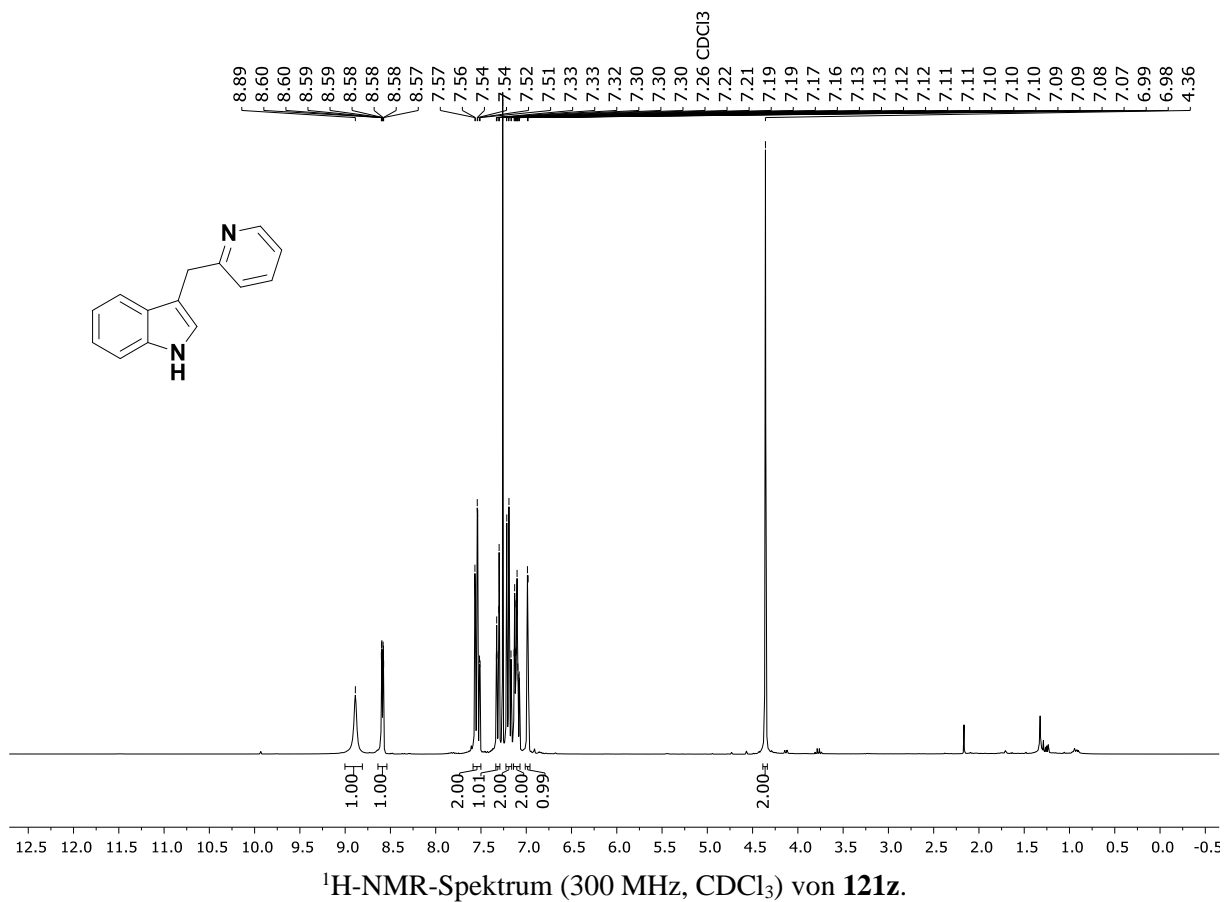
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **121r**.¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von **121r**.

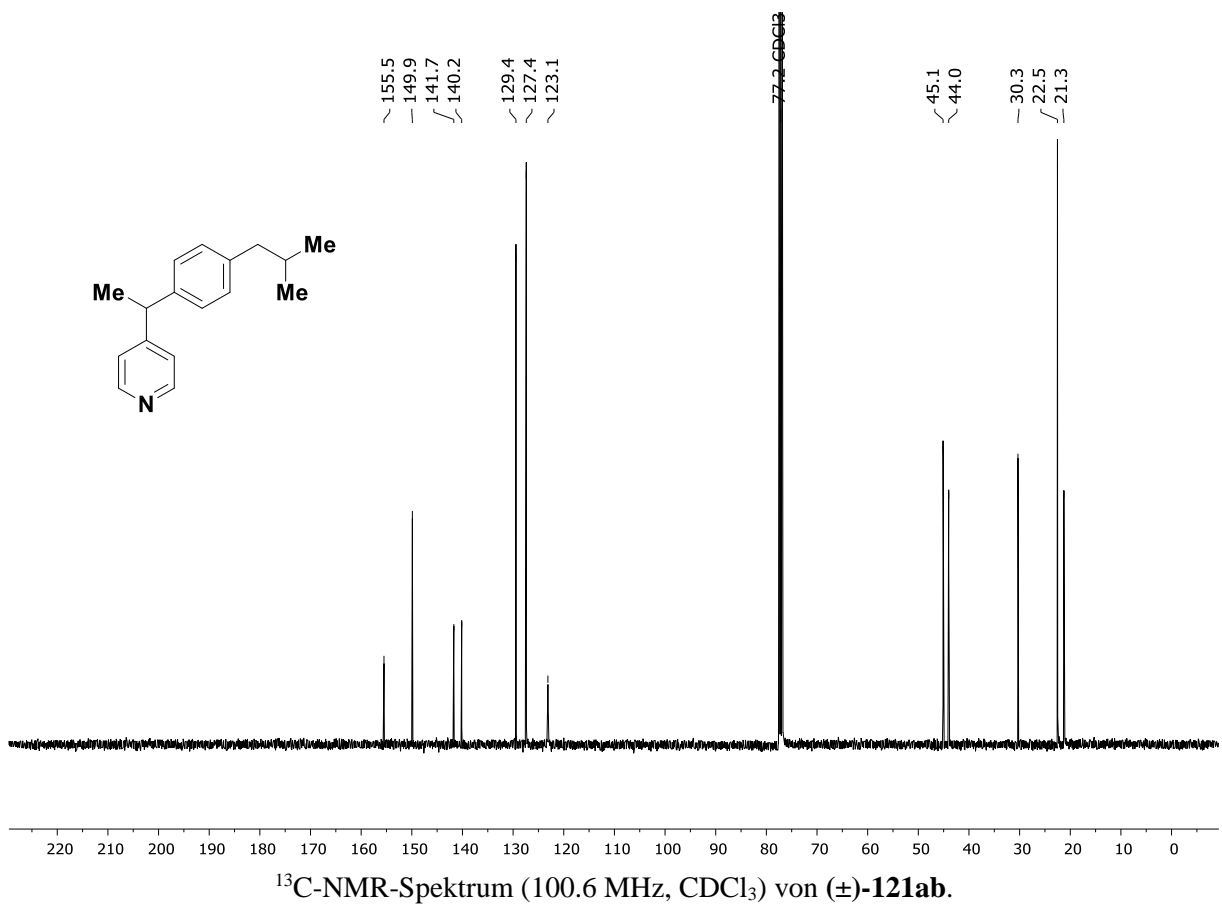
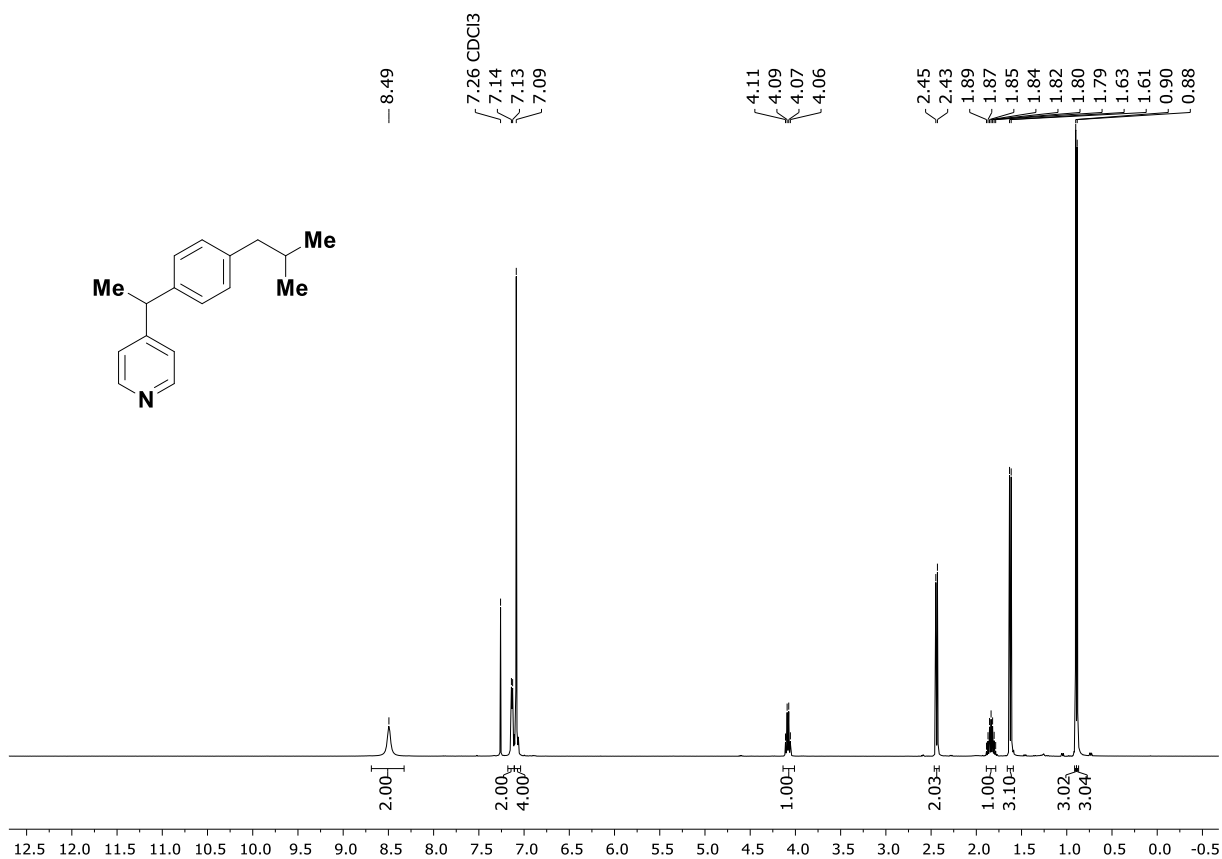


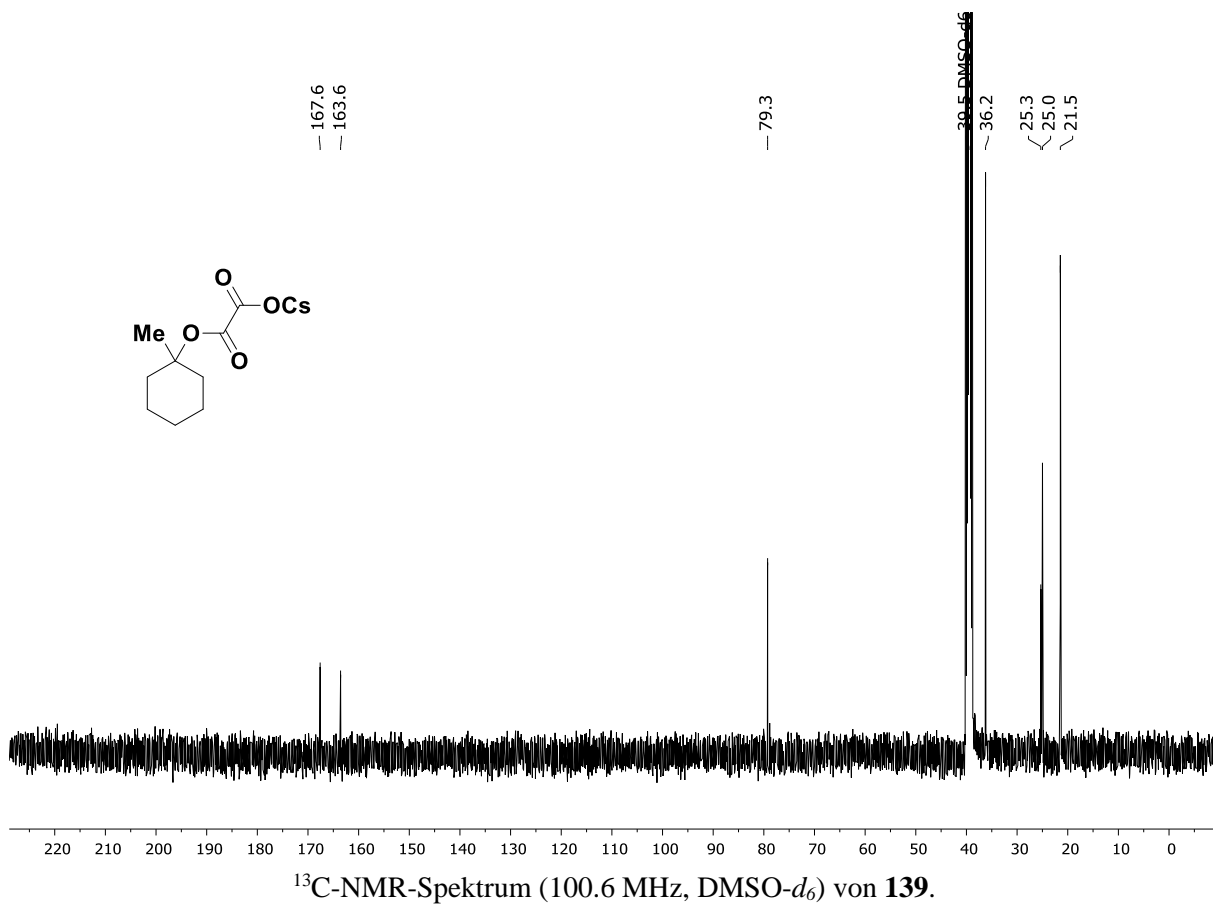
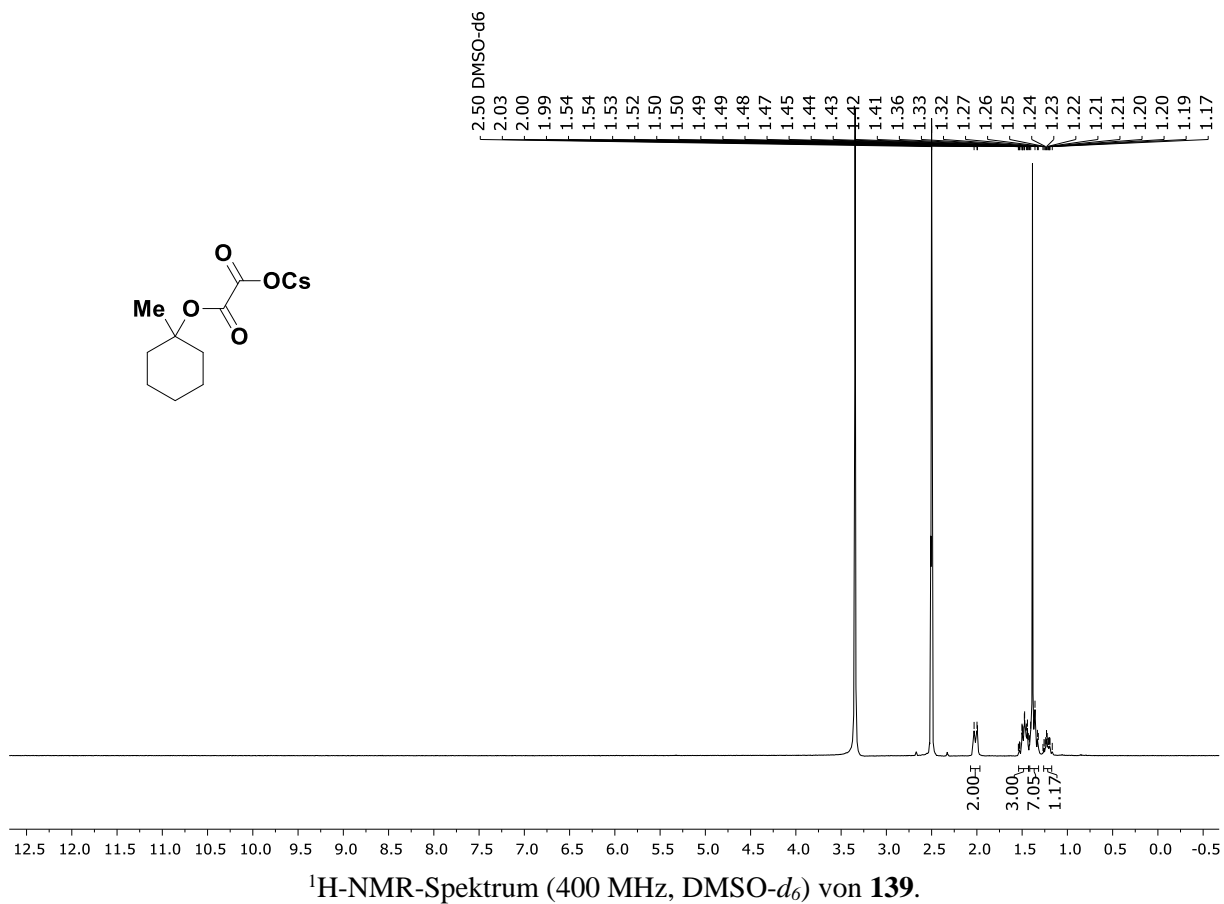


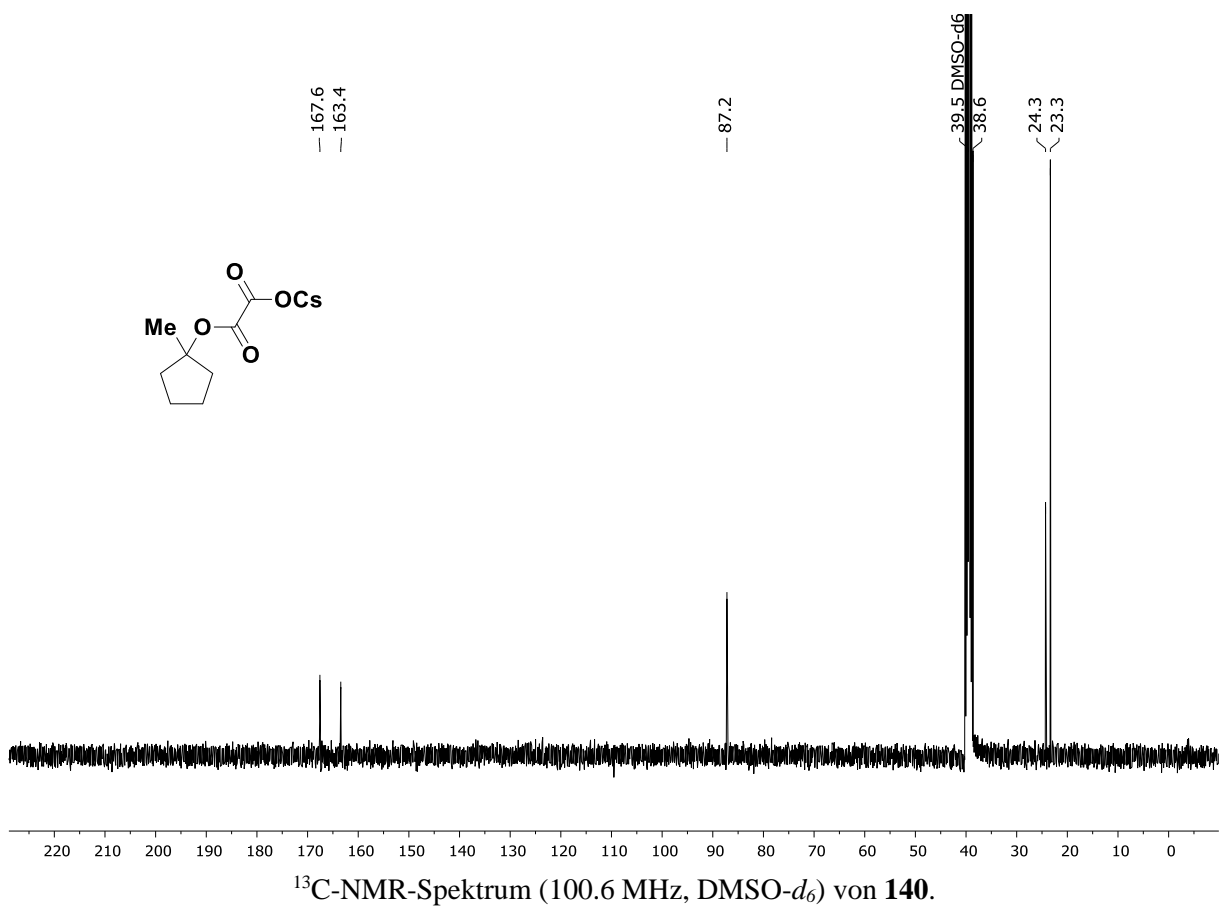
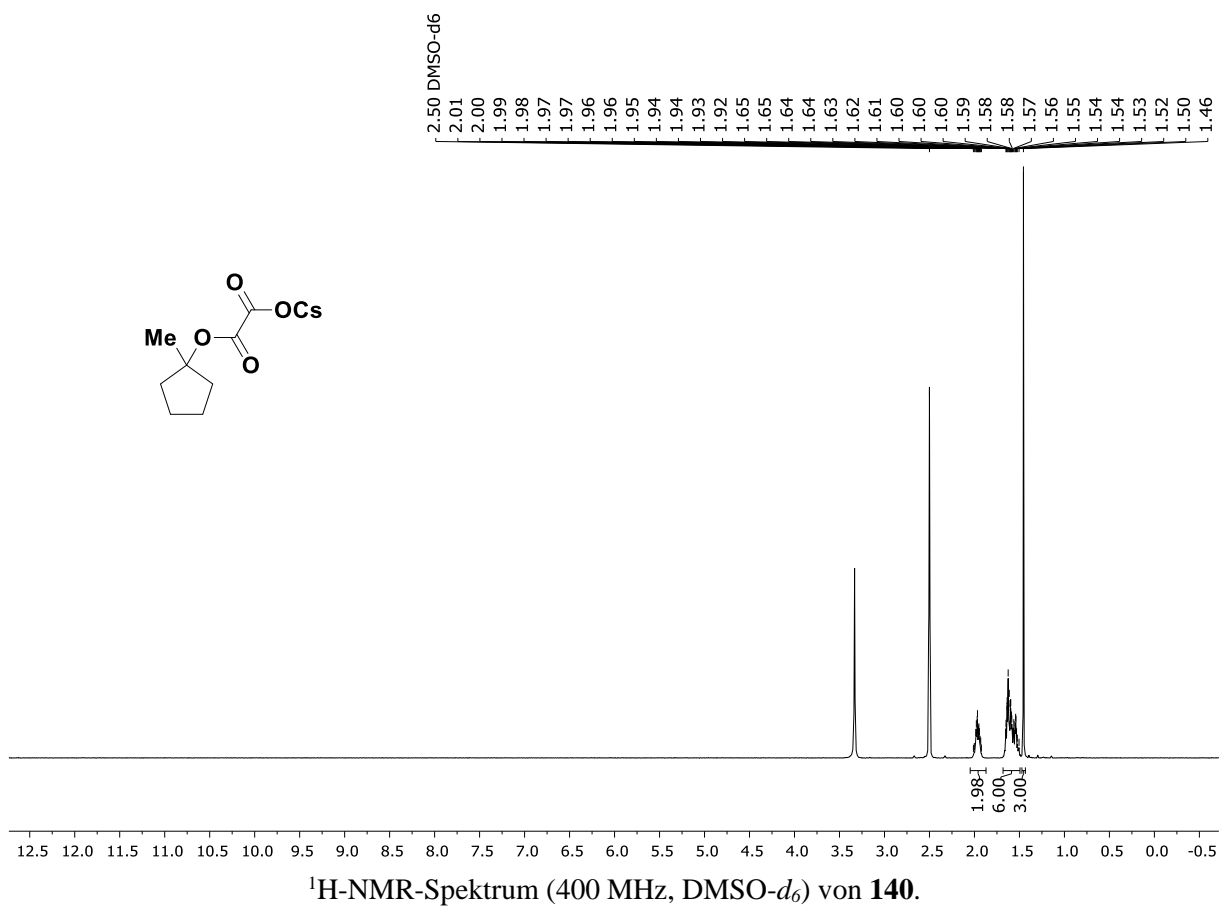


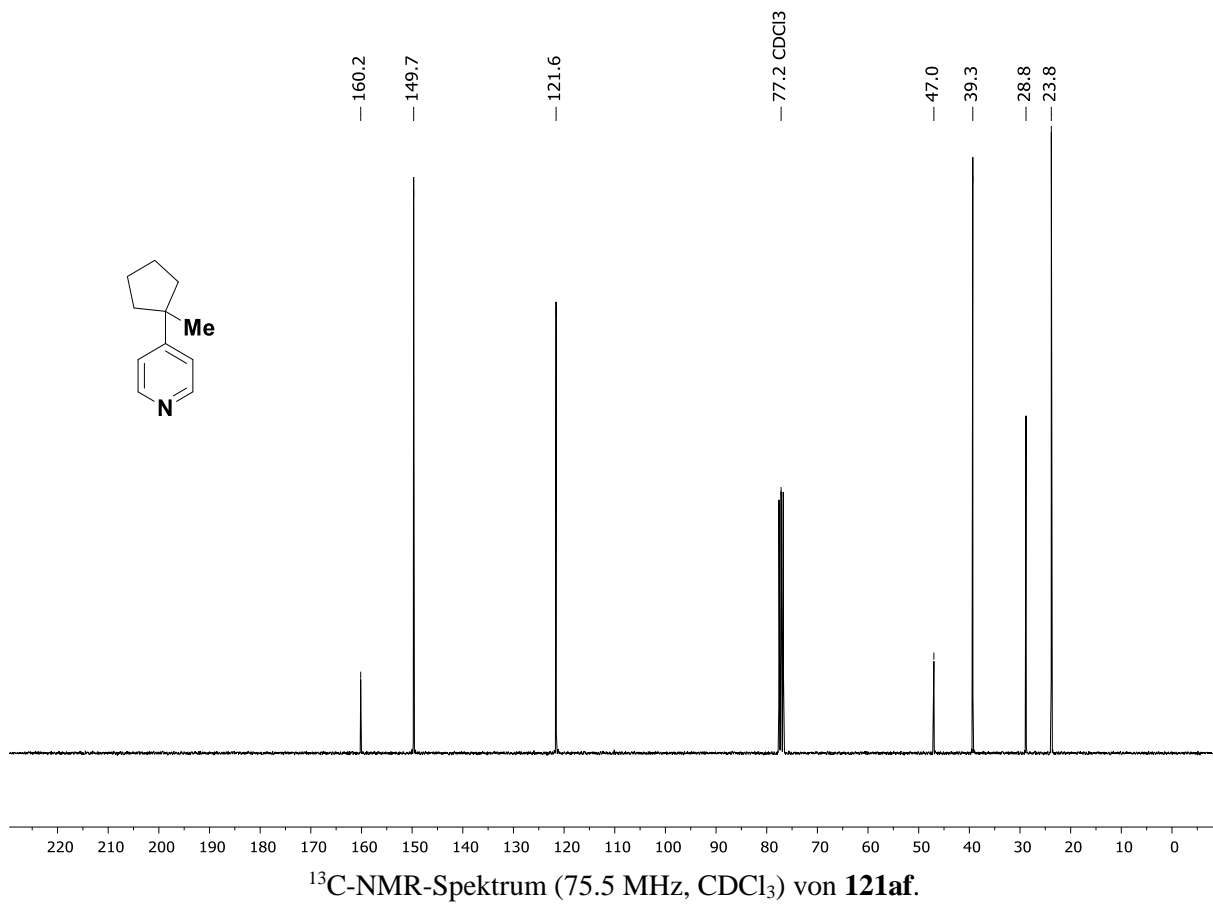
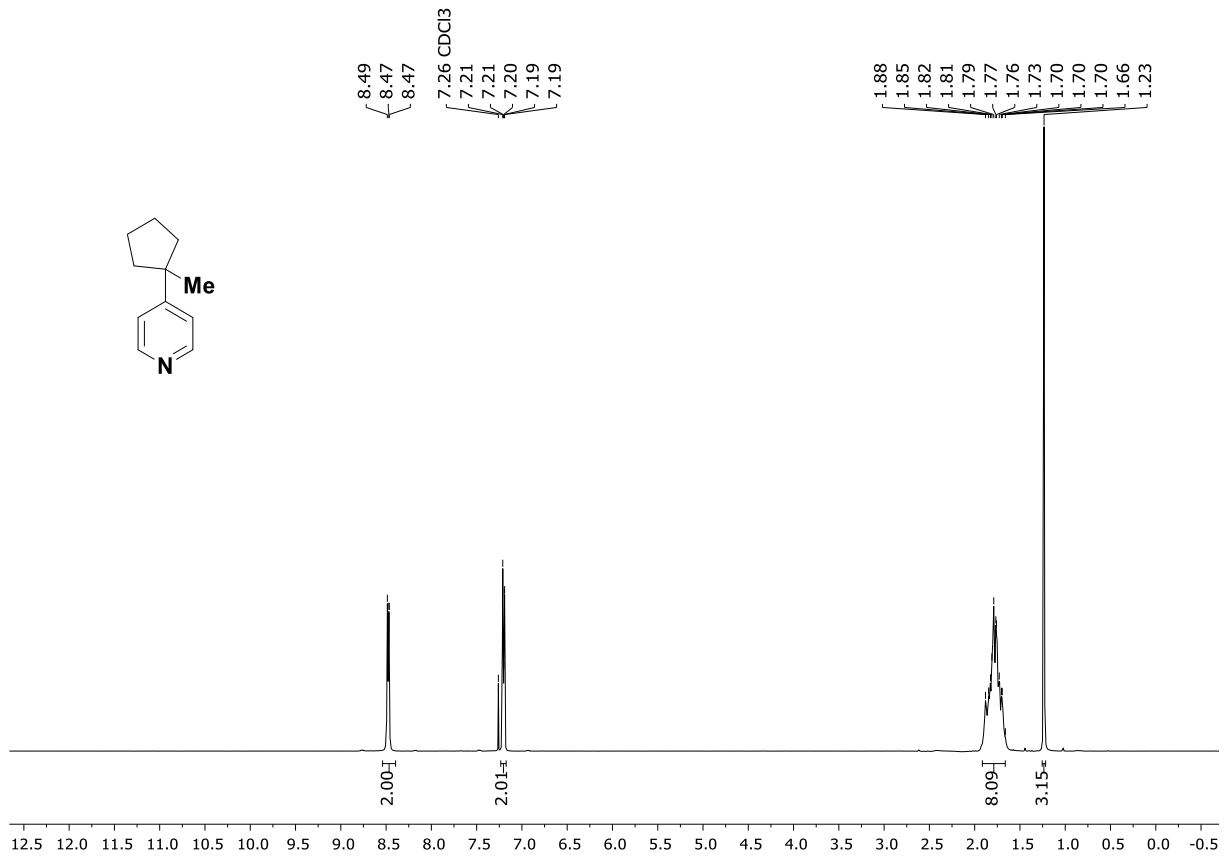
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **121y**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von **121y**.

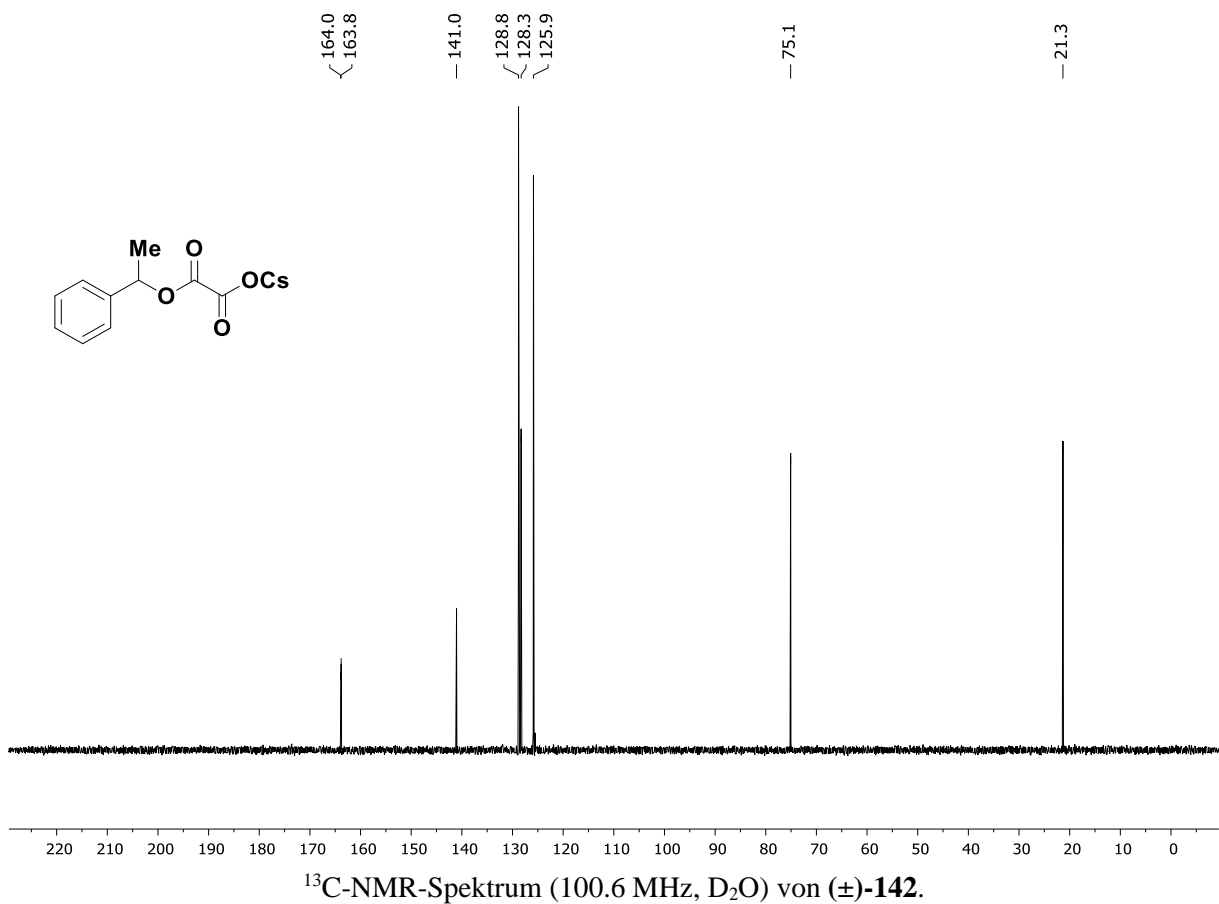
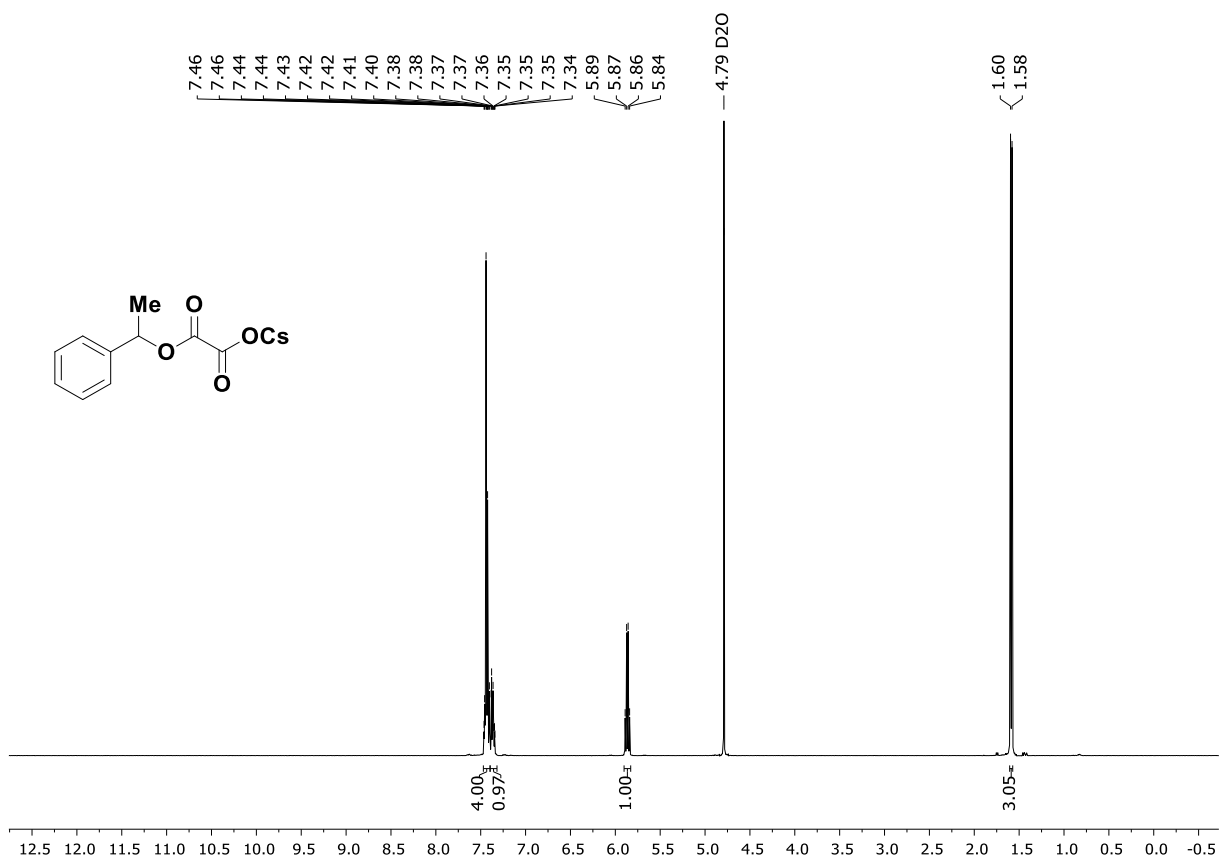


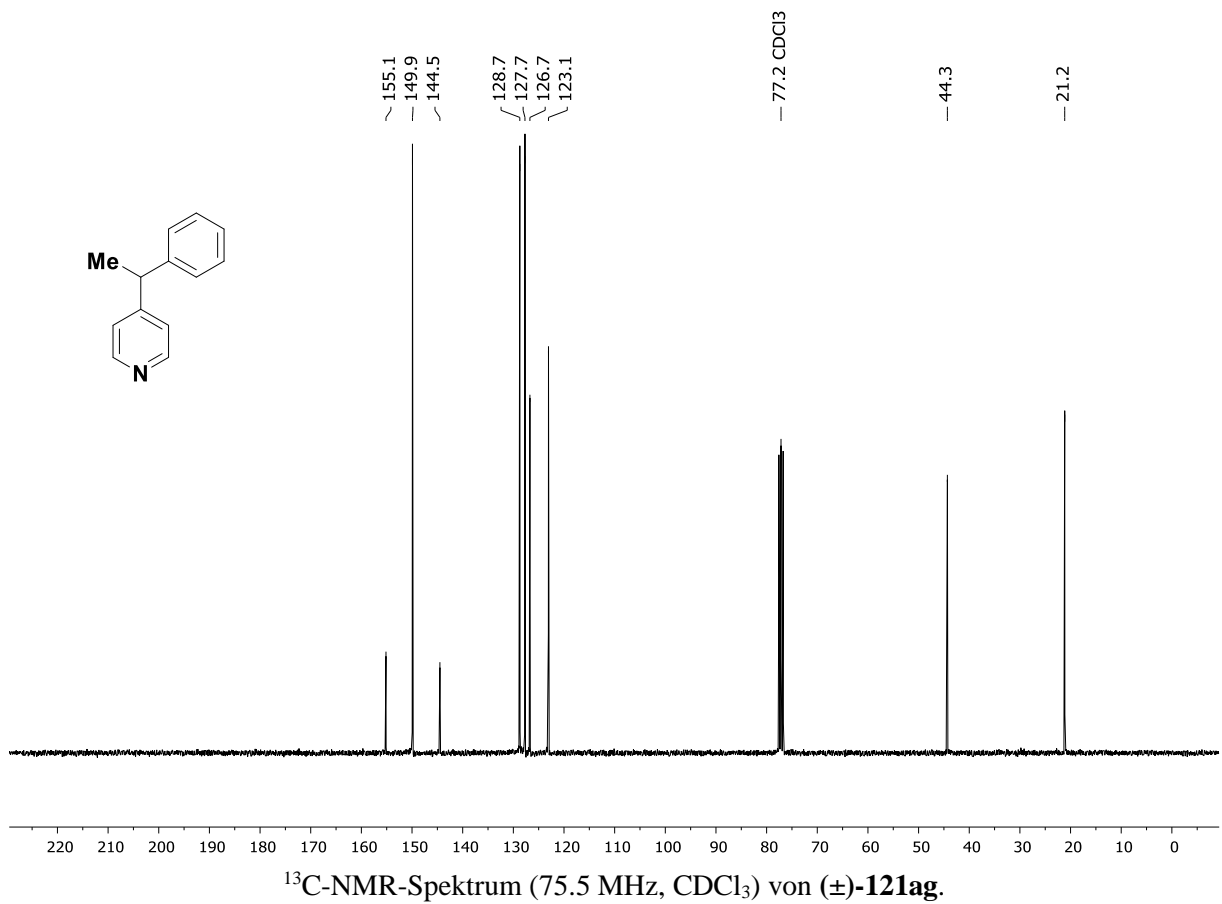
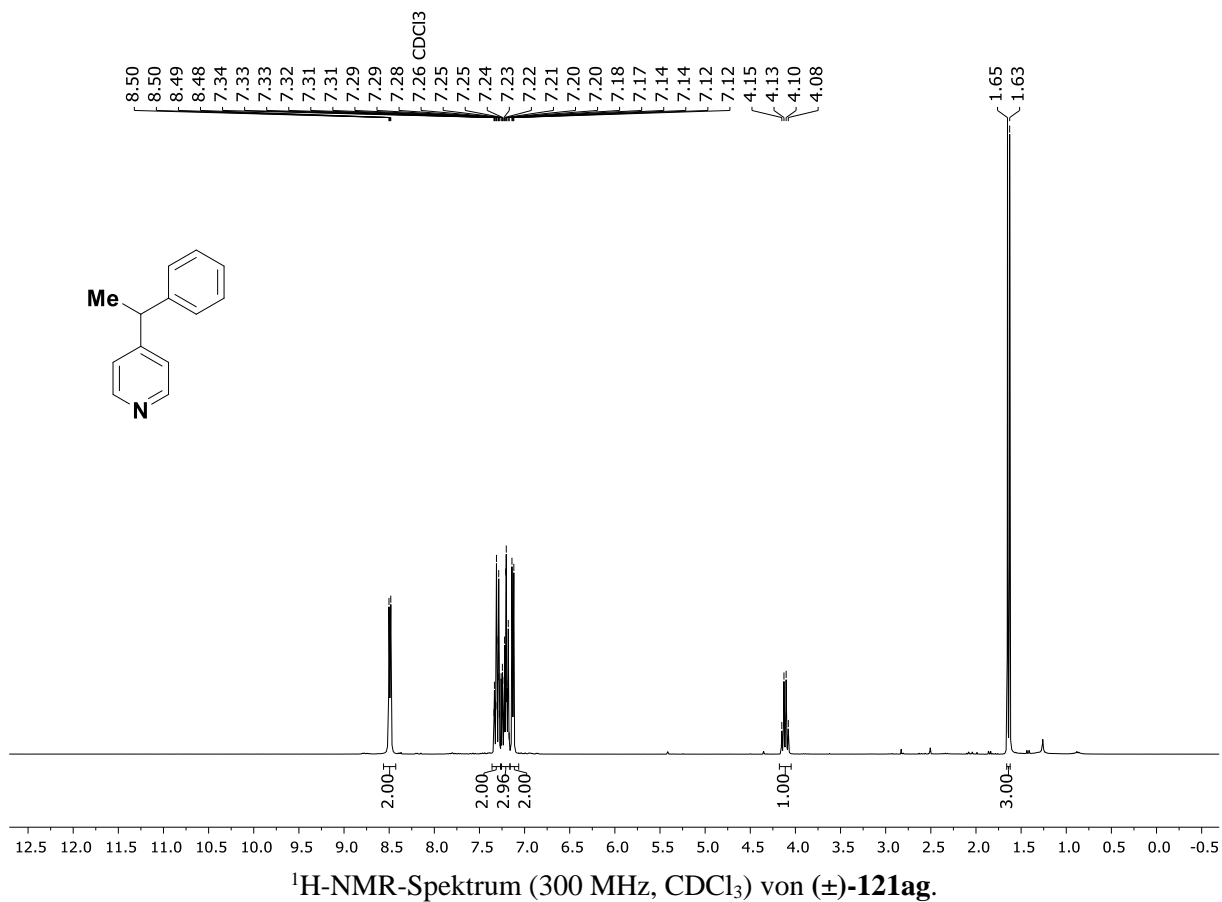


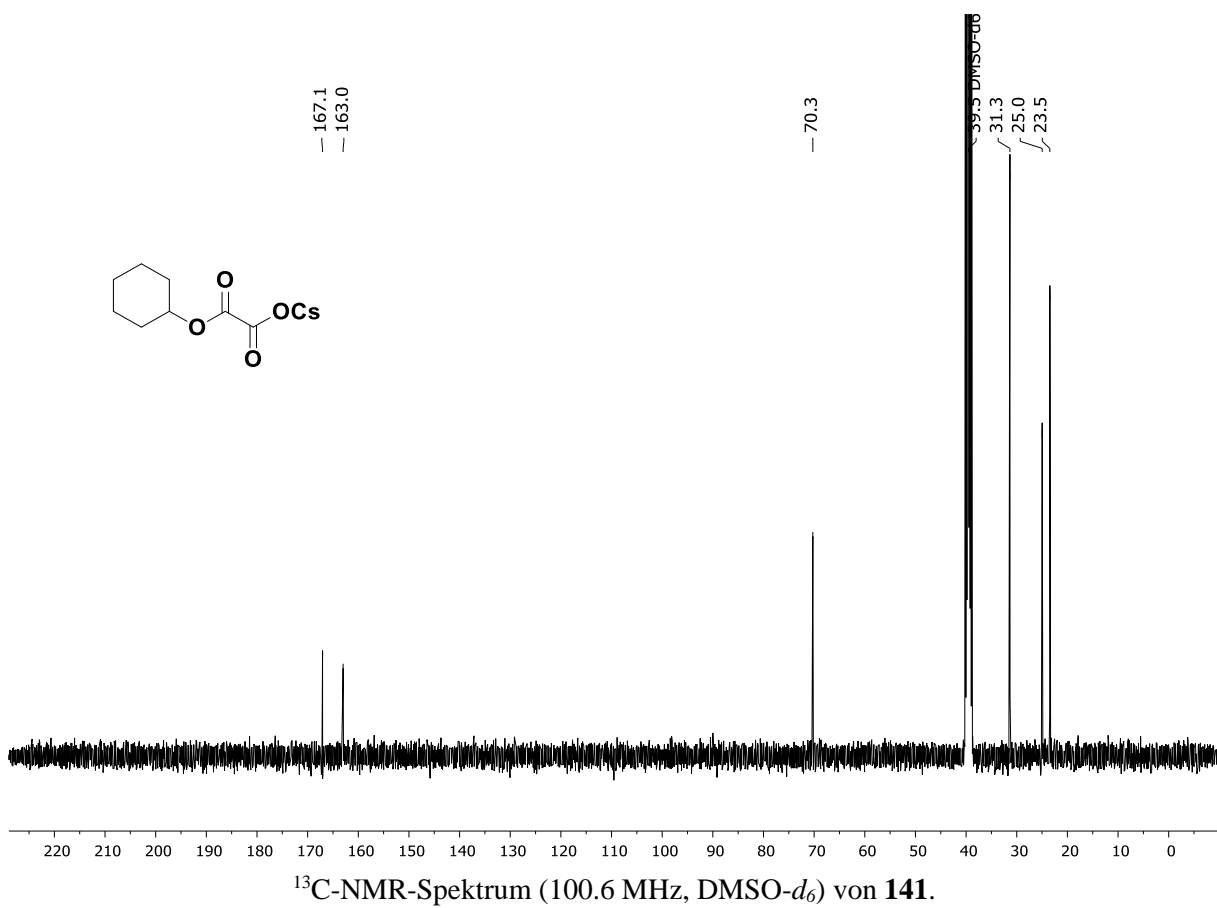
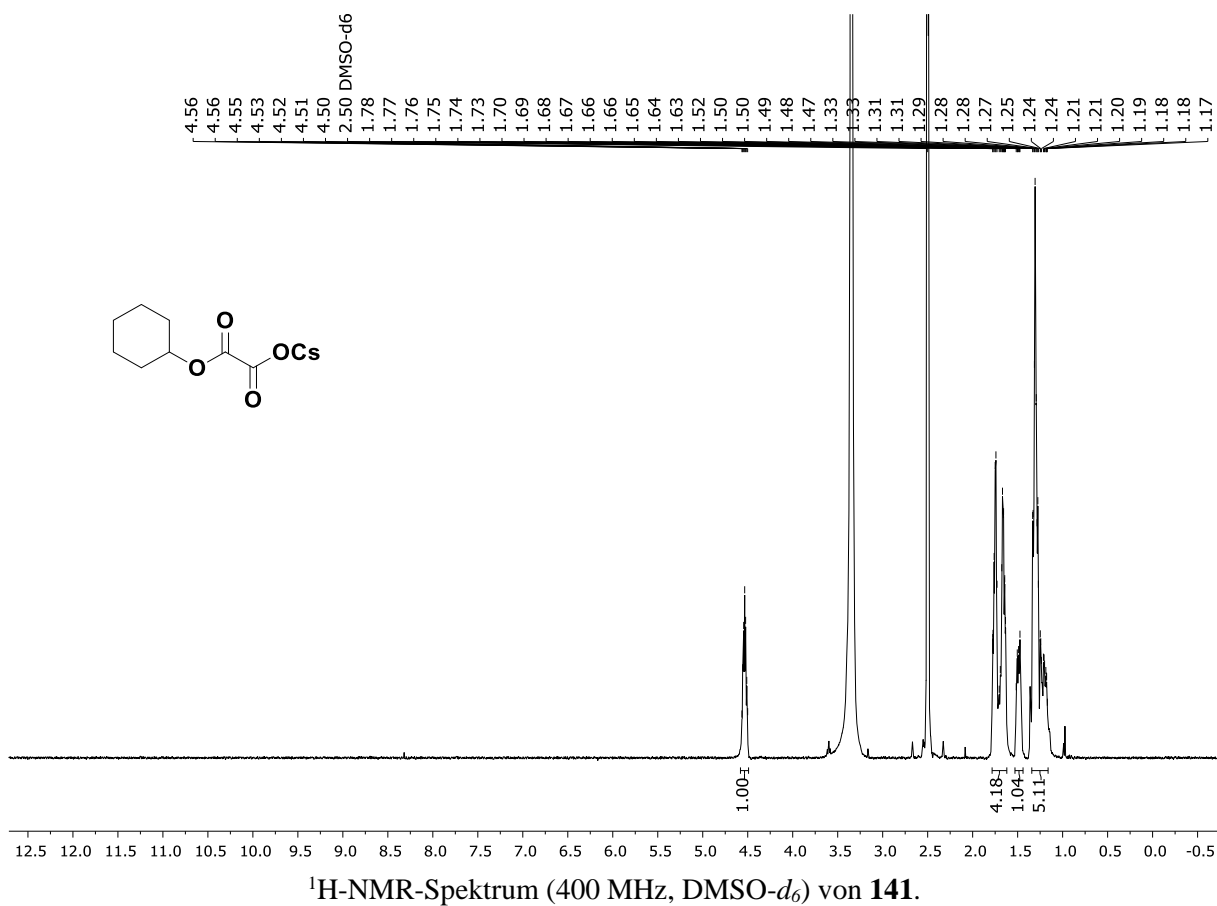


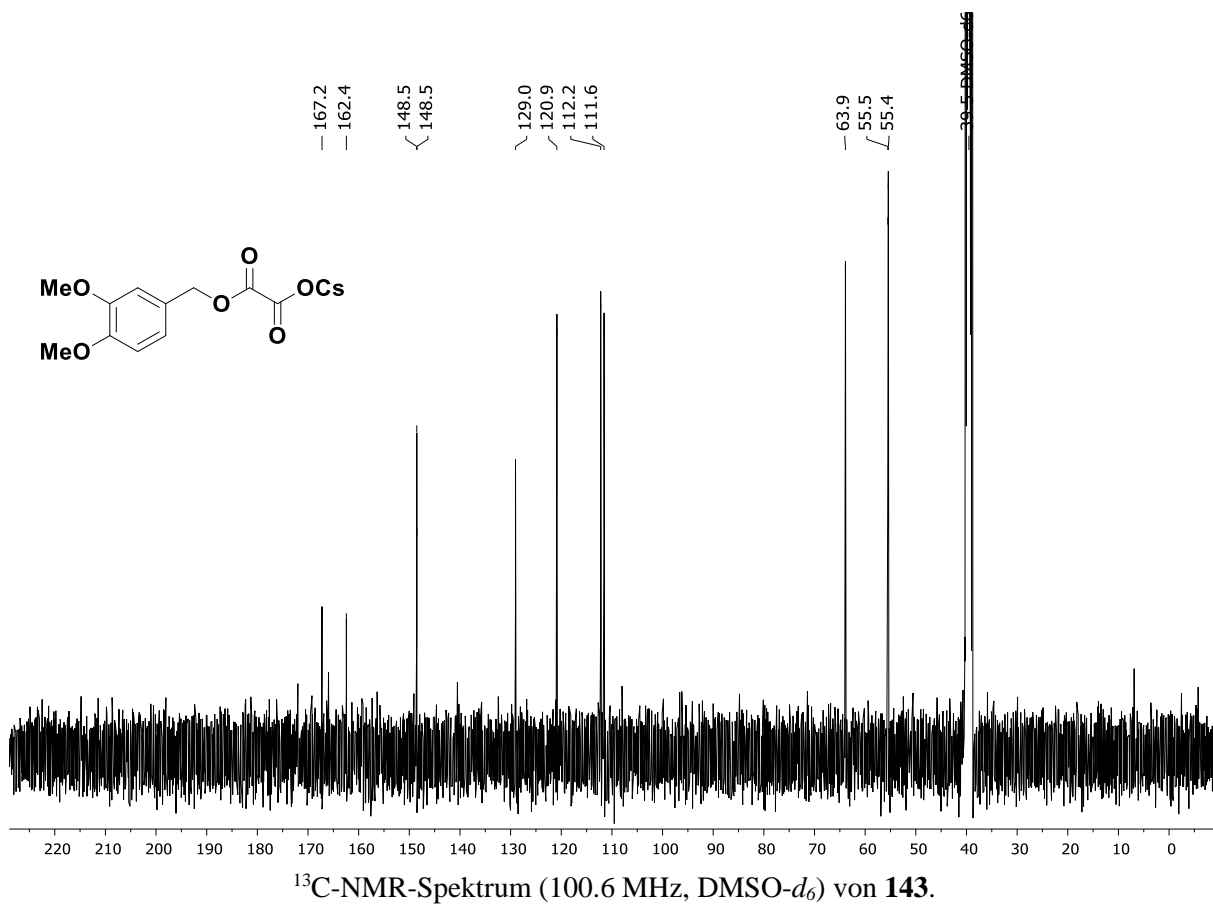
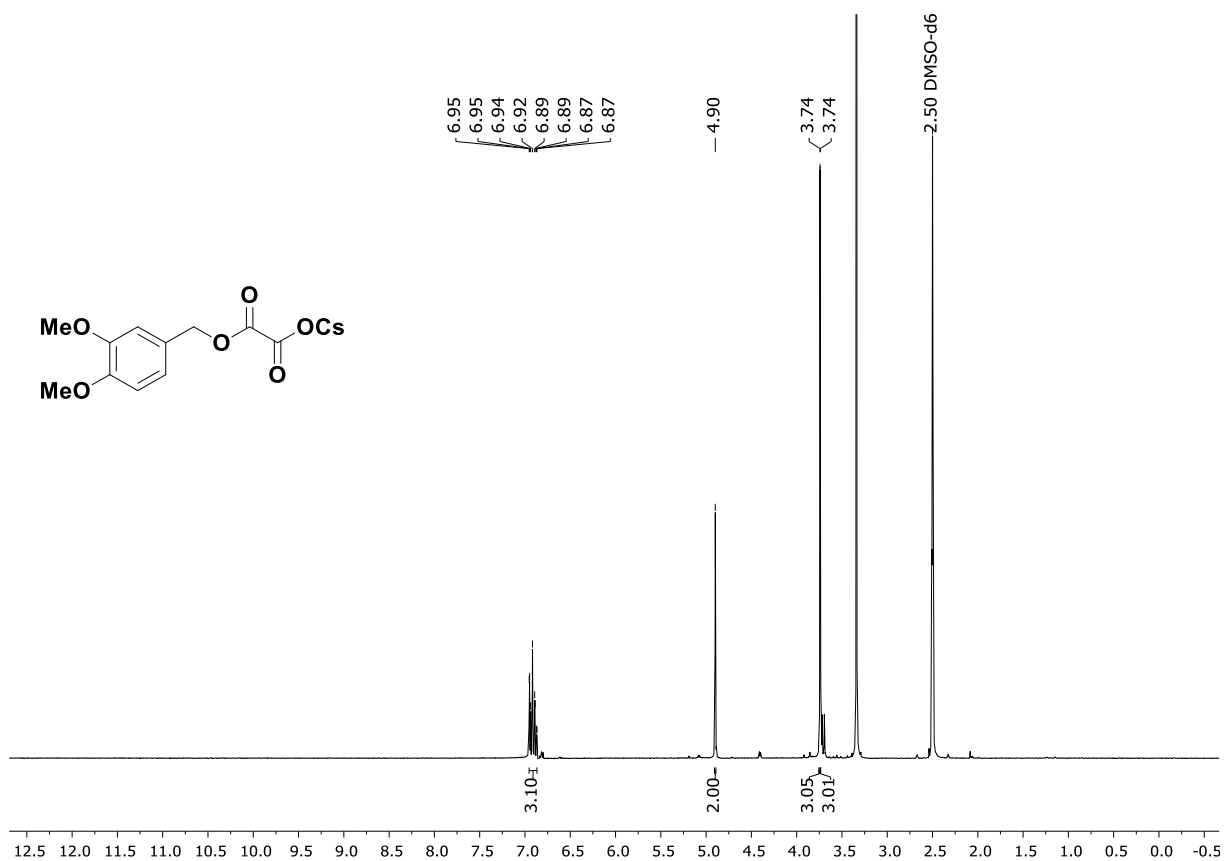


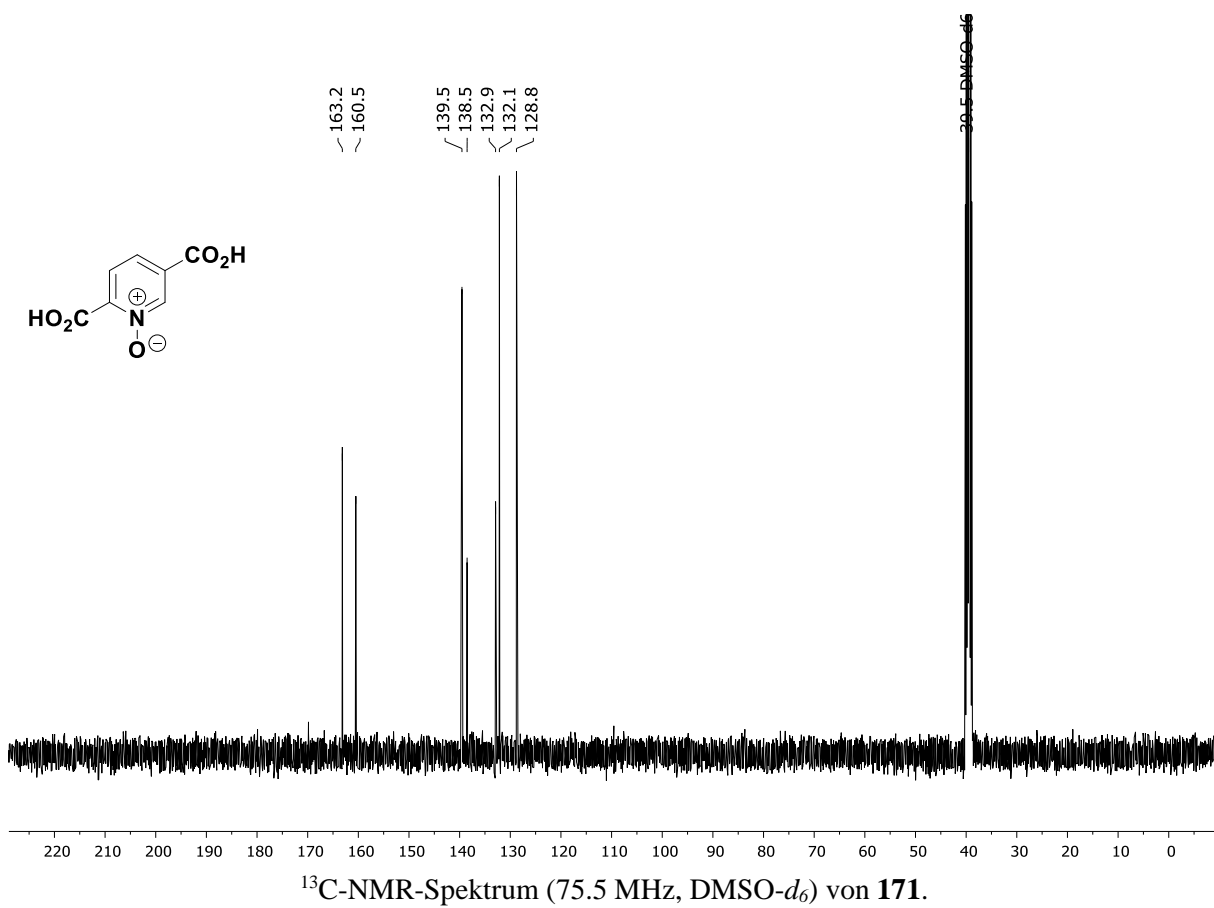
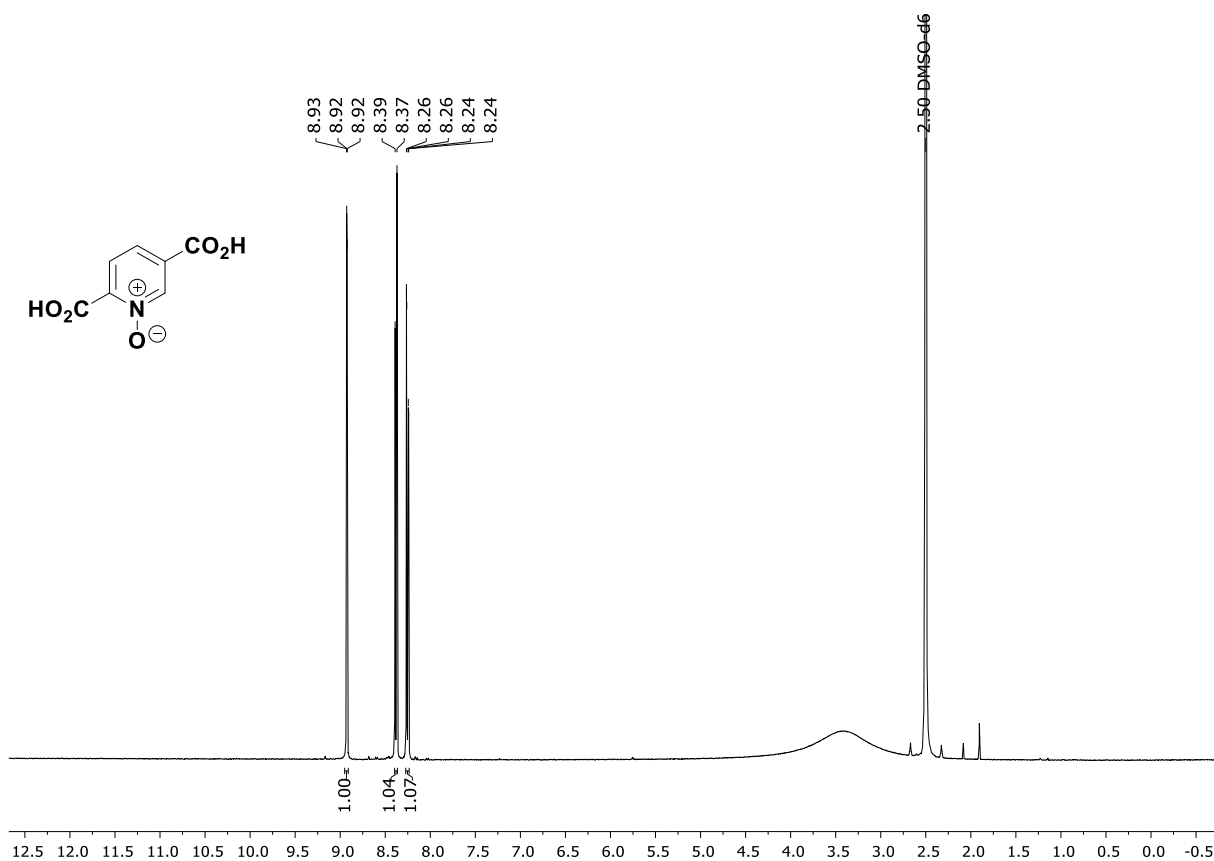


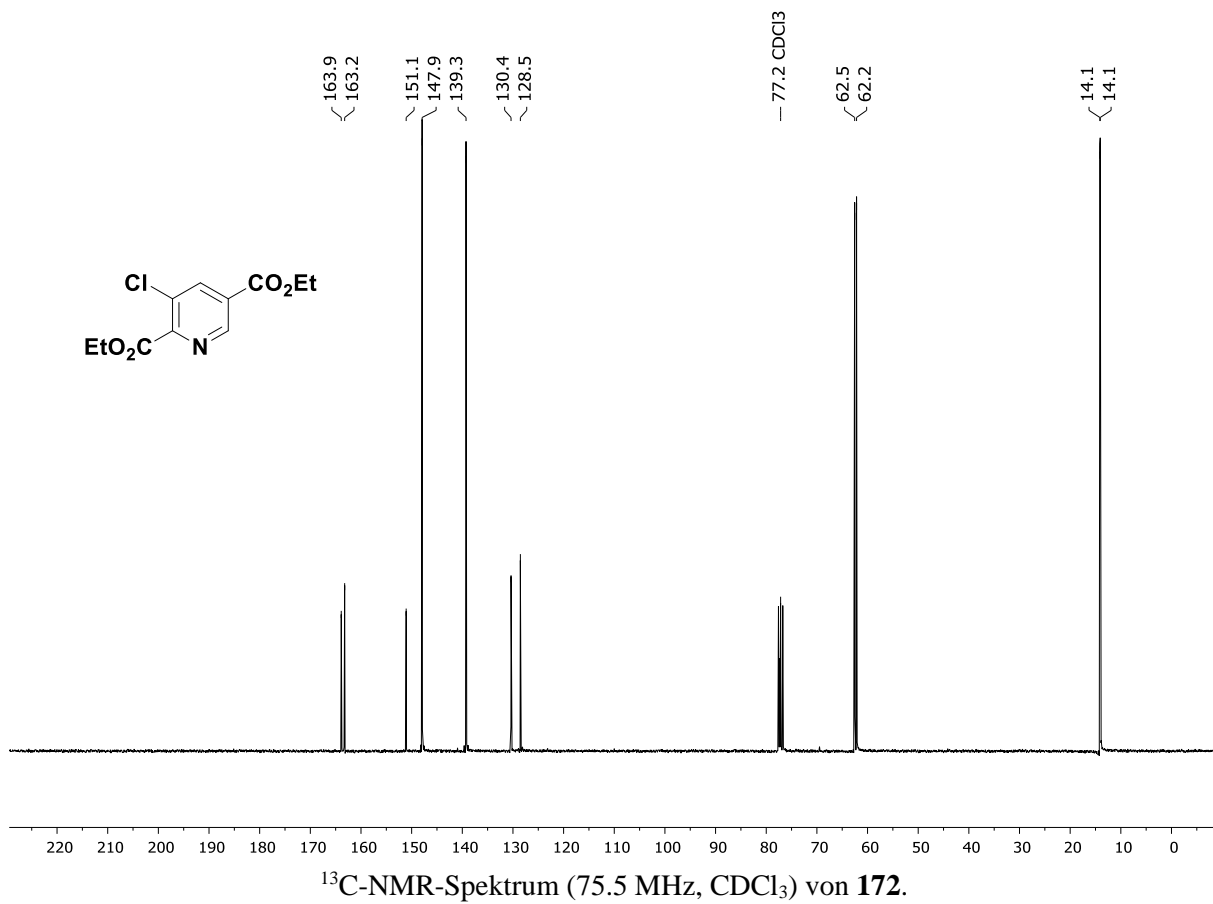
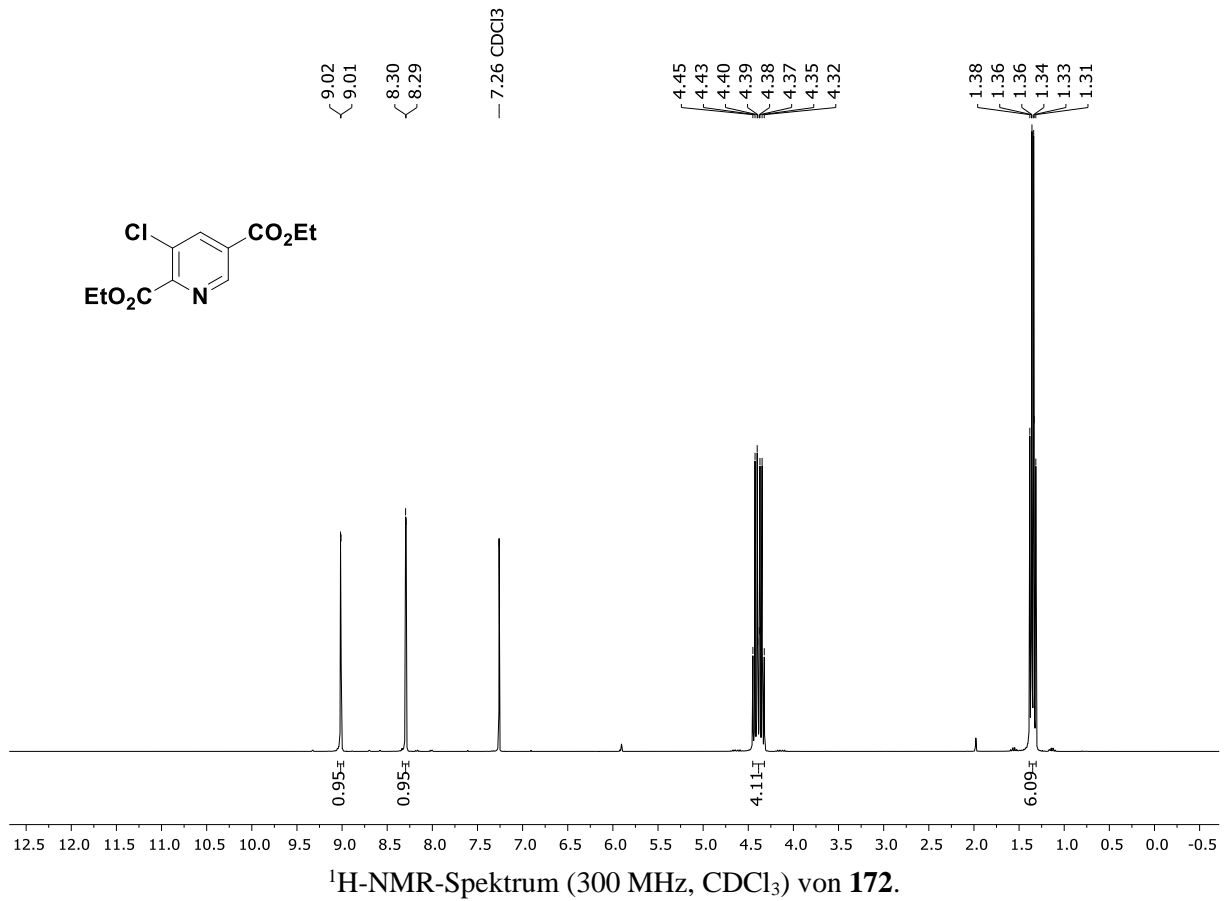


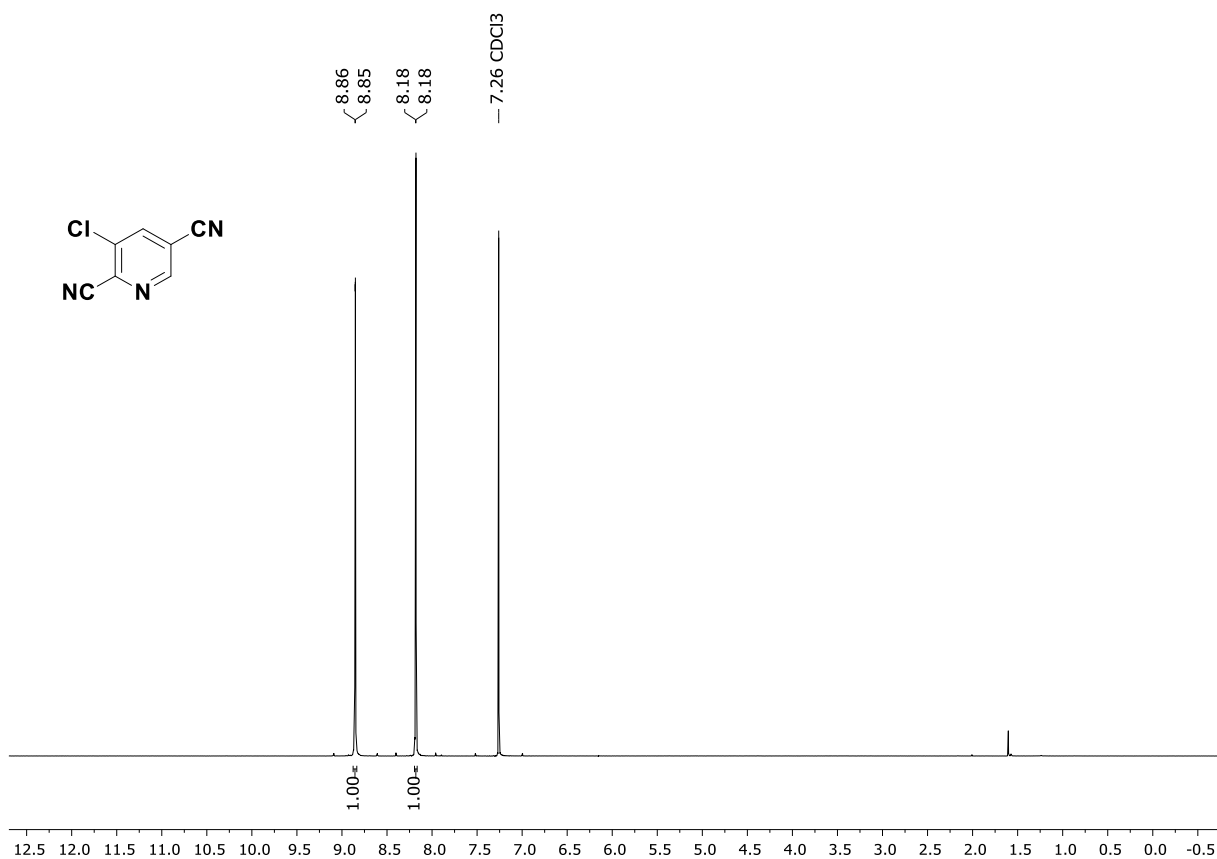
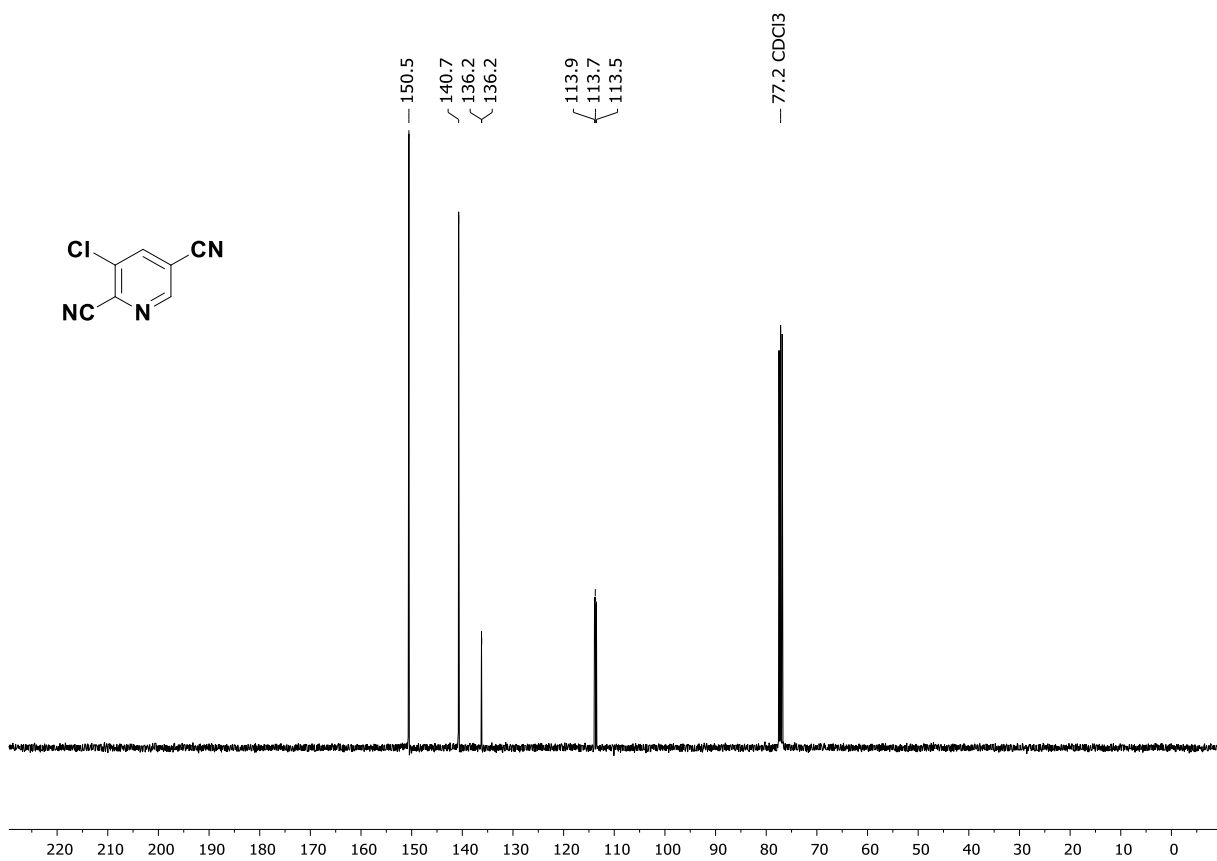


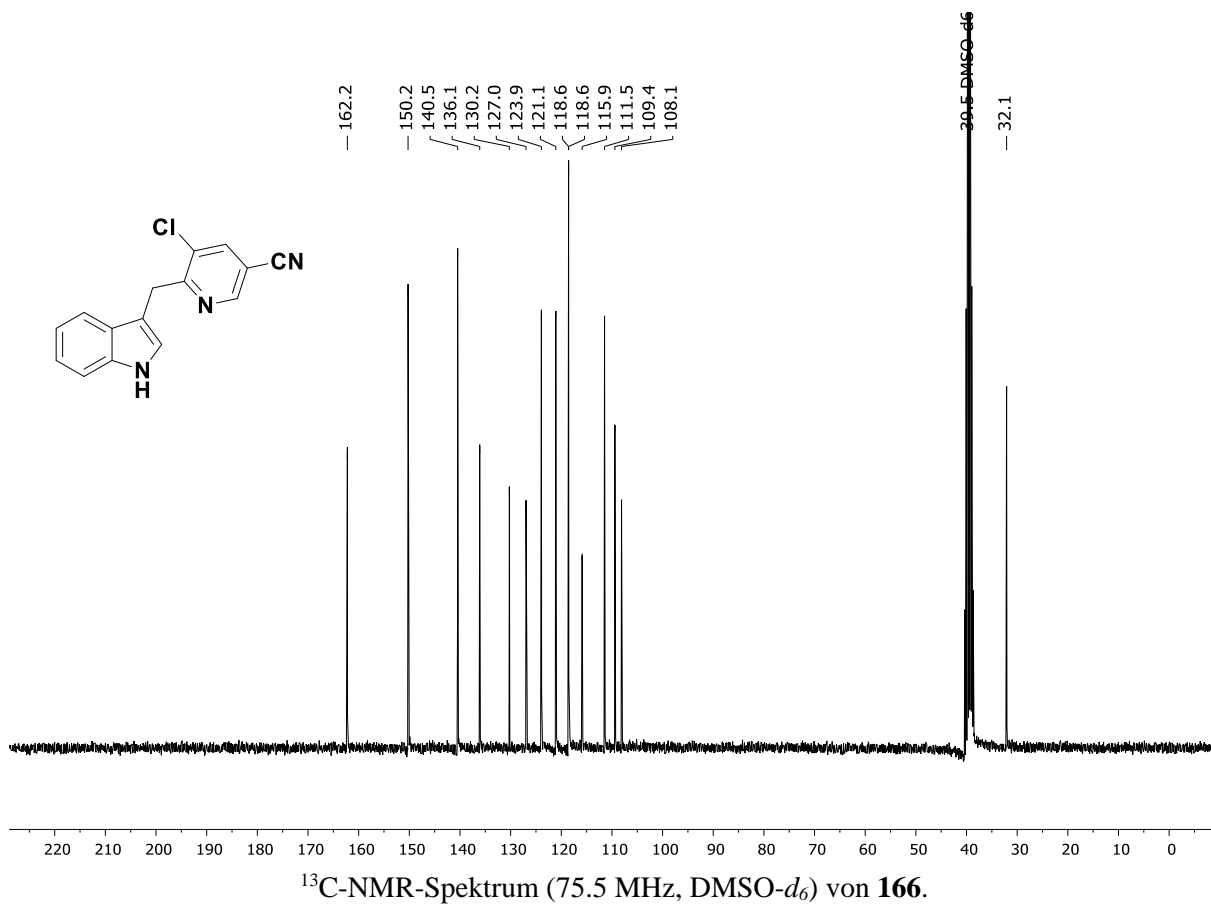
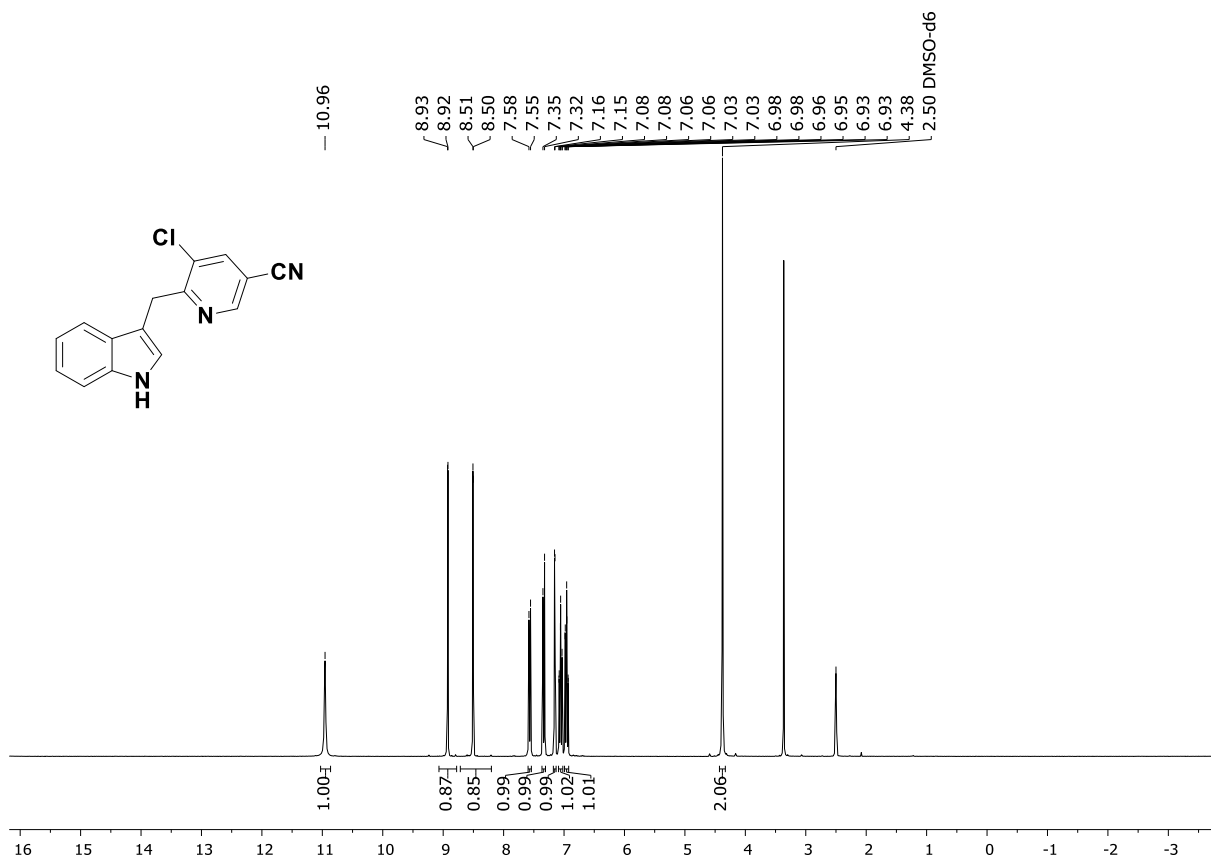


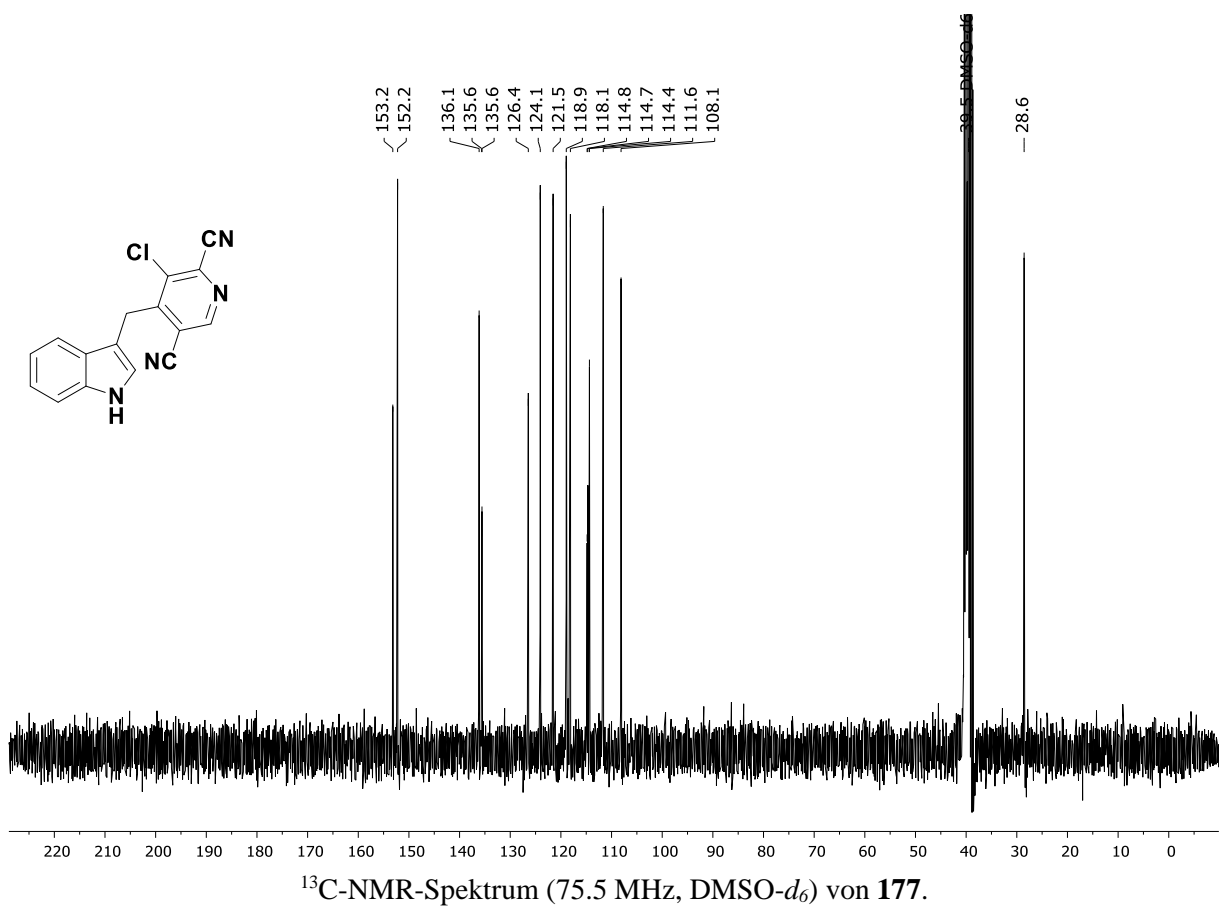
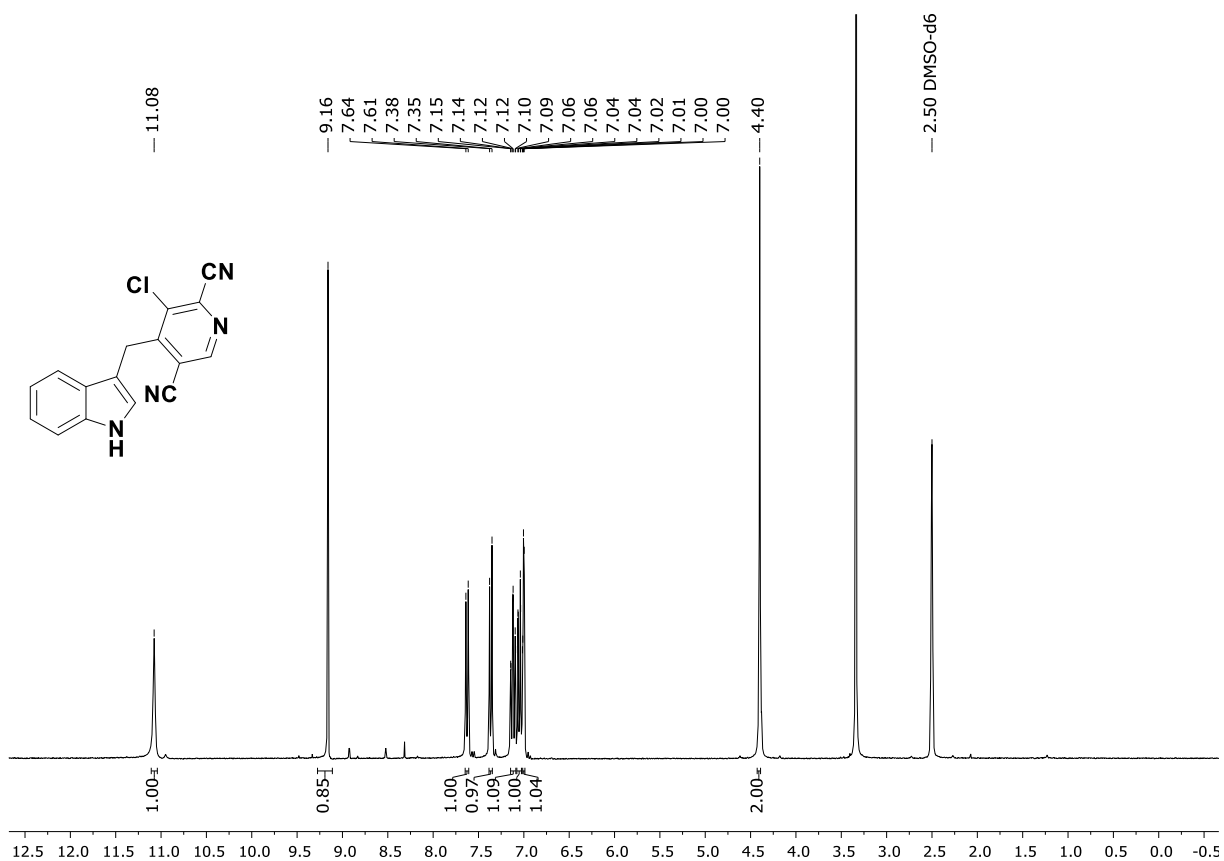


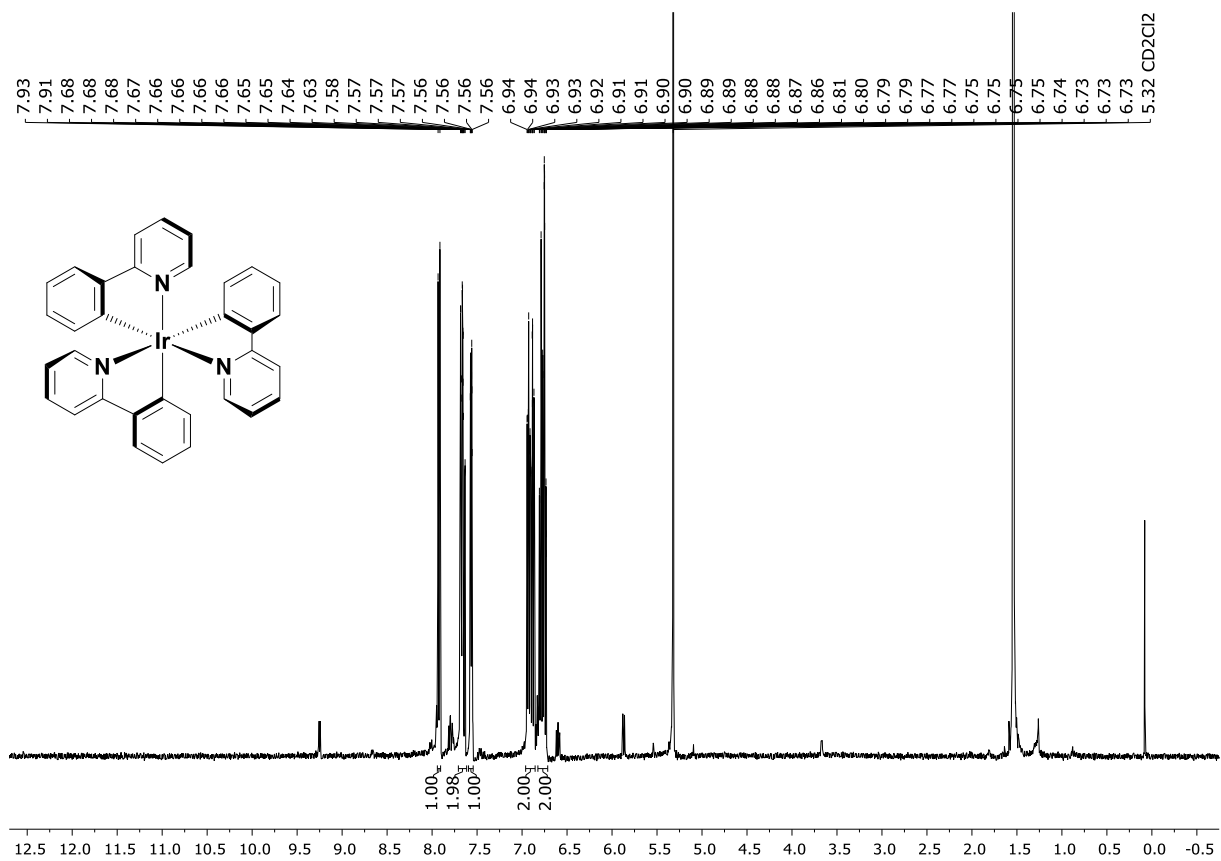




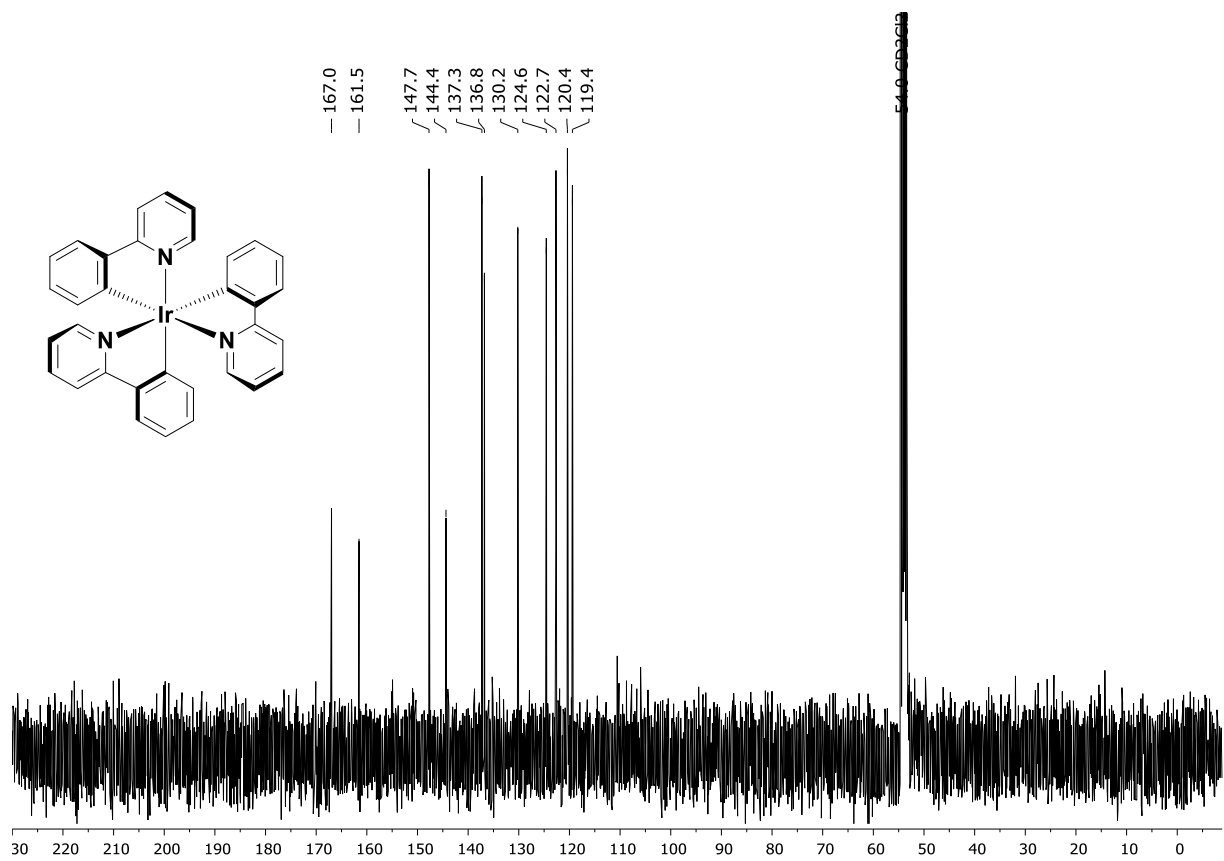
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **169**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von **169**.



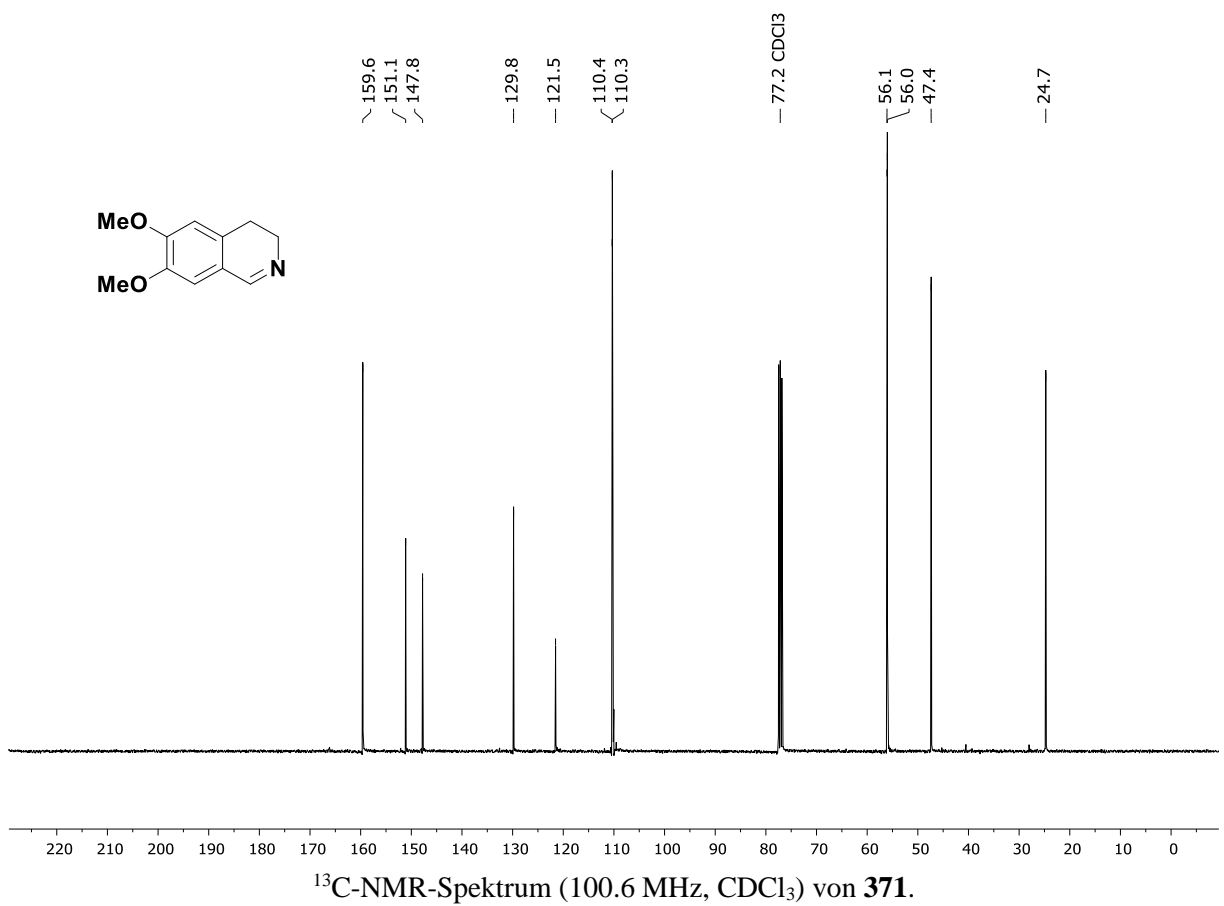
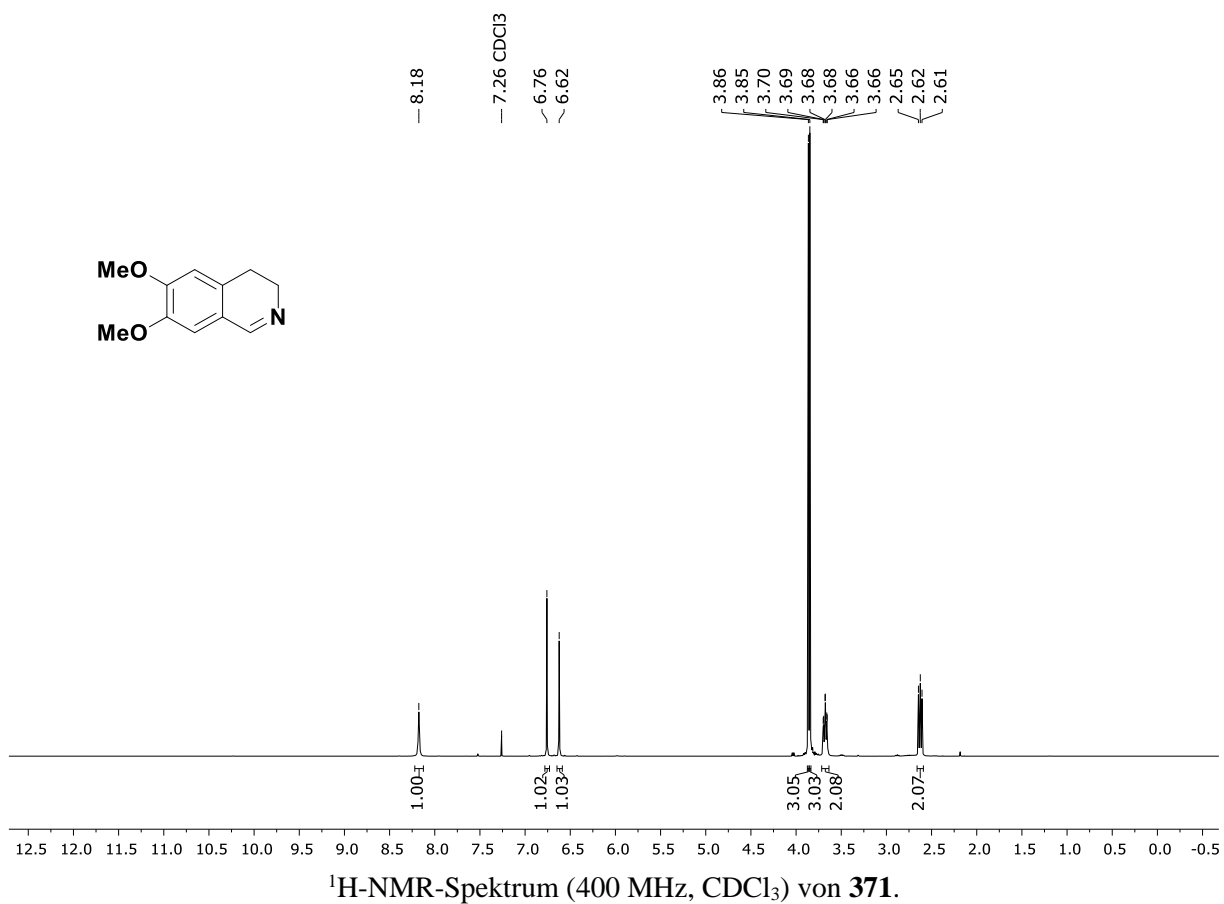


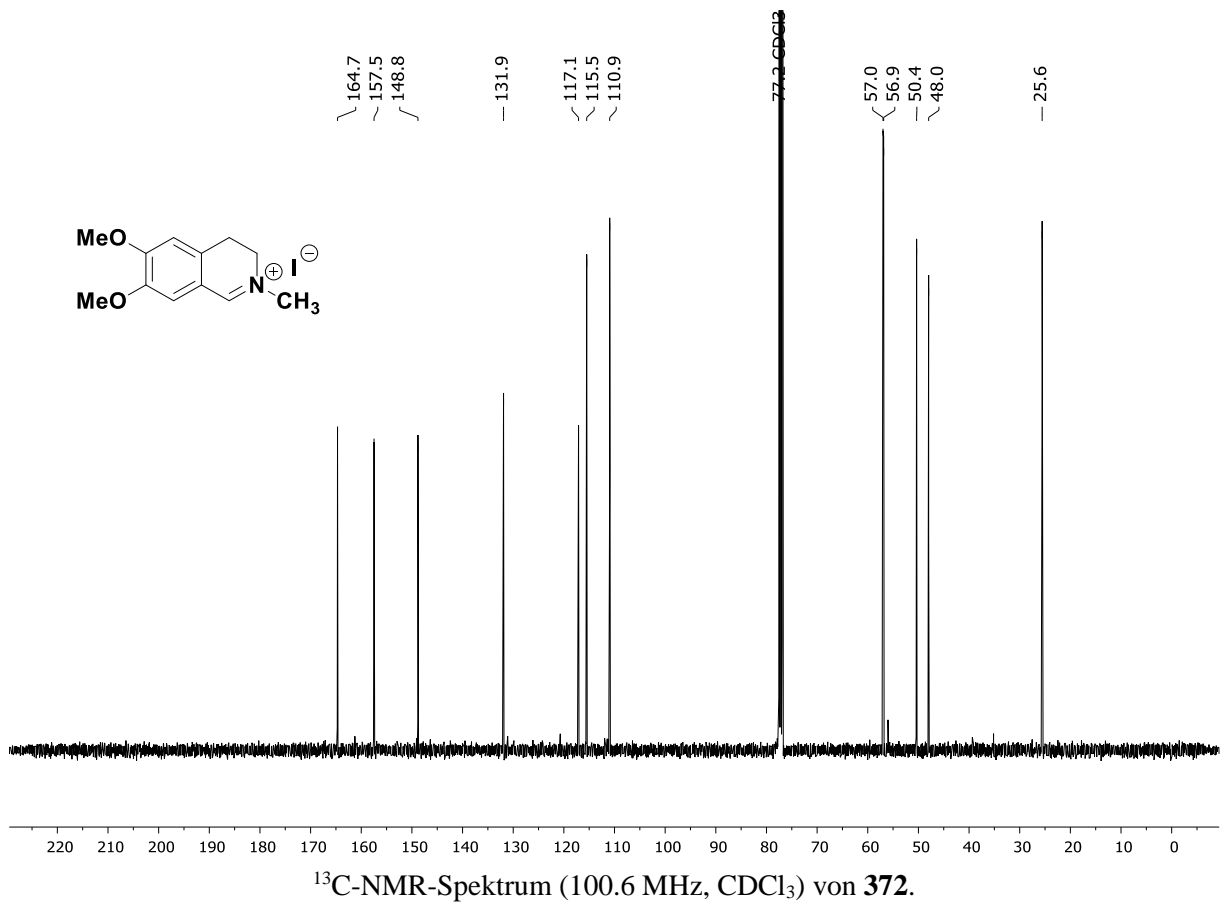
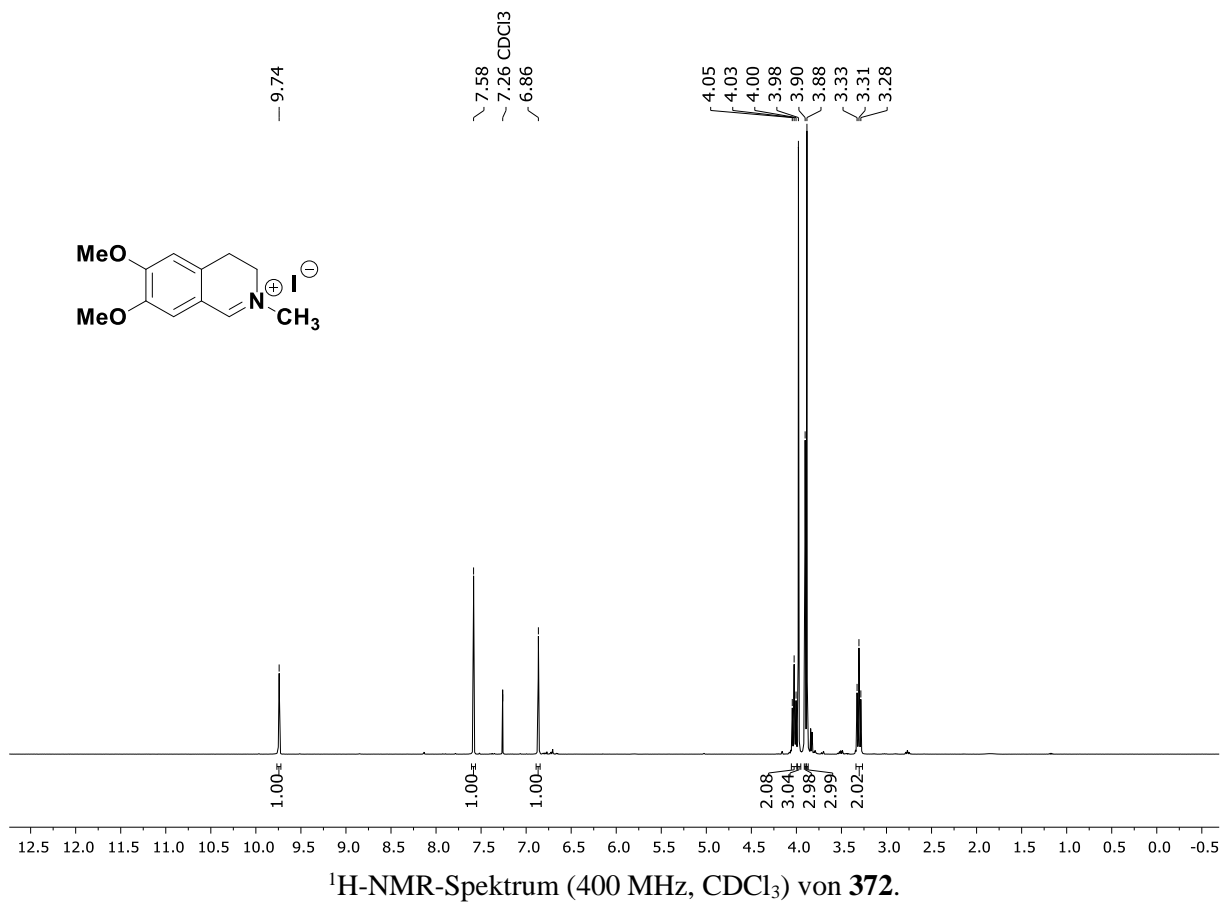


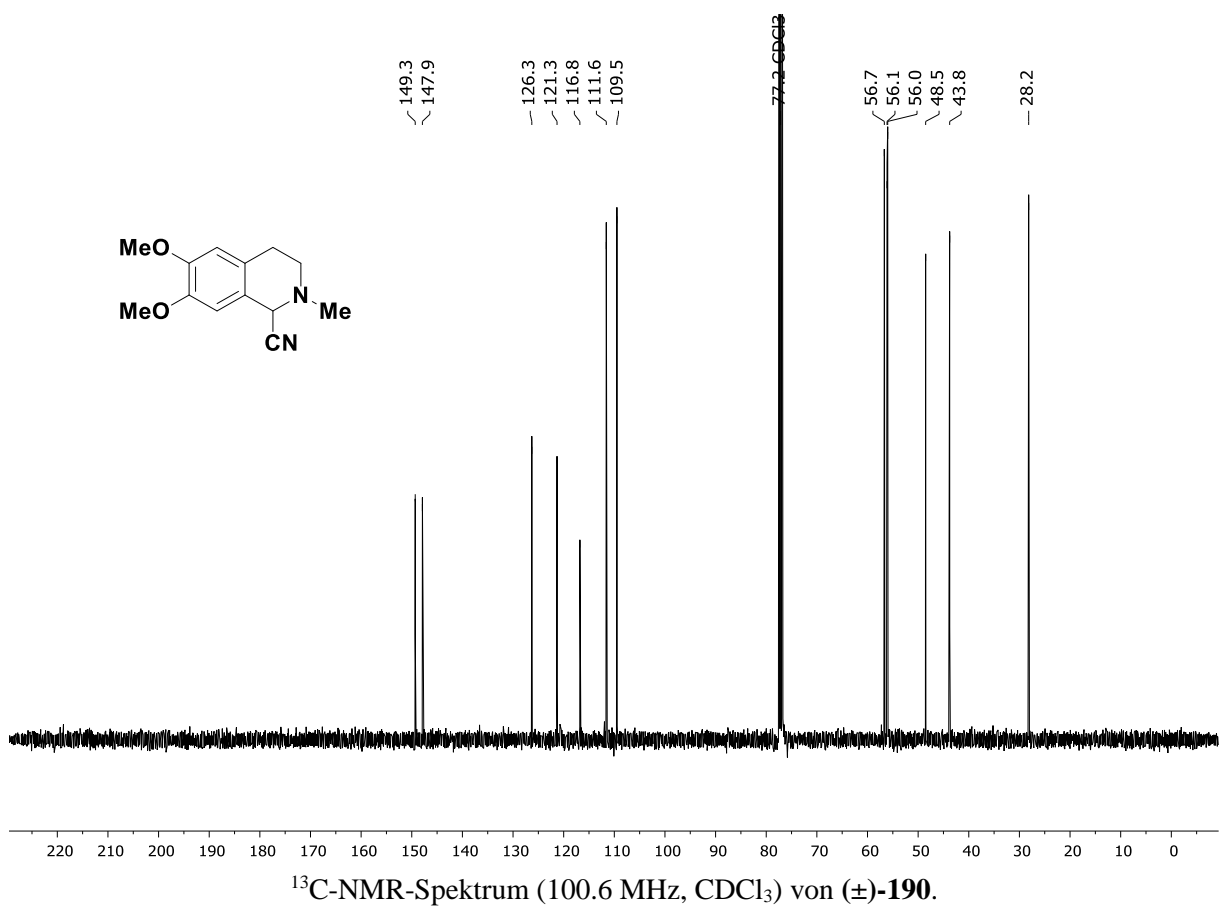
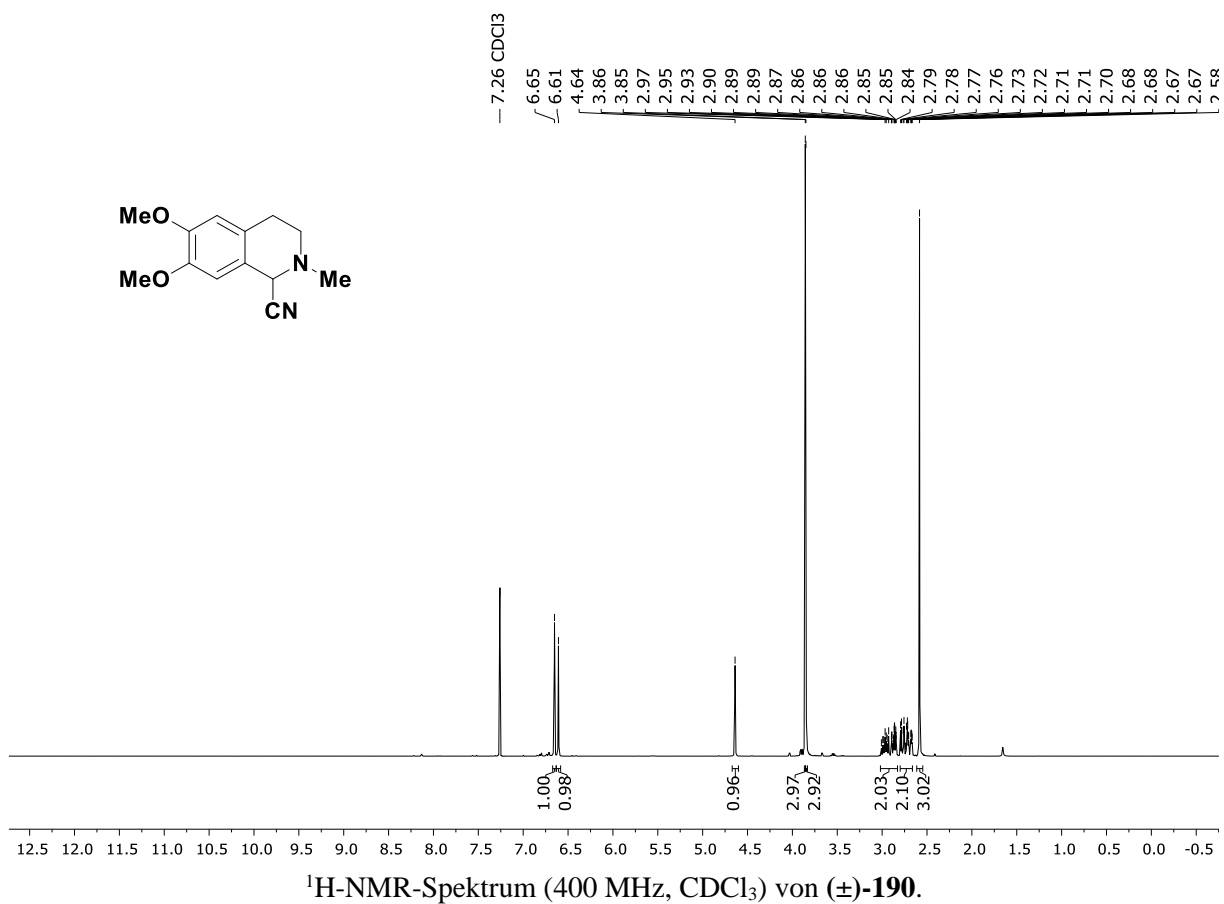
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CD_2Cl_2) von **3**.

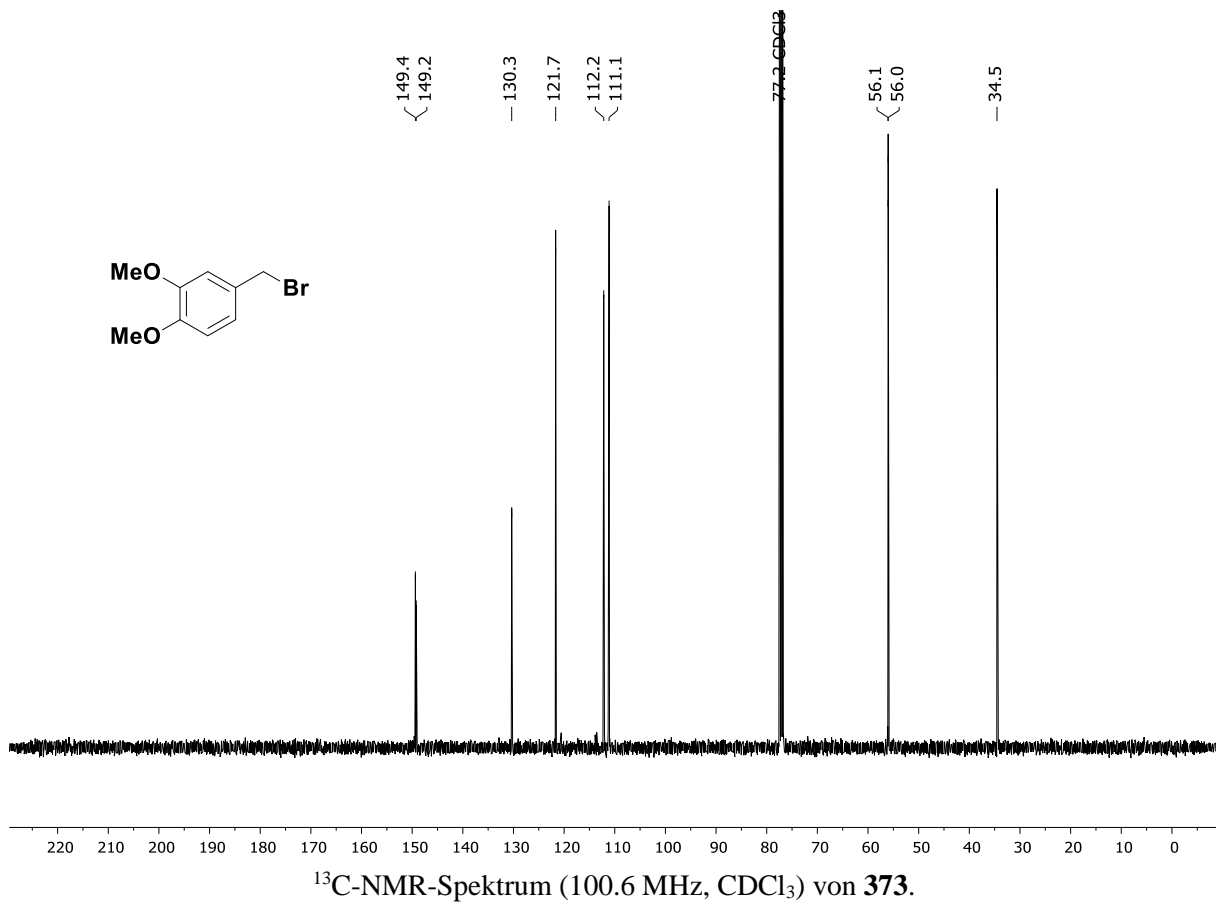
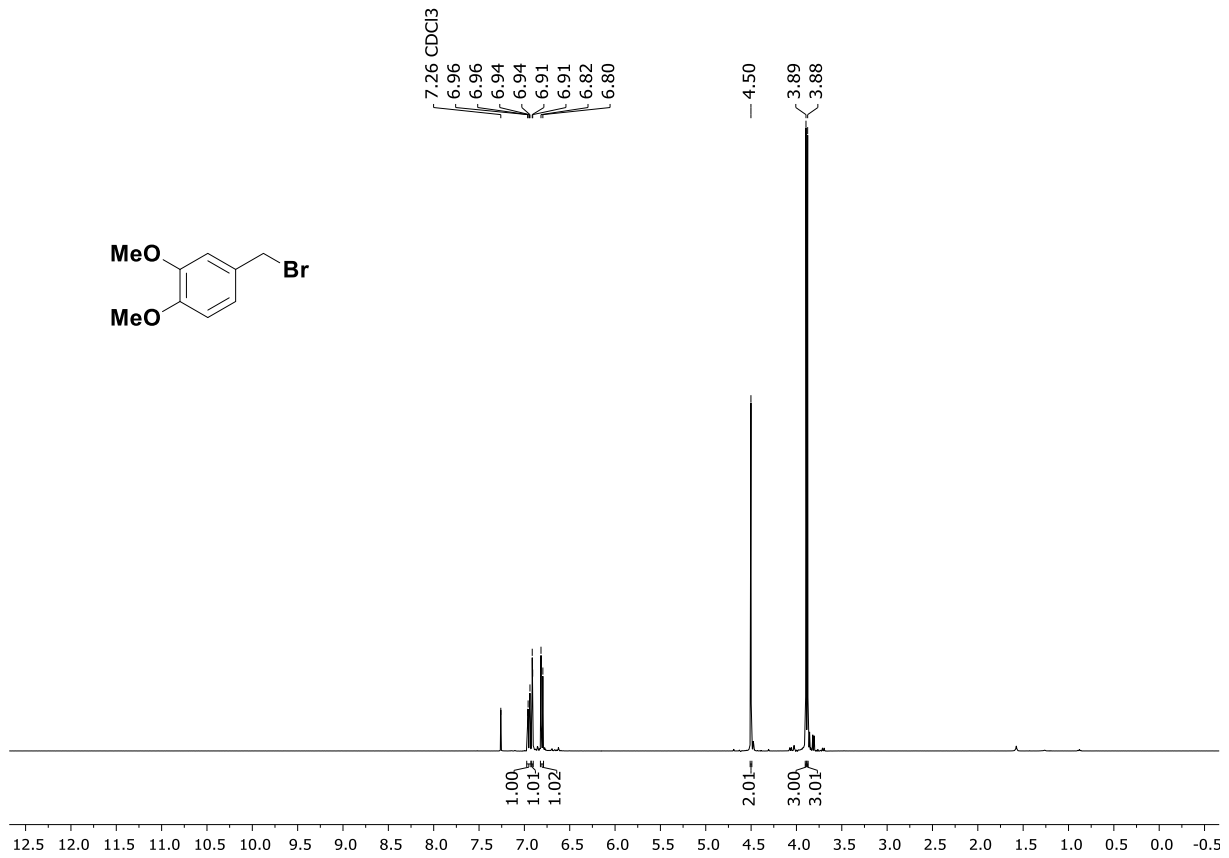


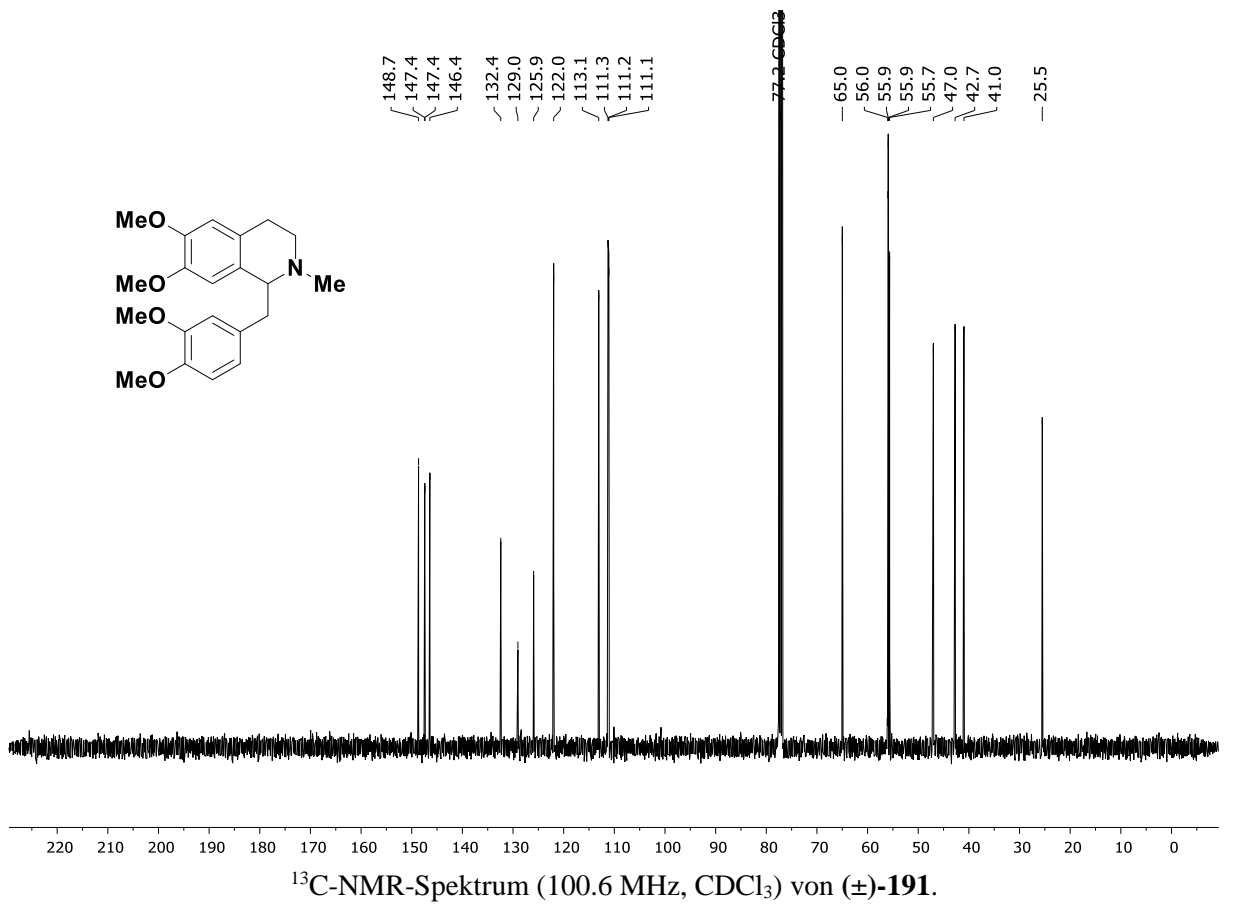
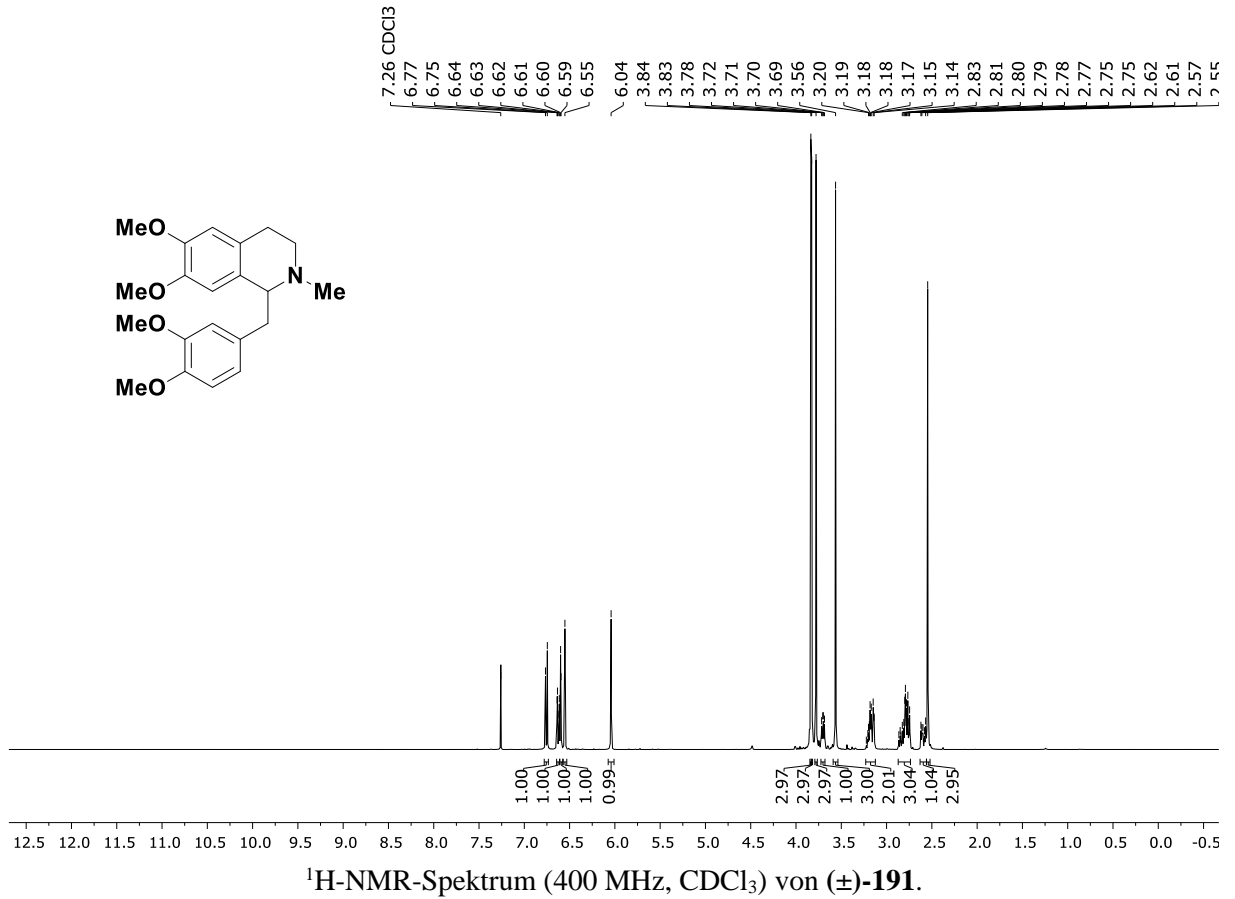
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CD_2Cl_2) von **3**.

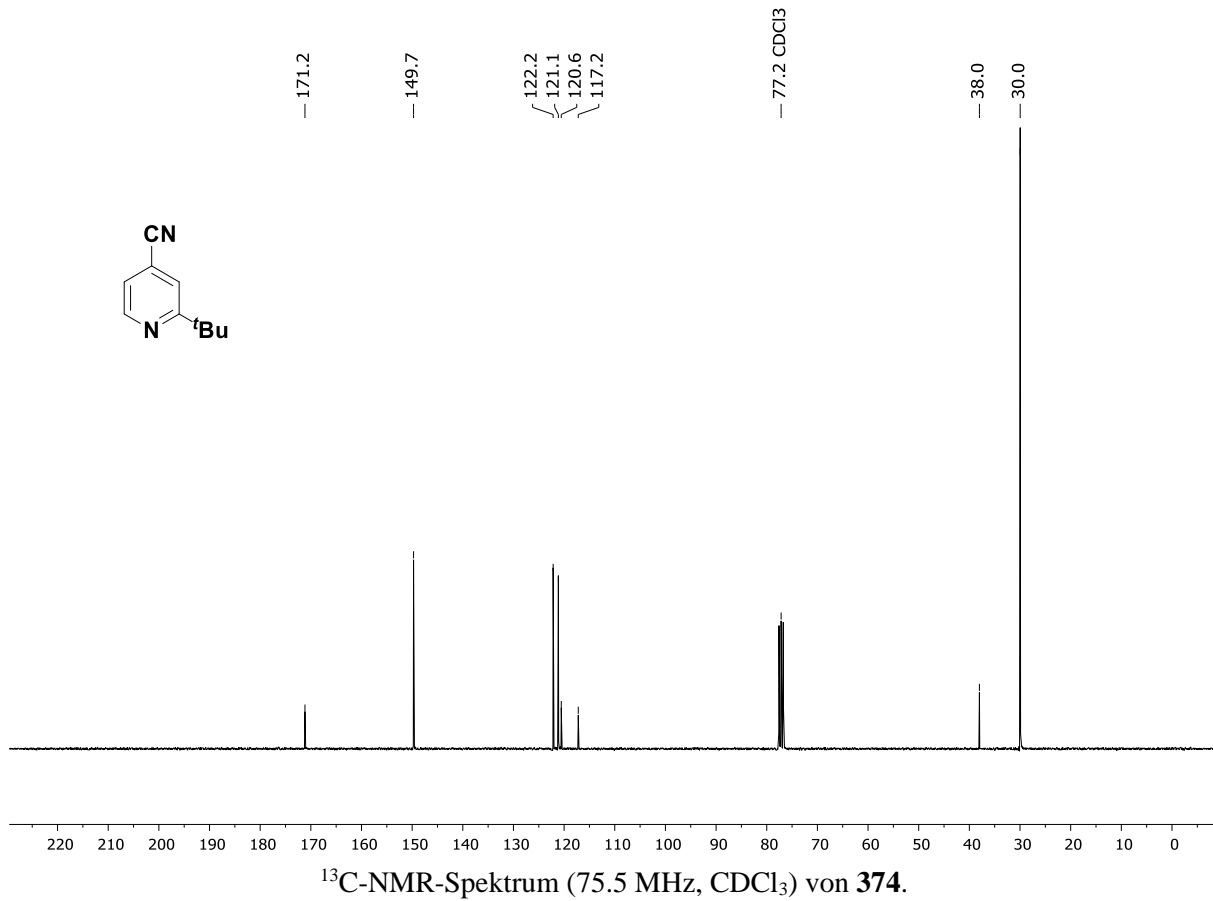
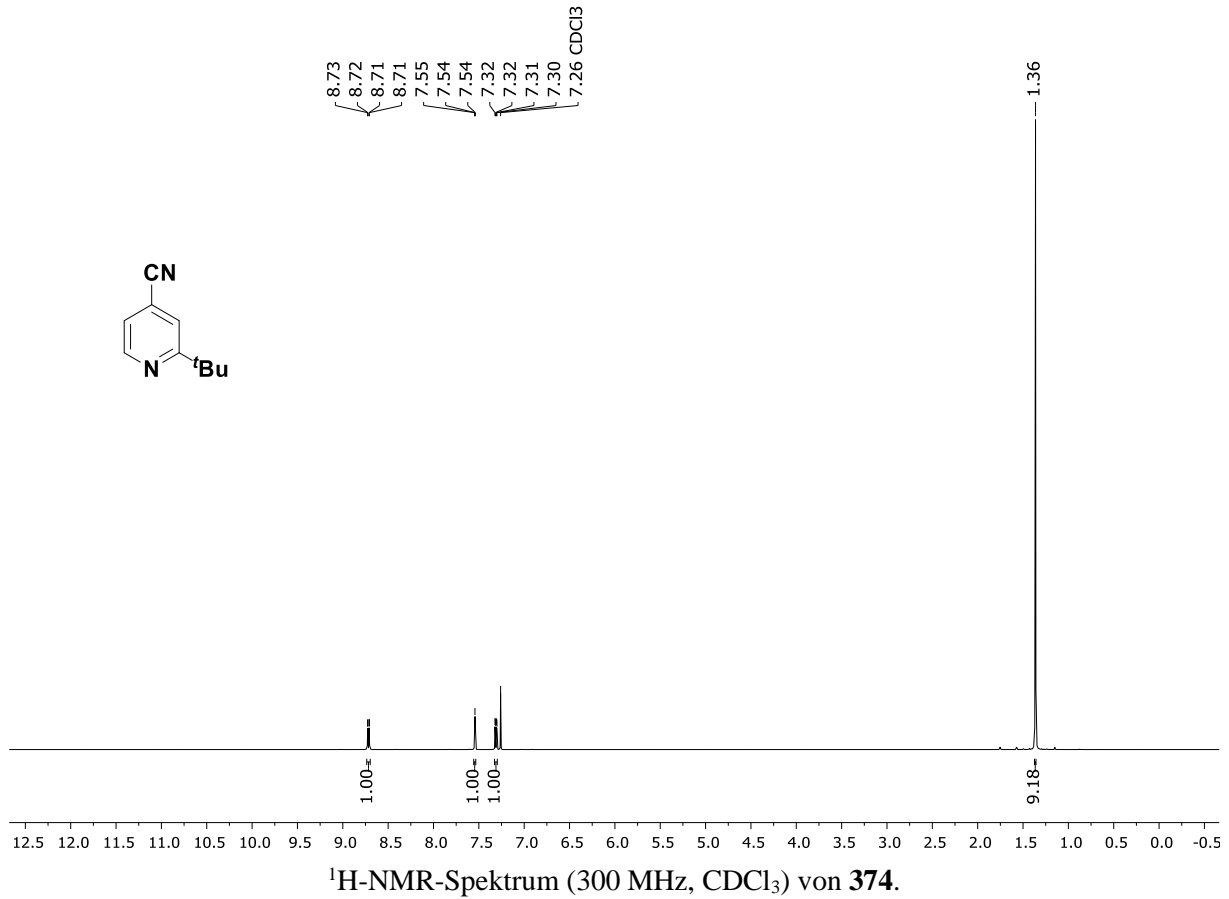


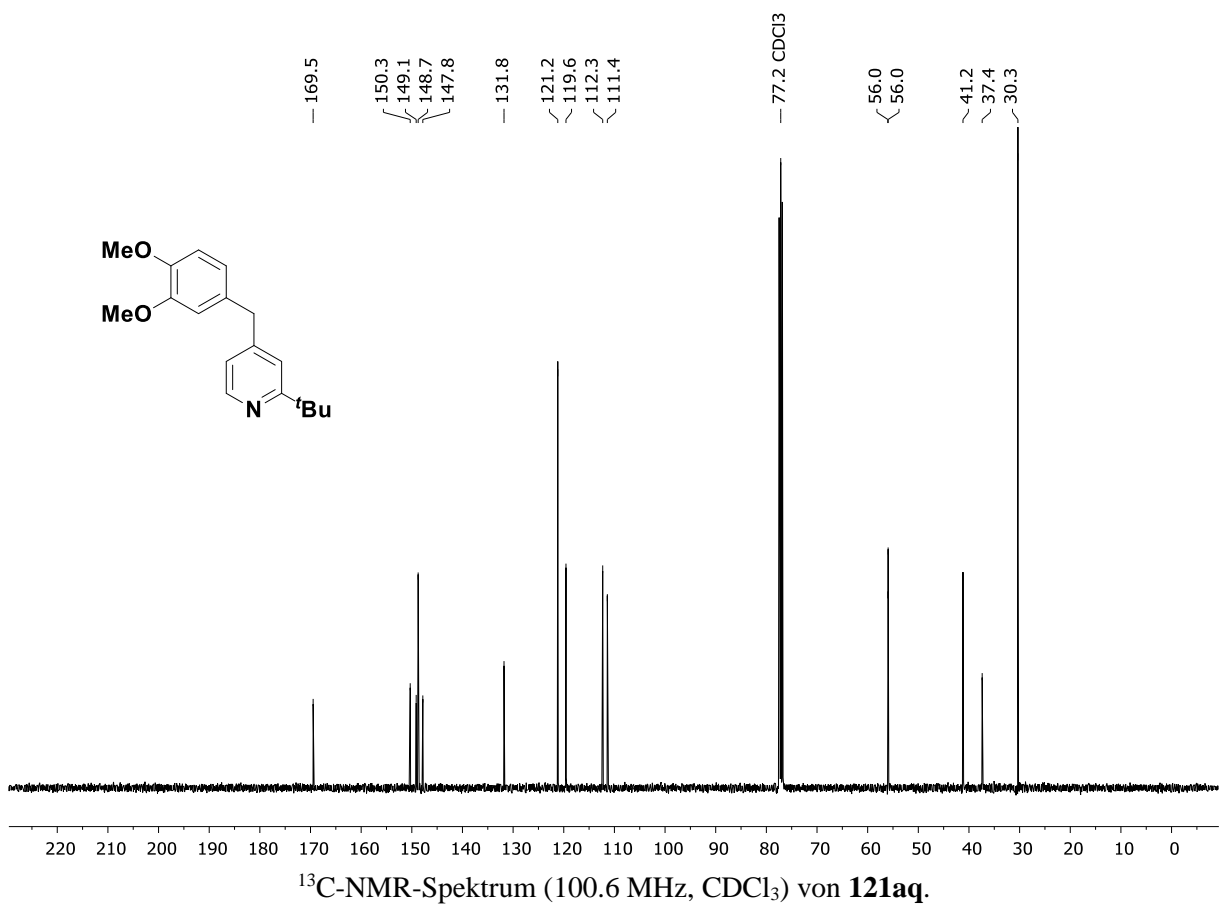
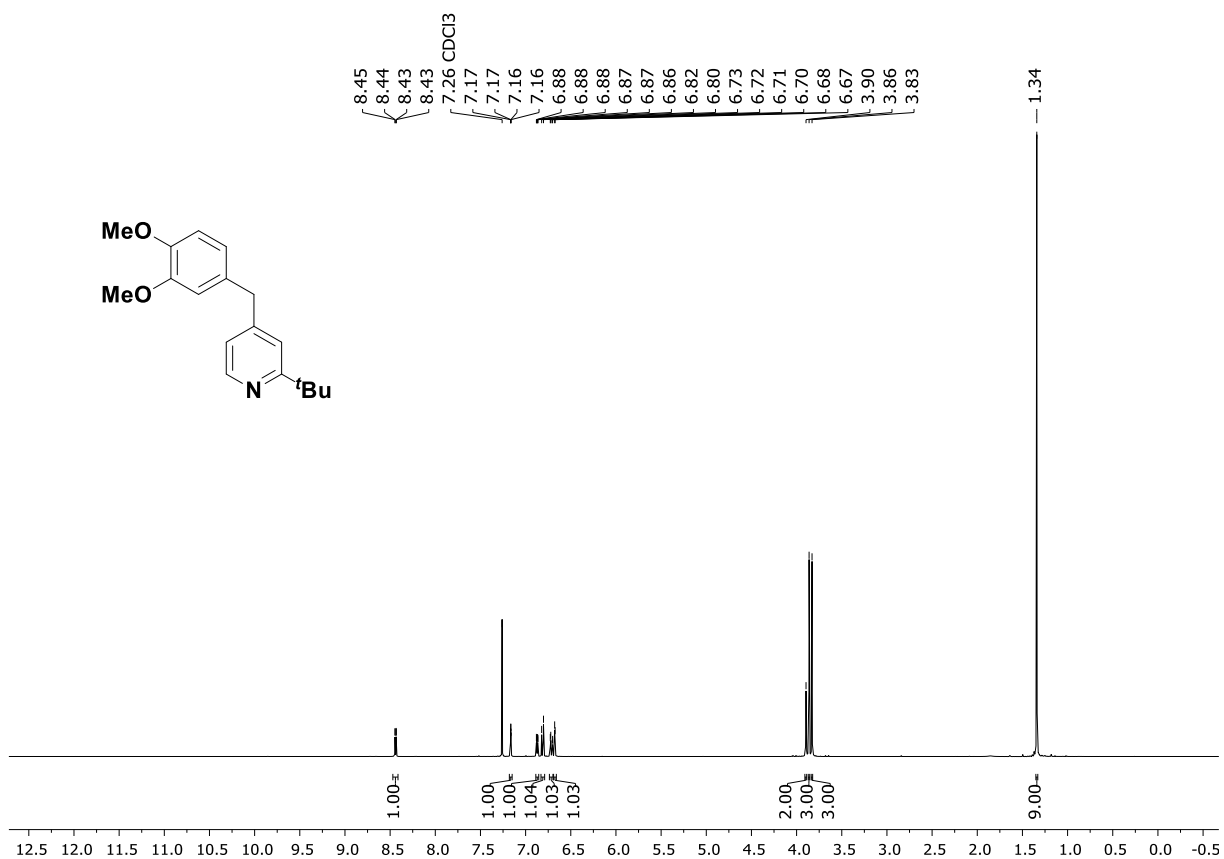


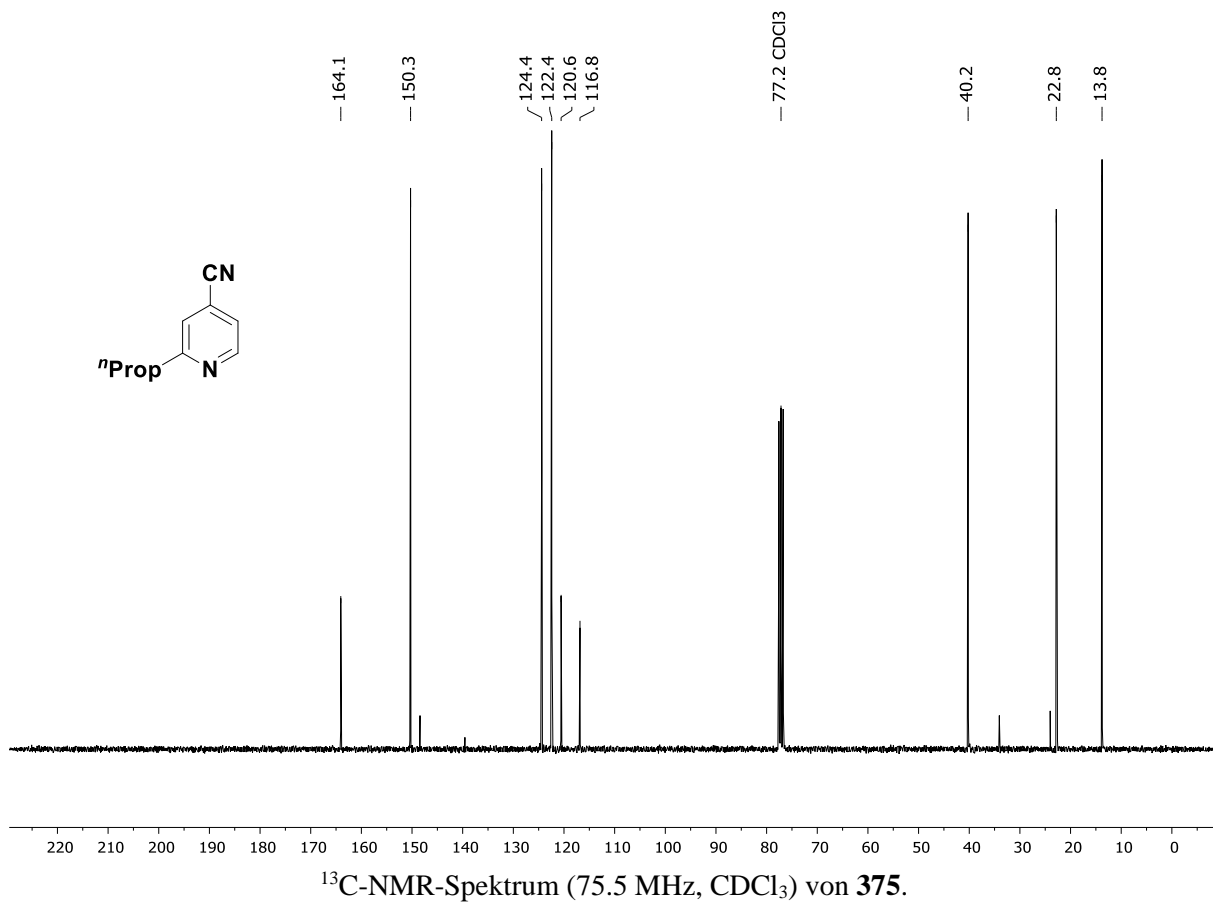
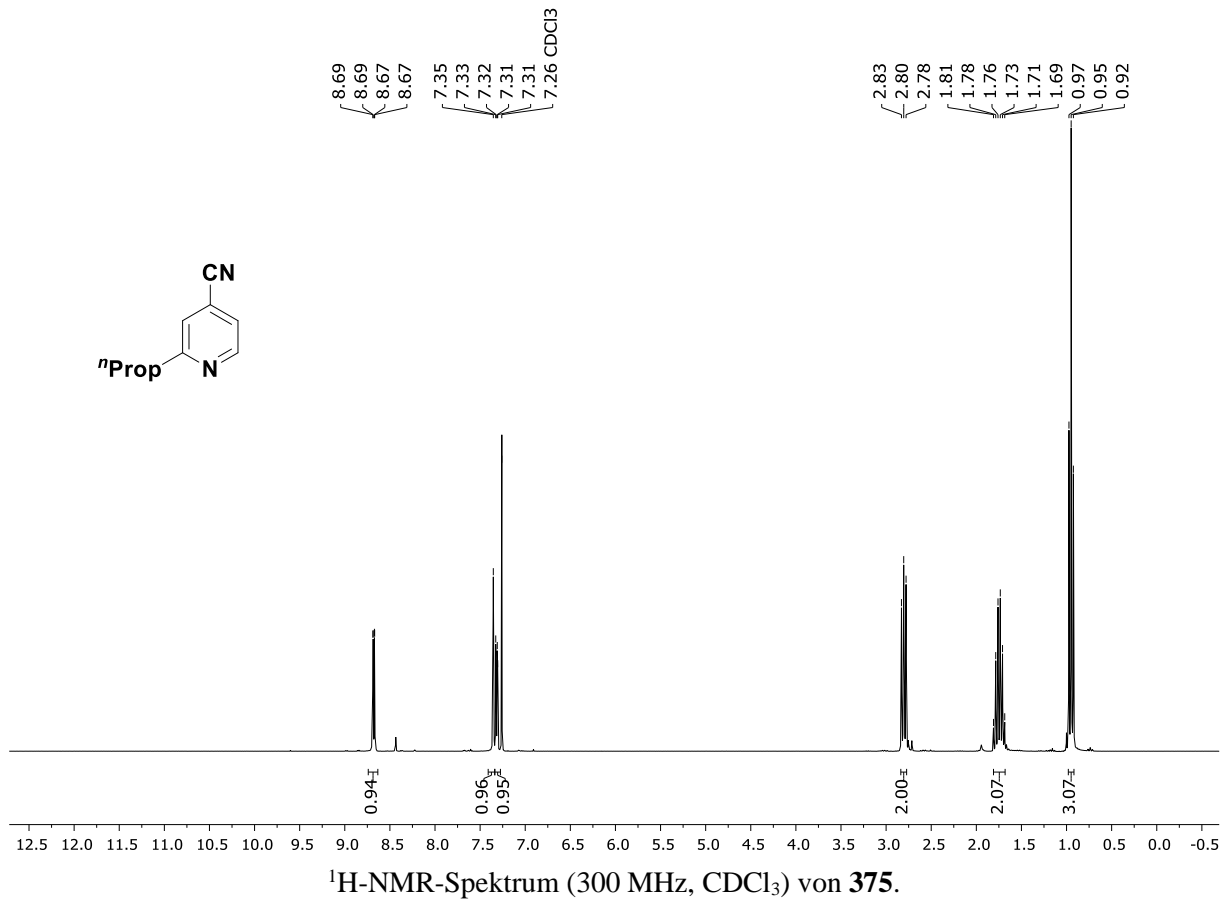


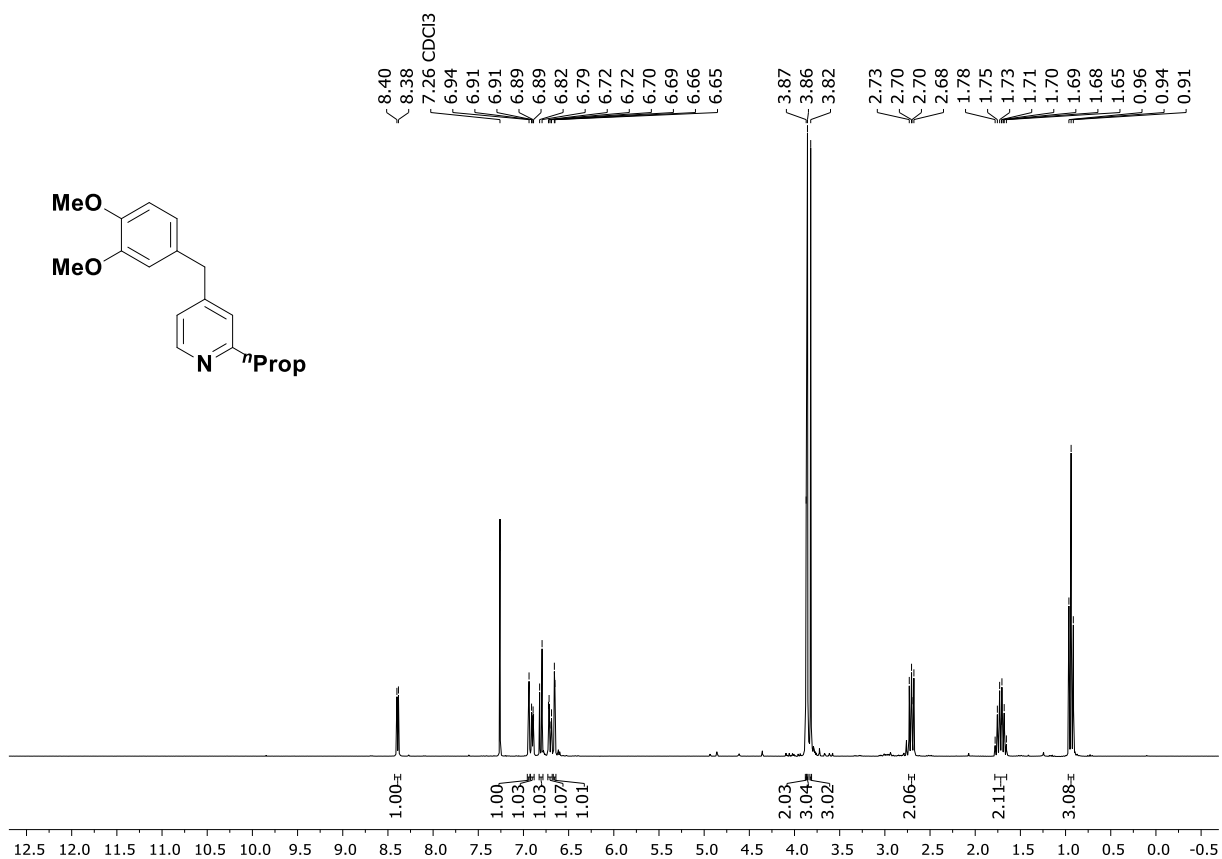




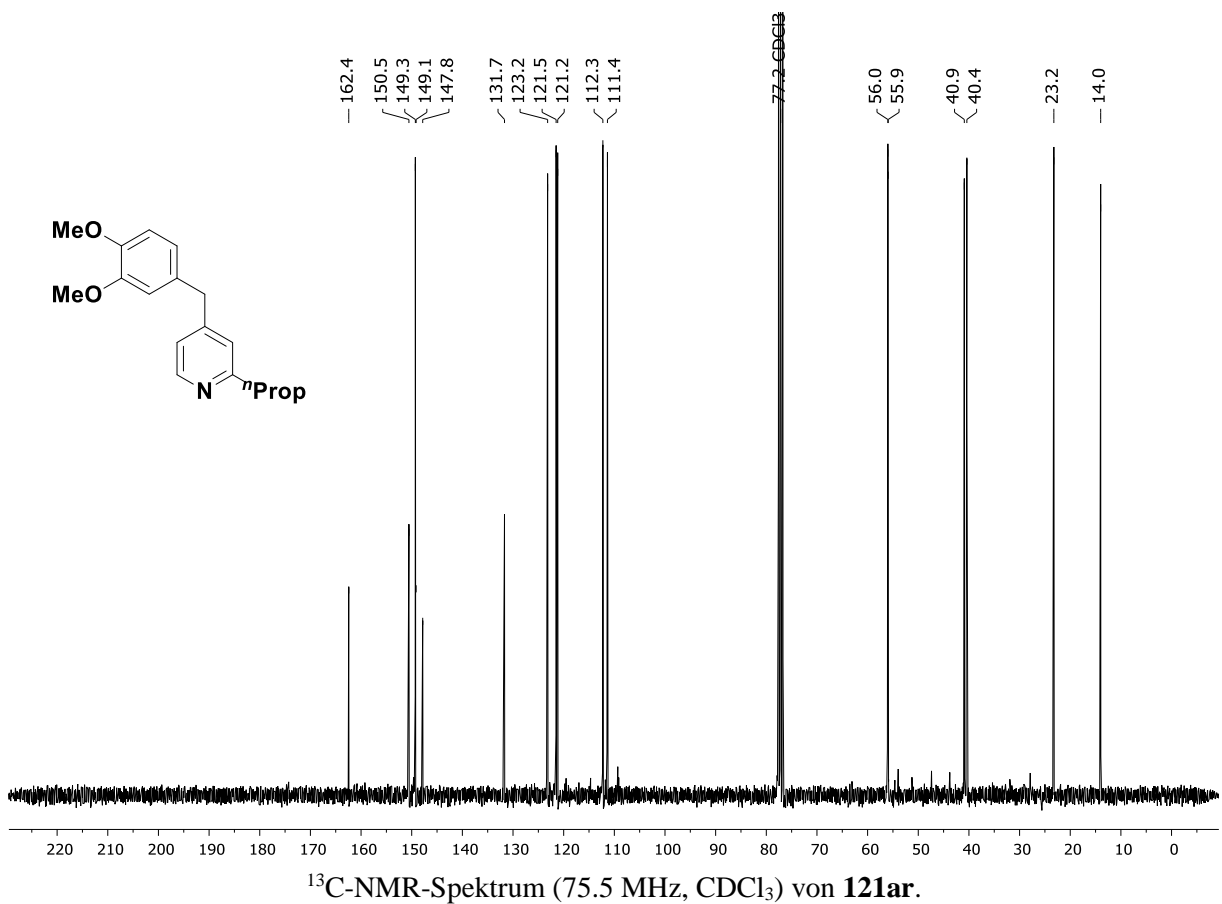




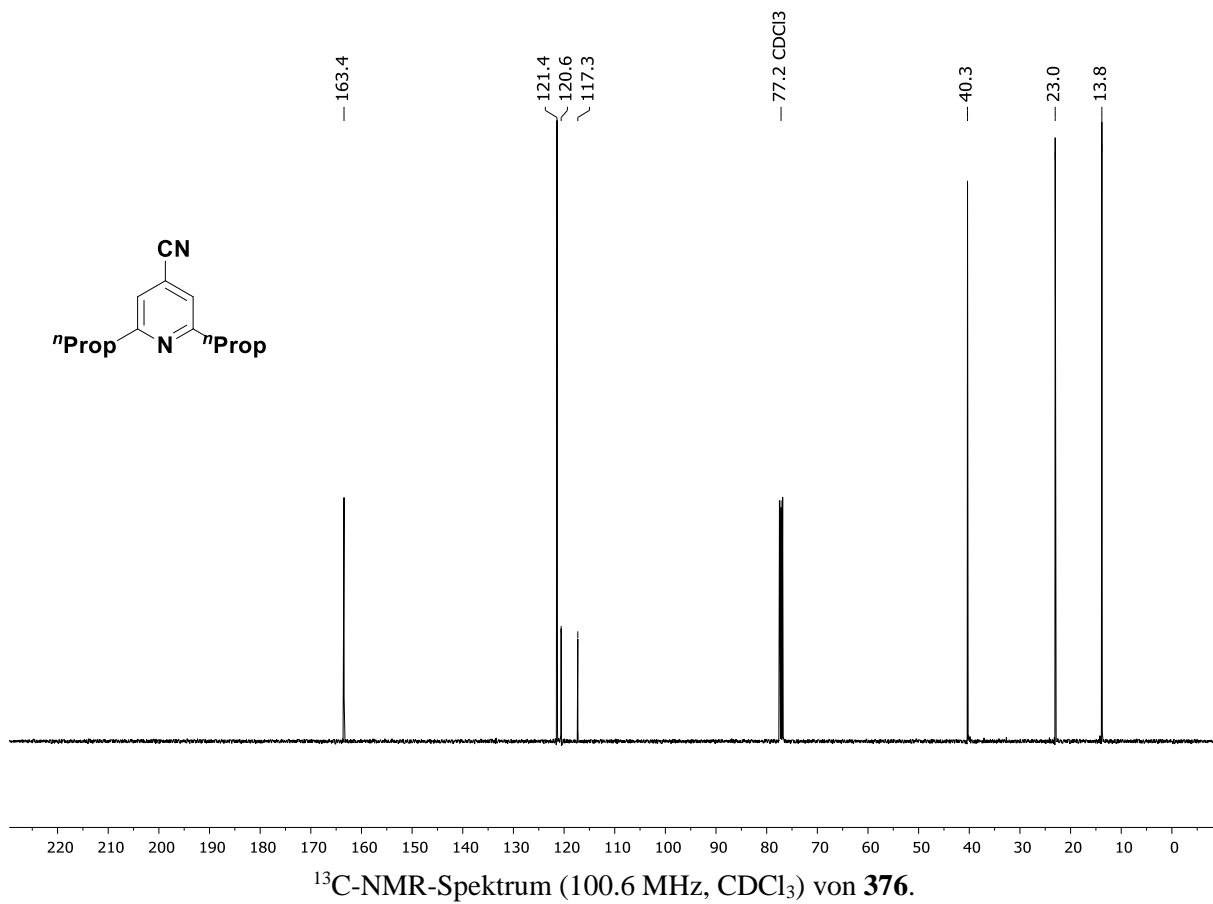
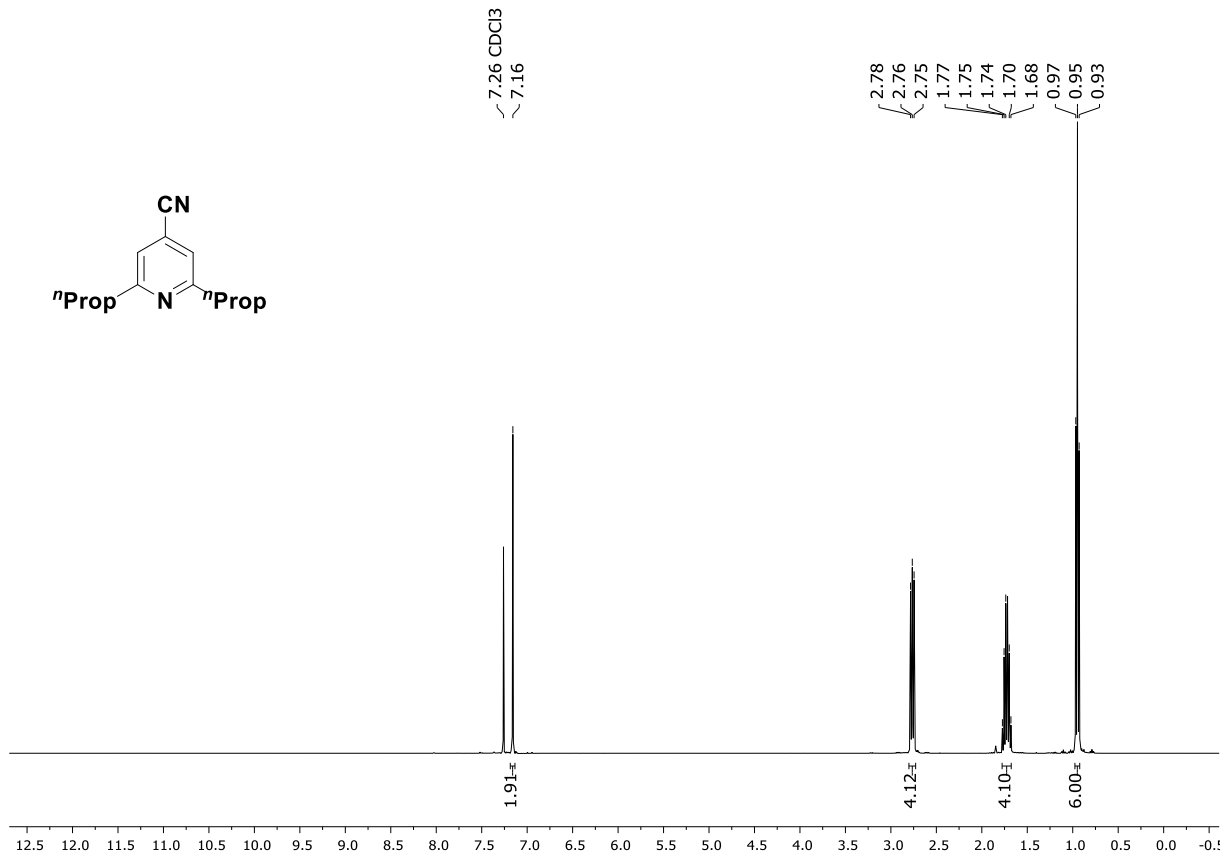


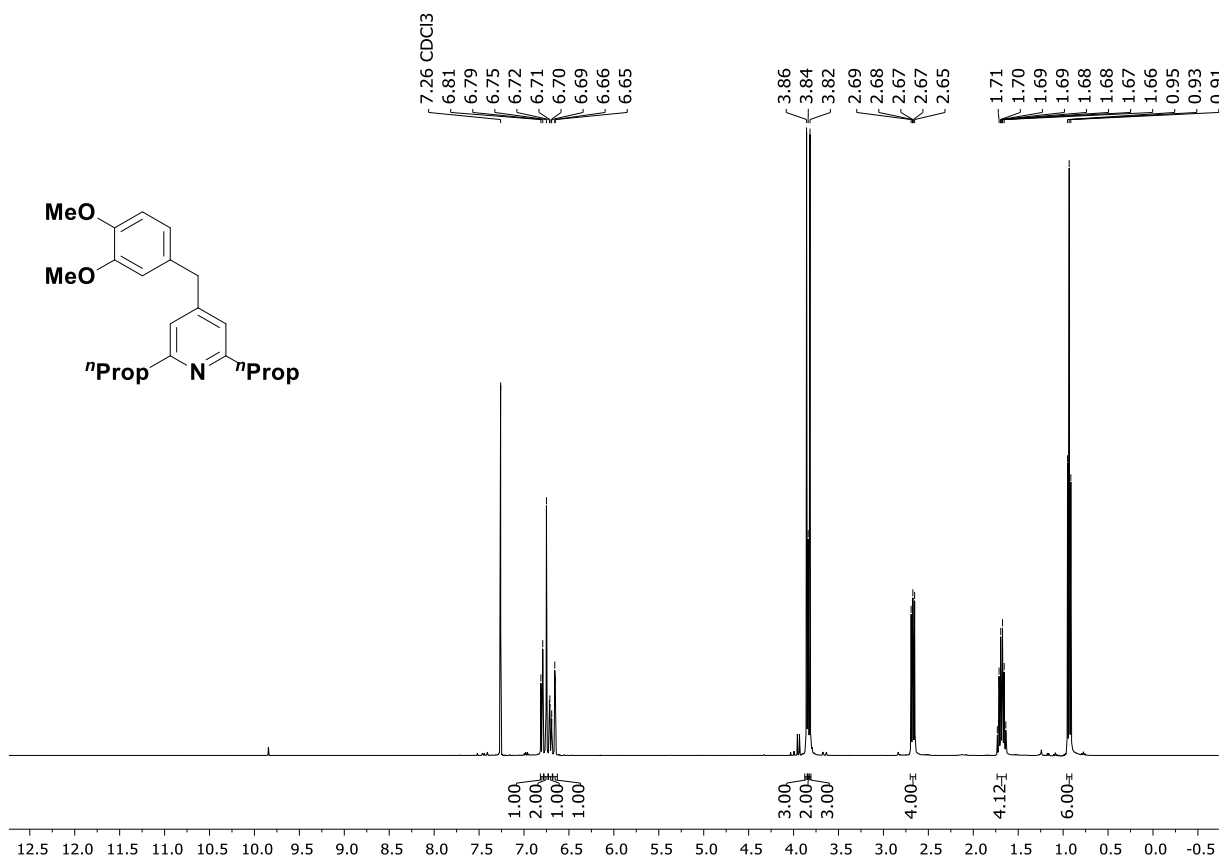


¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von 121ar.

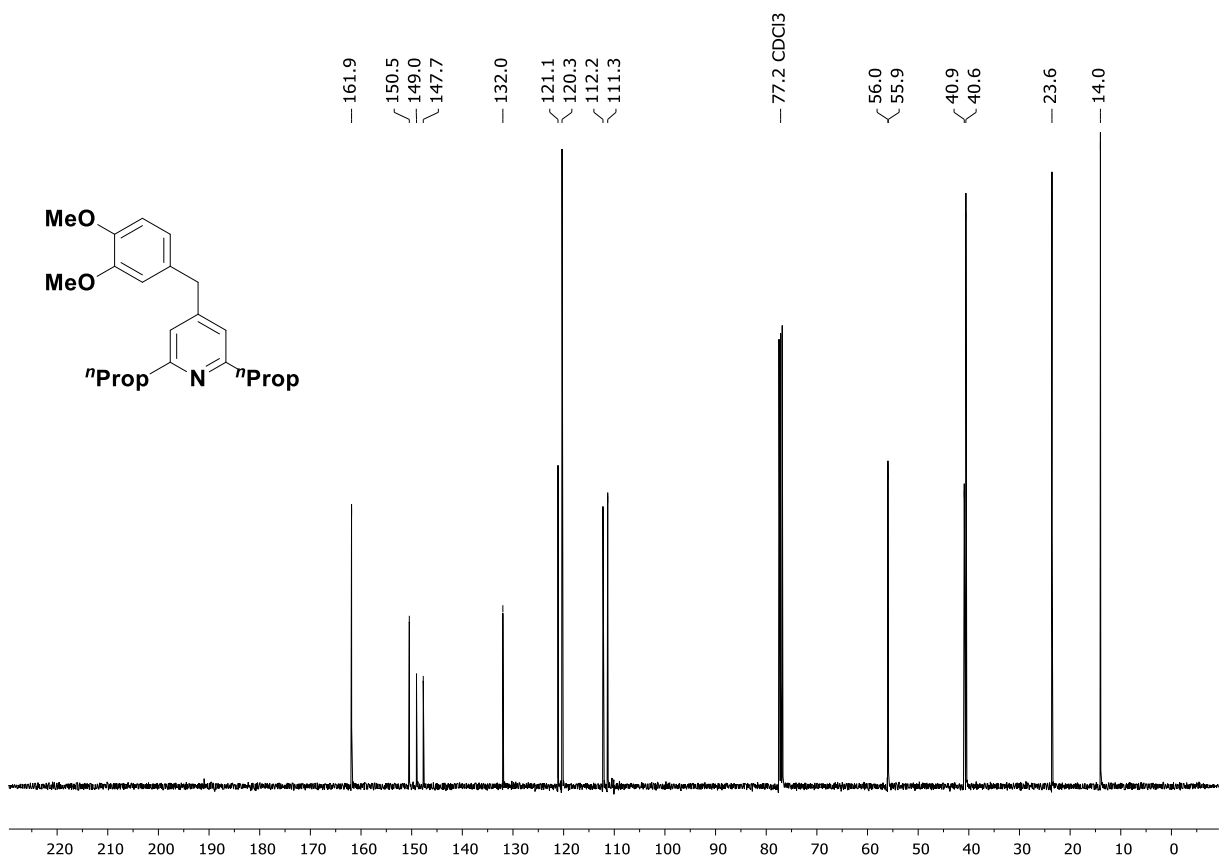


¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von 121ar.

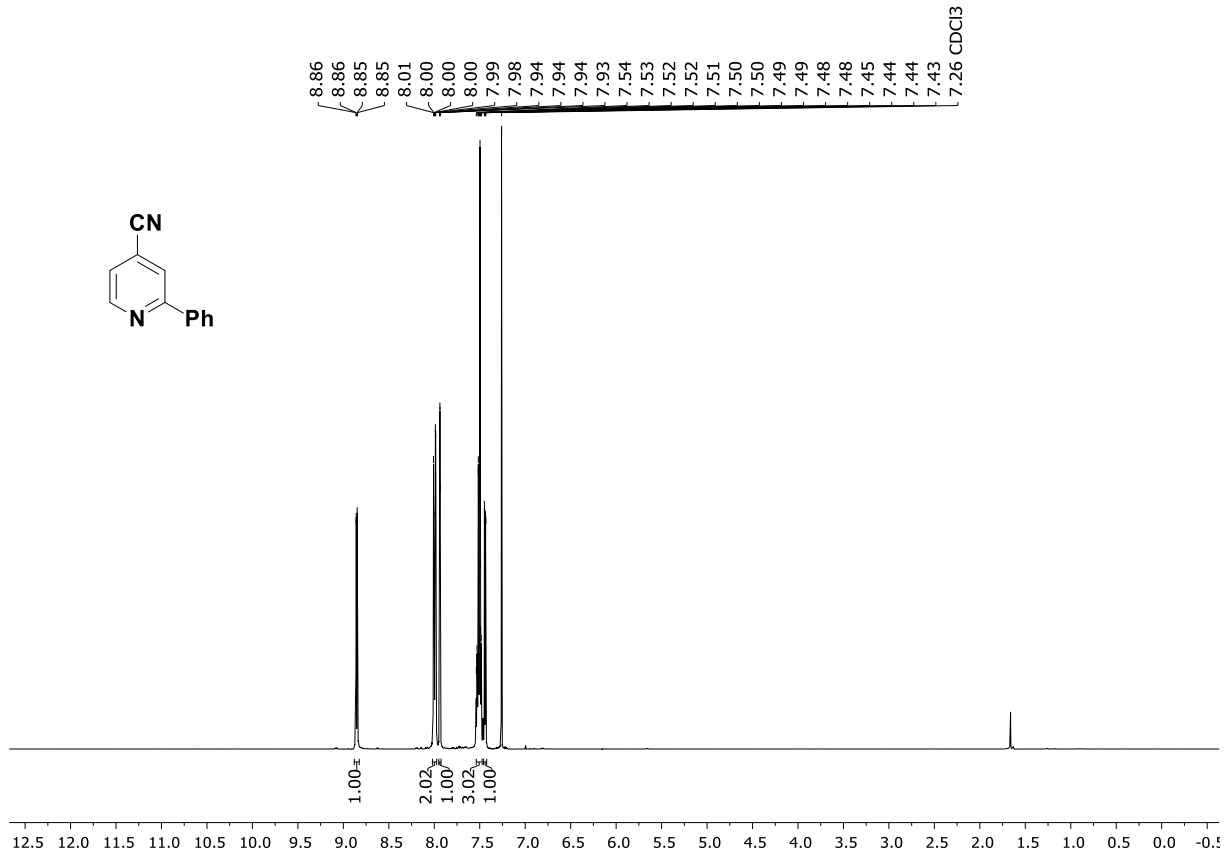
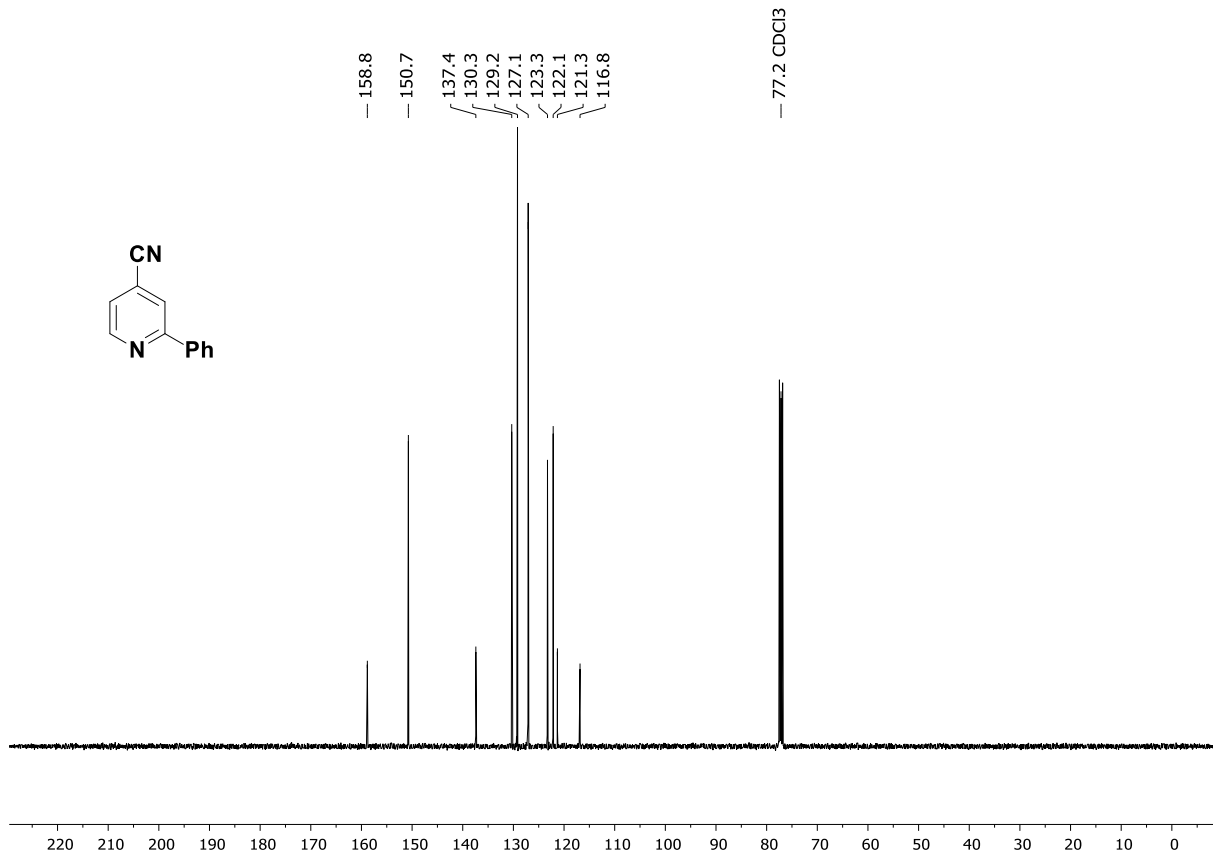


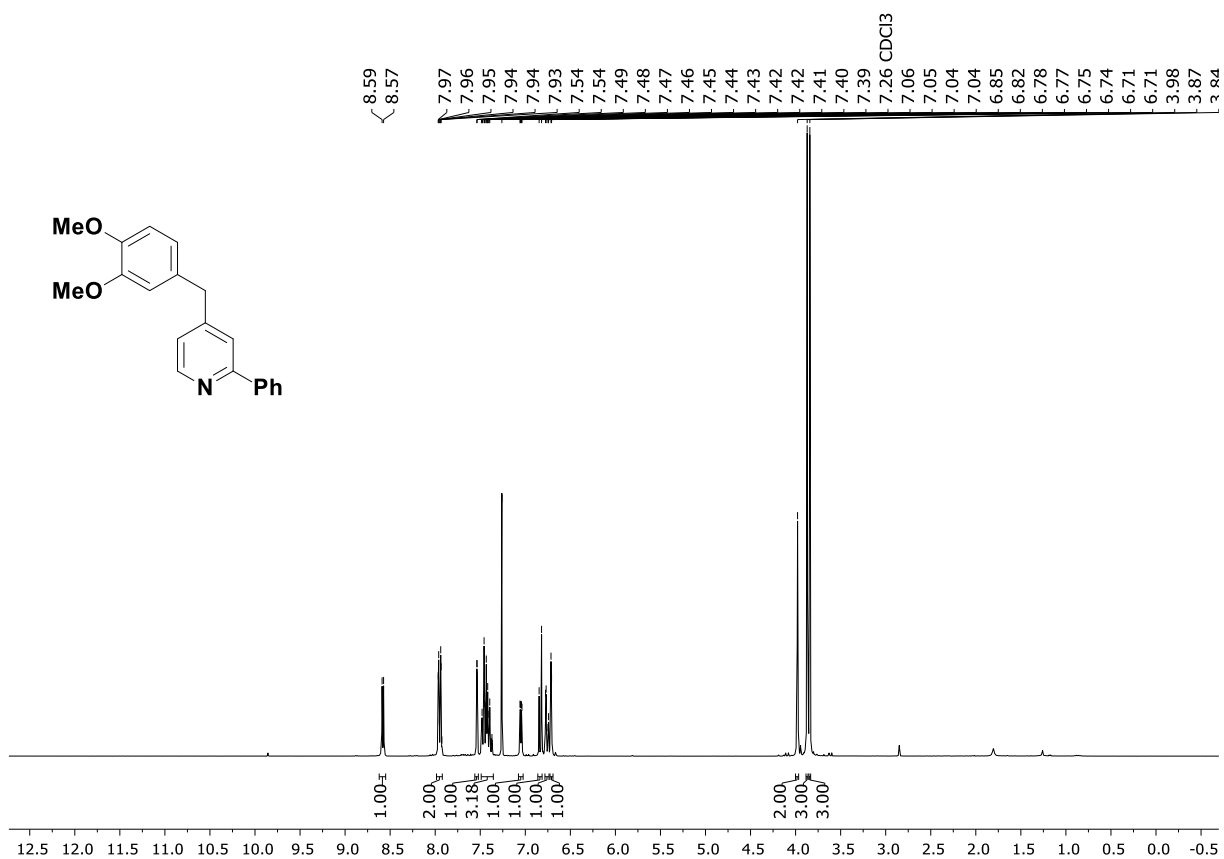


¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **121as**.

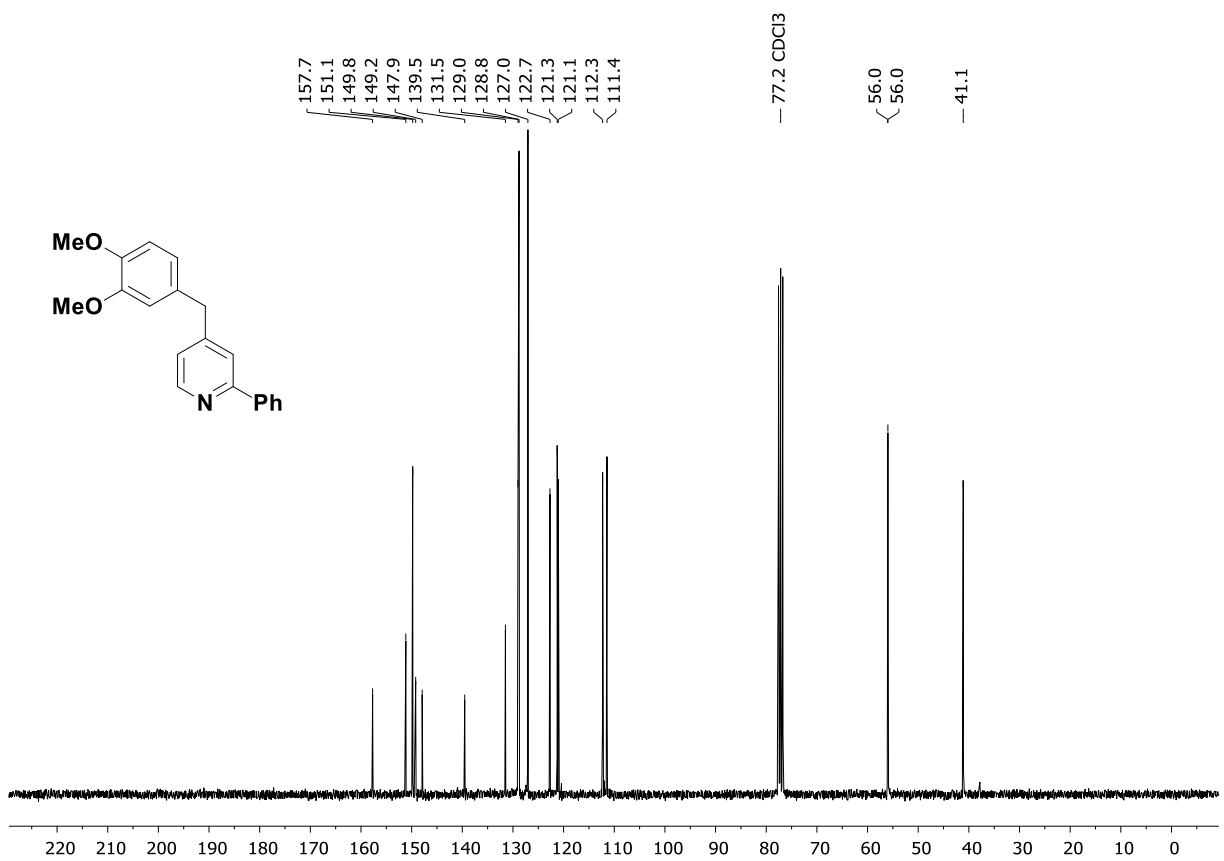


¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von **121as**.

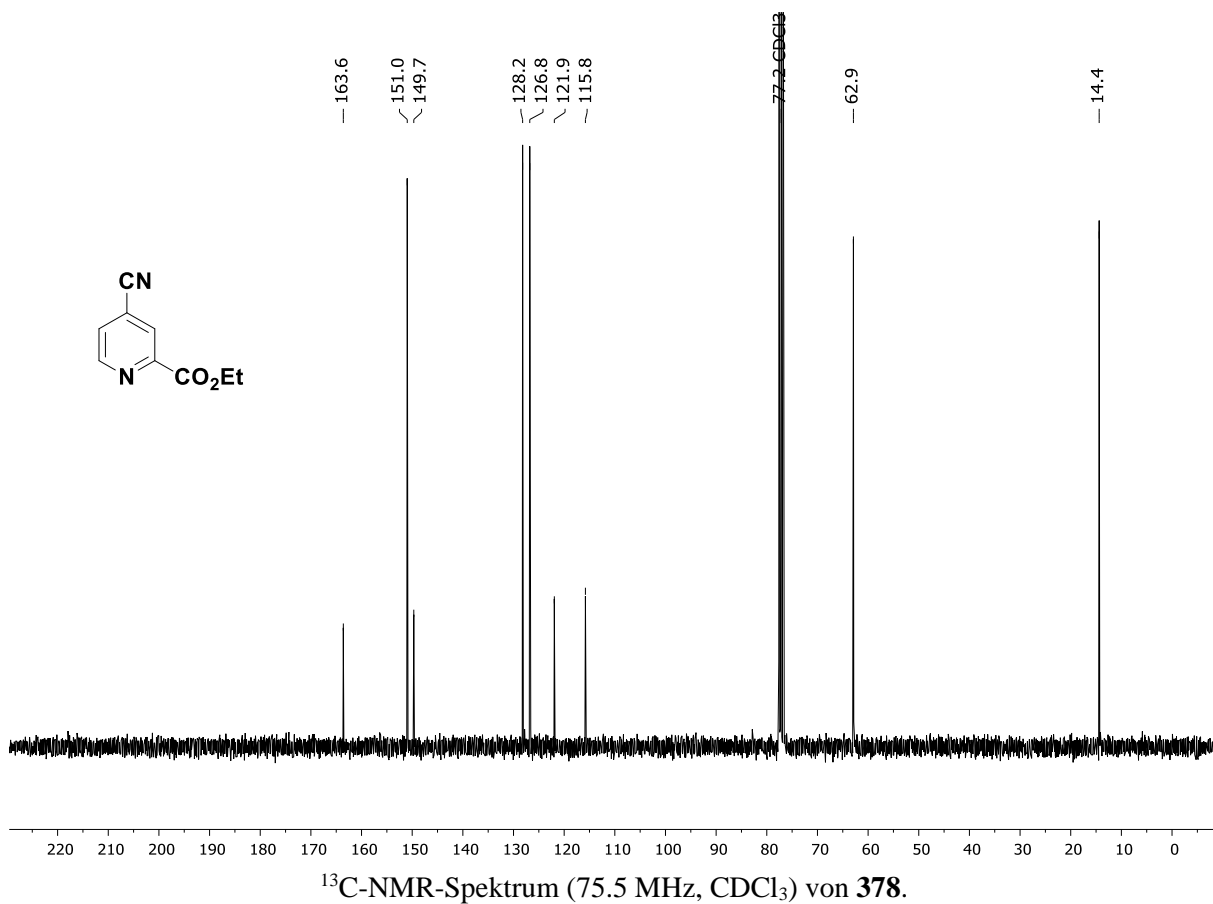
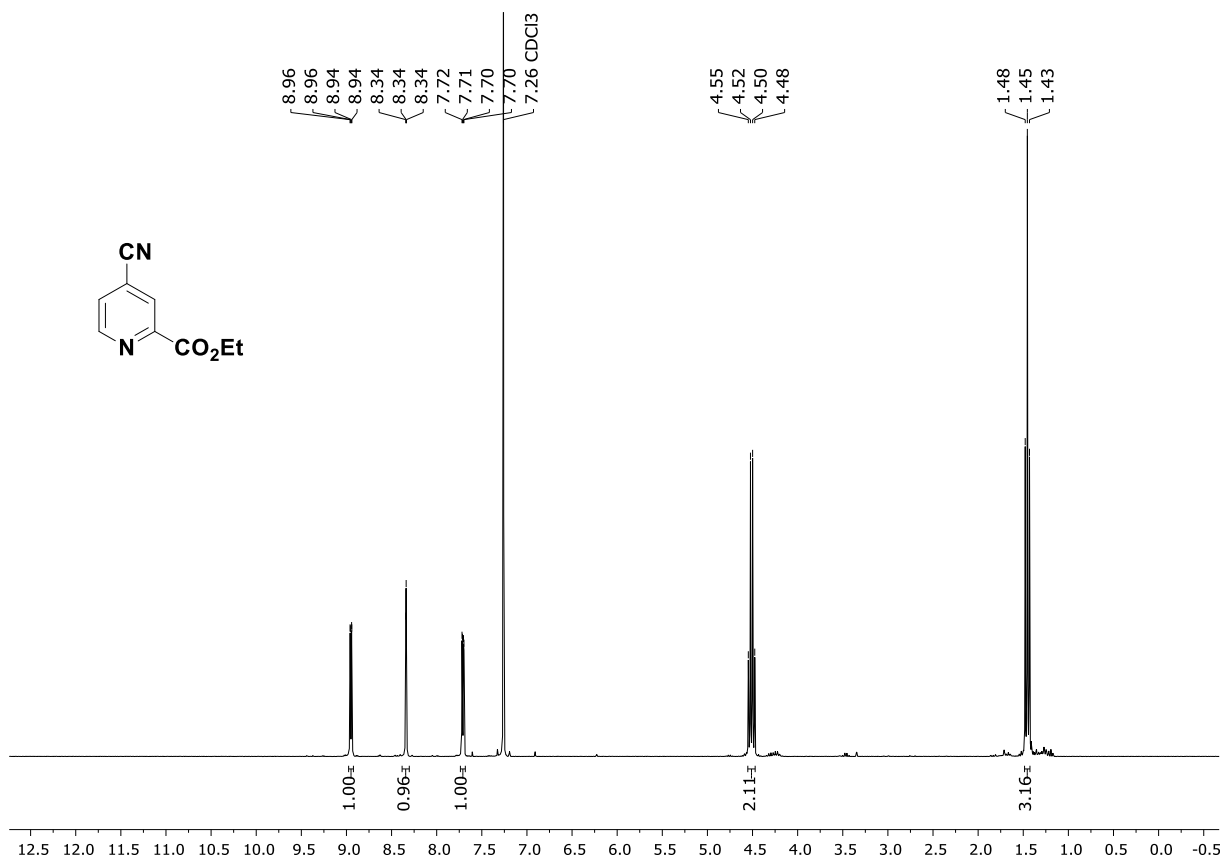
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von 377. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von 377.

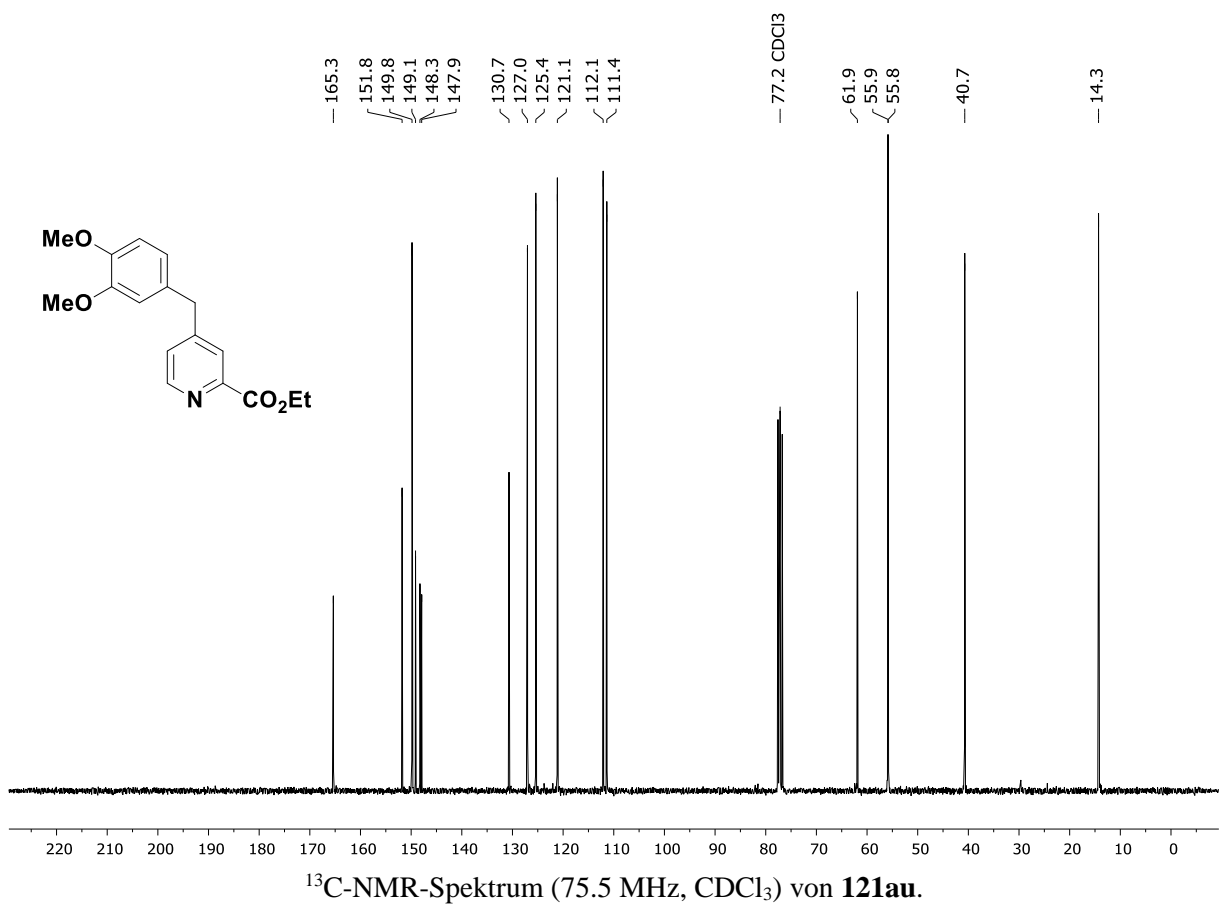
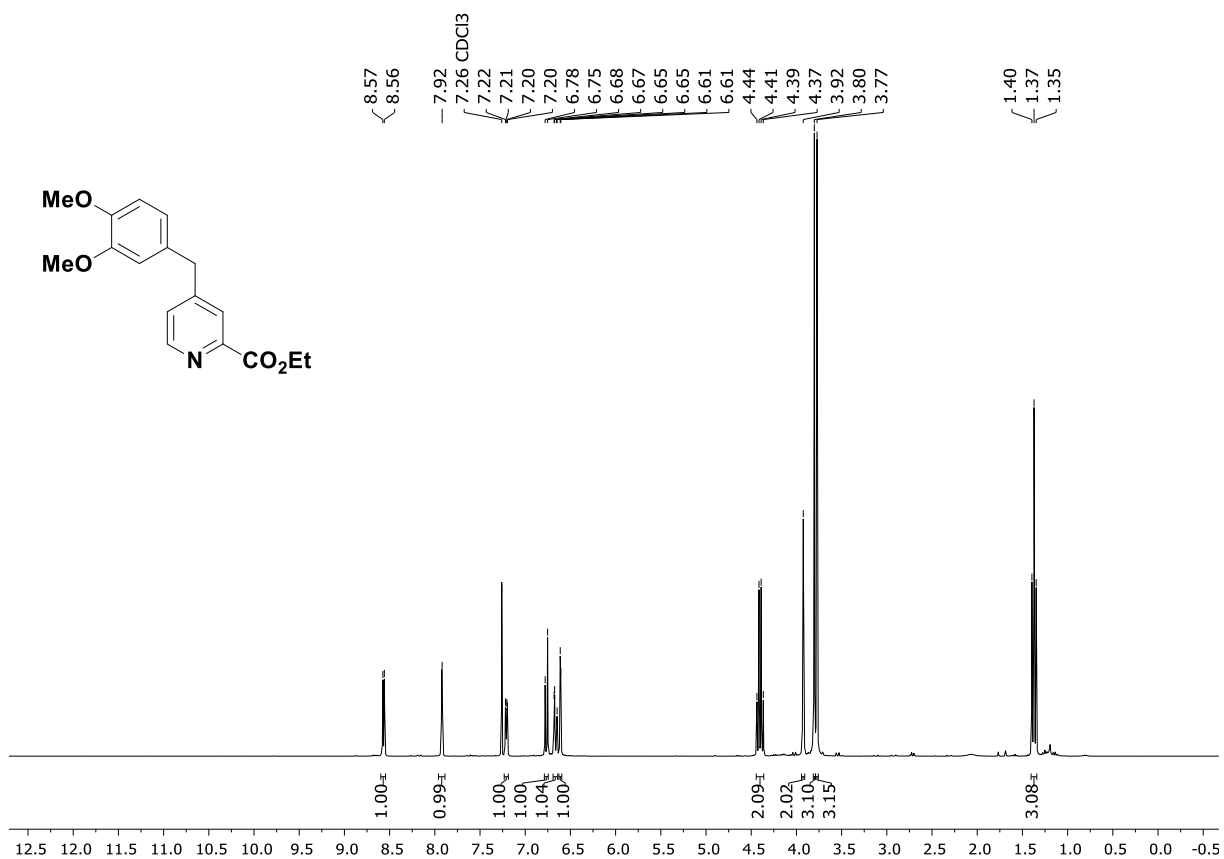


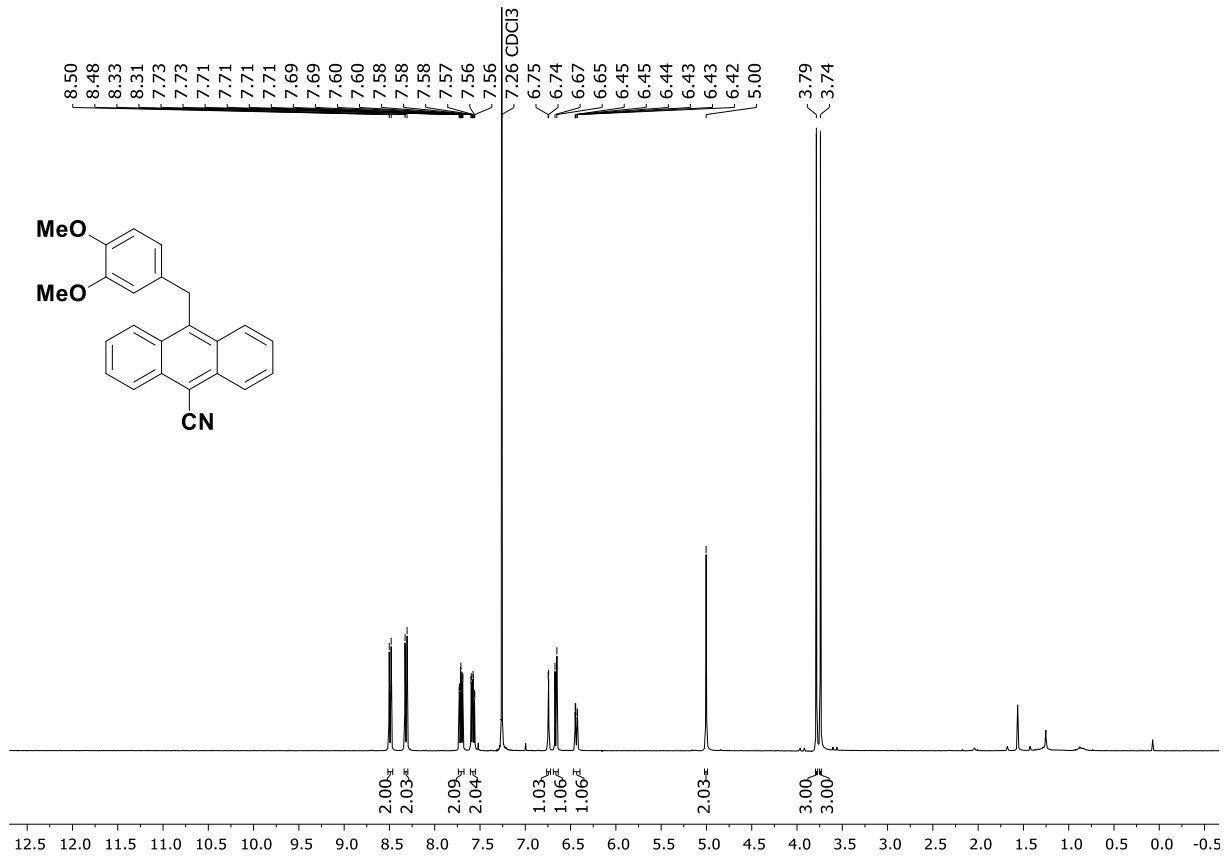
¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von **121at**.



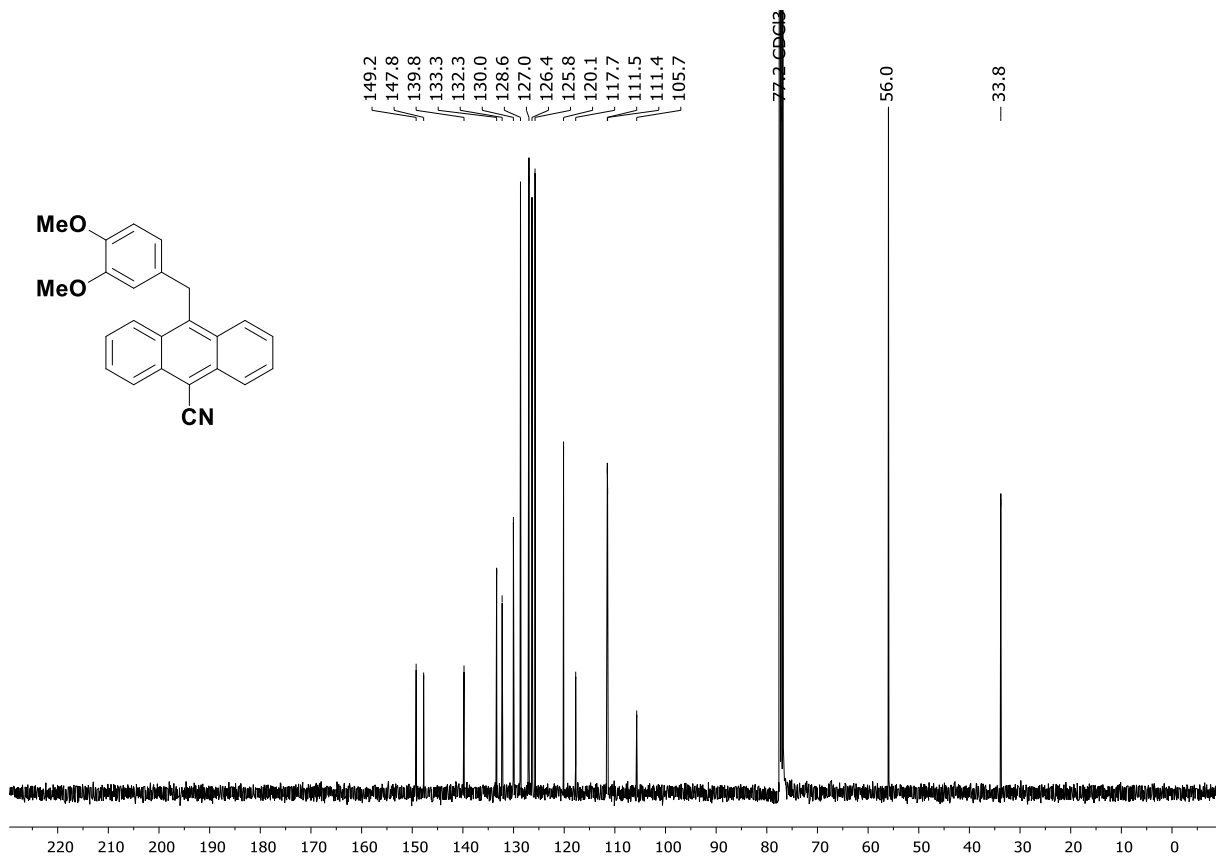
¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von **121at**.



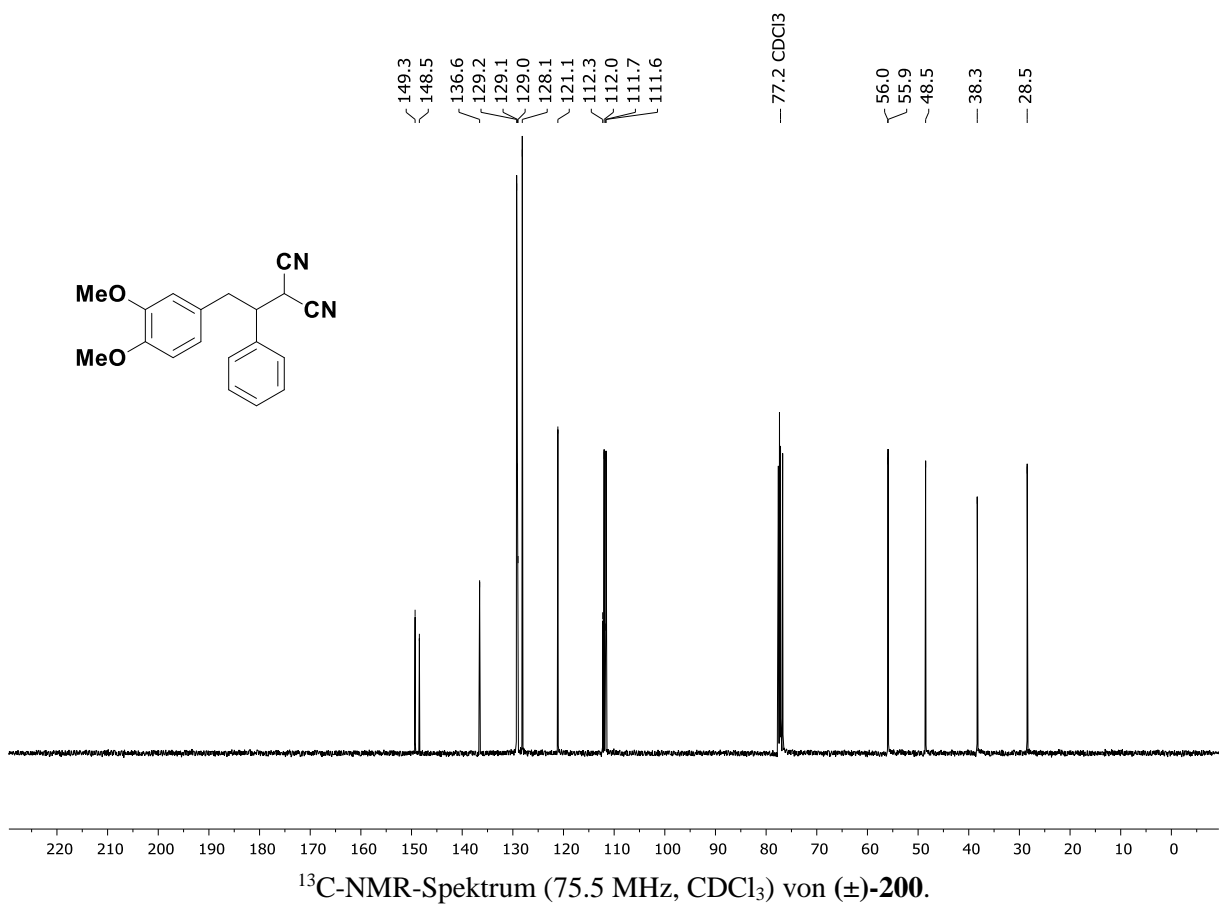
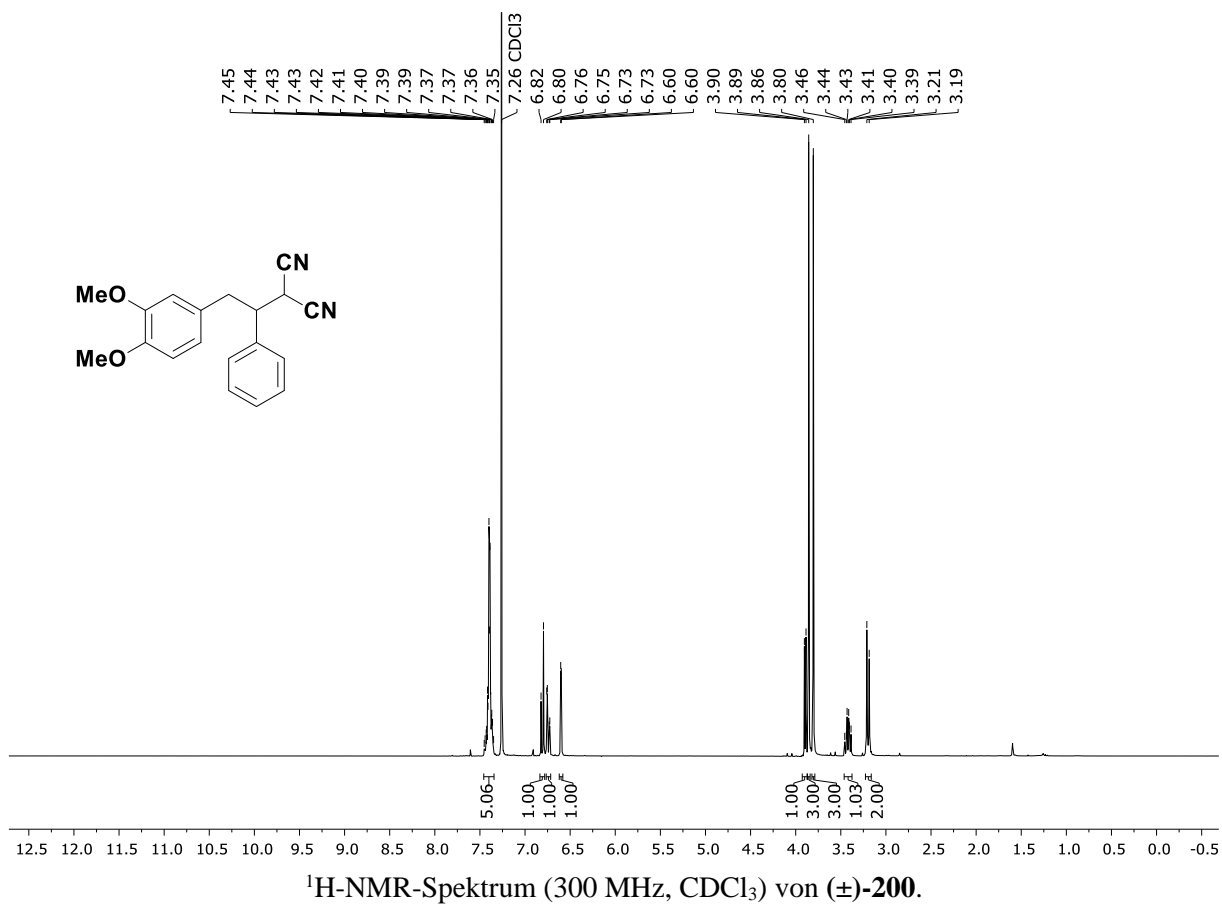


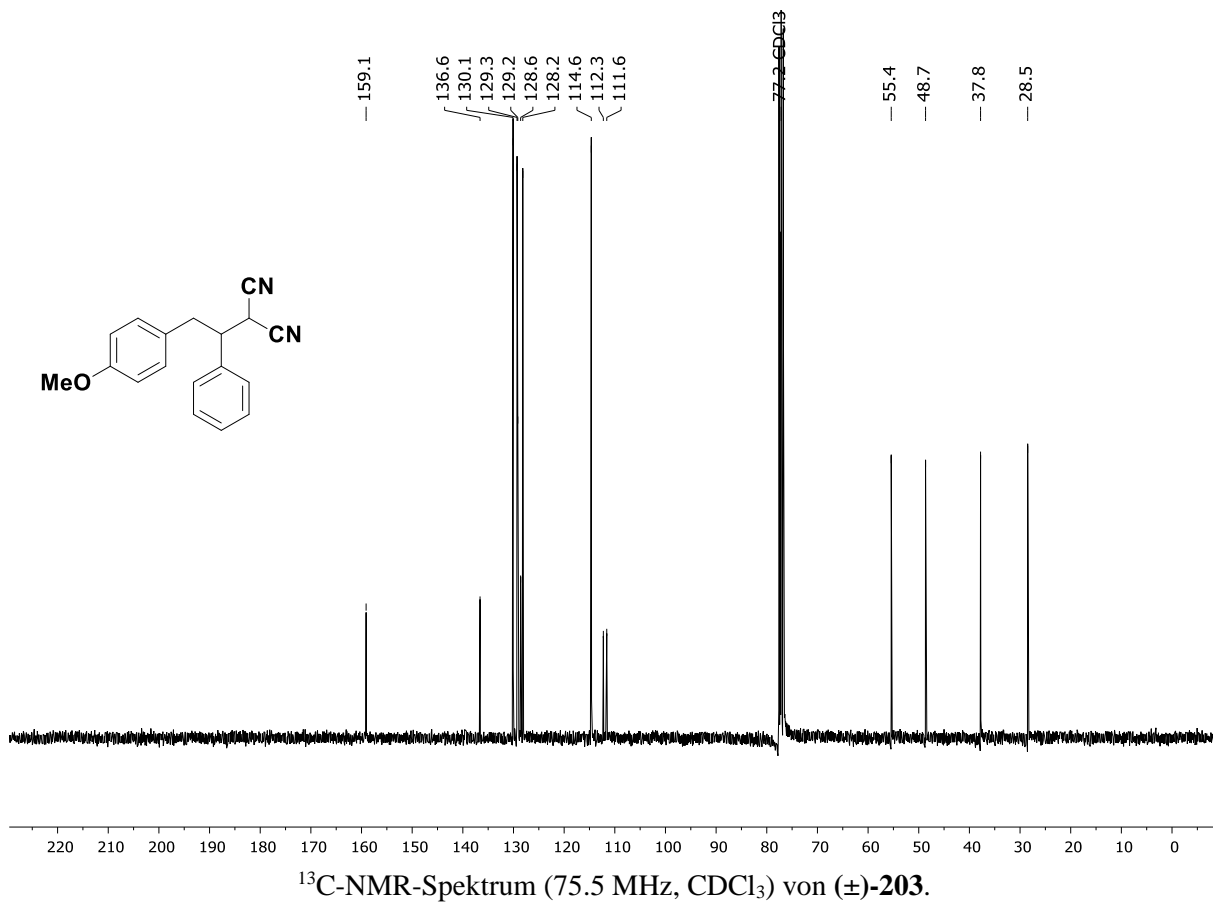
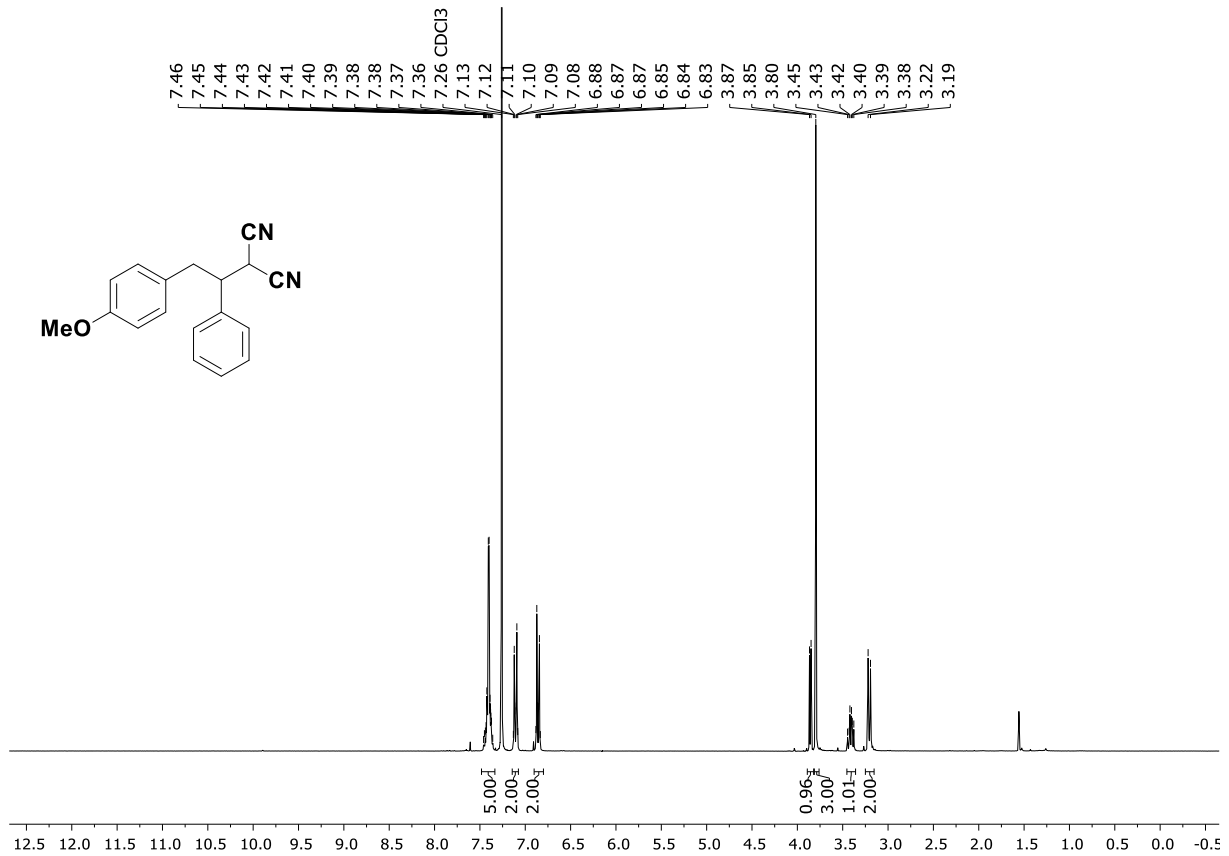


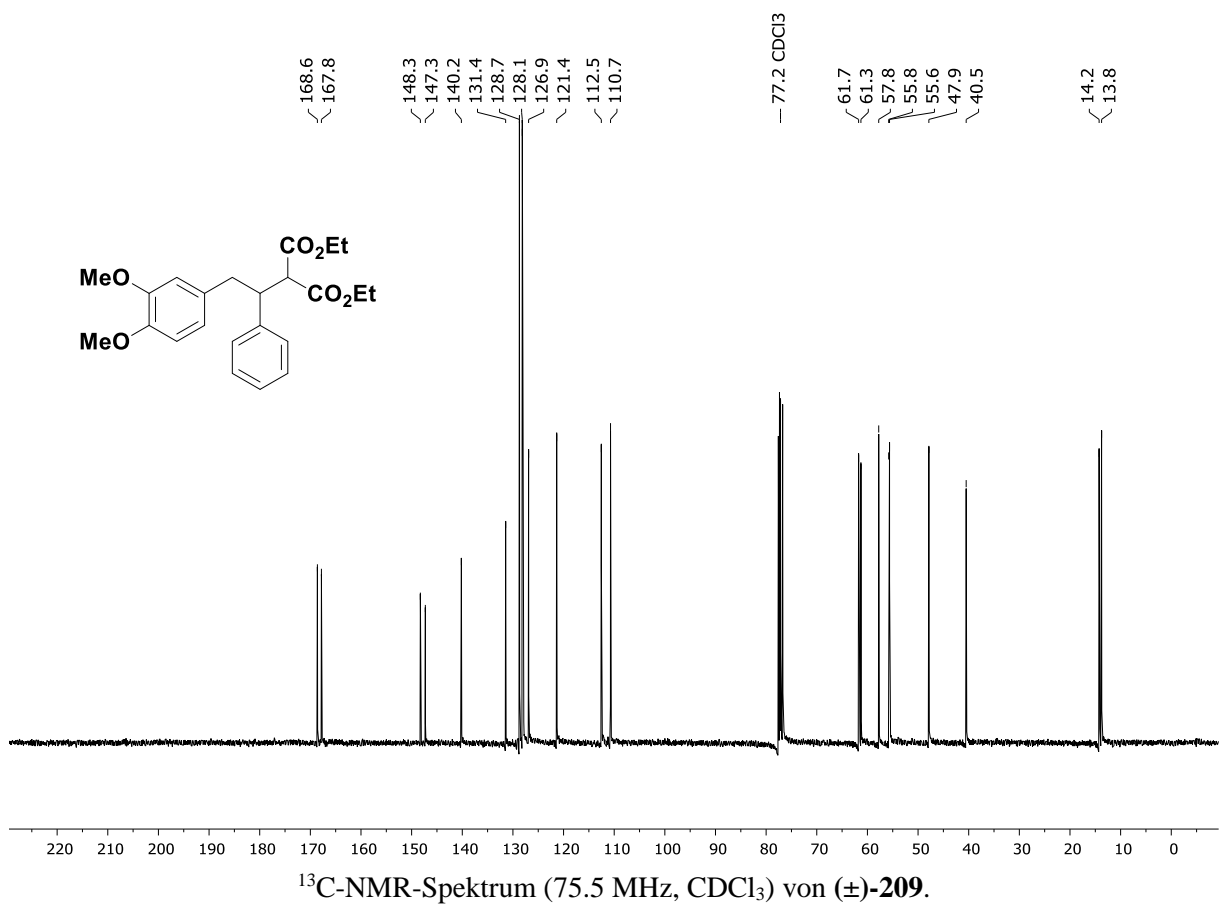
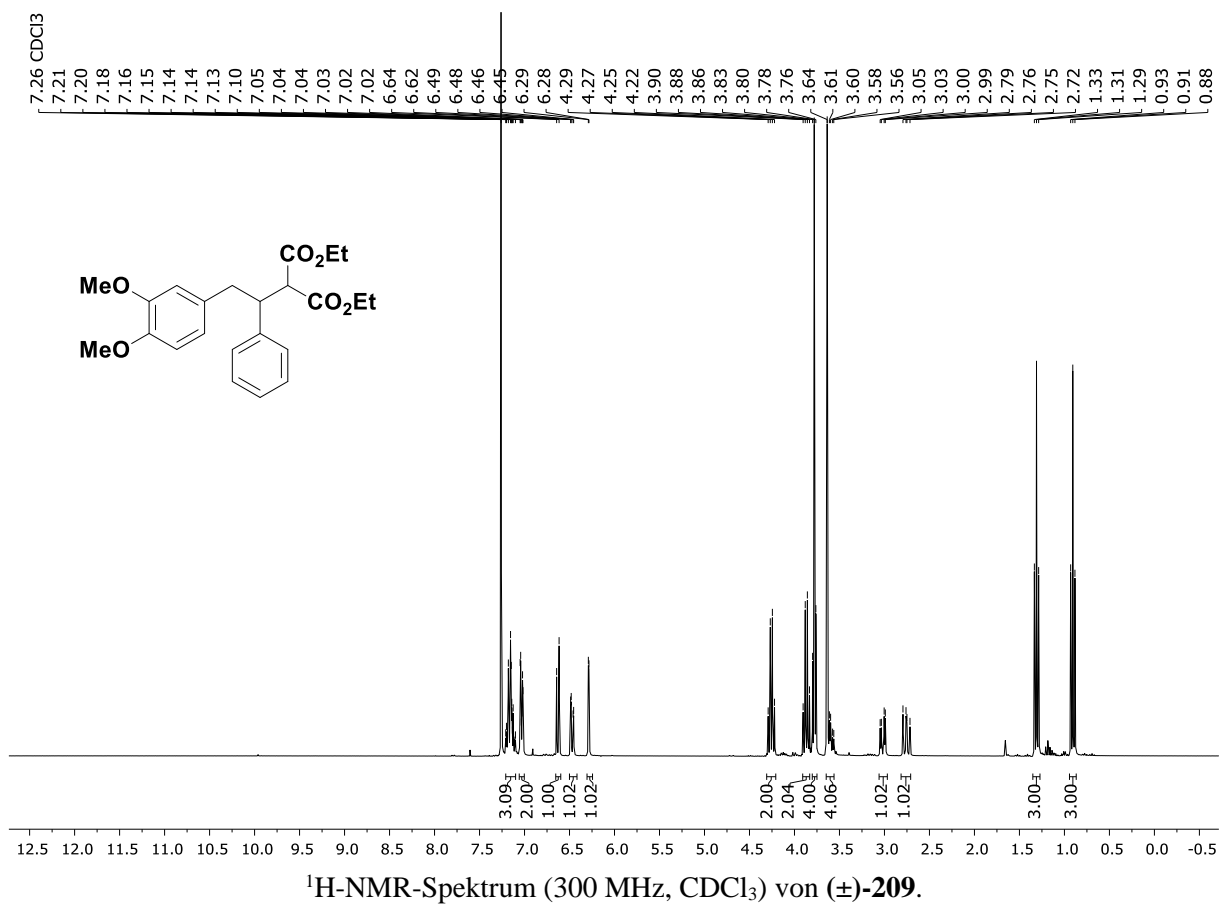
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **121av.**

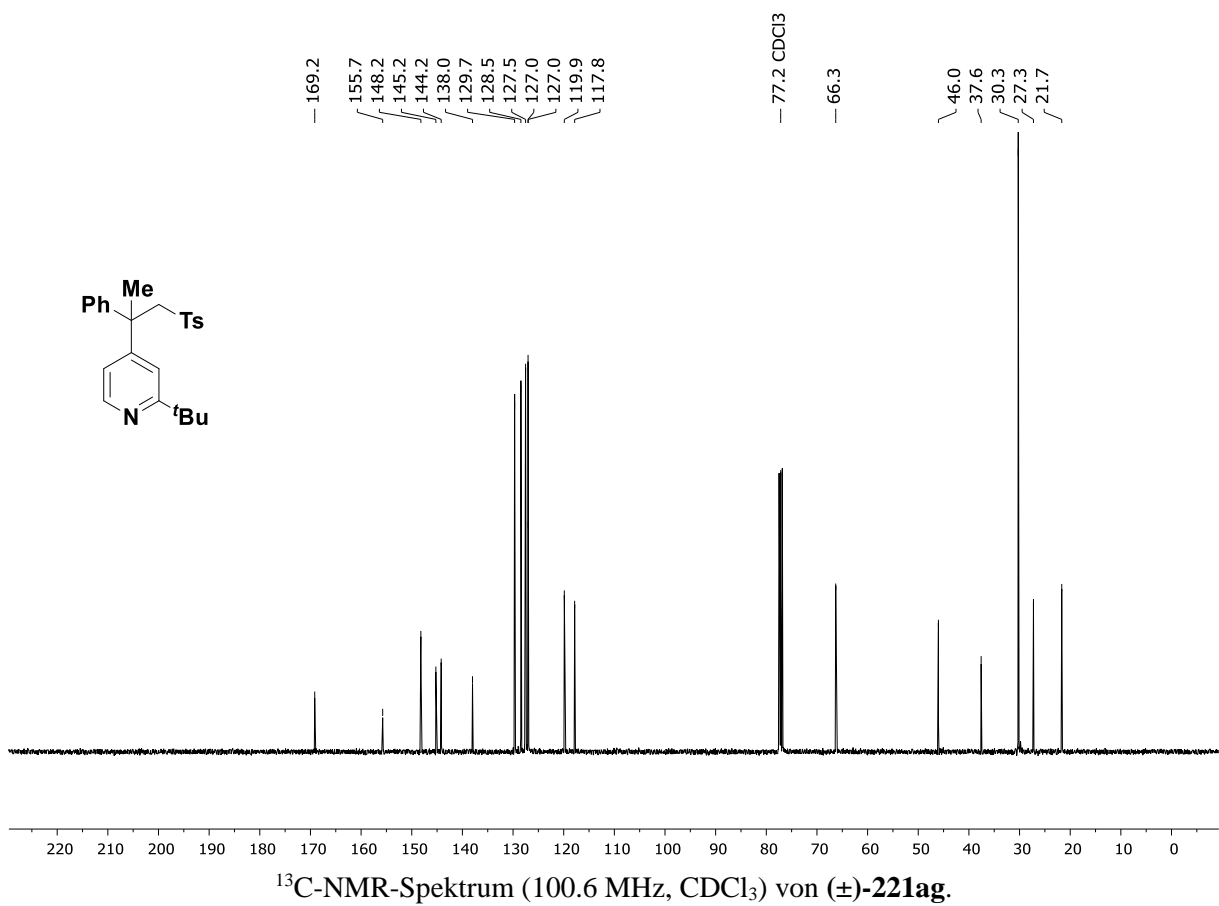
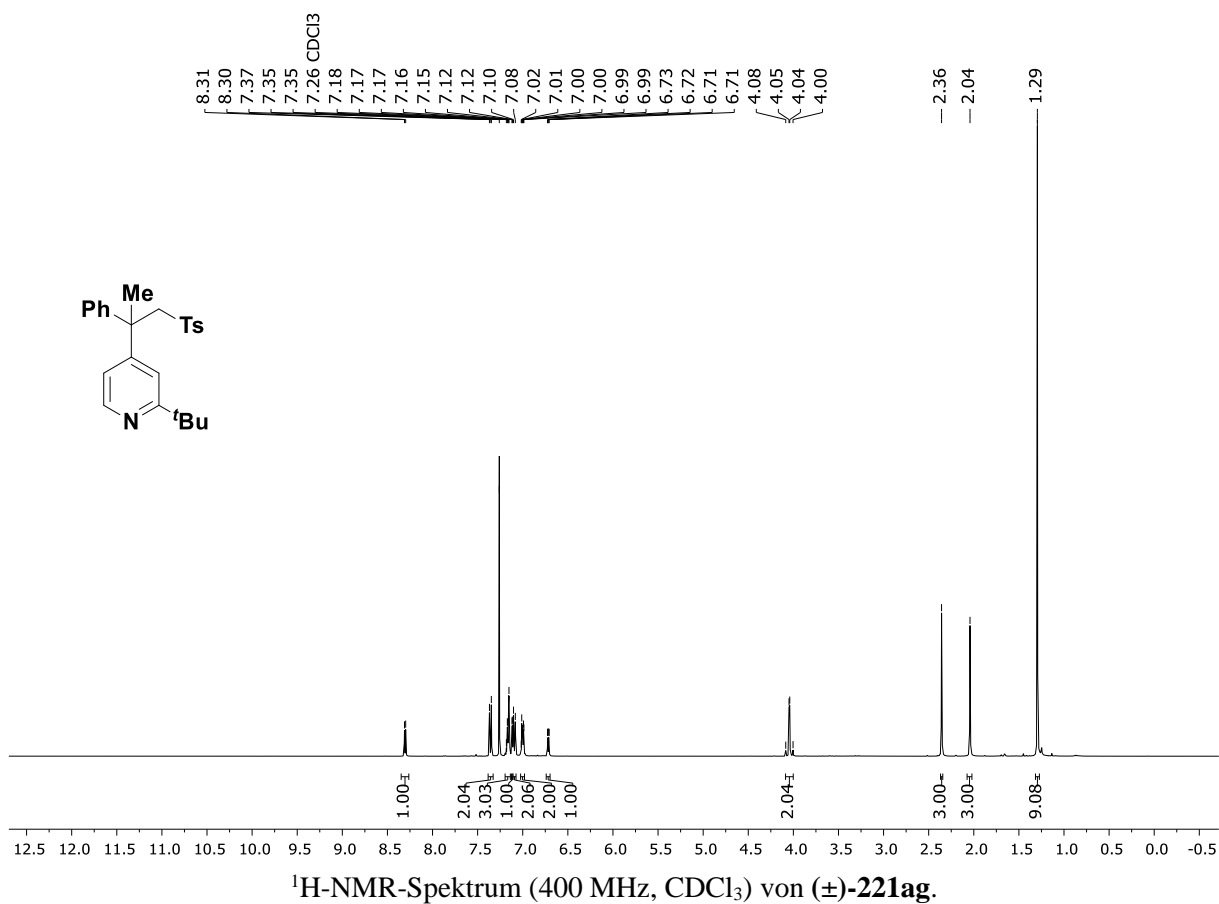


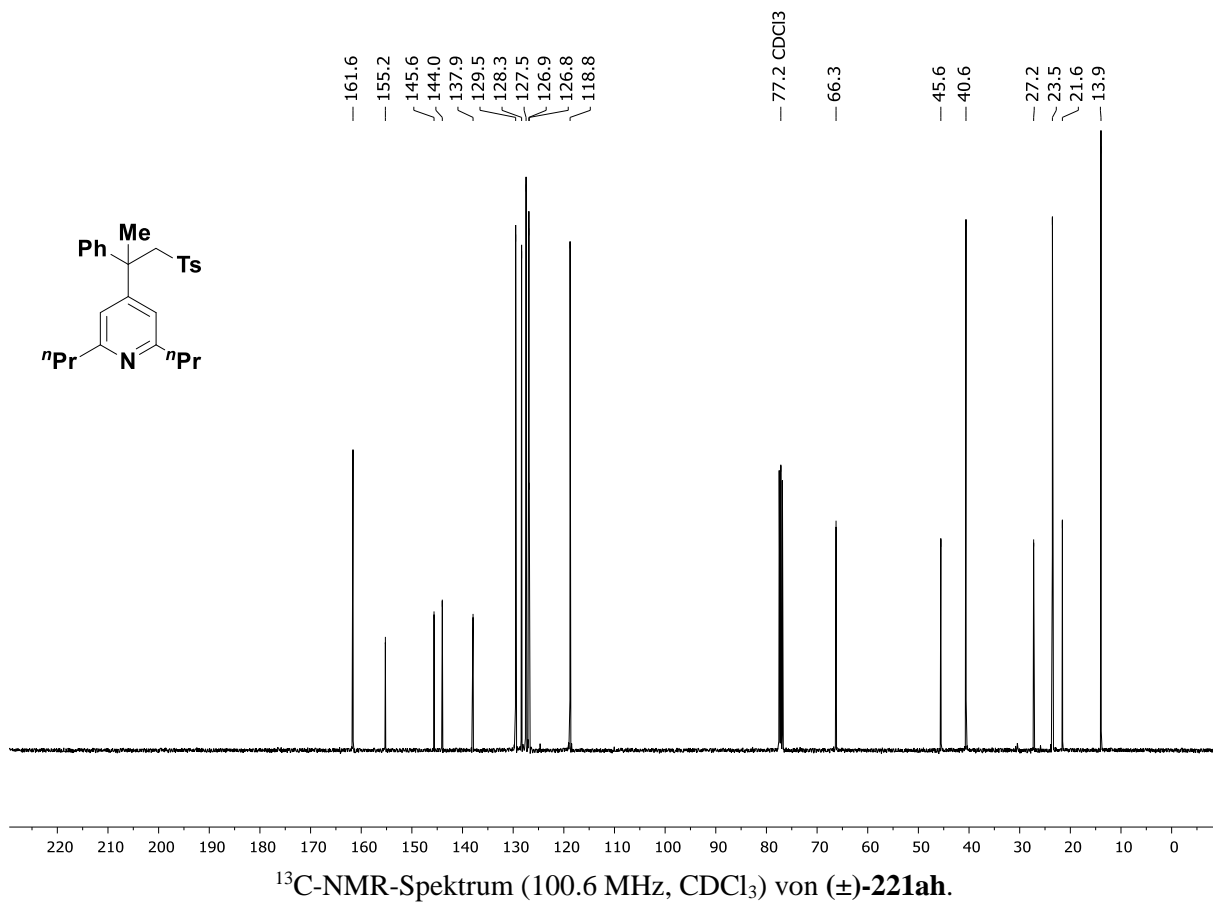
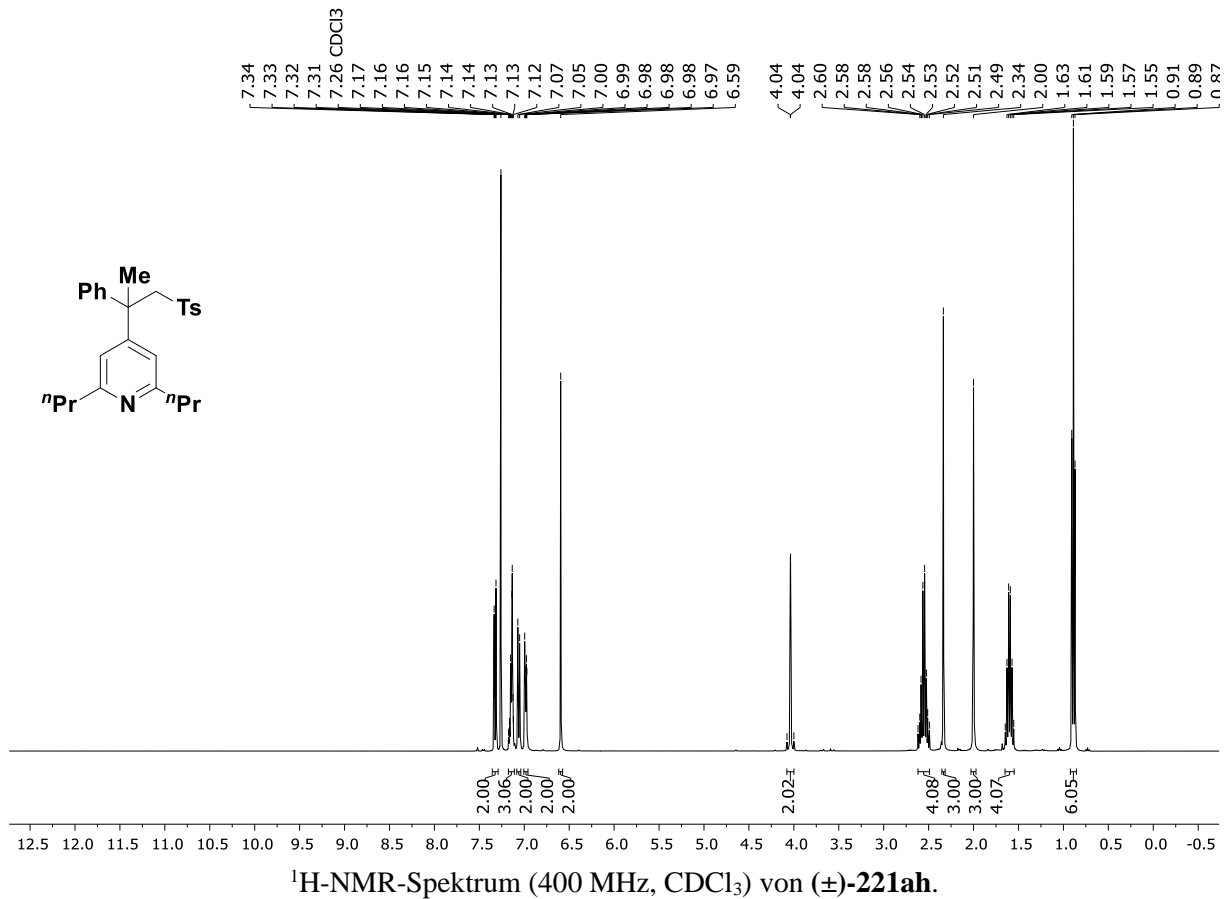
¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von **121av.**

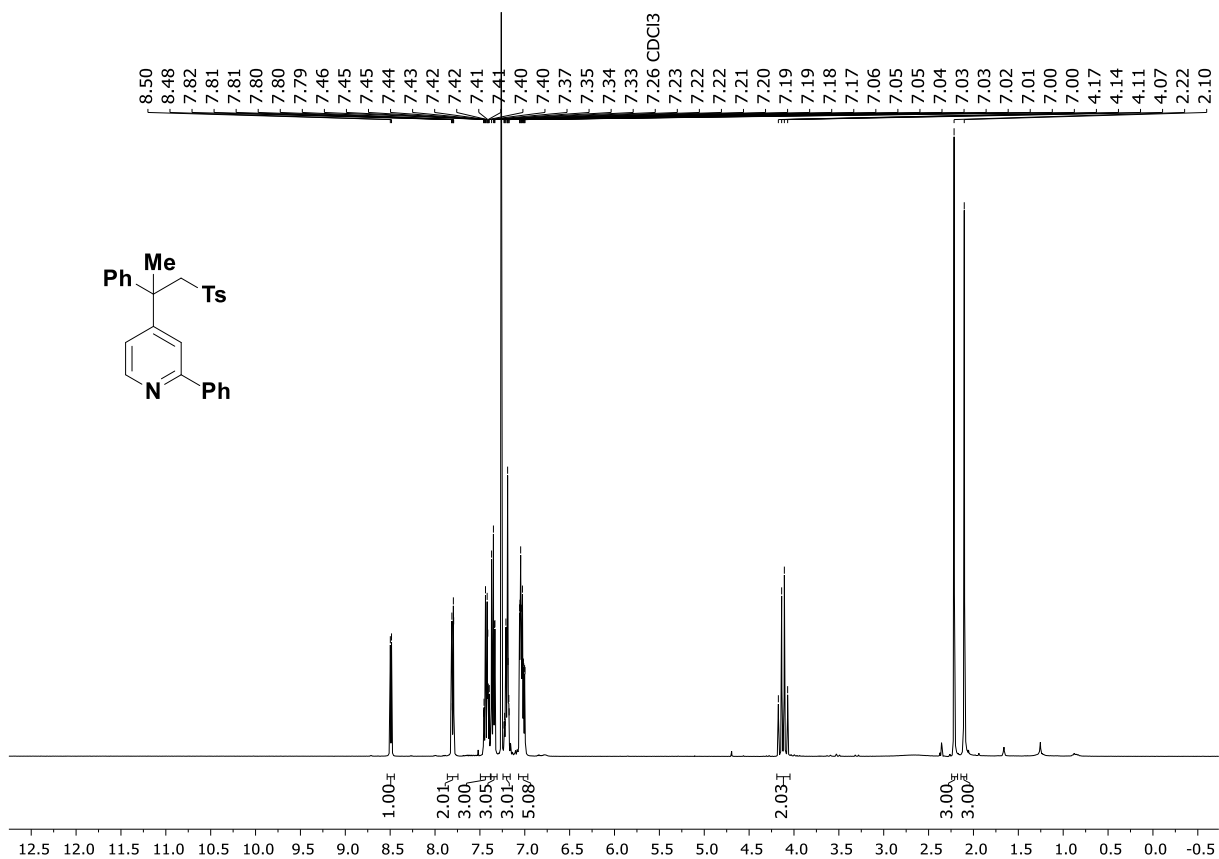
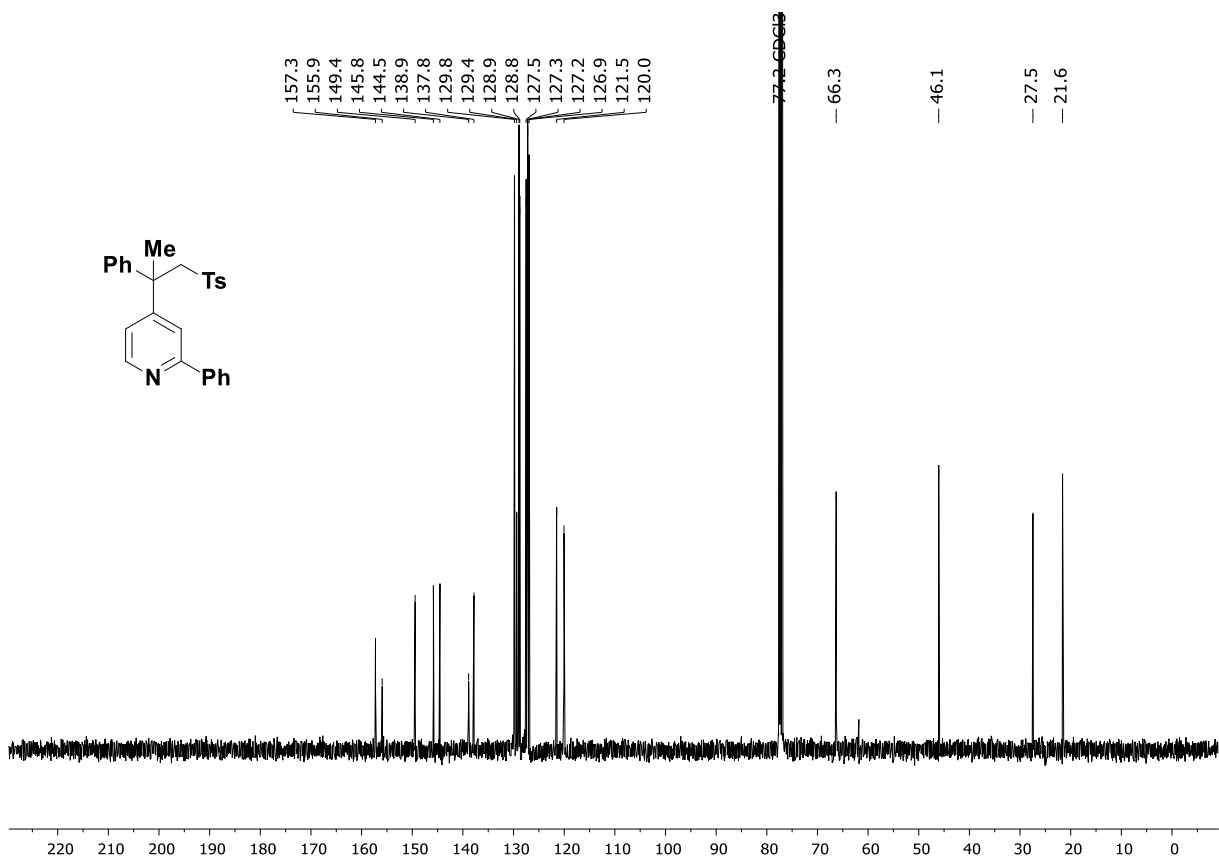


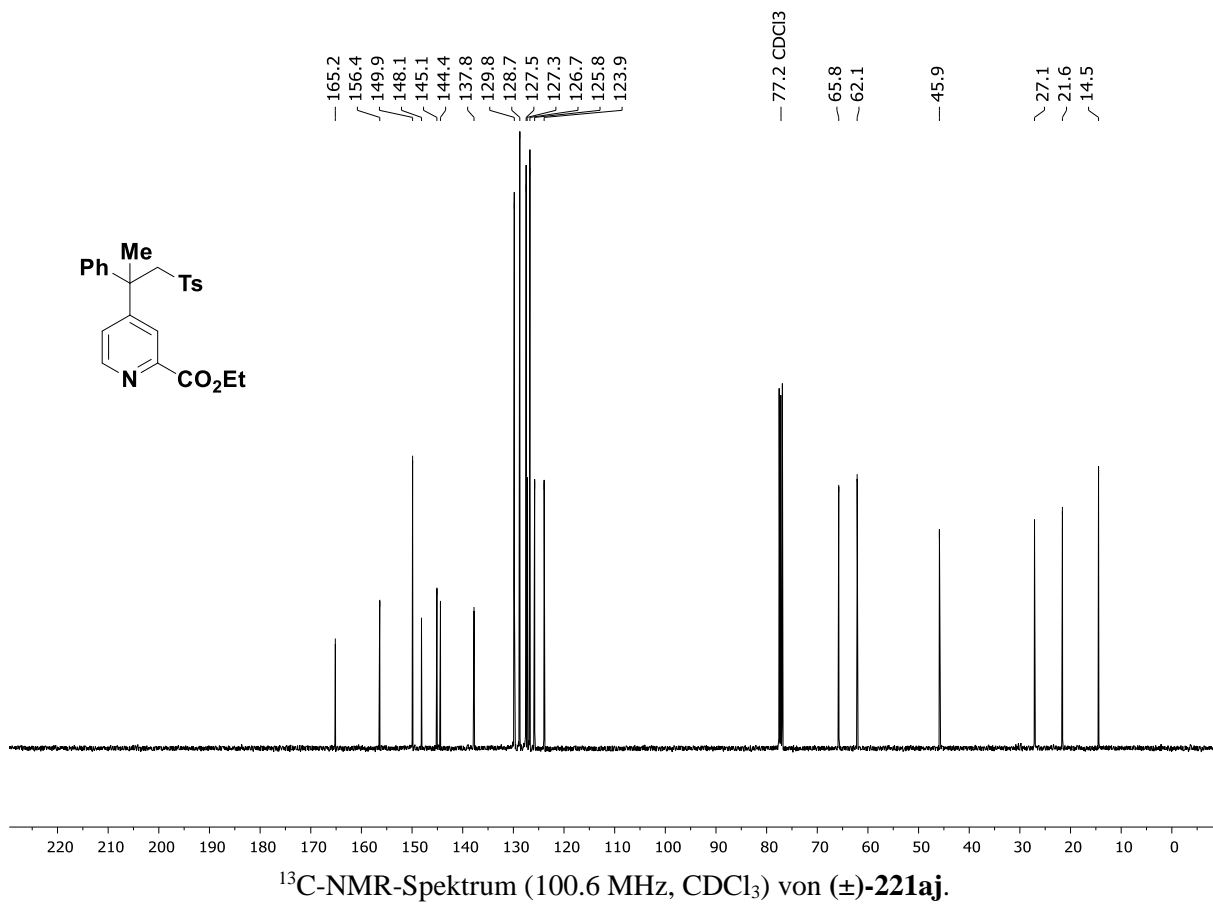
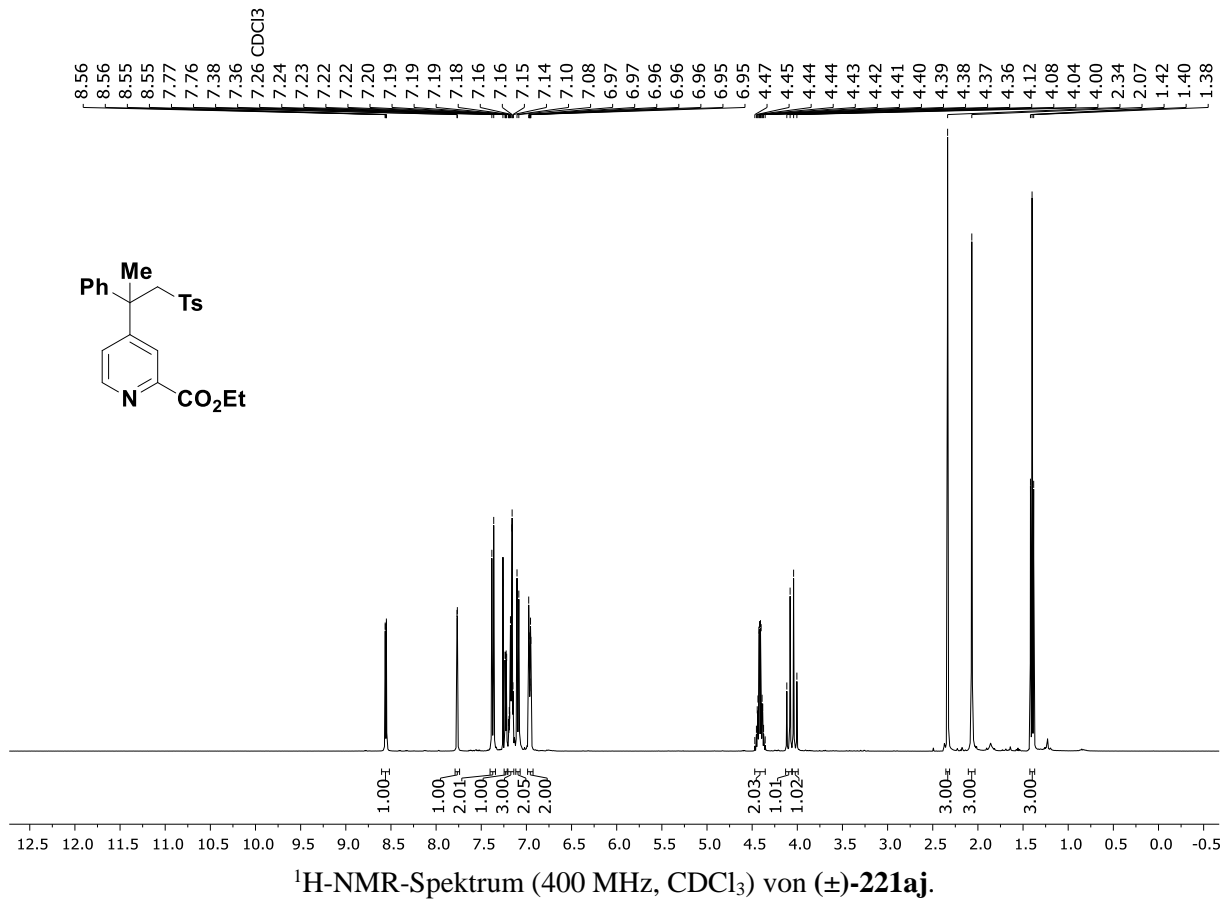


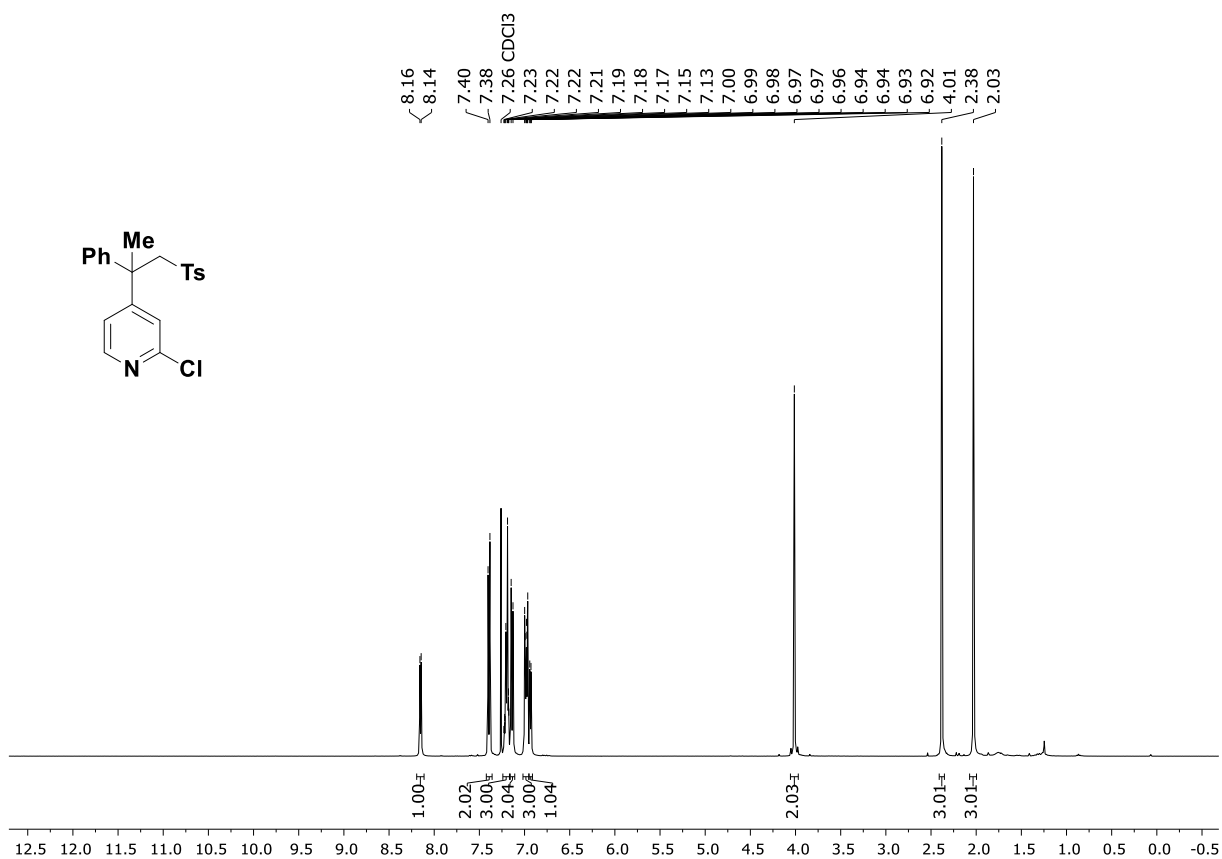
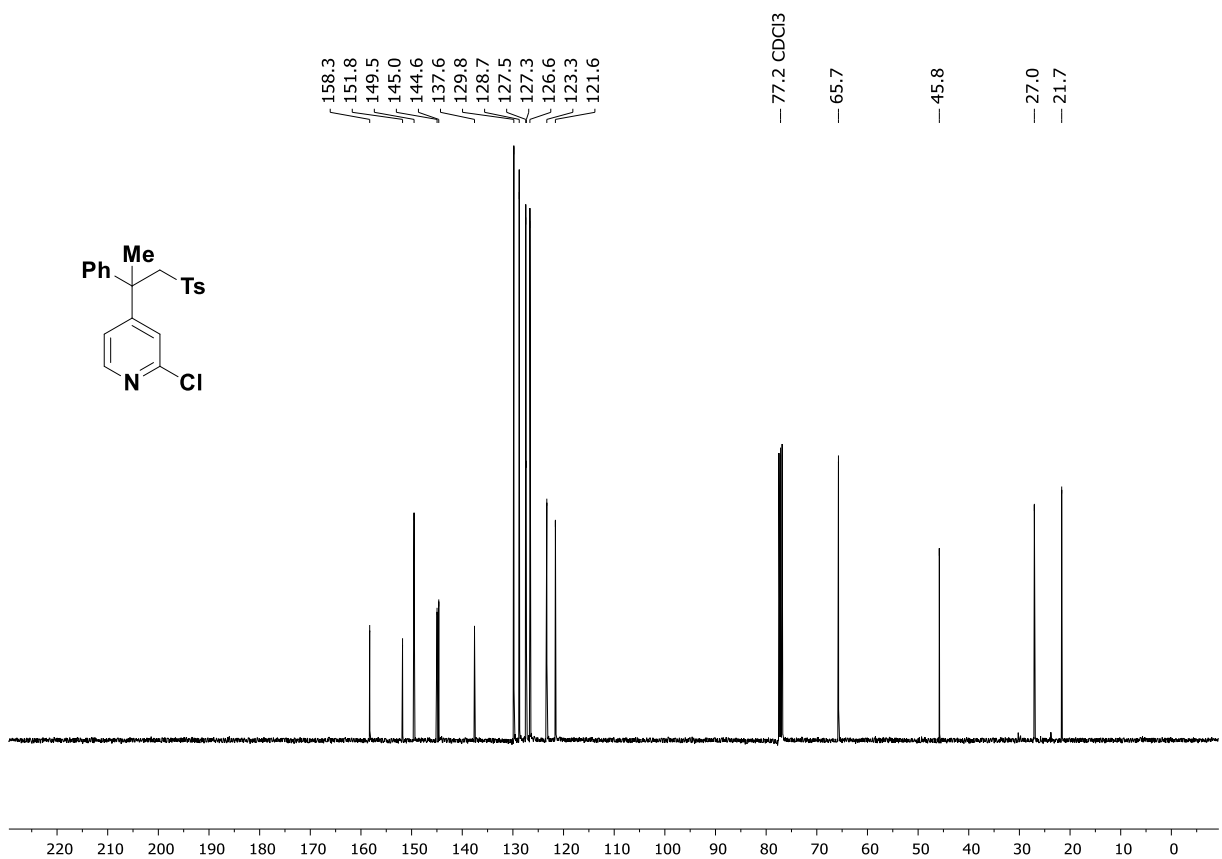


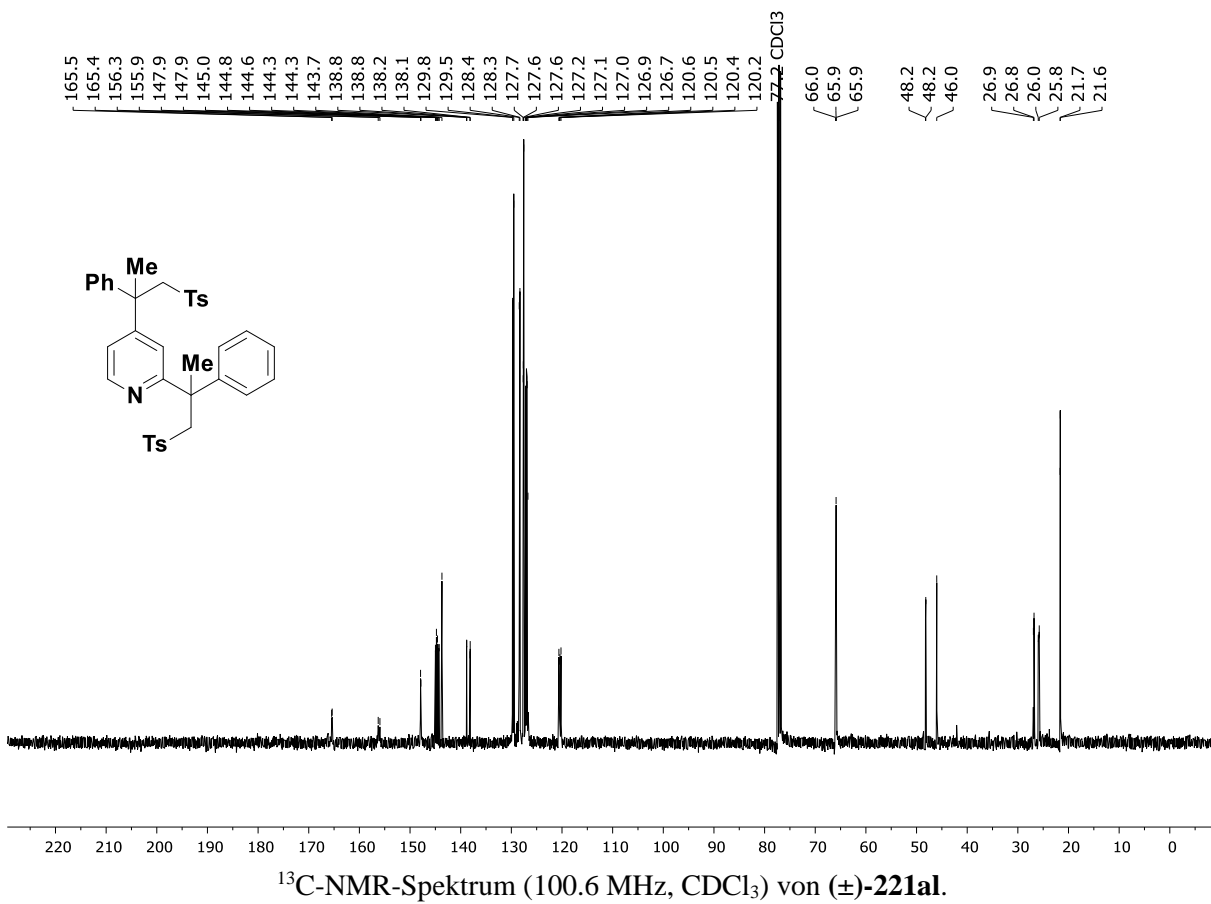
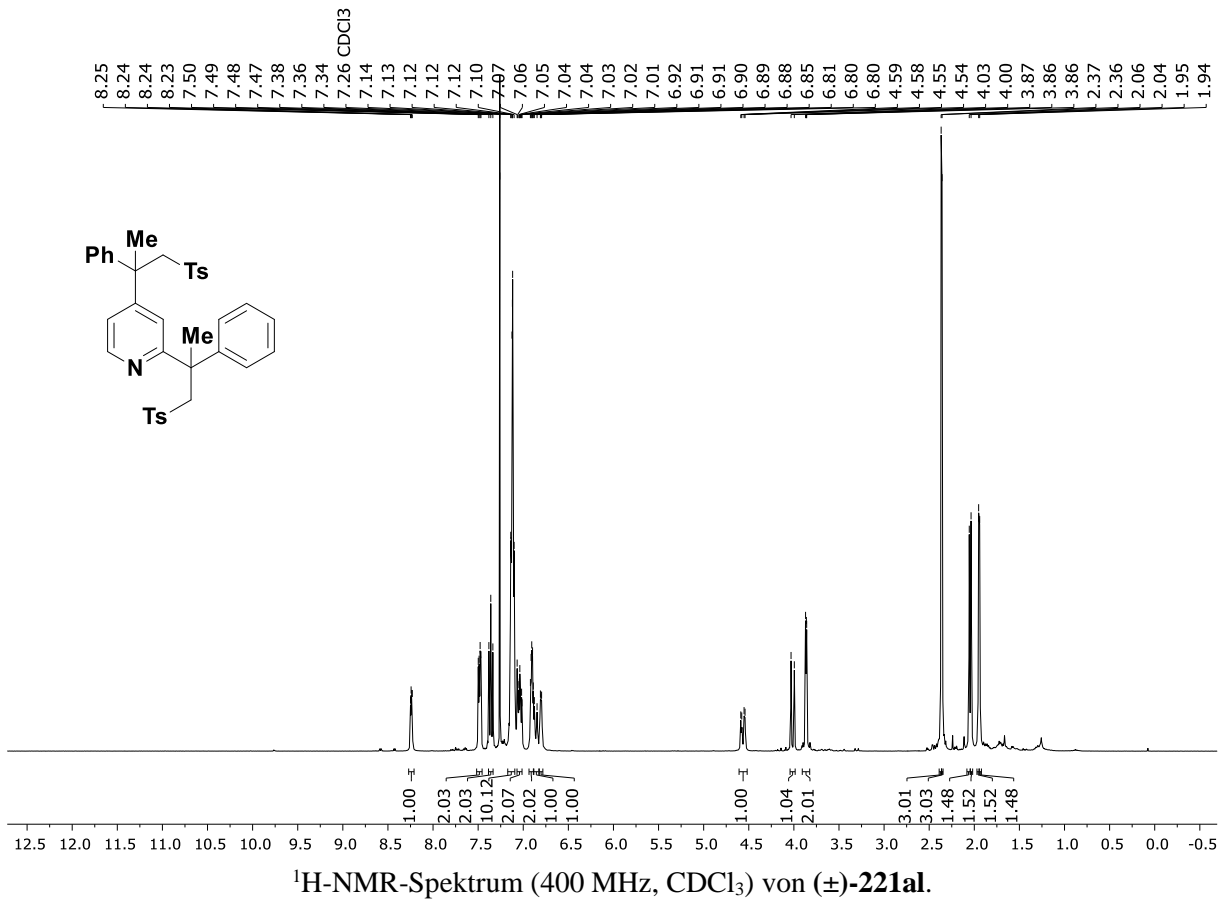


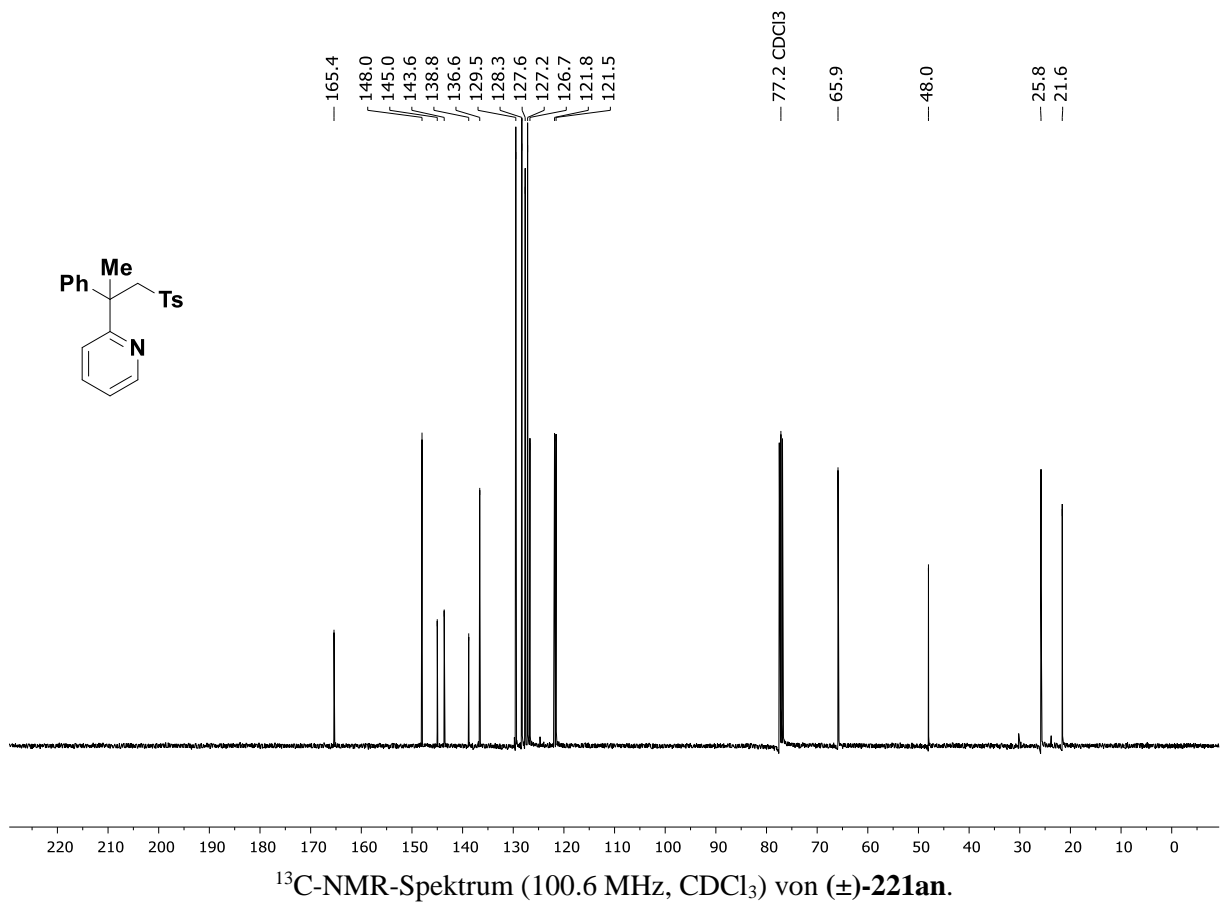
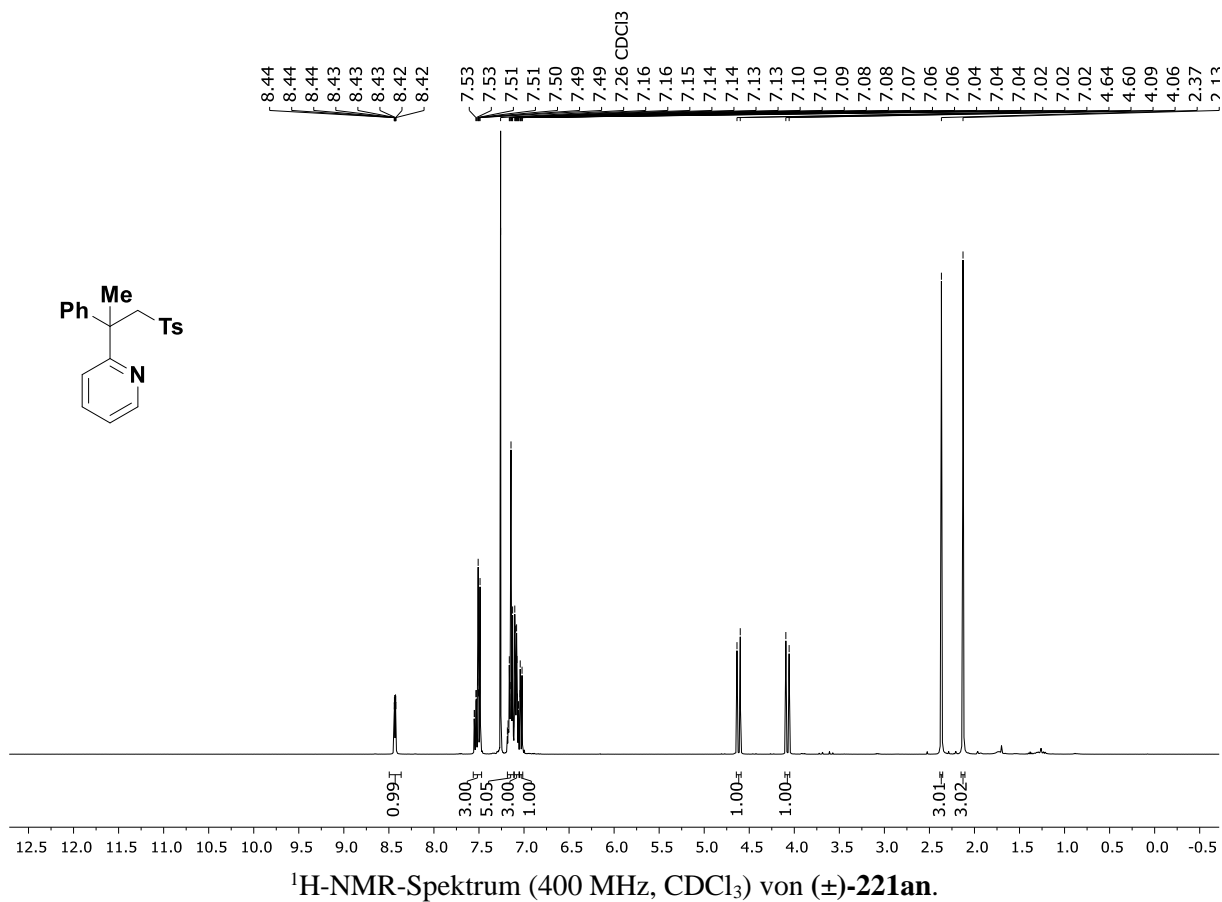


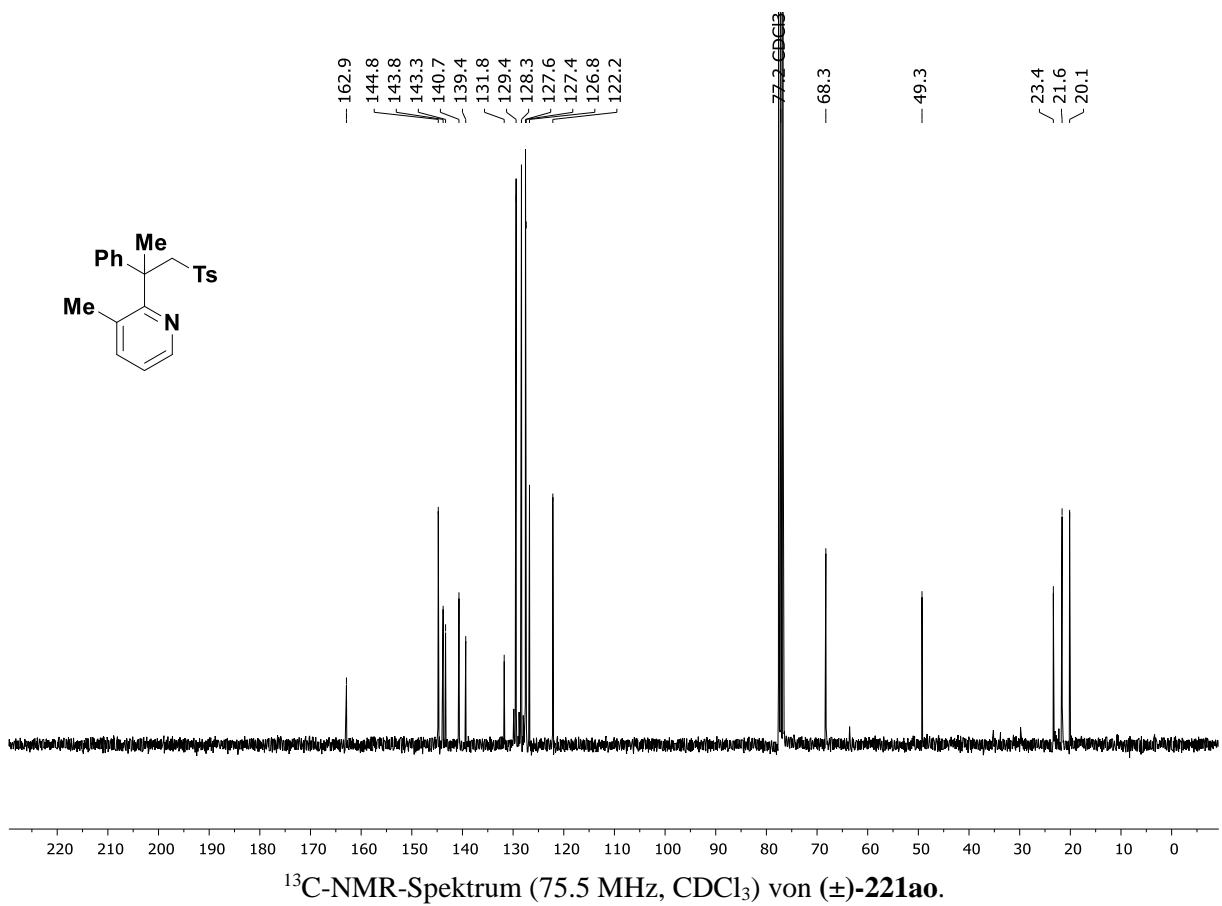
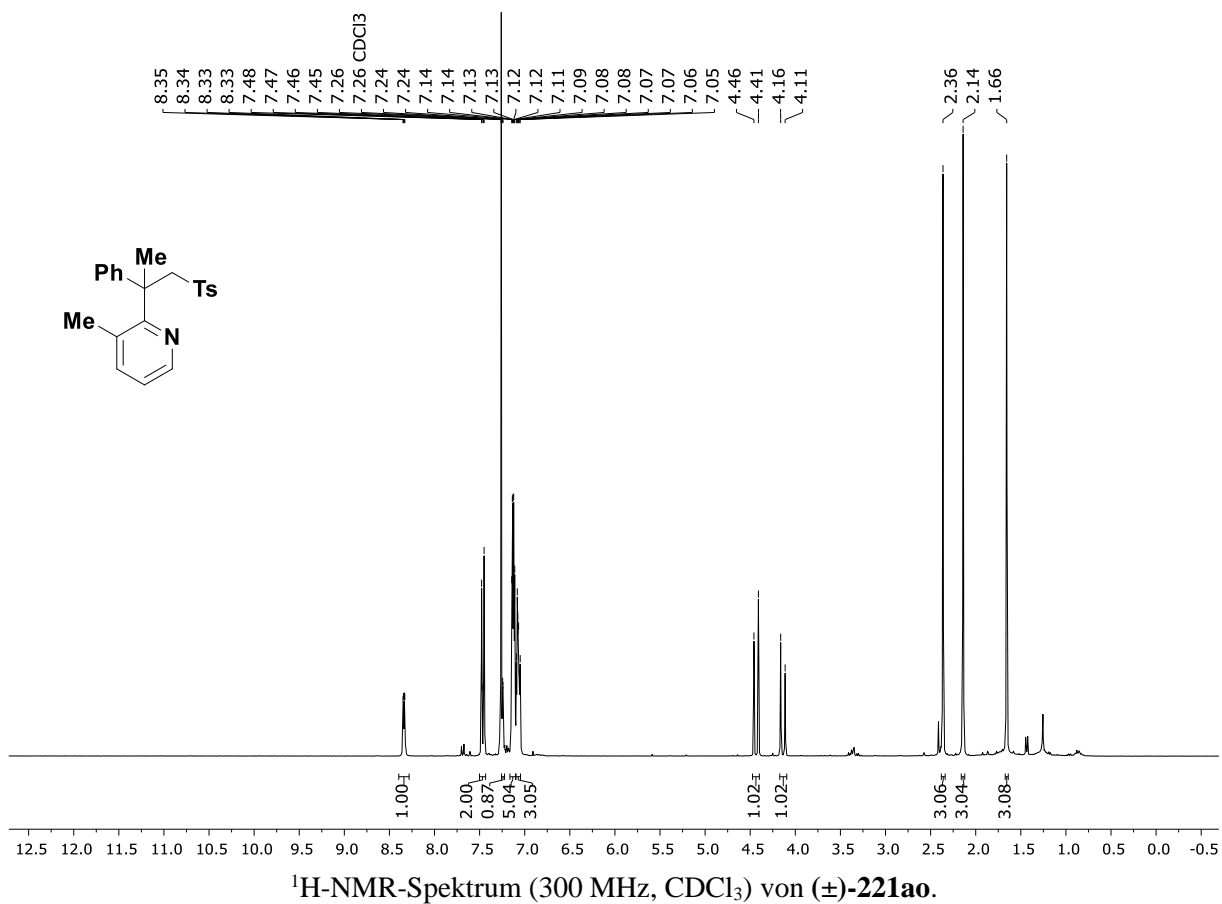
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von (±)-221ai.¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von (±)-221ai.

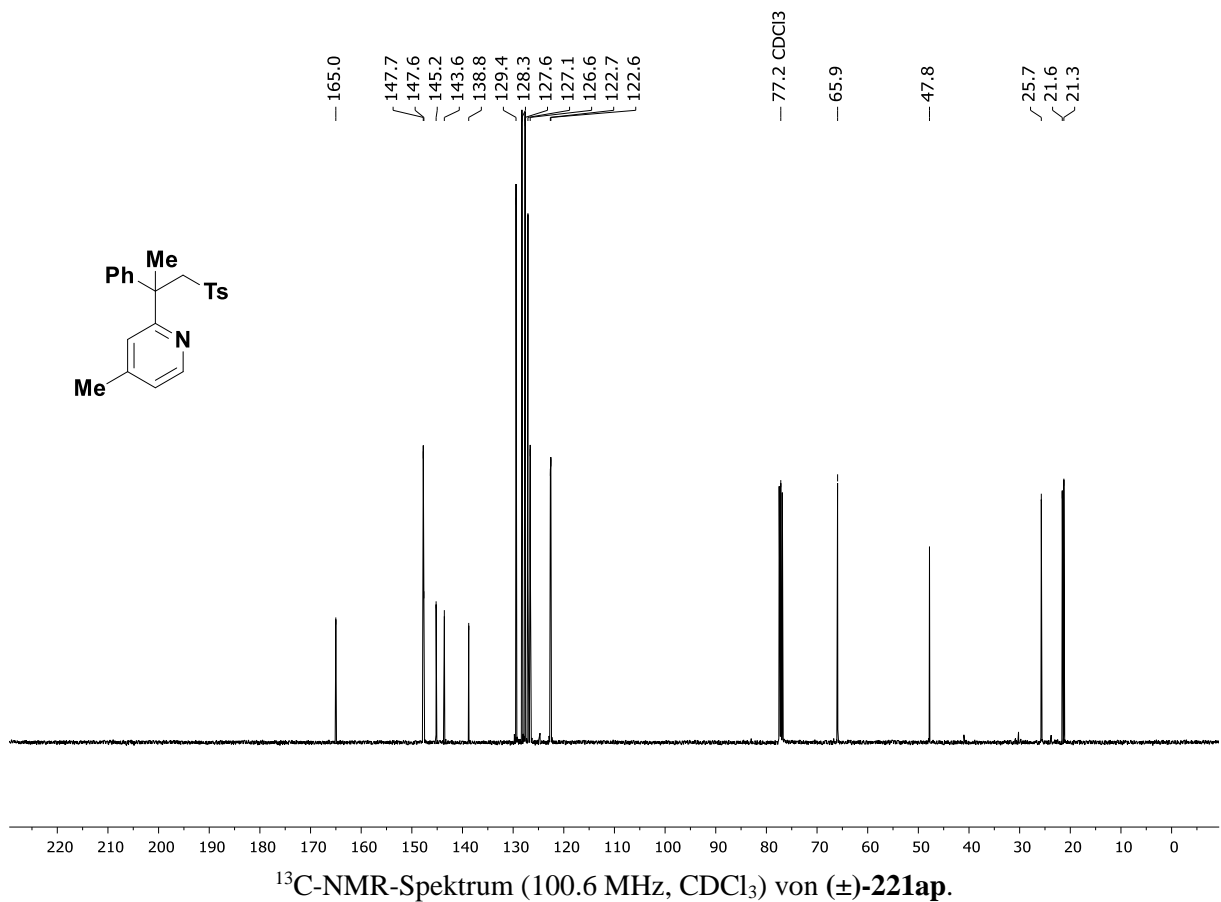
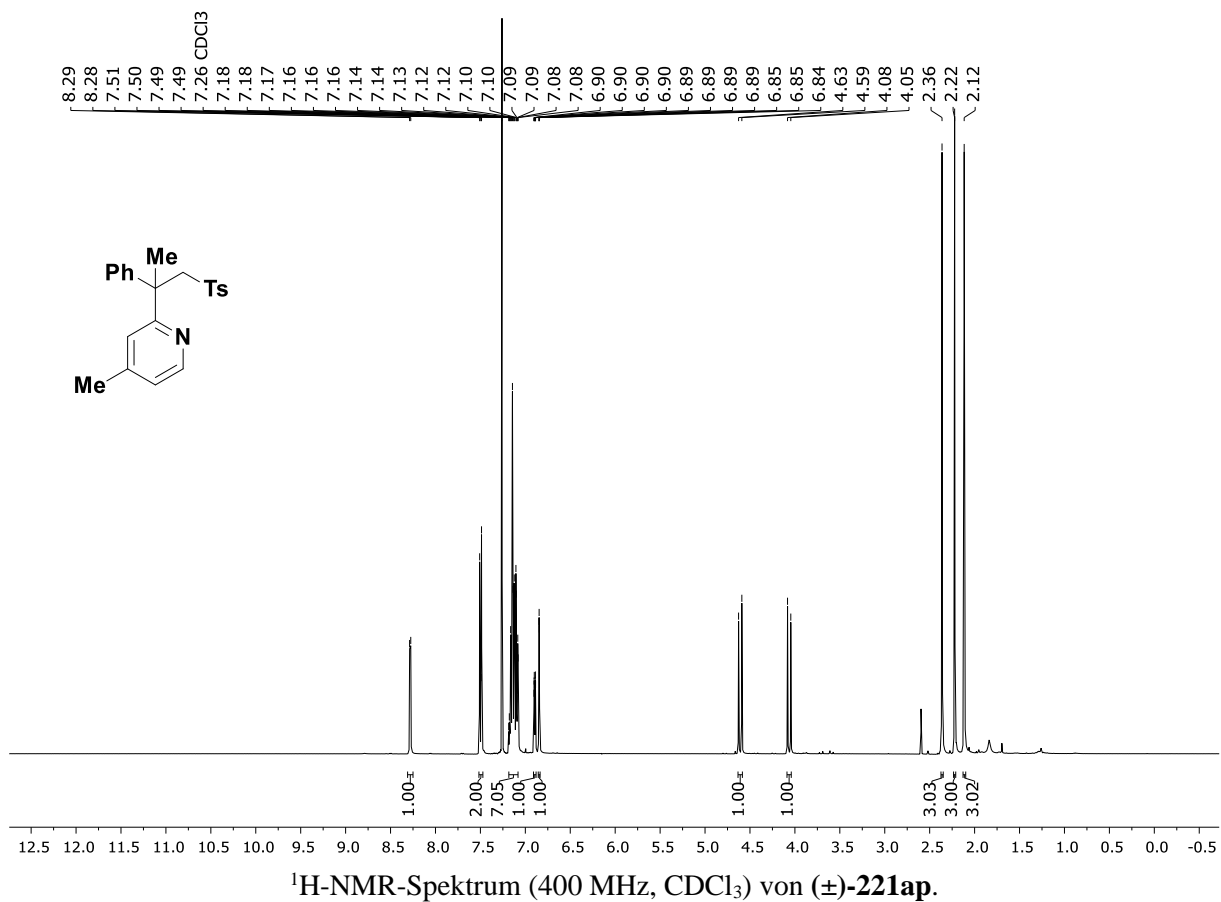


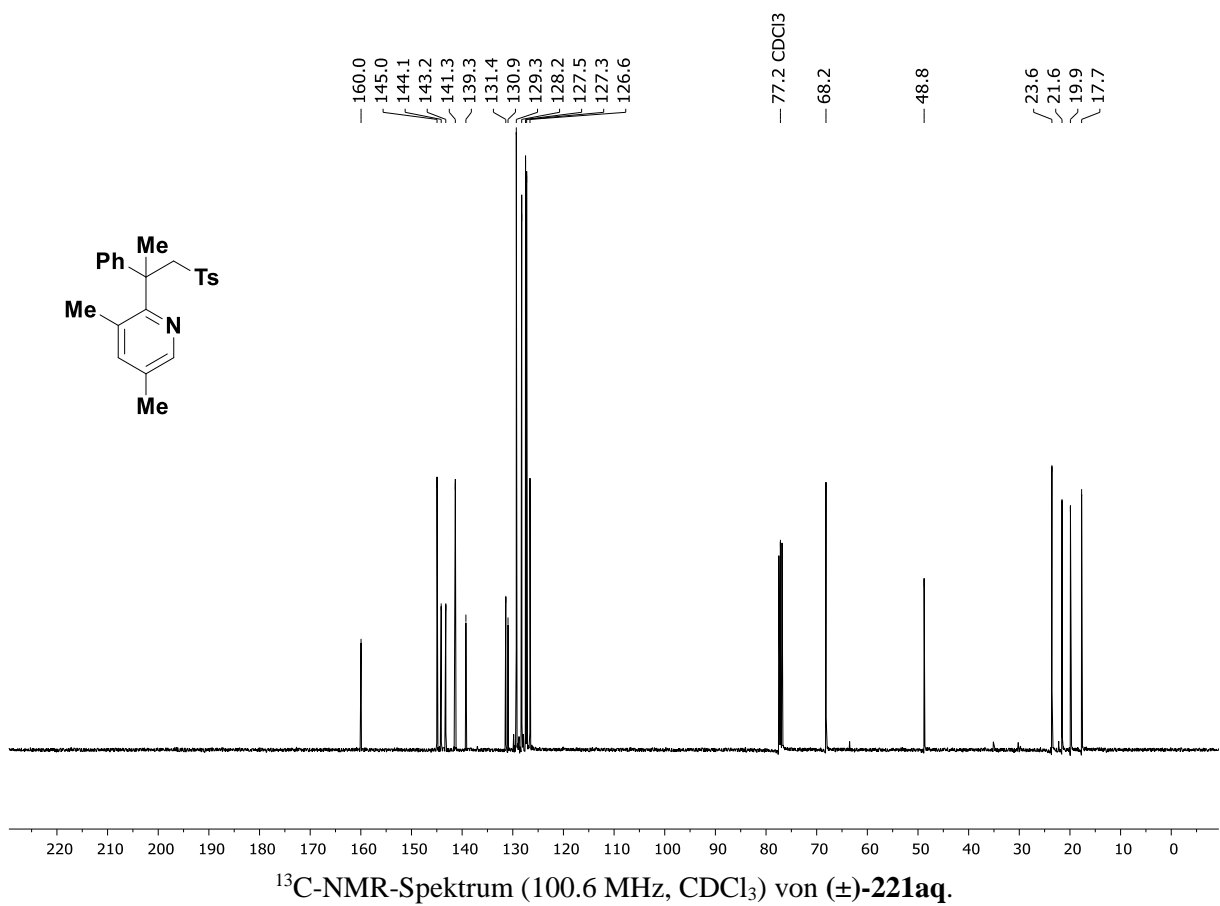
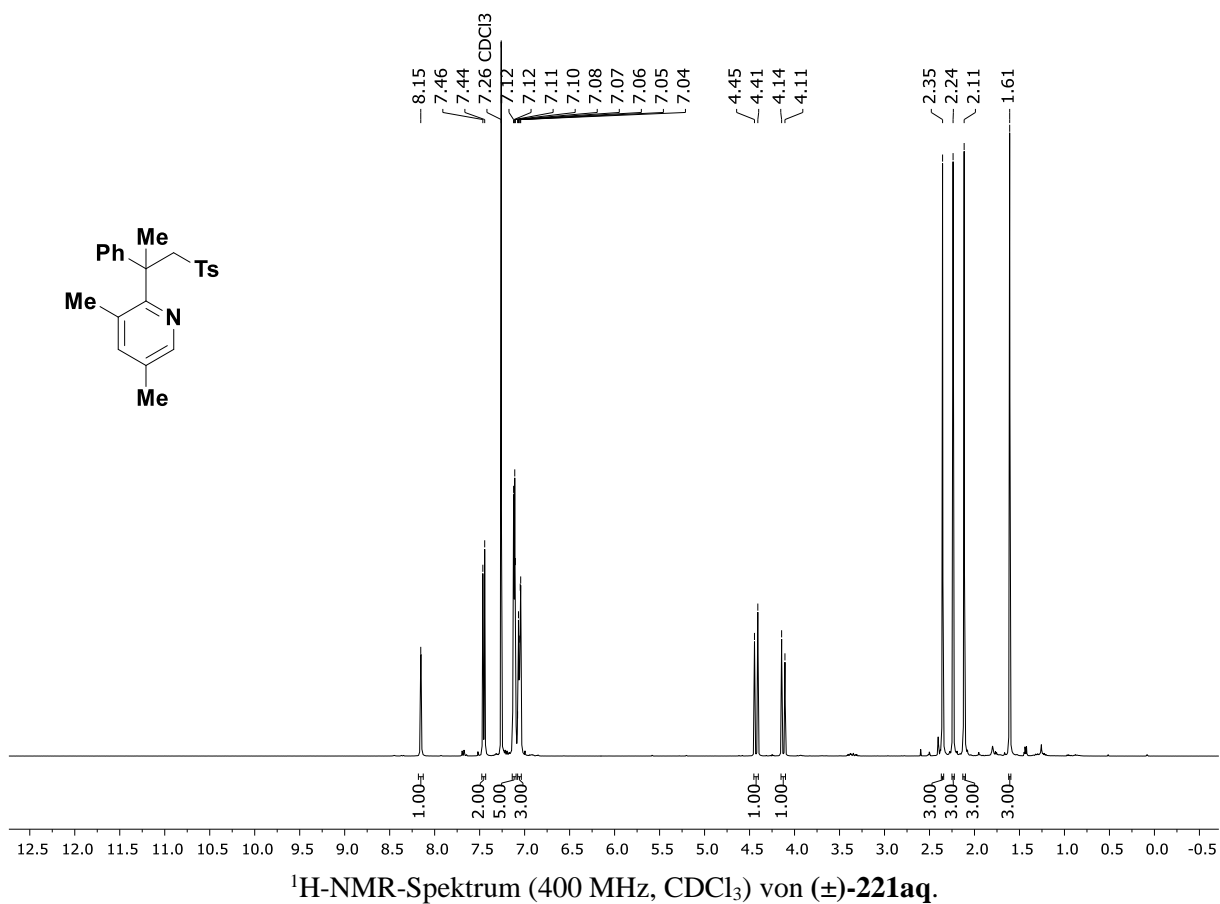
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von (±)-221ak.¹³C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von (±)-221ak.

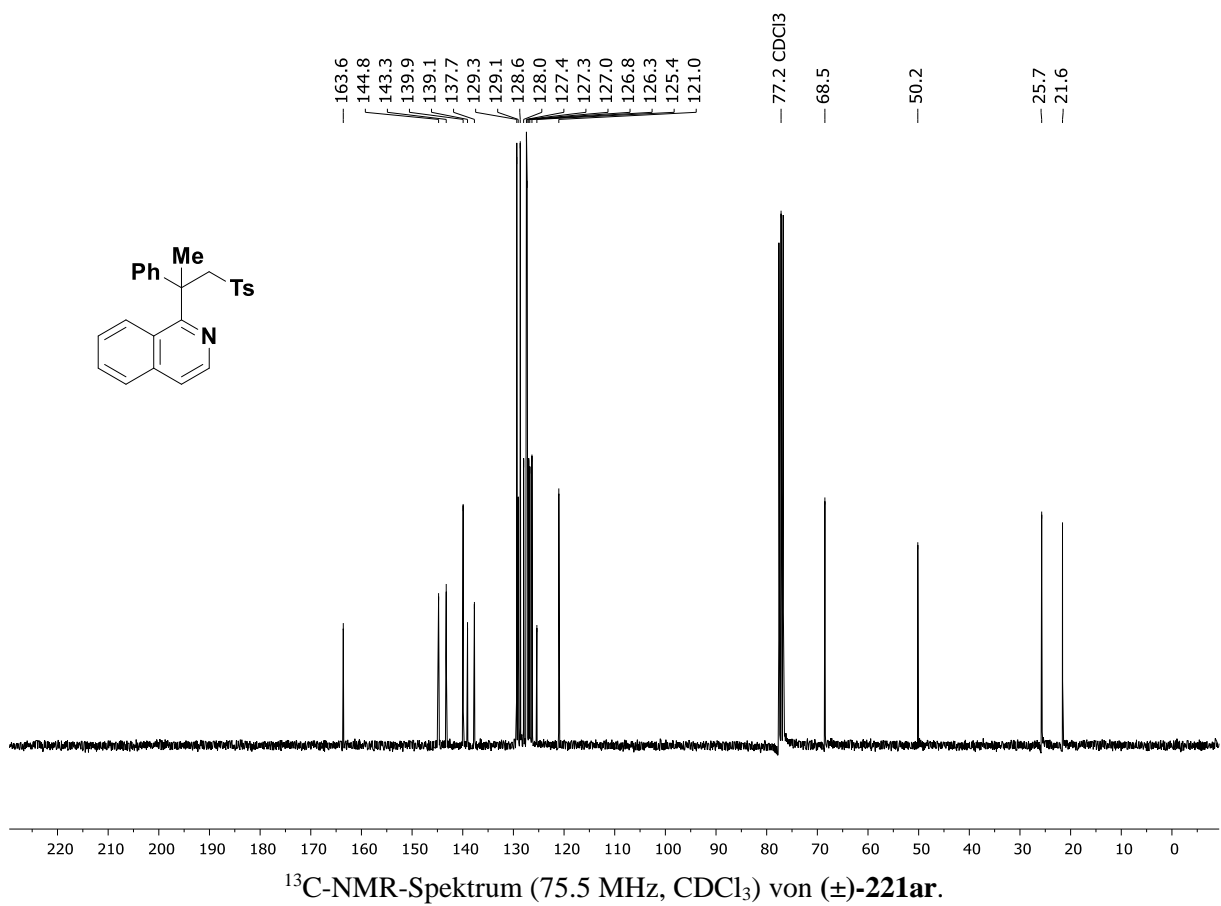
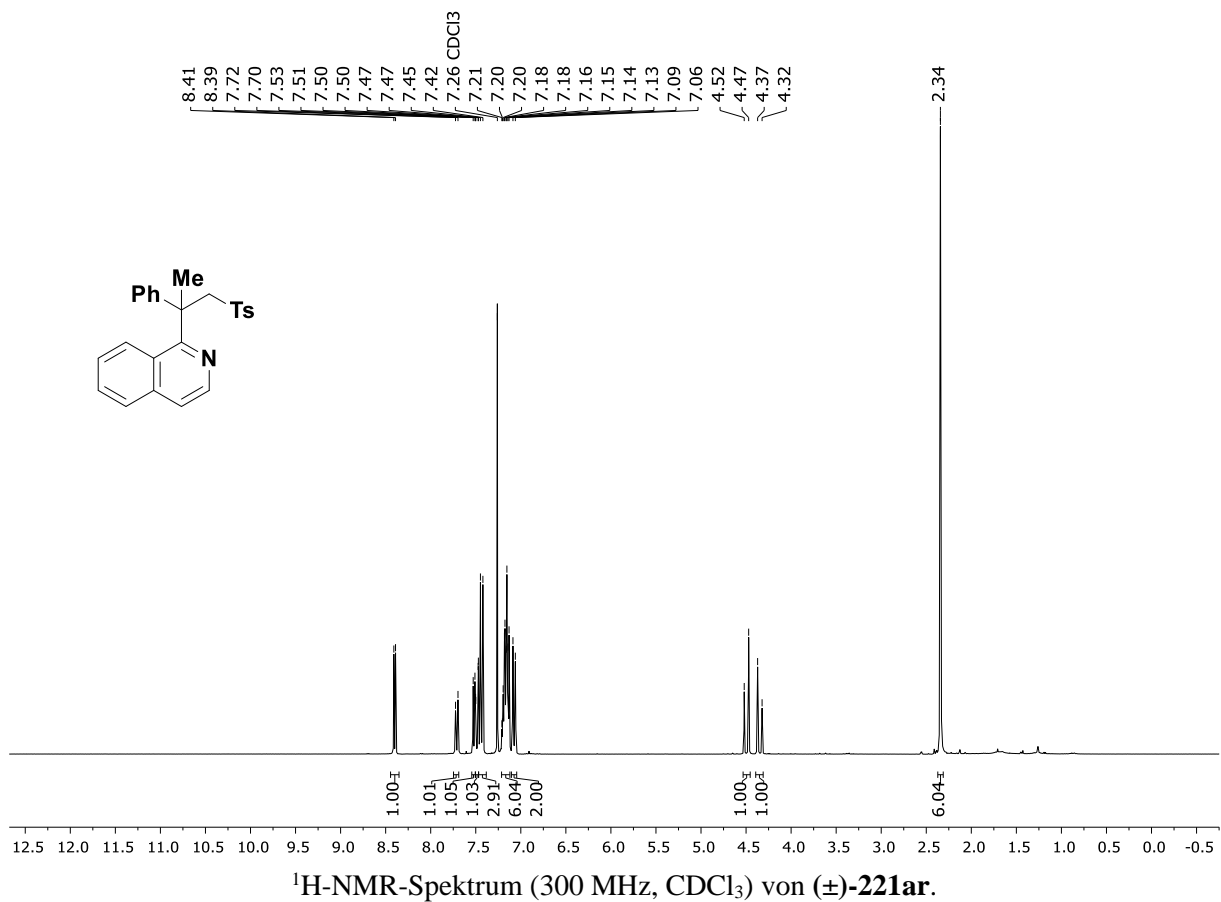


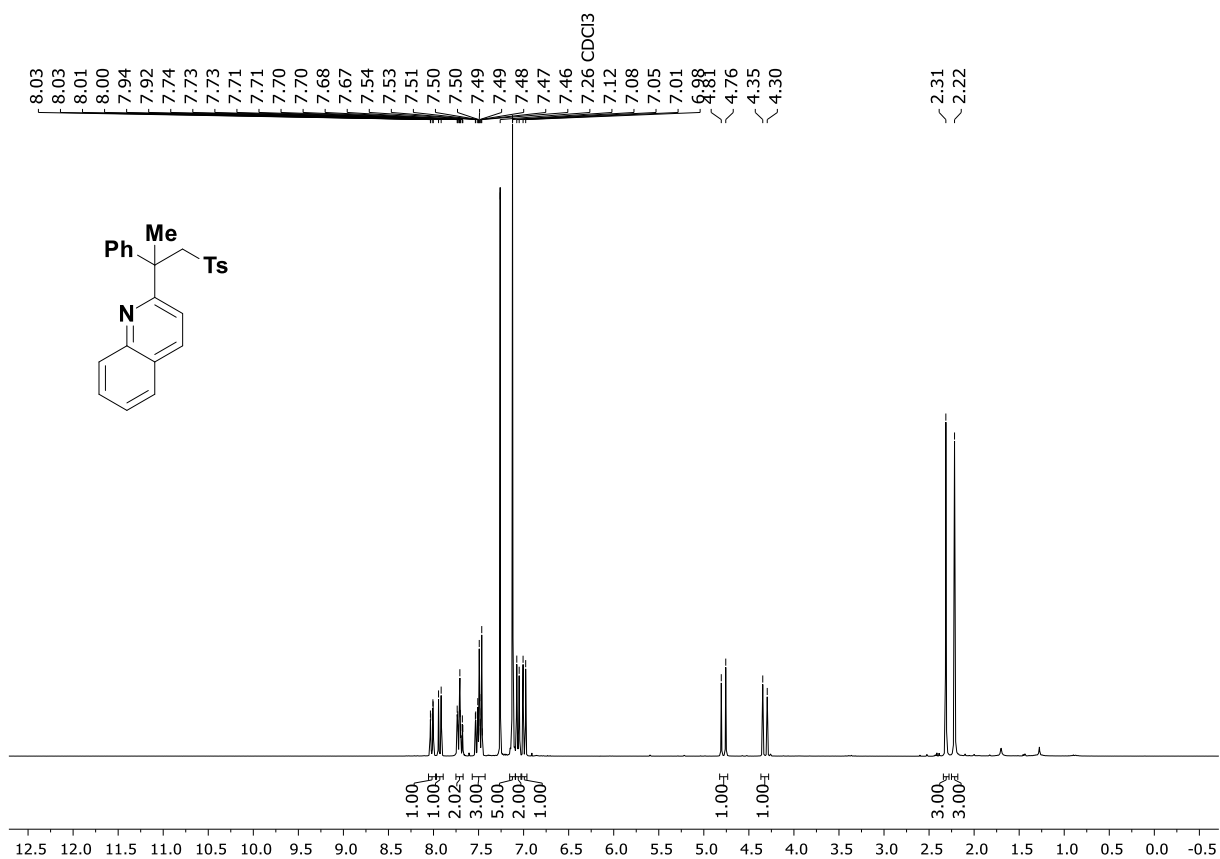




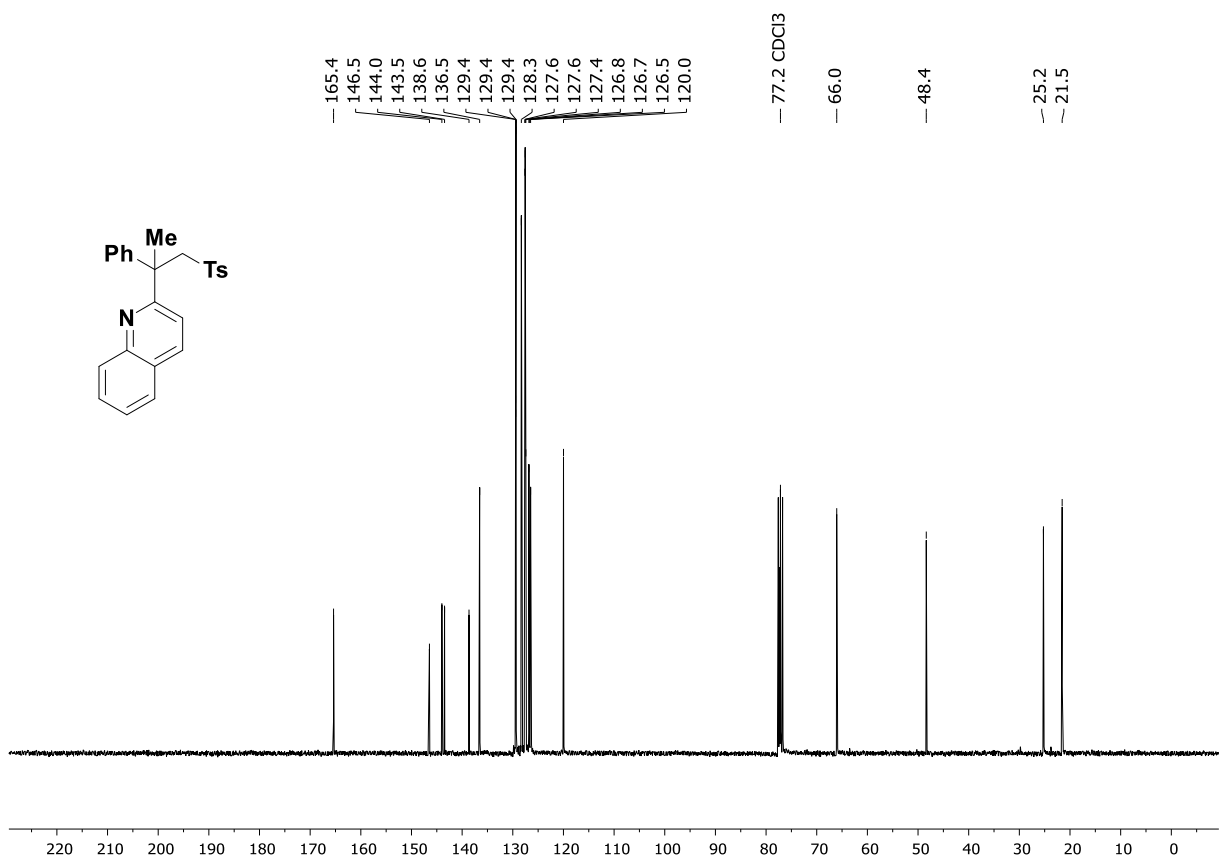




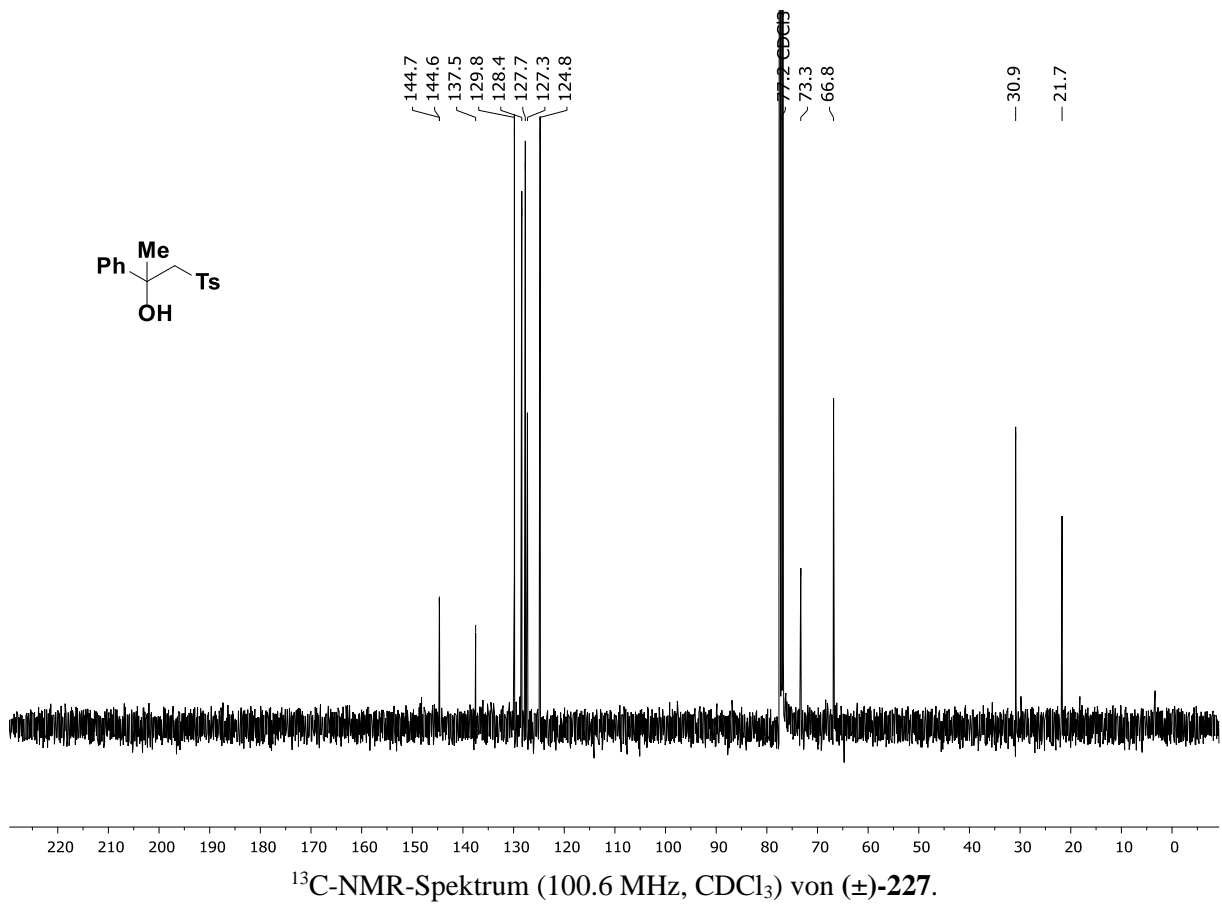
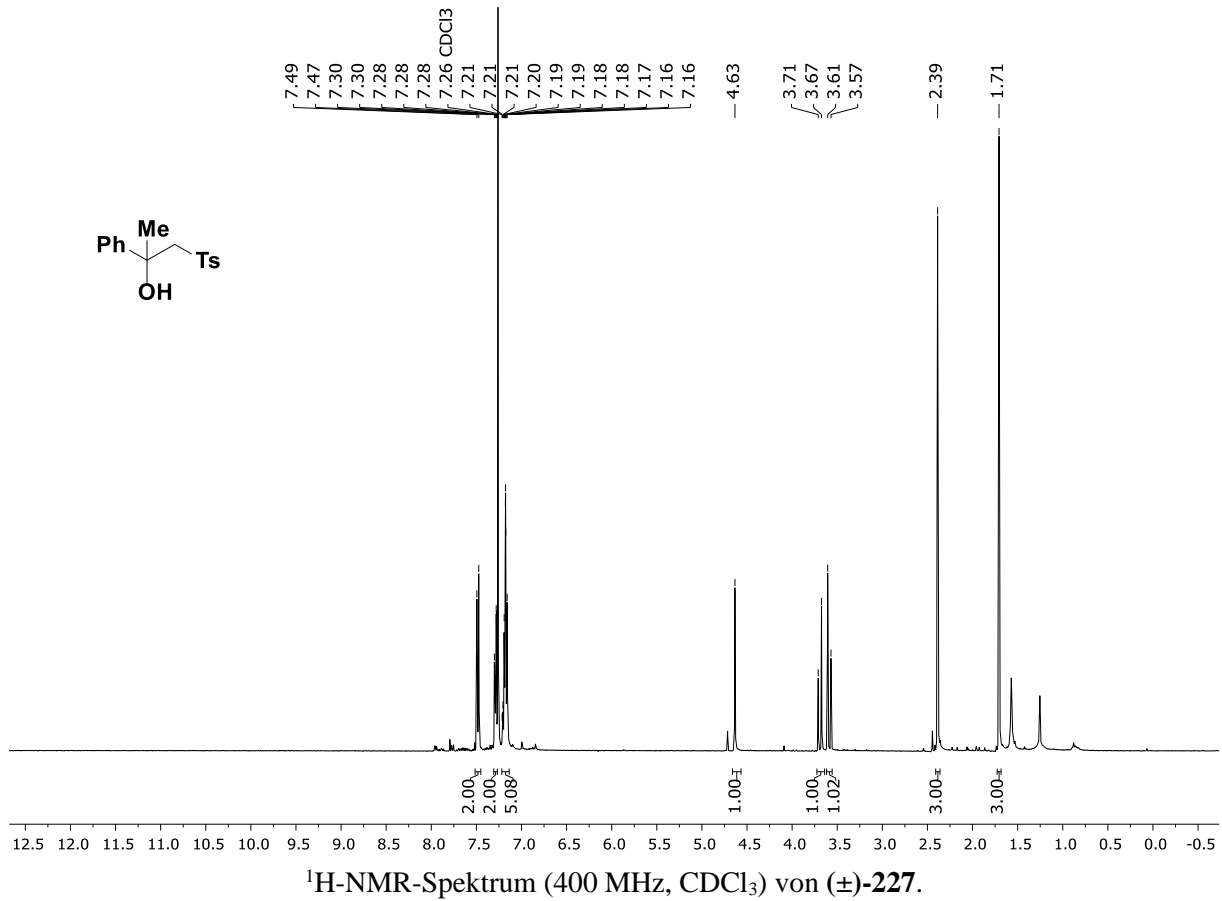


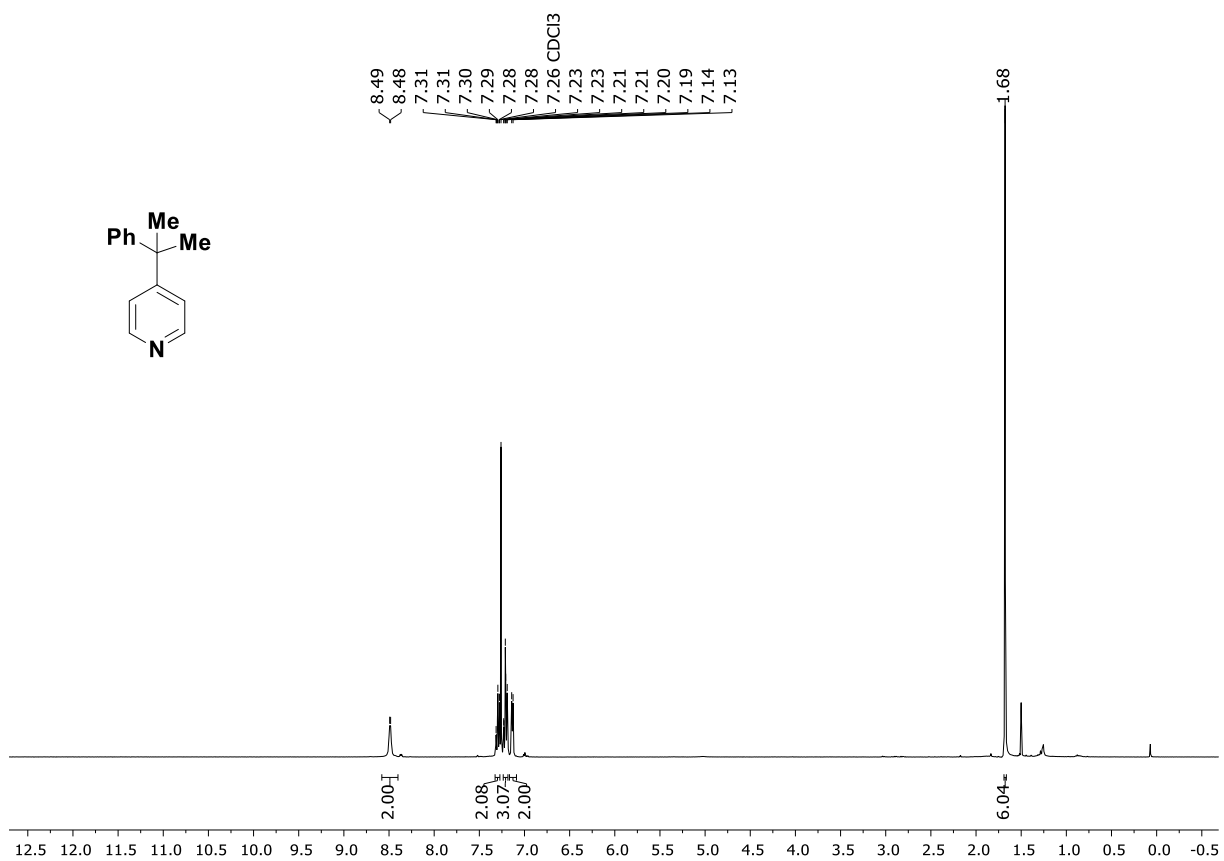
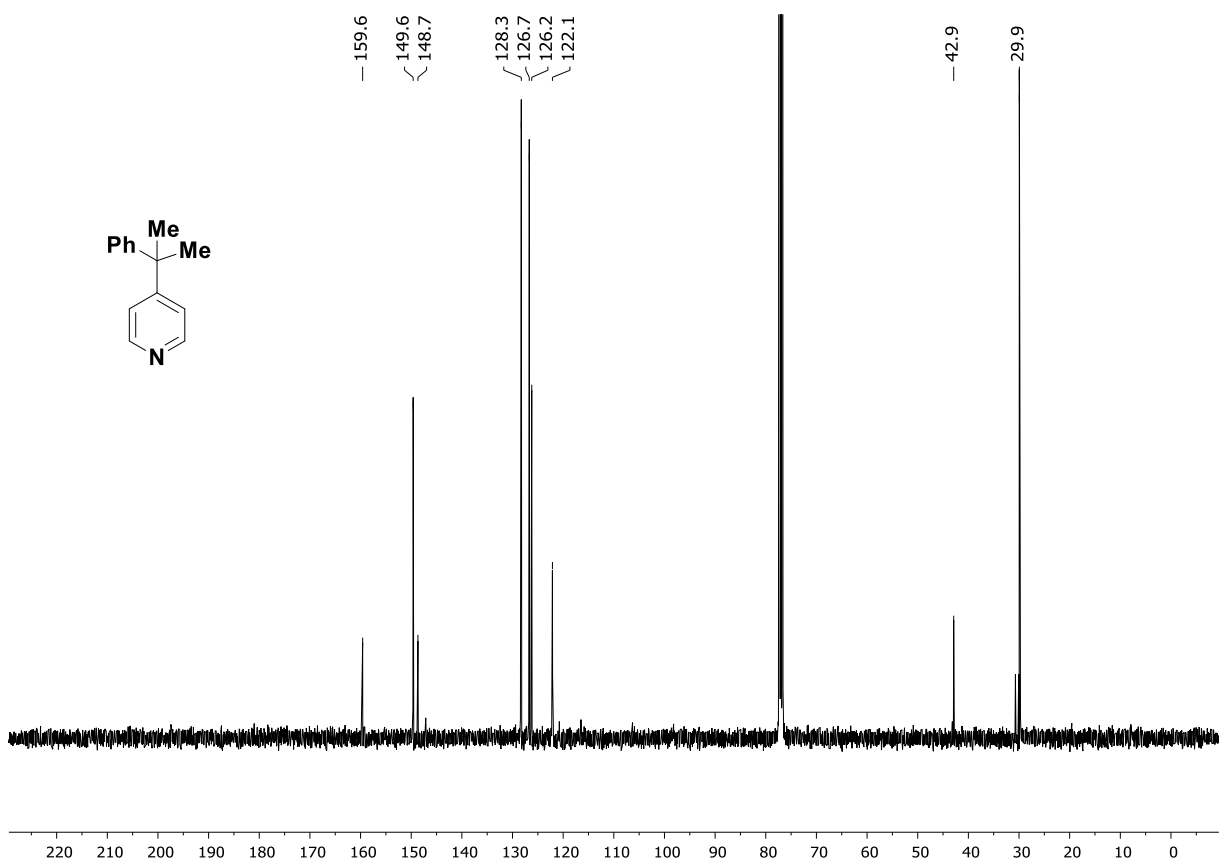


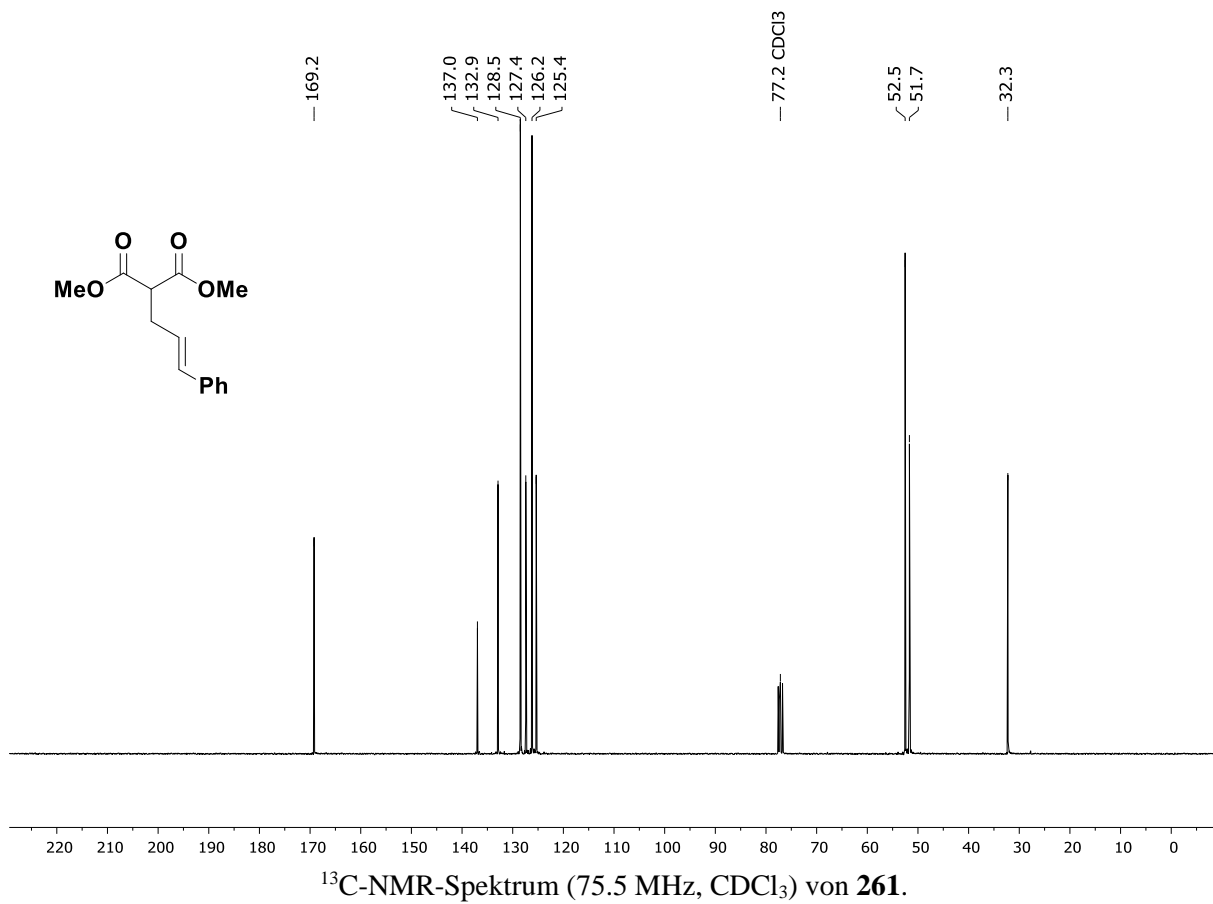
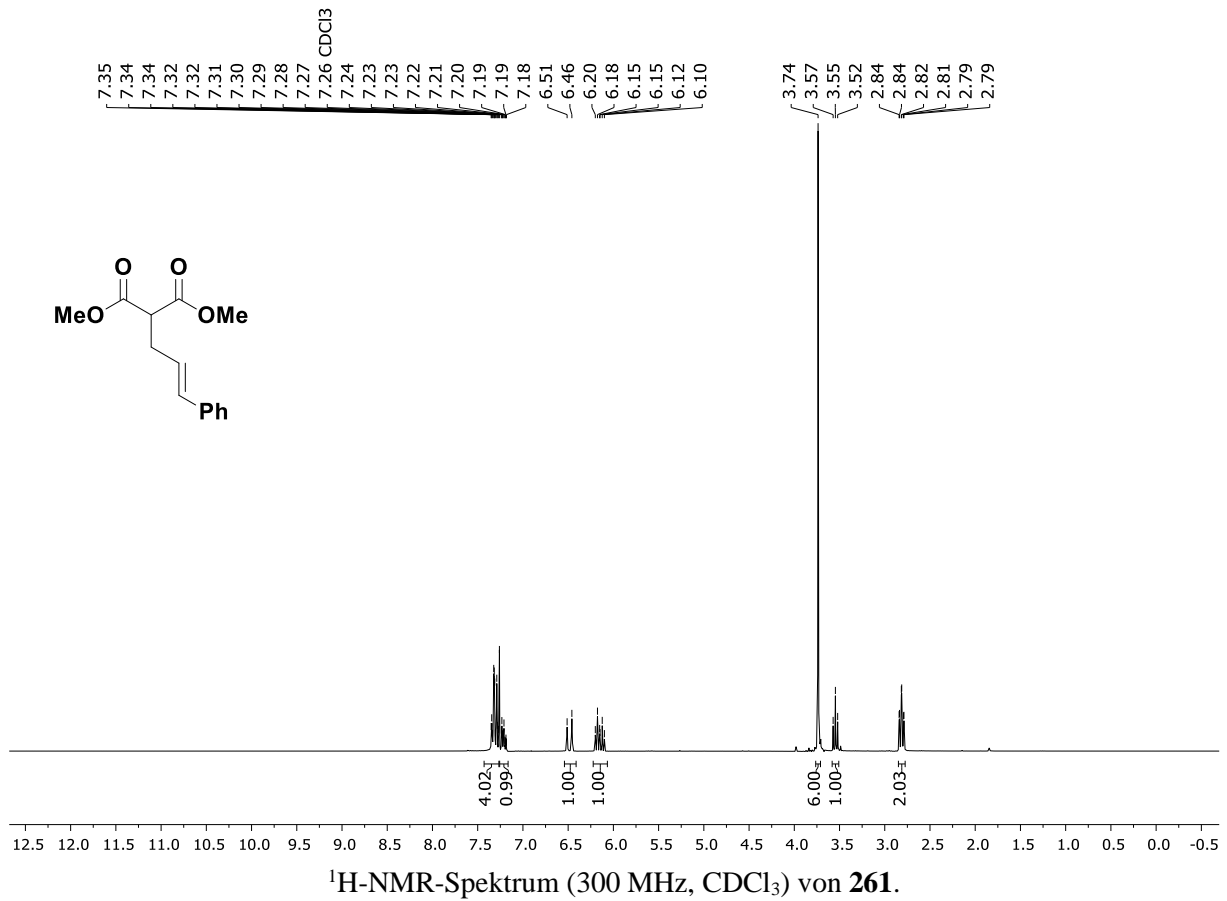
¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von (±)-221as.

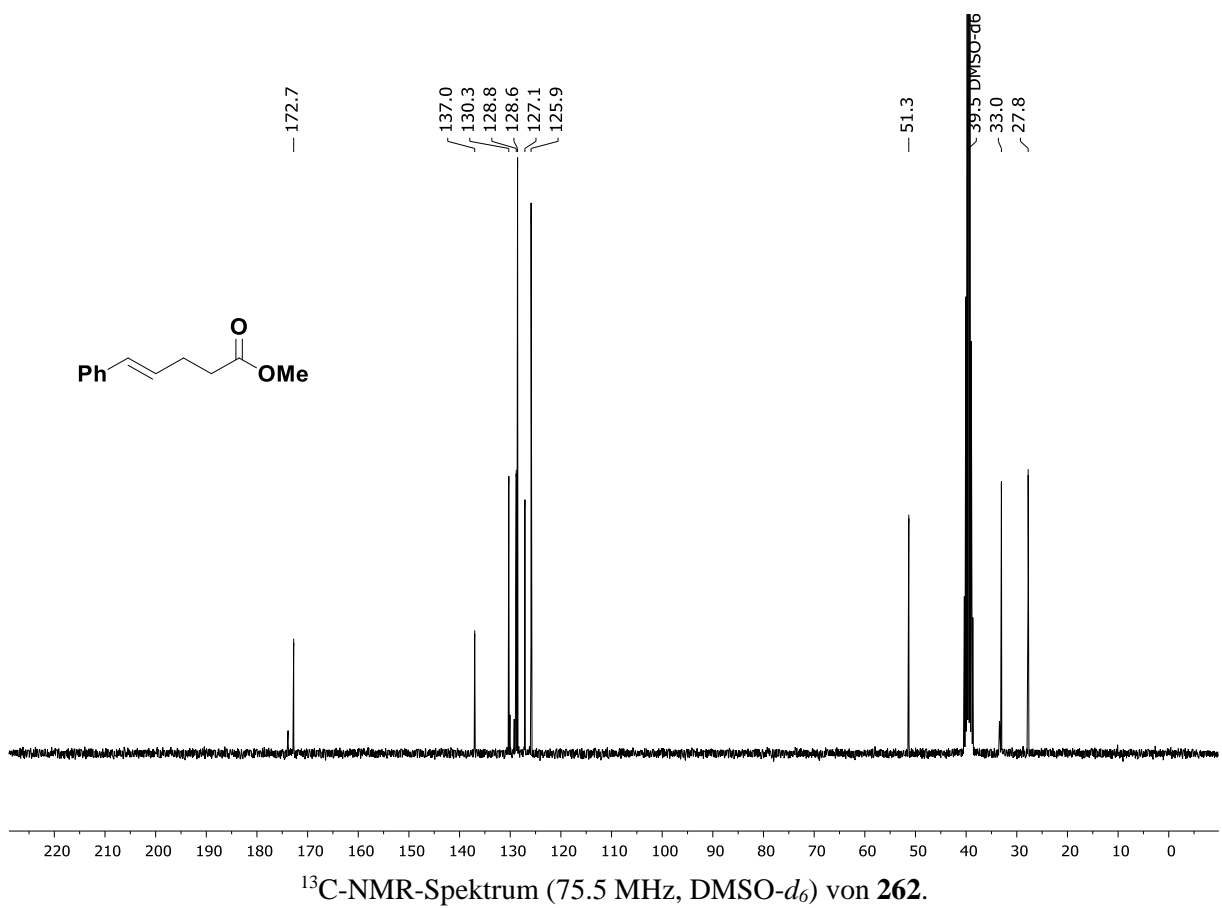
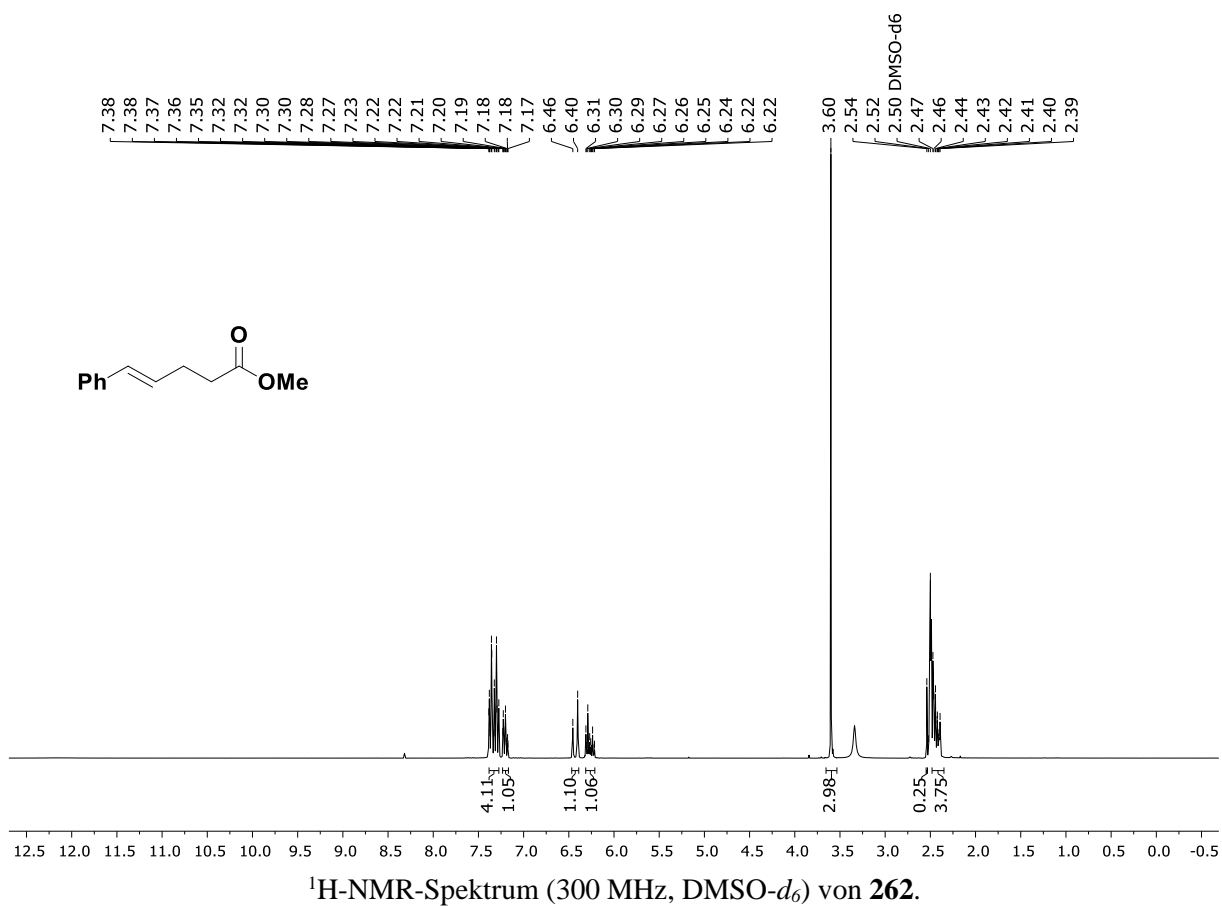


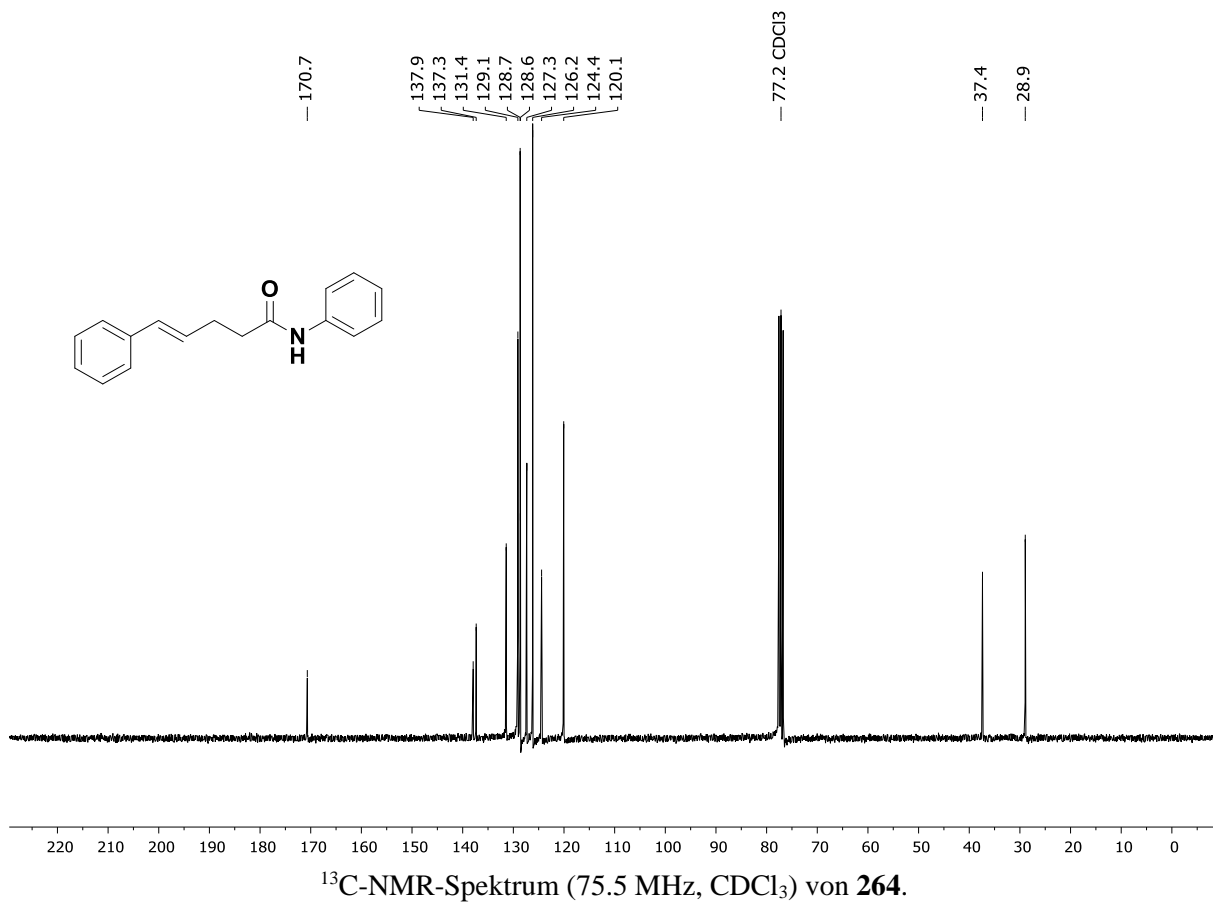
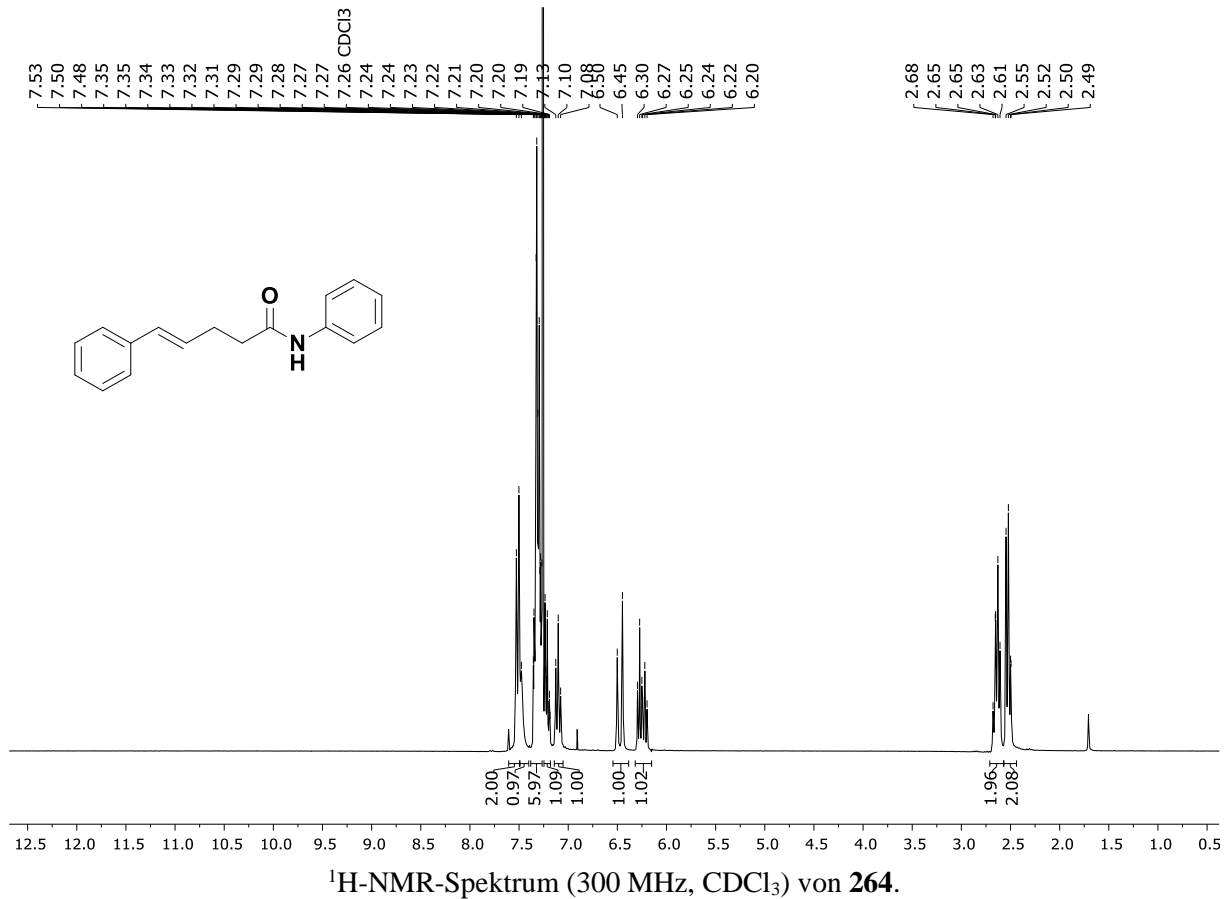
¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von (±)-221as.

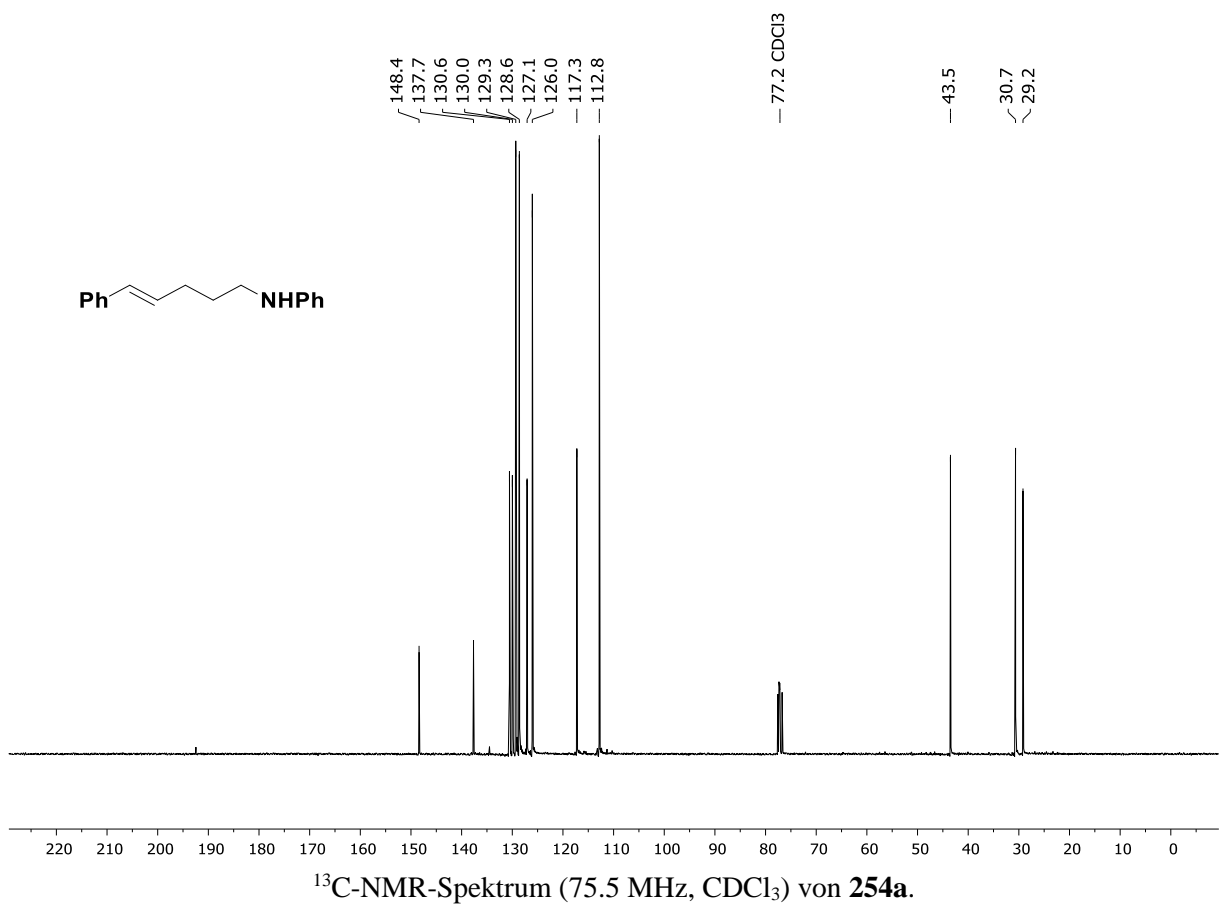
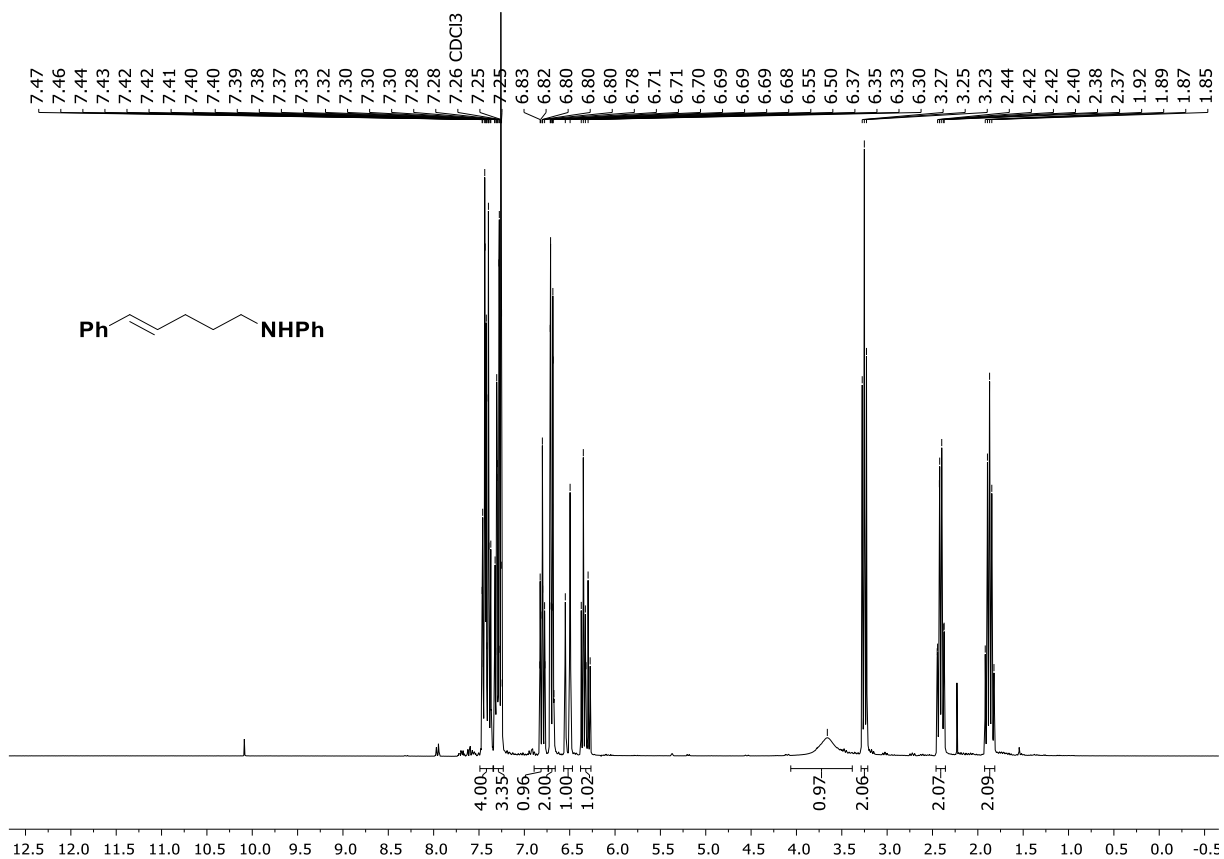


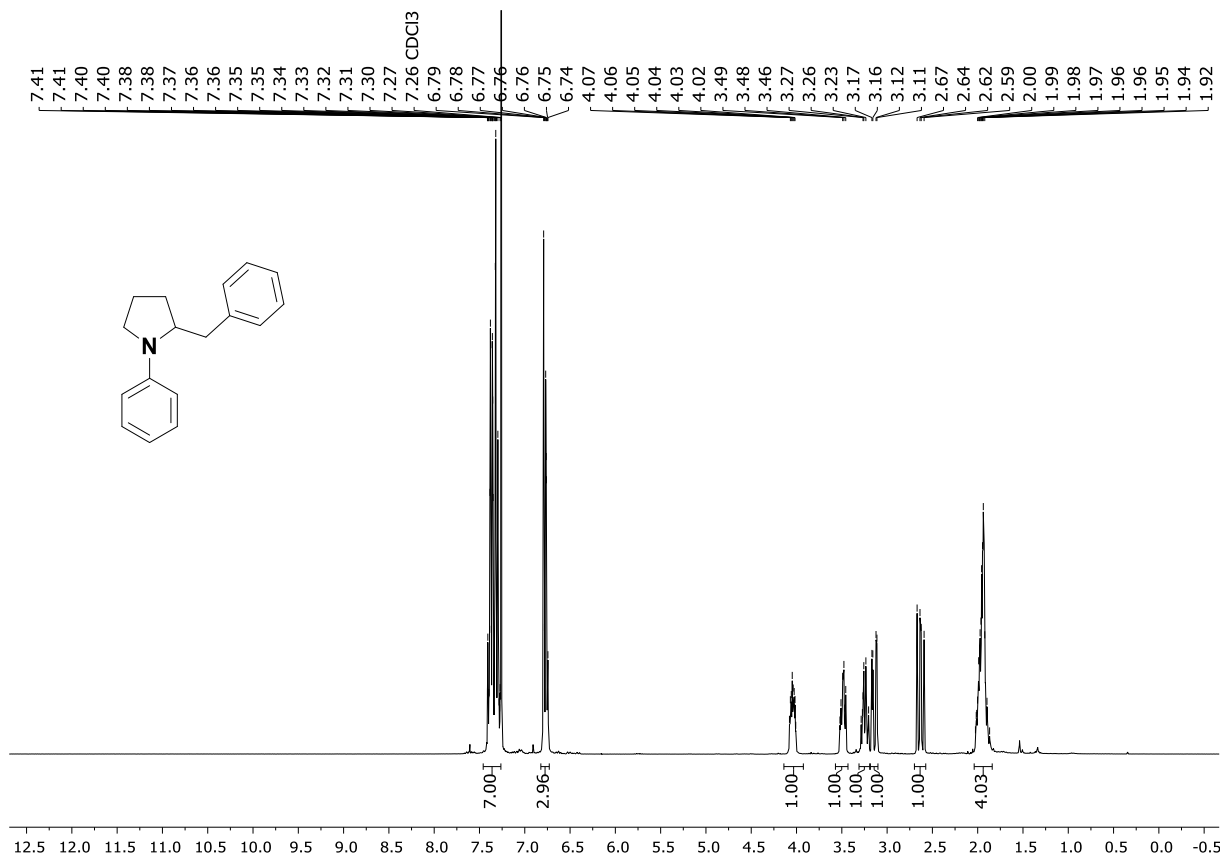
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **239**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von **239**.



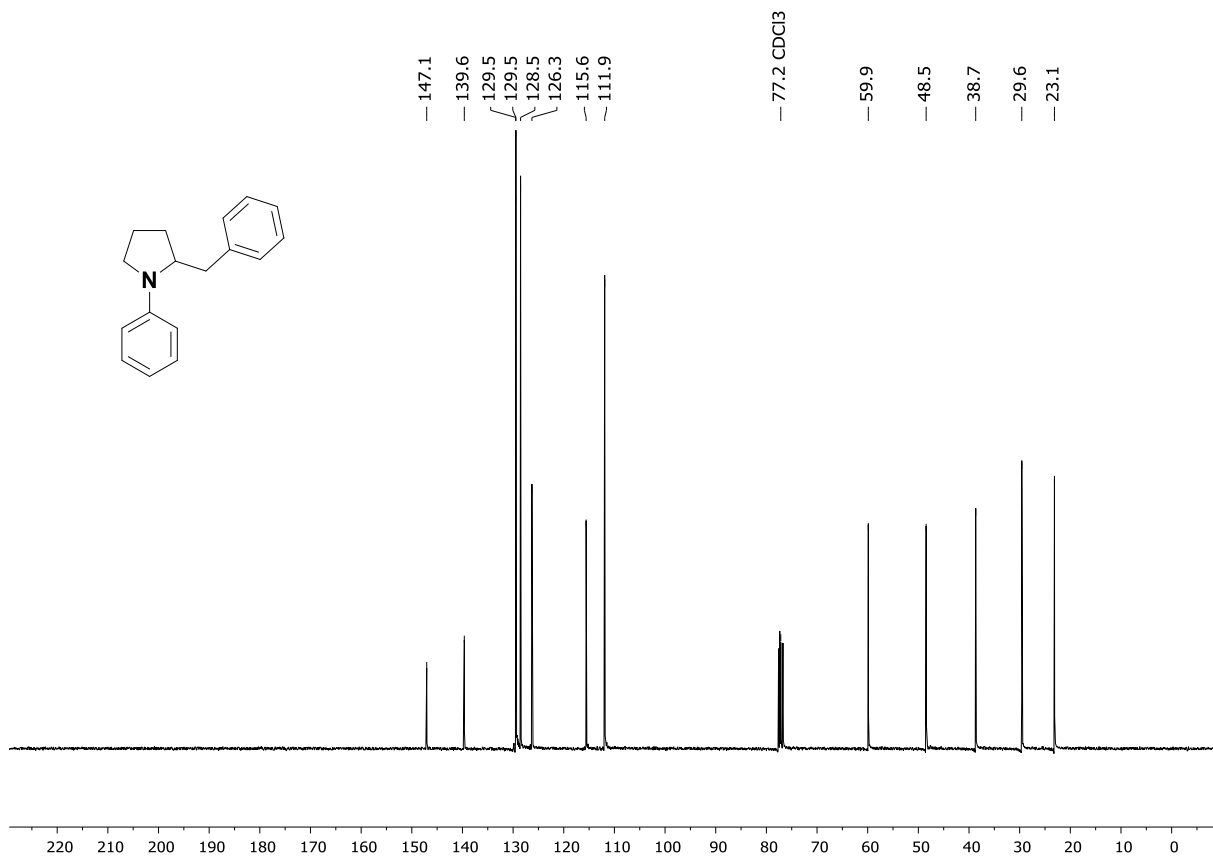




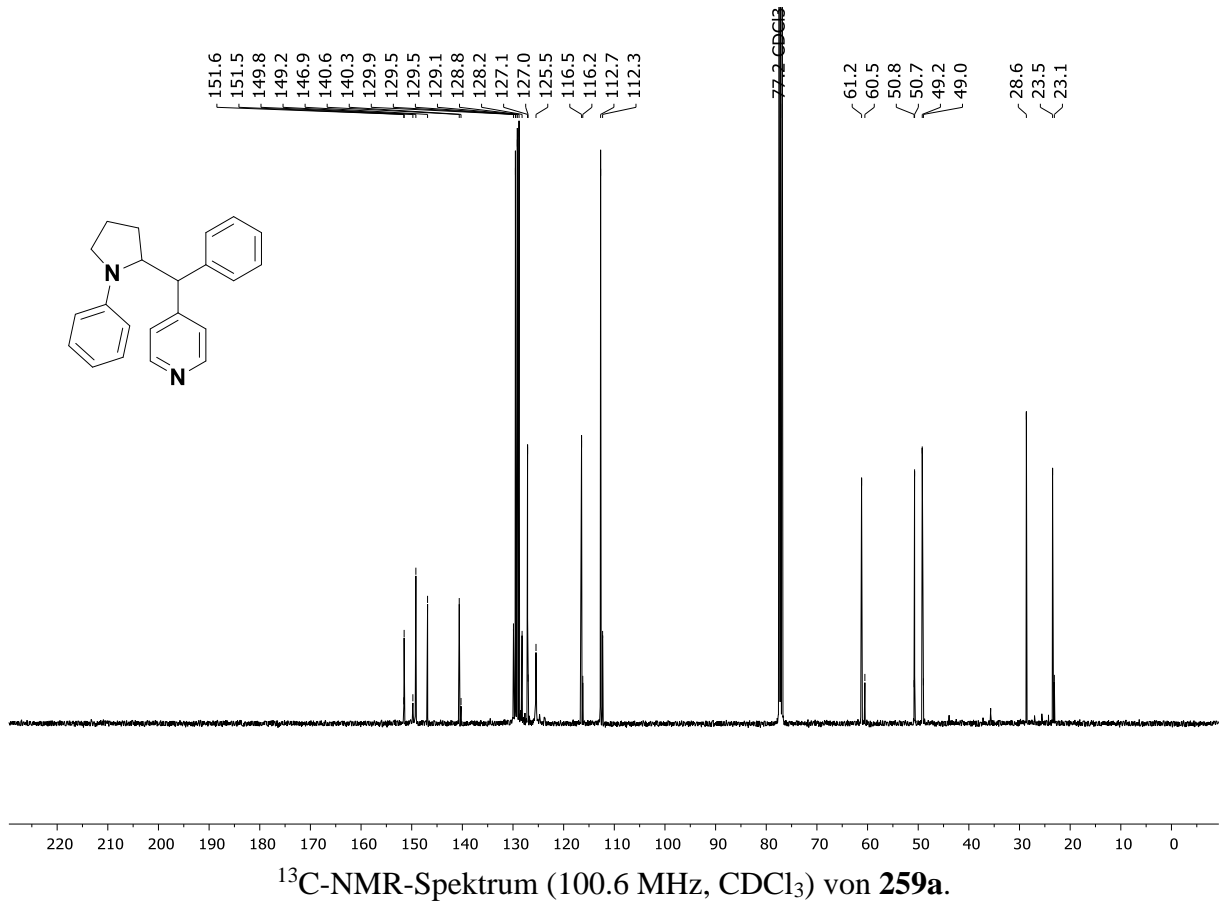
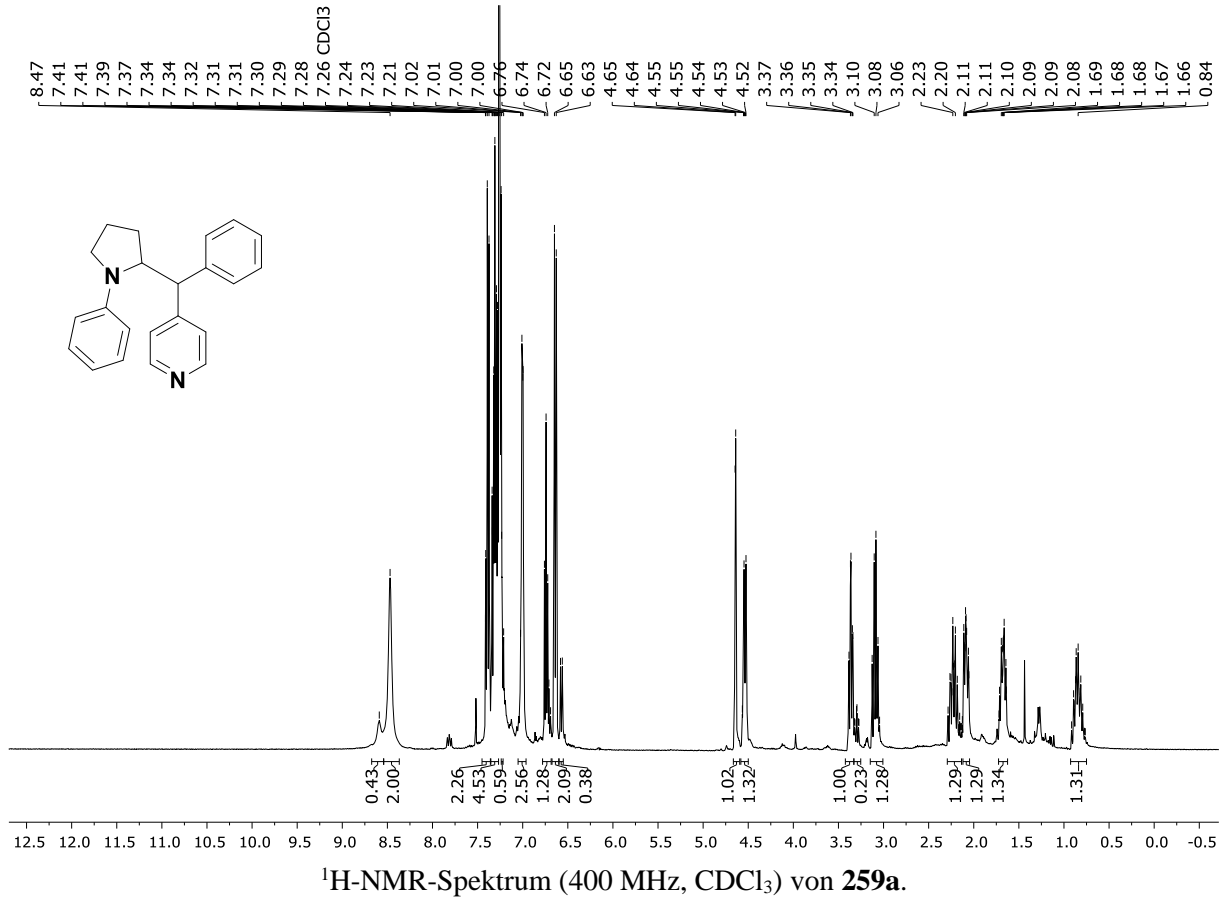


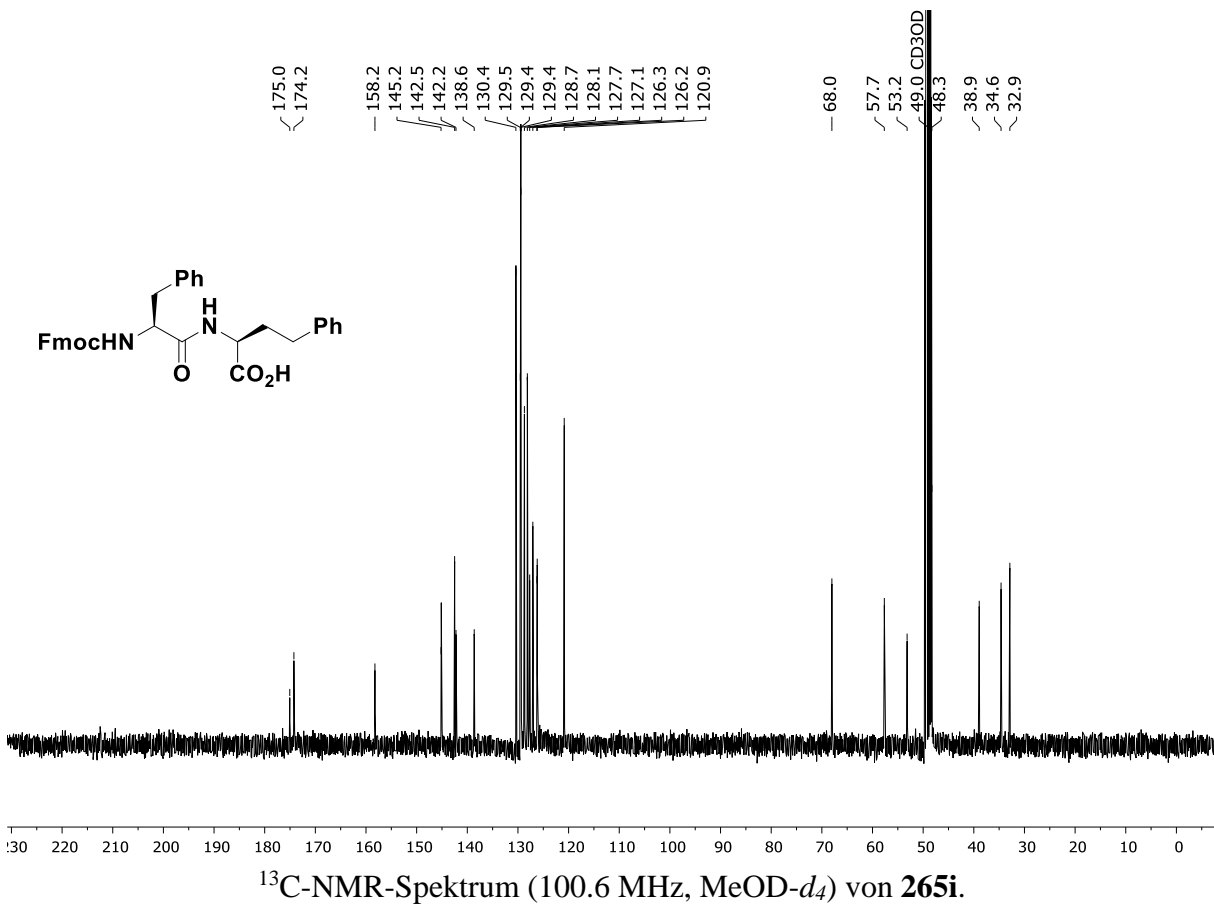
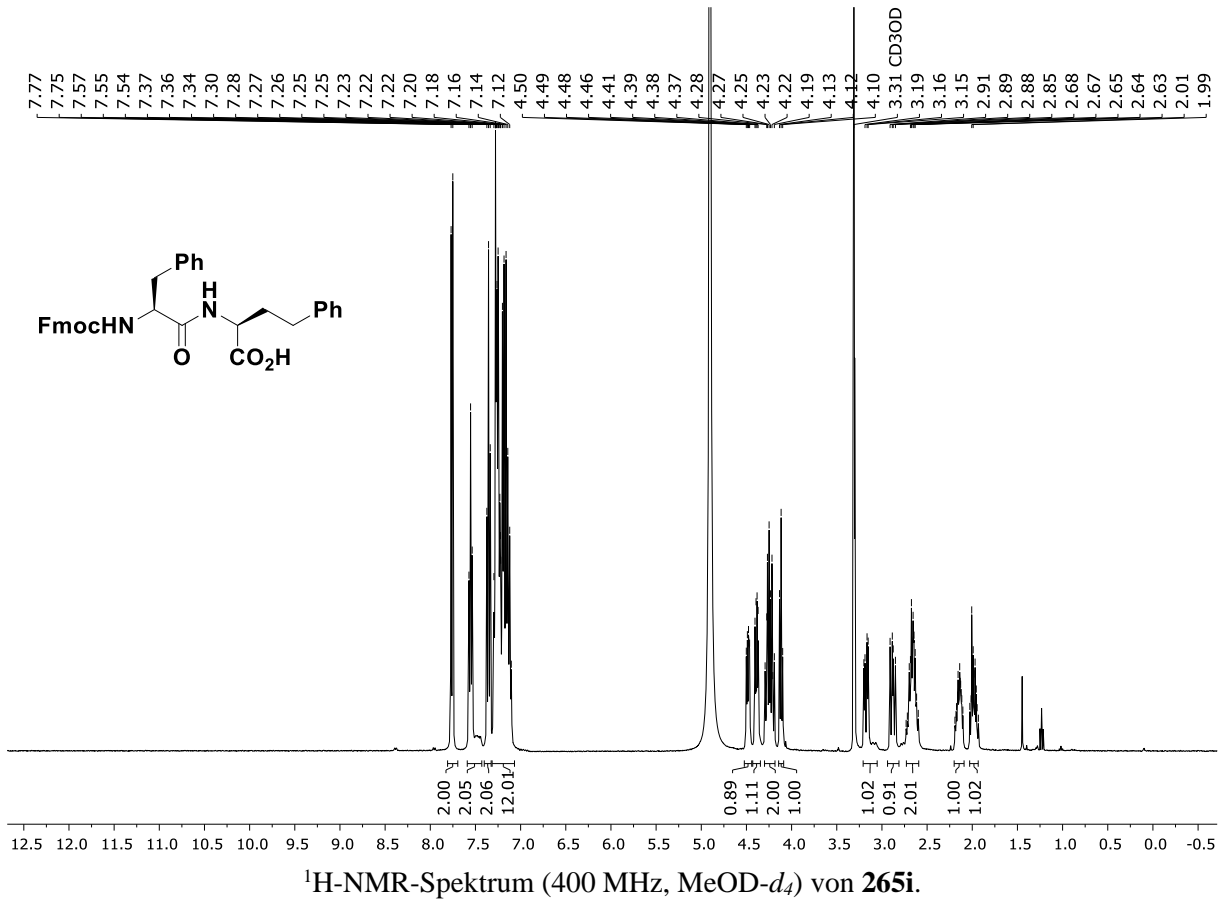


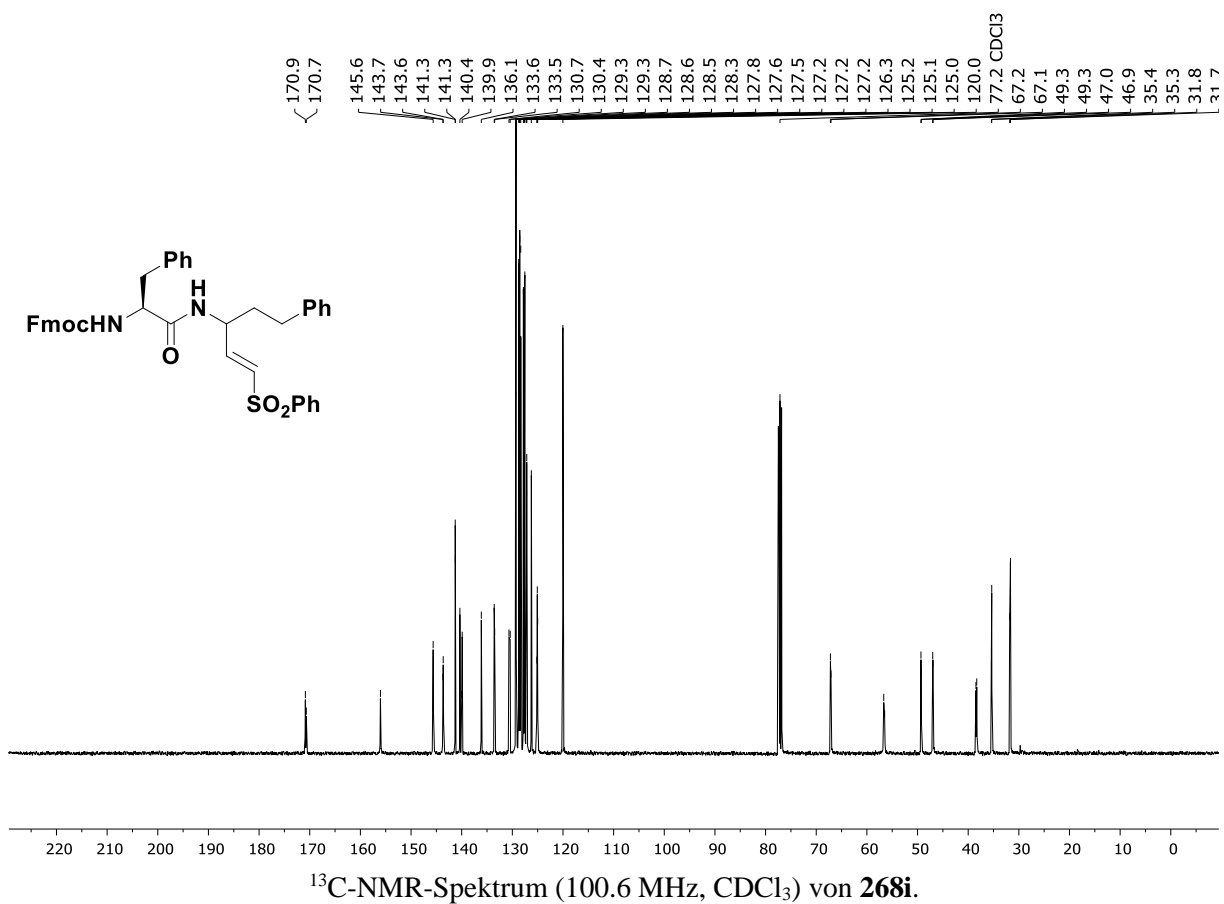
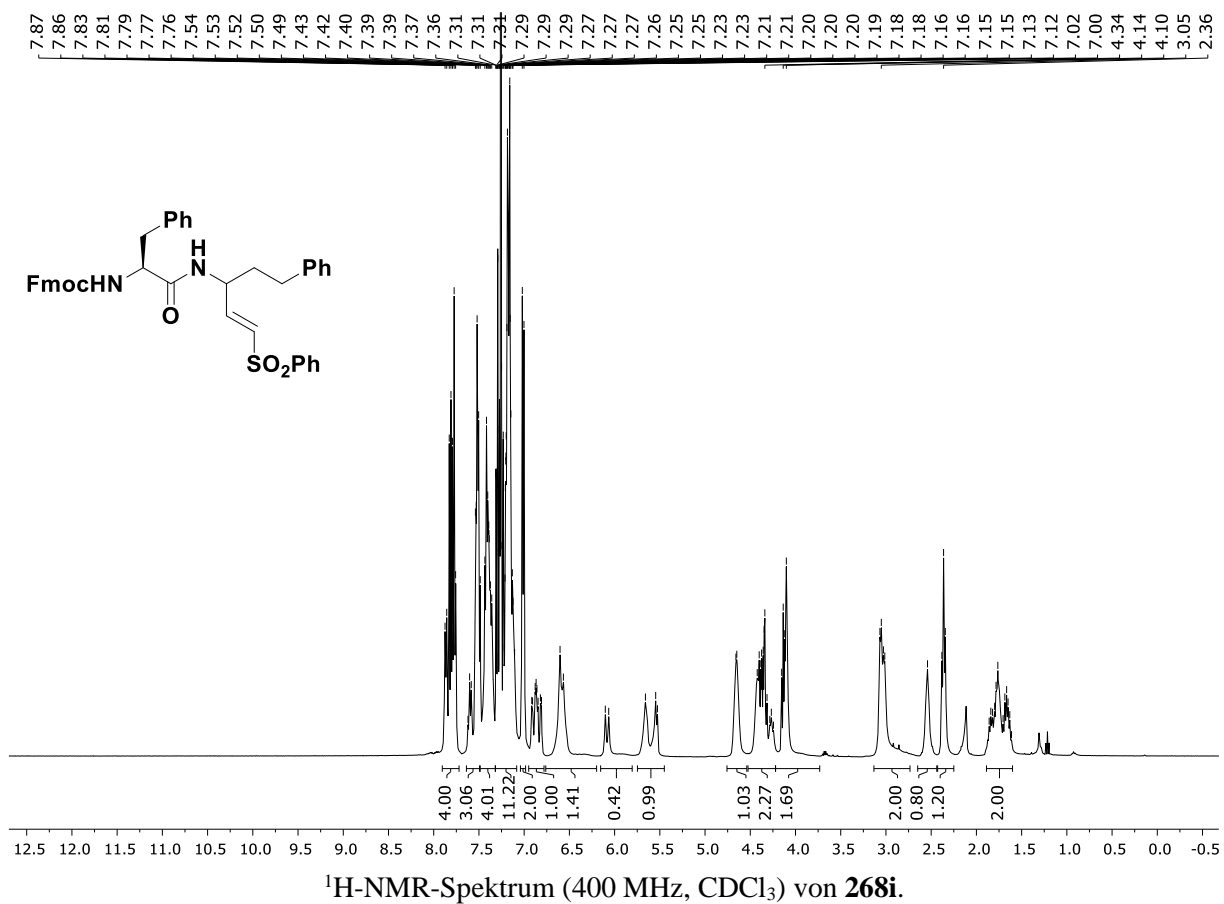
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von (±)-255a.

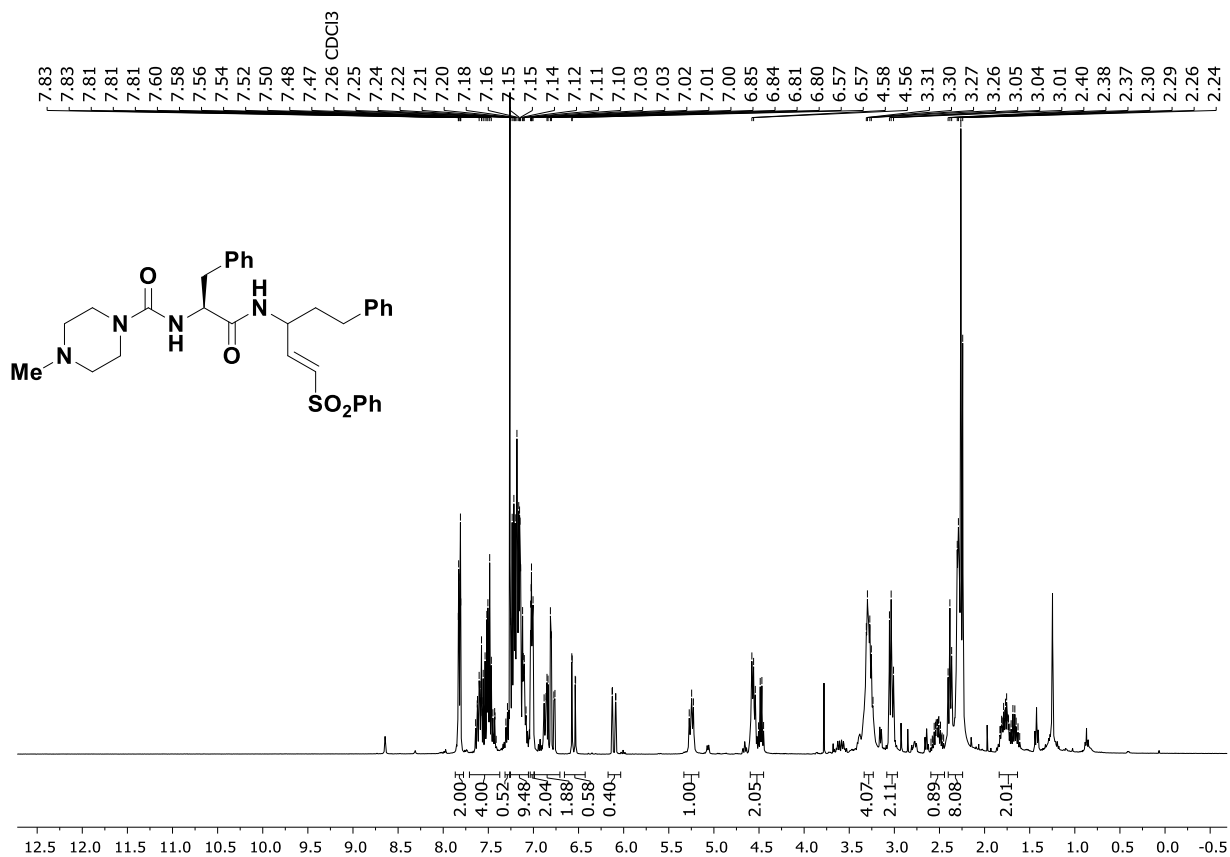


$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von (±)-255a.

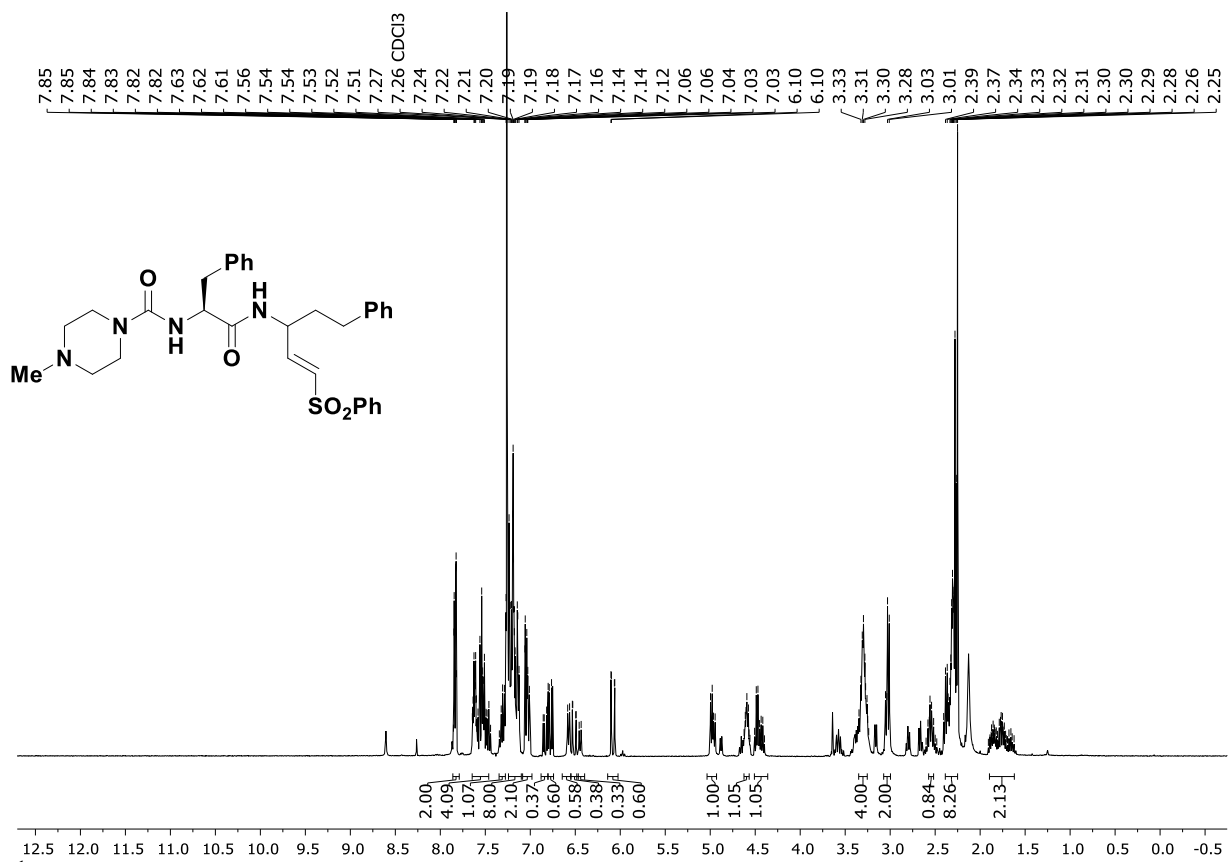




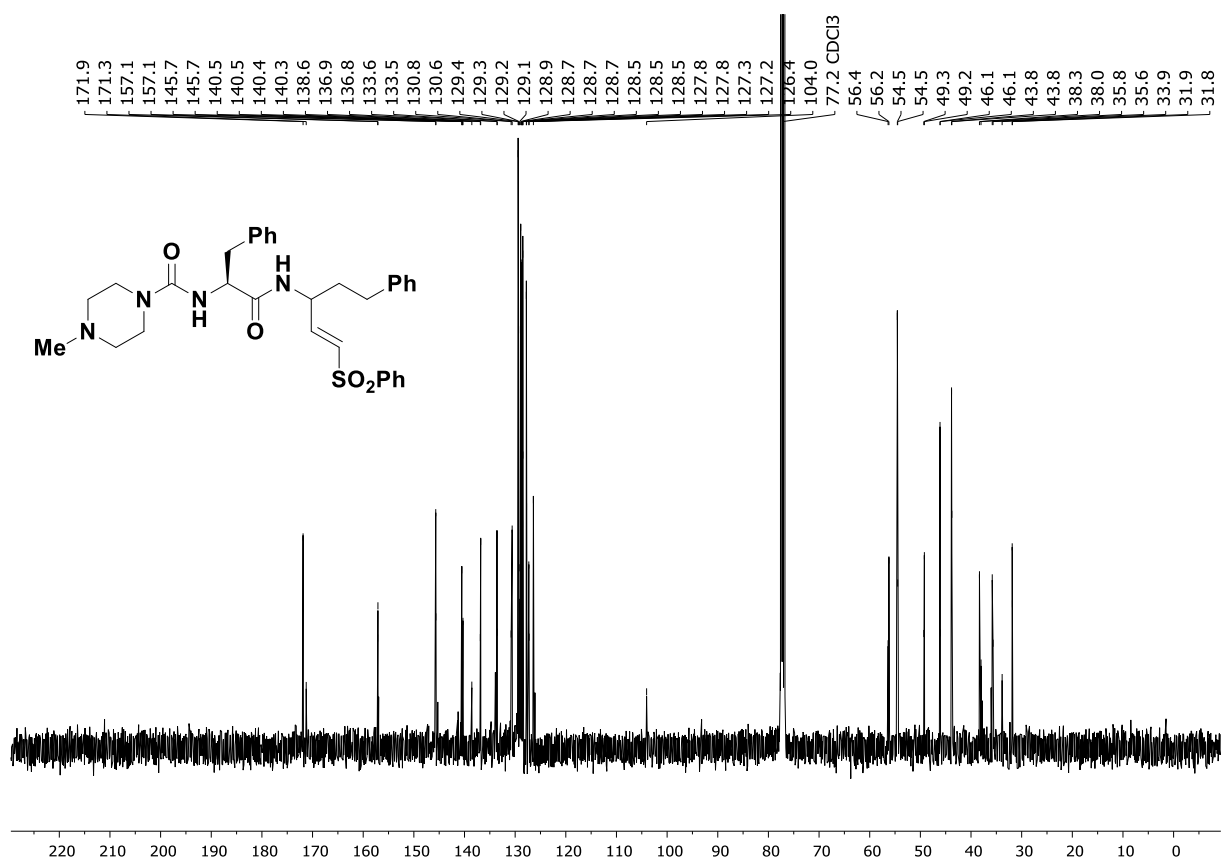




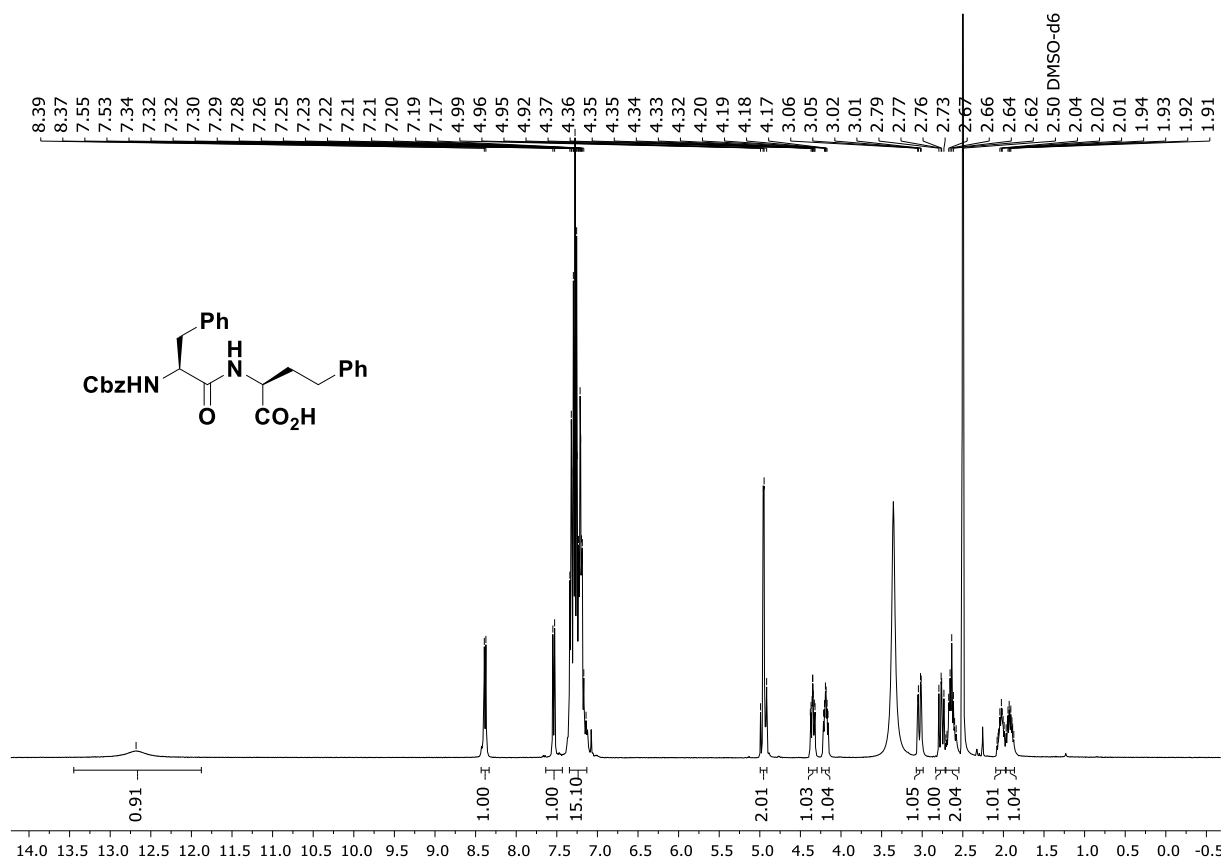
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **270** nach einmaliger flashchromatographischer Reinigung.



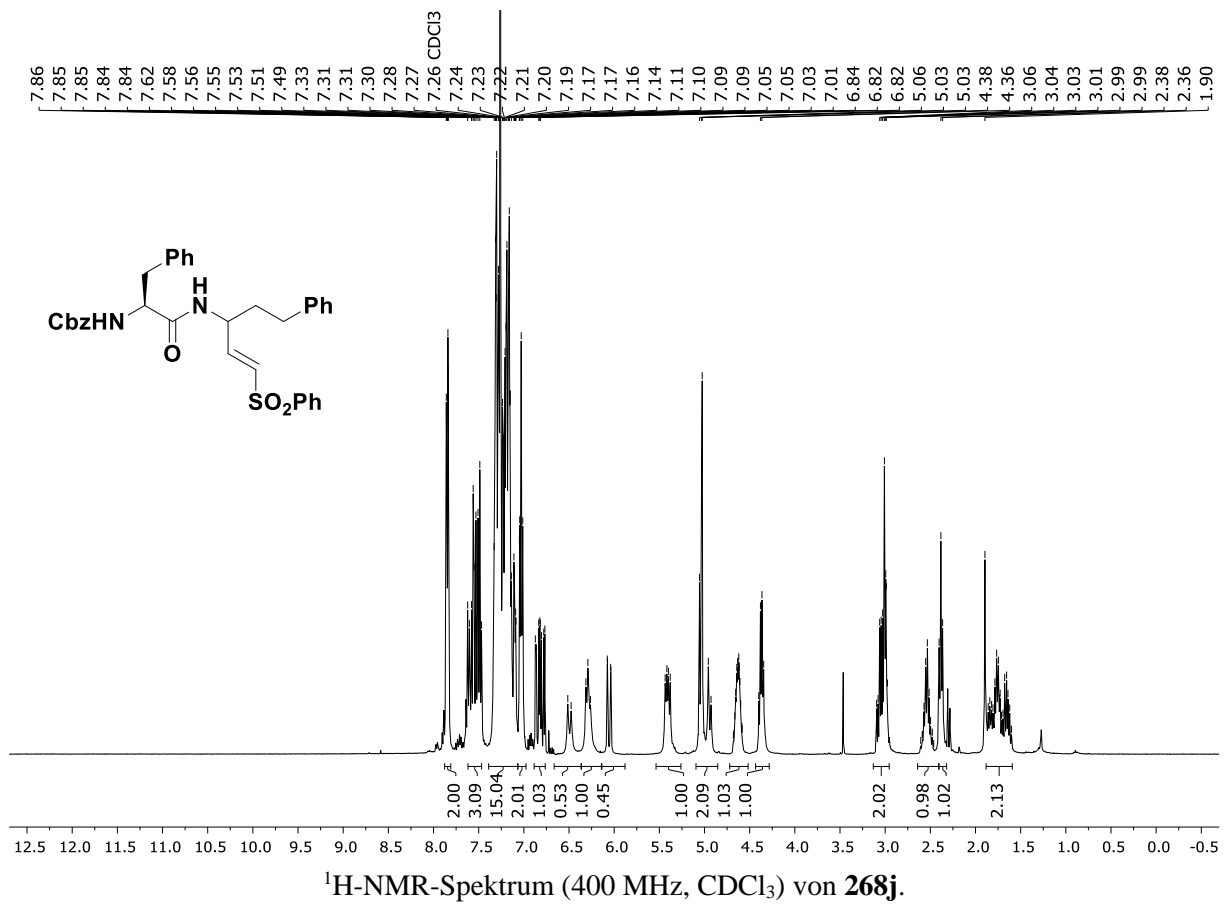
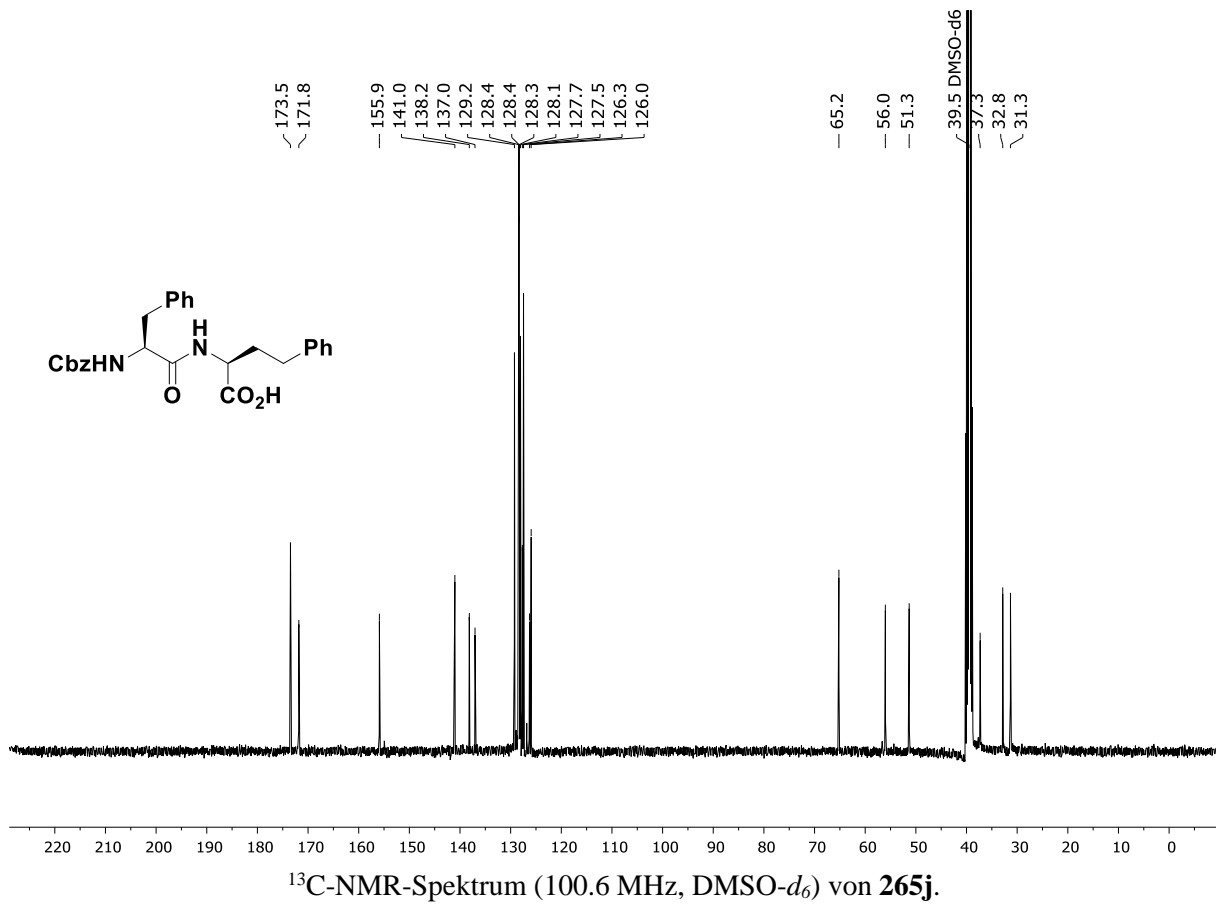
¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von **270** nach zweimaliger flashchromatographischer Reinigung.

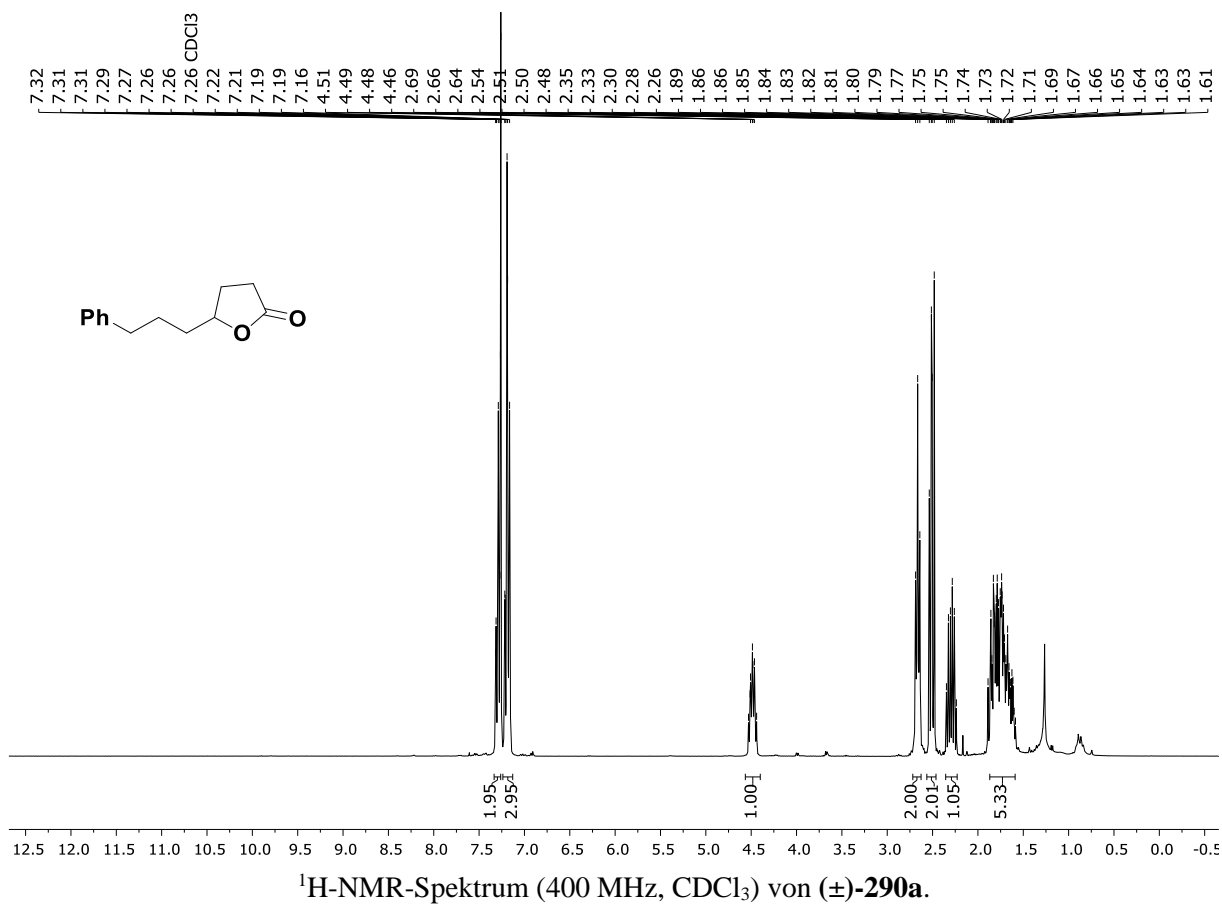
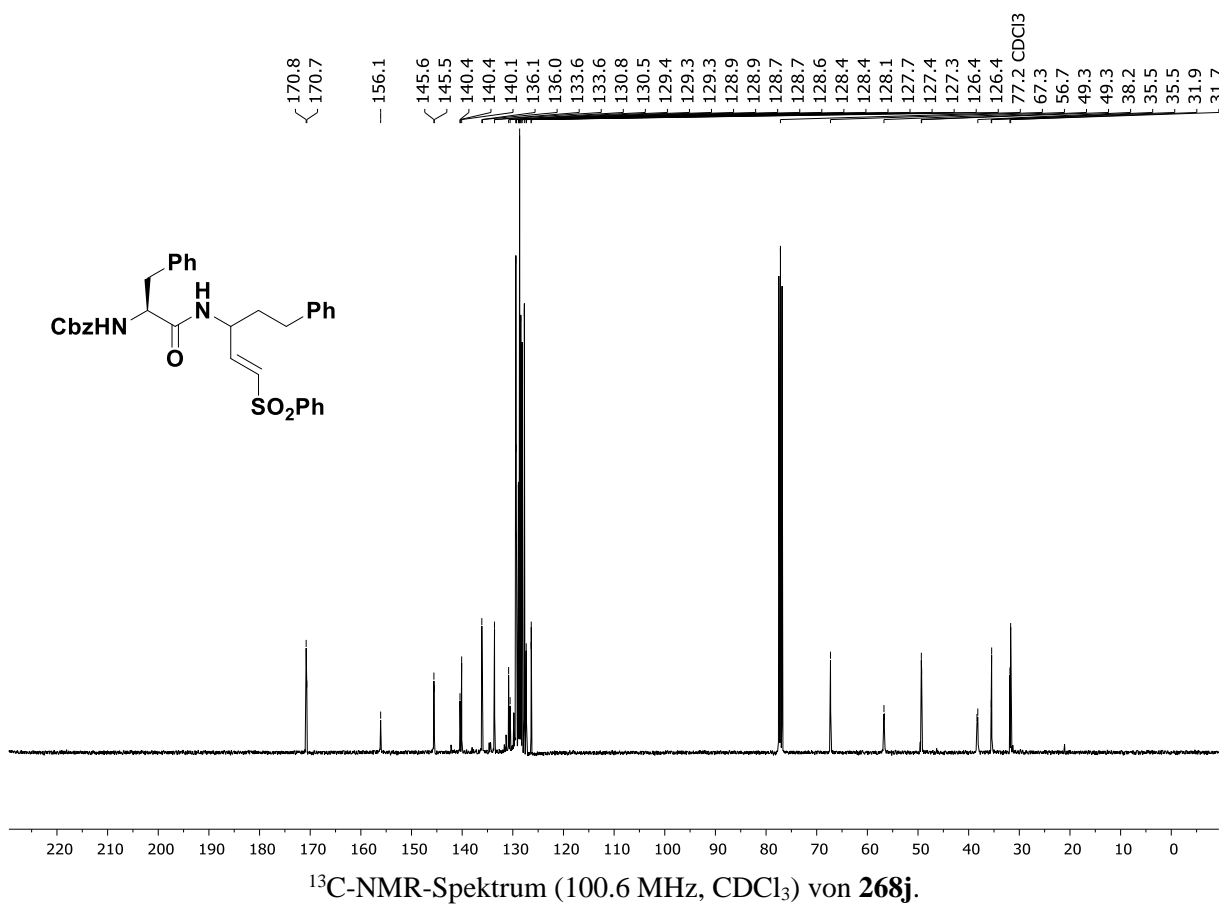


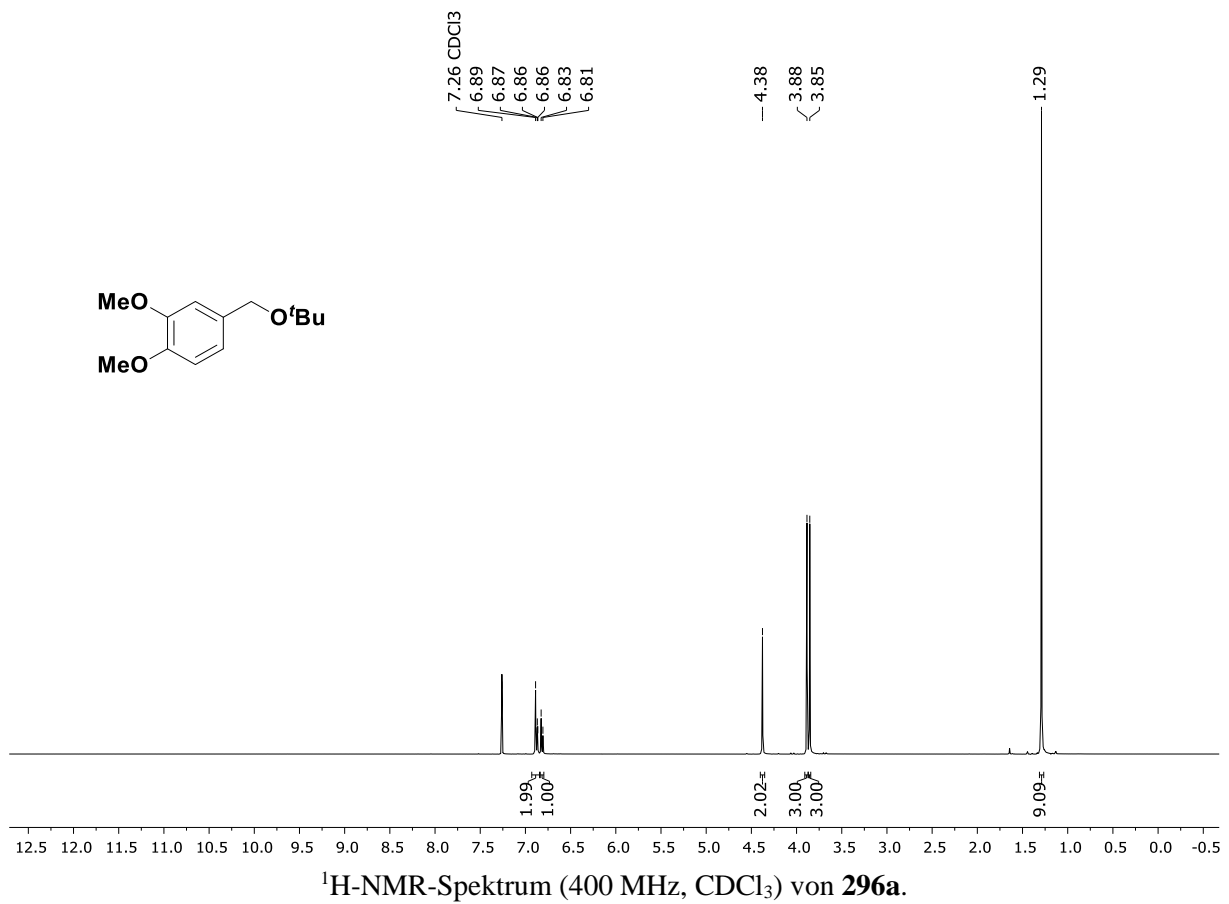
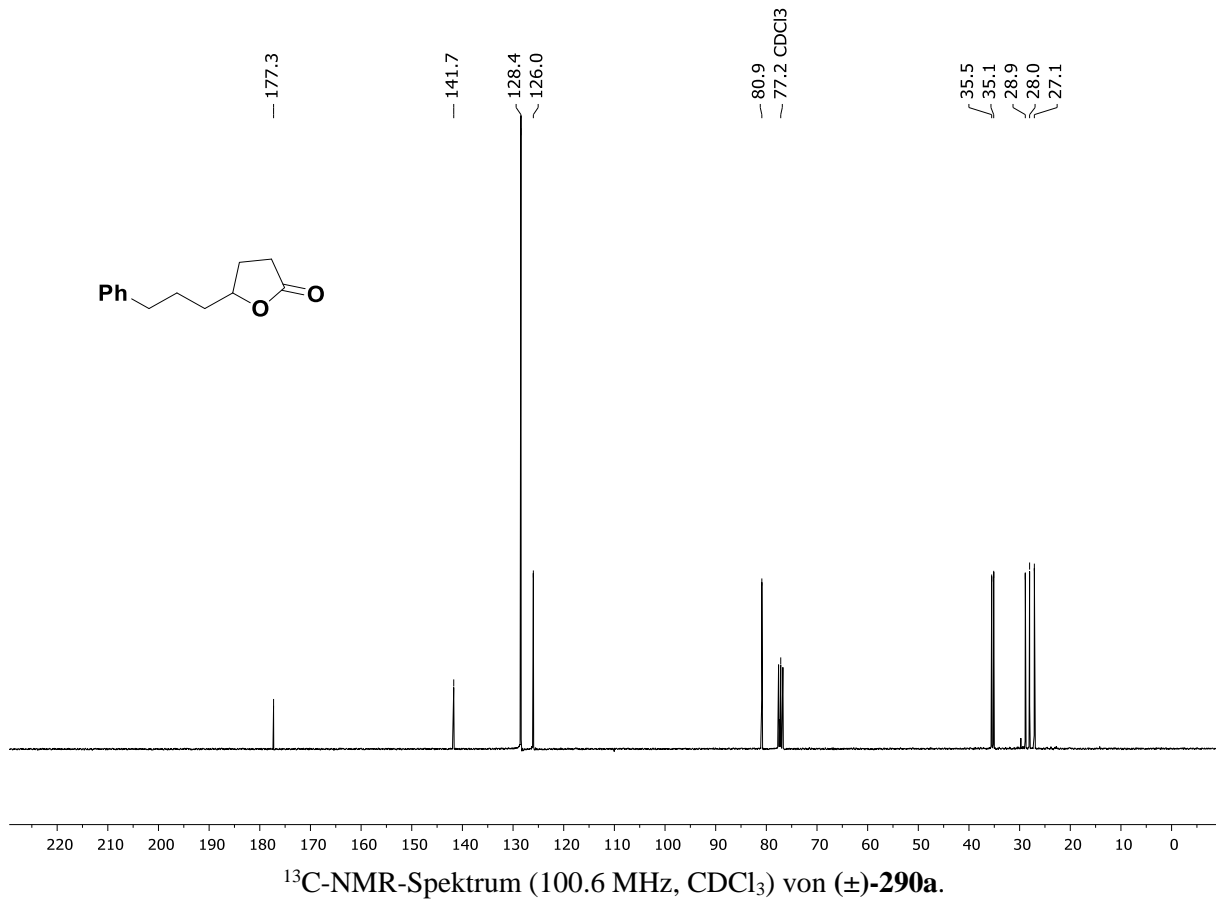
^{13}C -NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl₃) von **270** nach zweimaliger flashchromatographischer Reinigung.

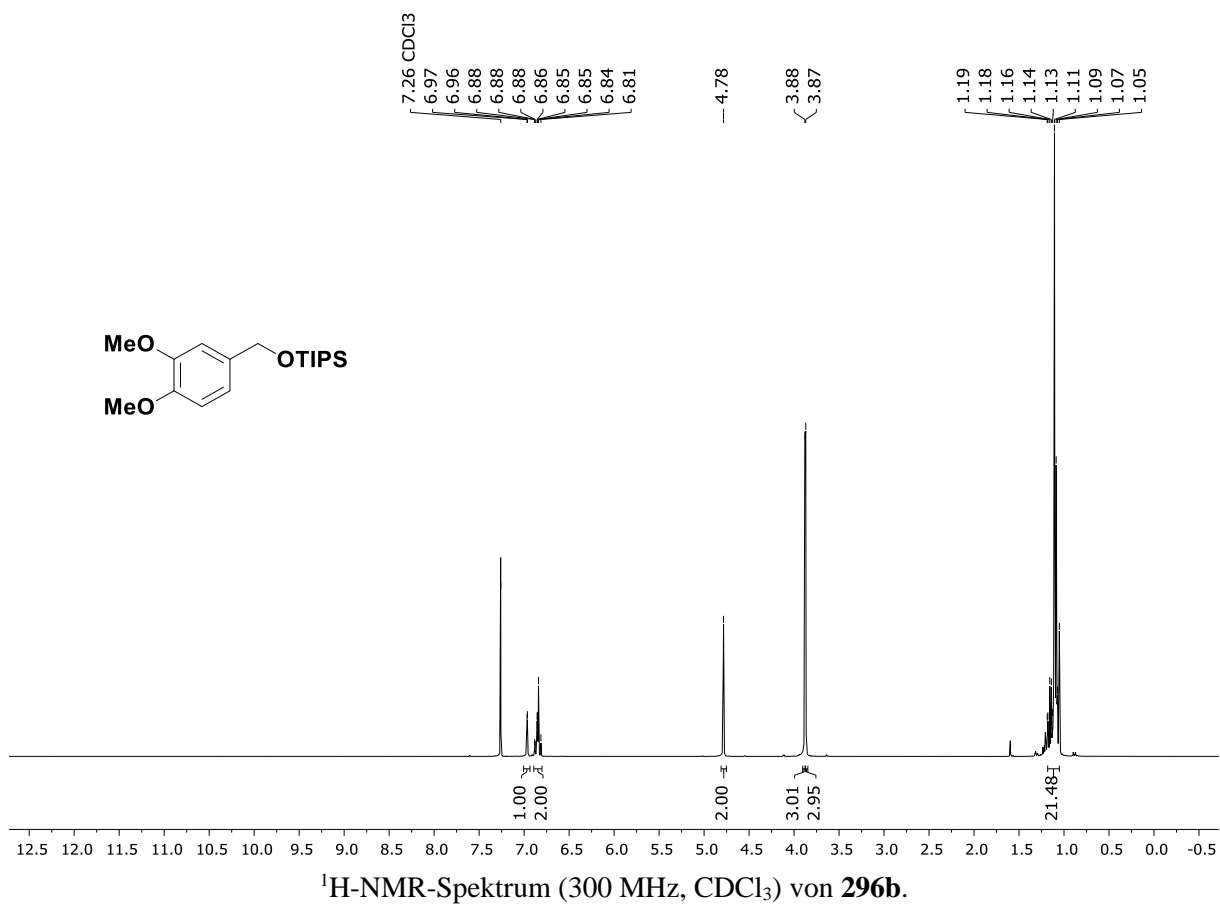
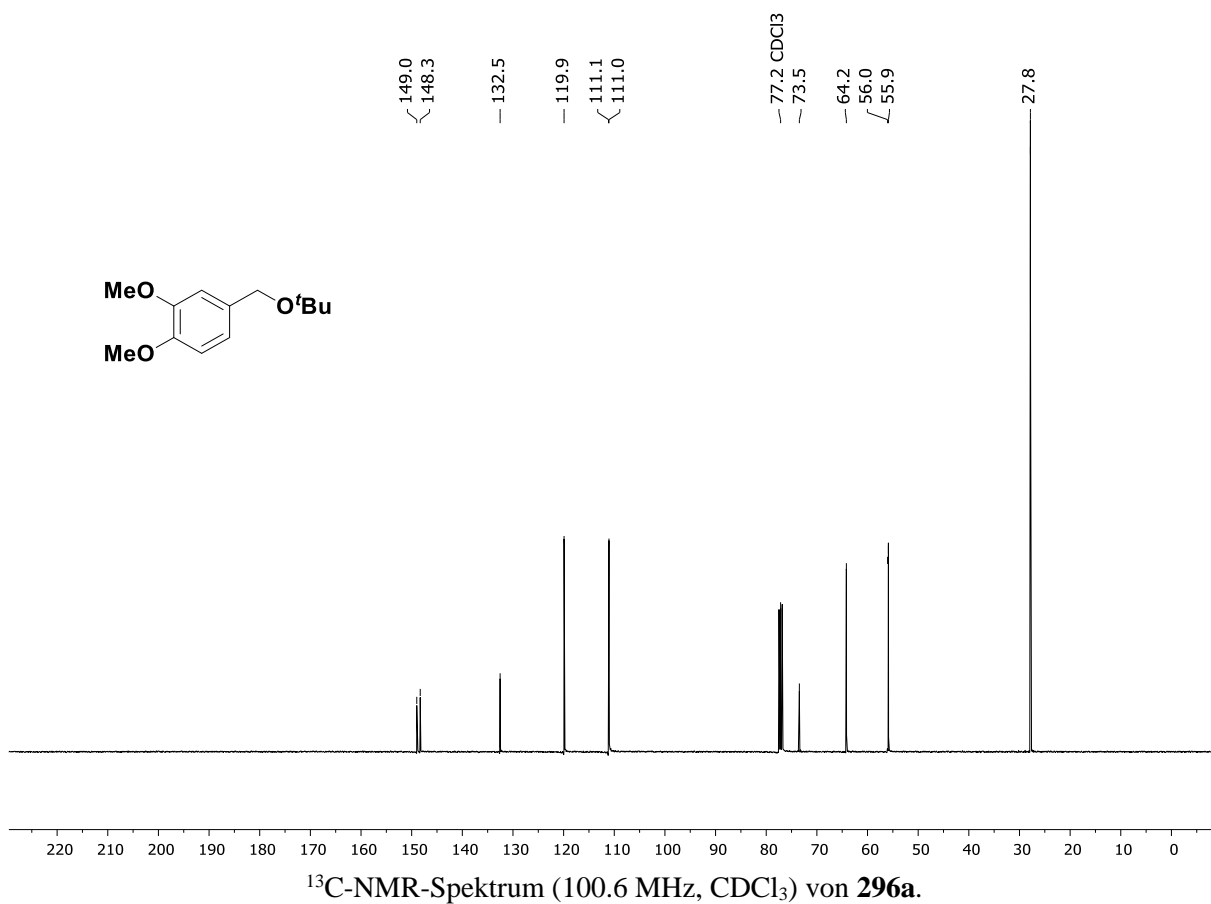


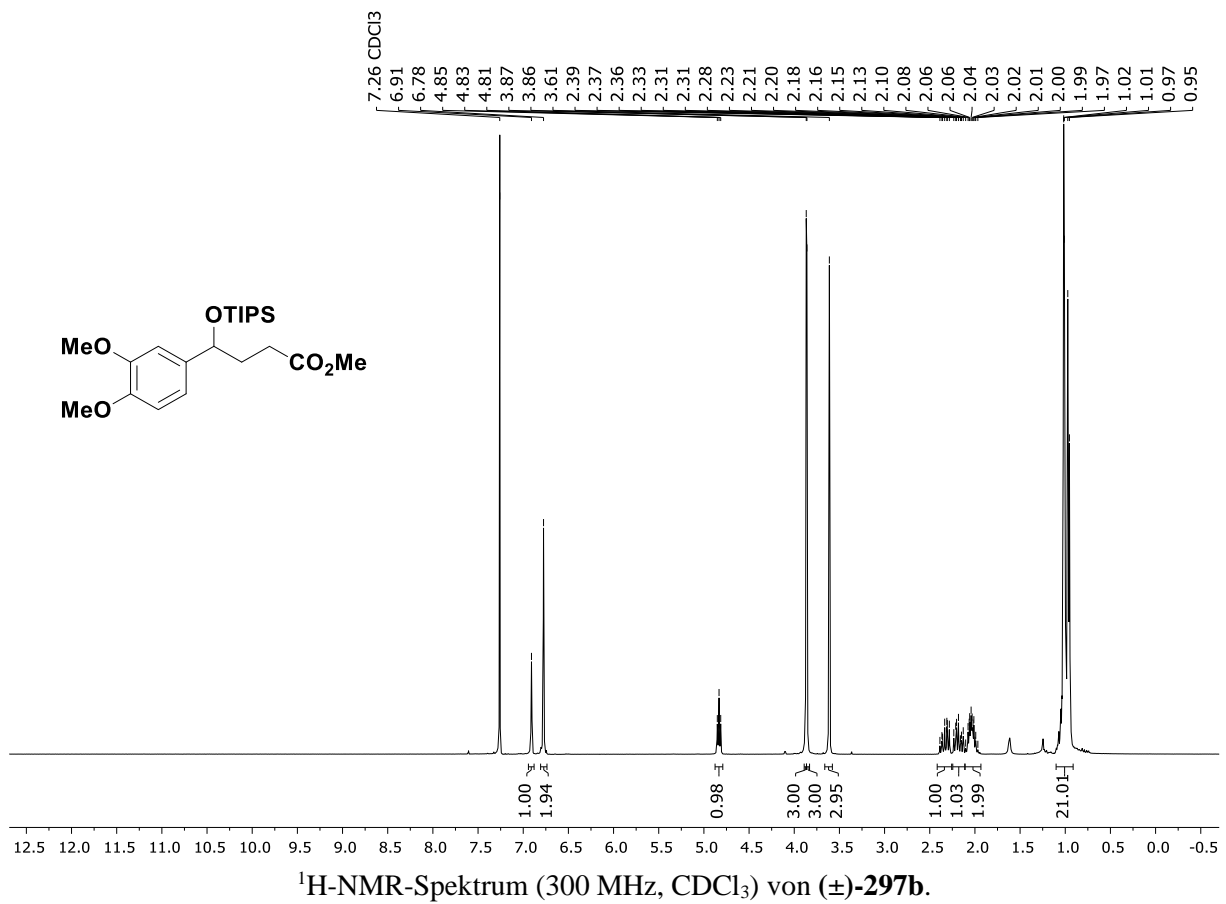
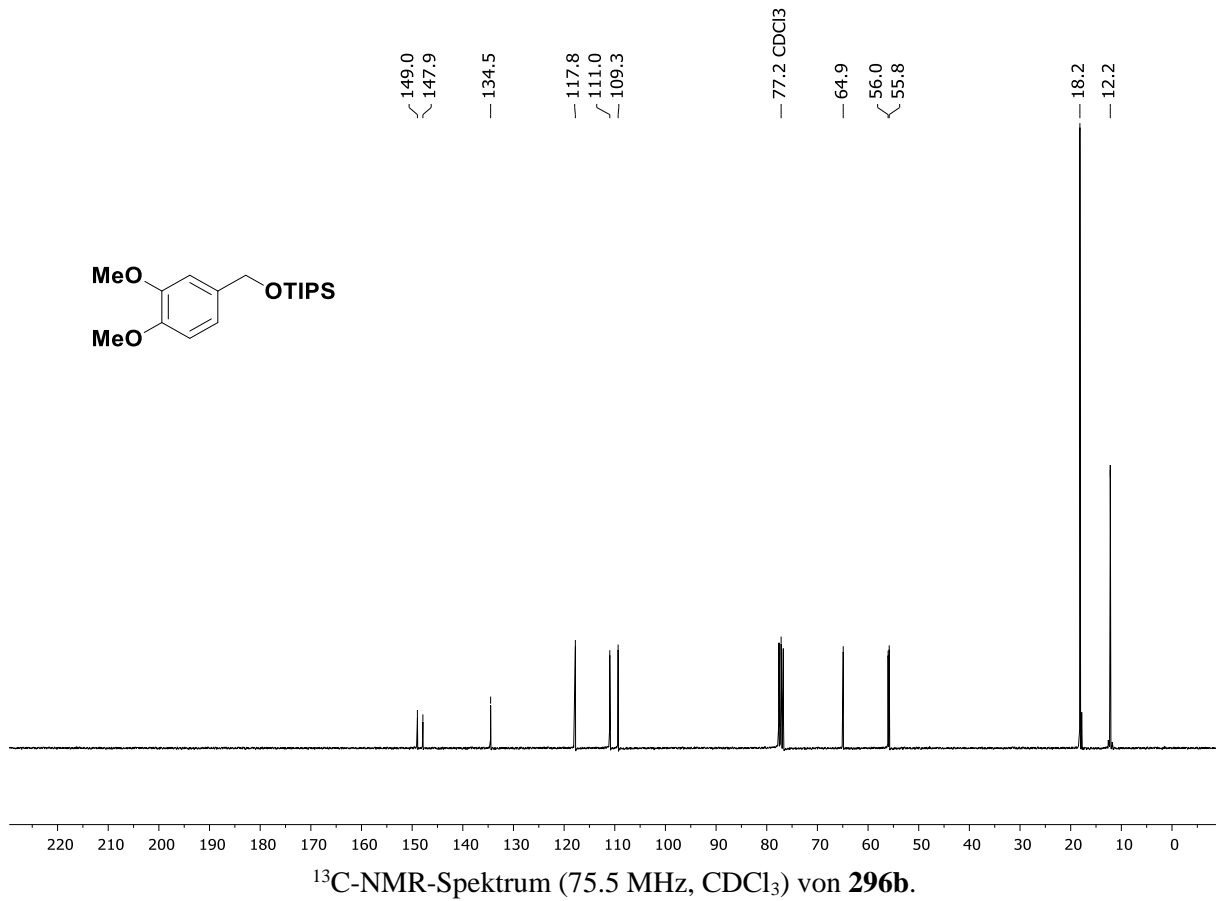
^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆) von **265j**.

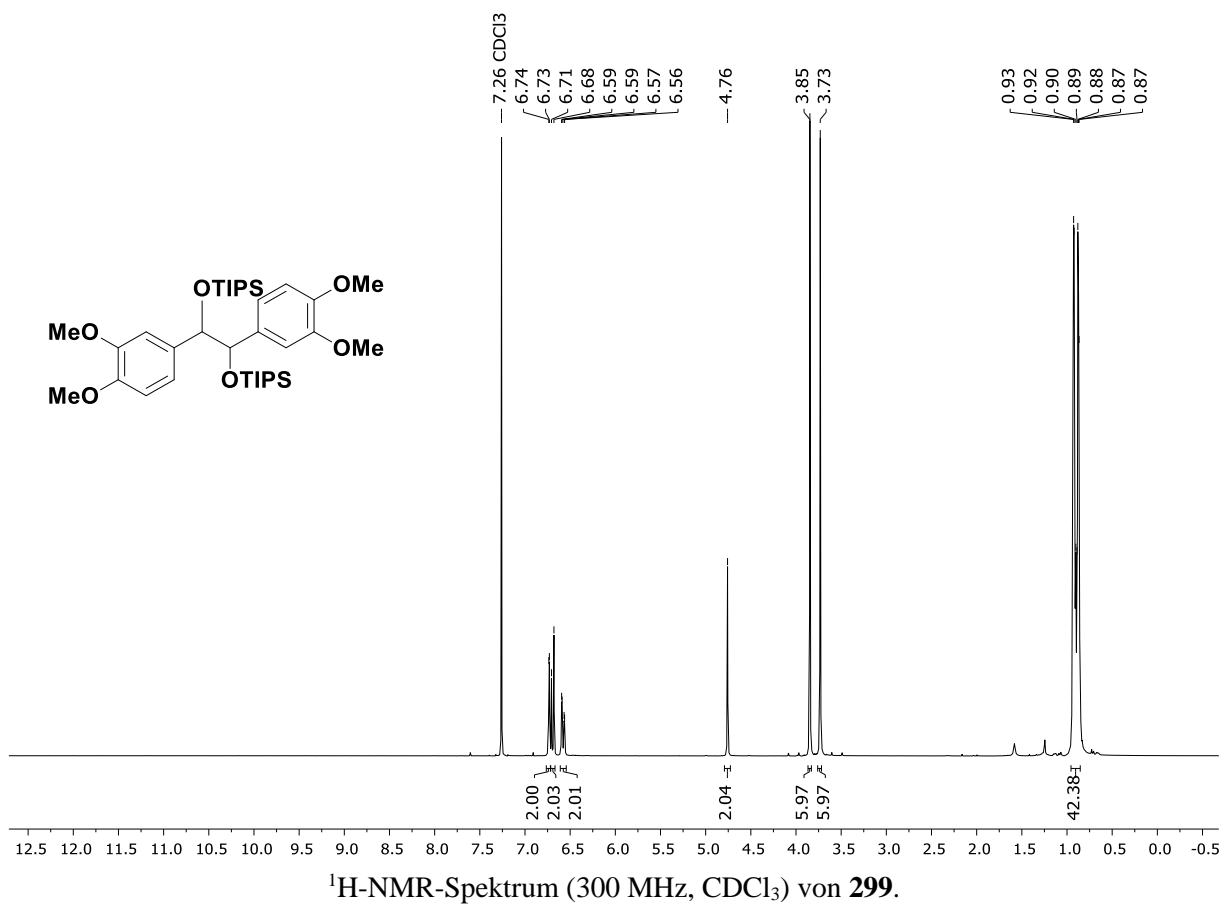
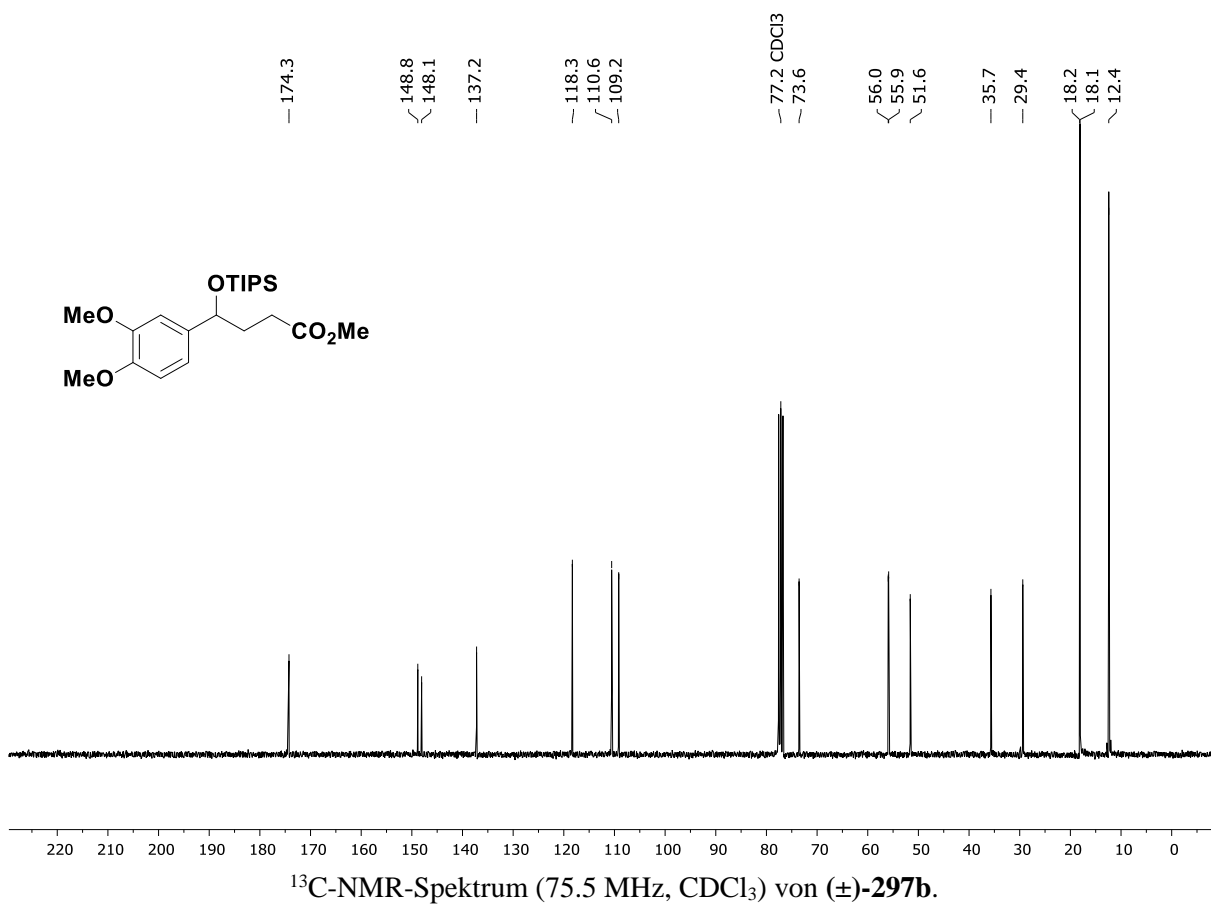


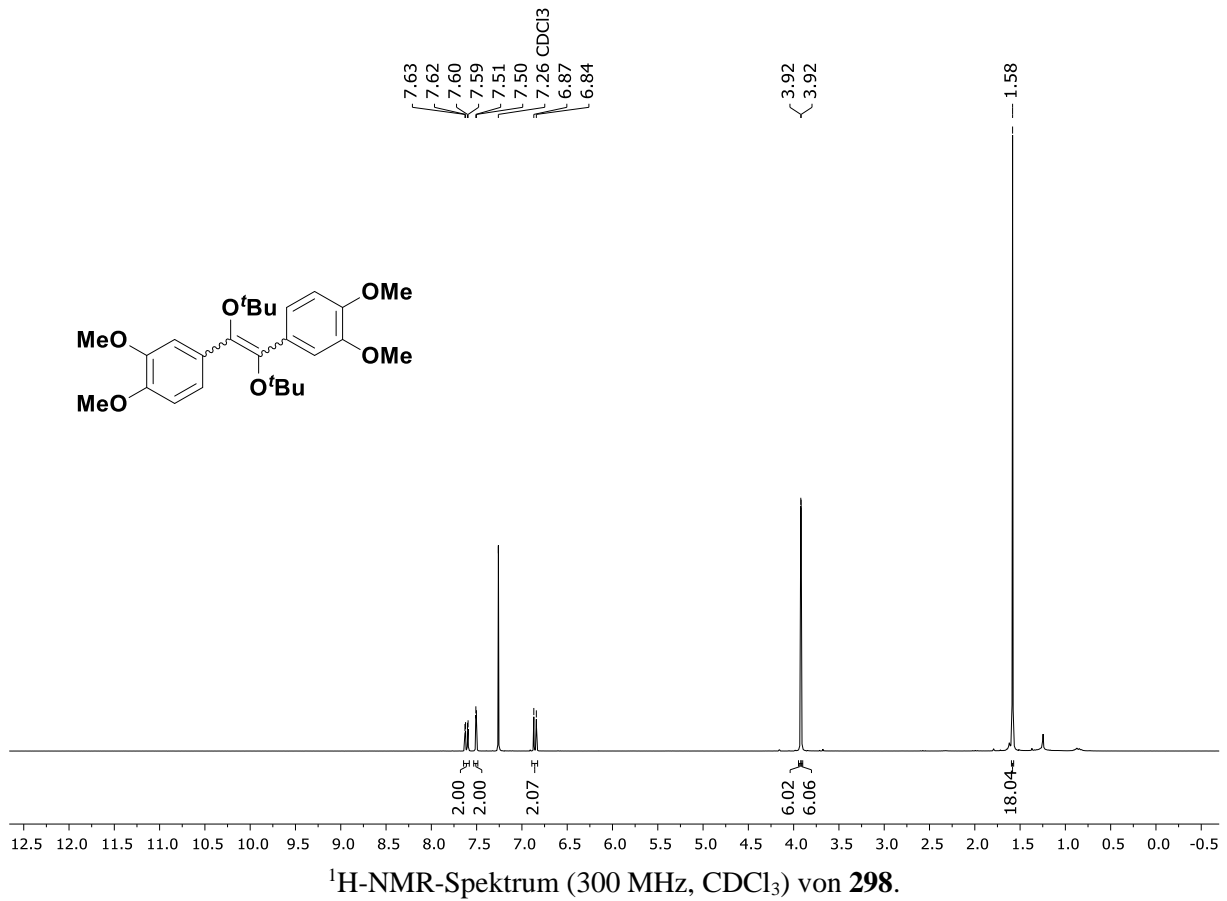
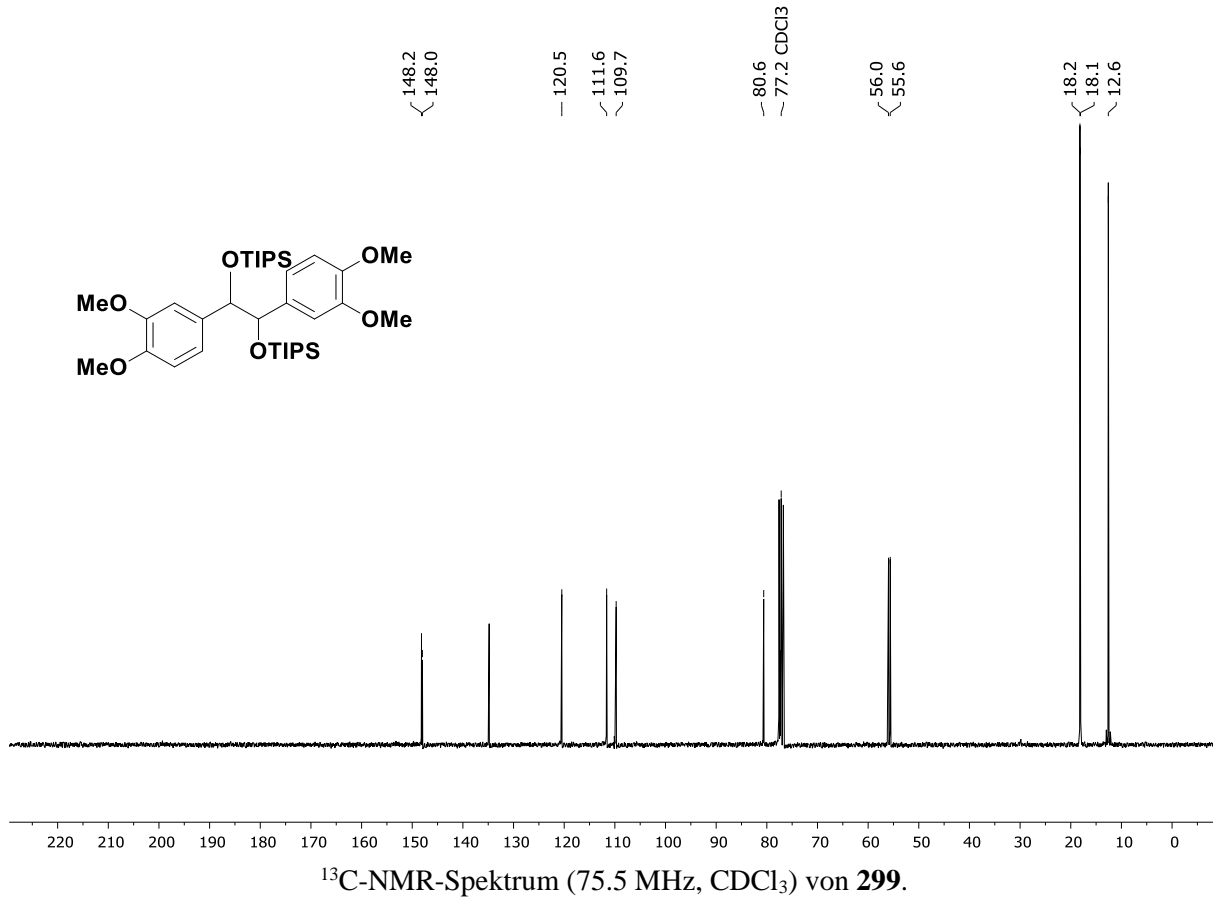


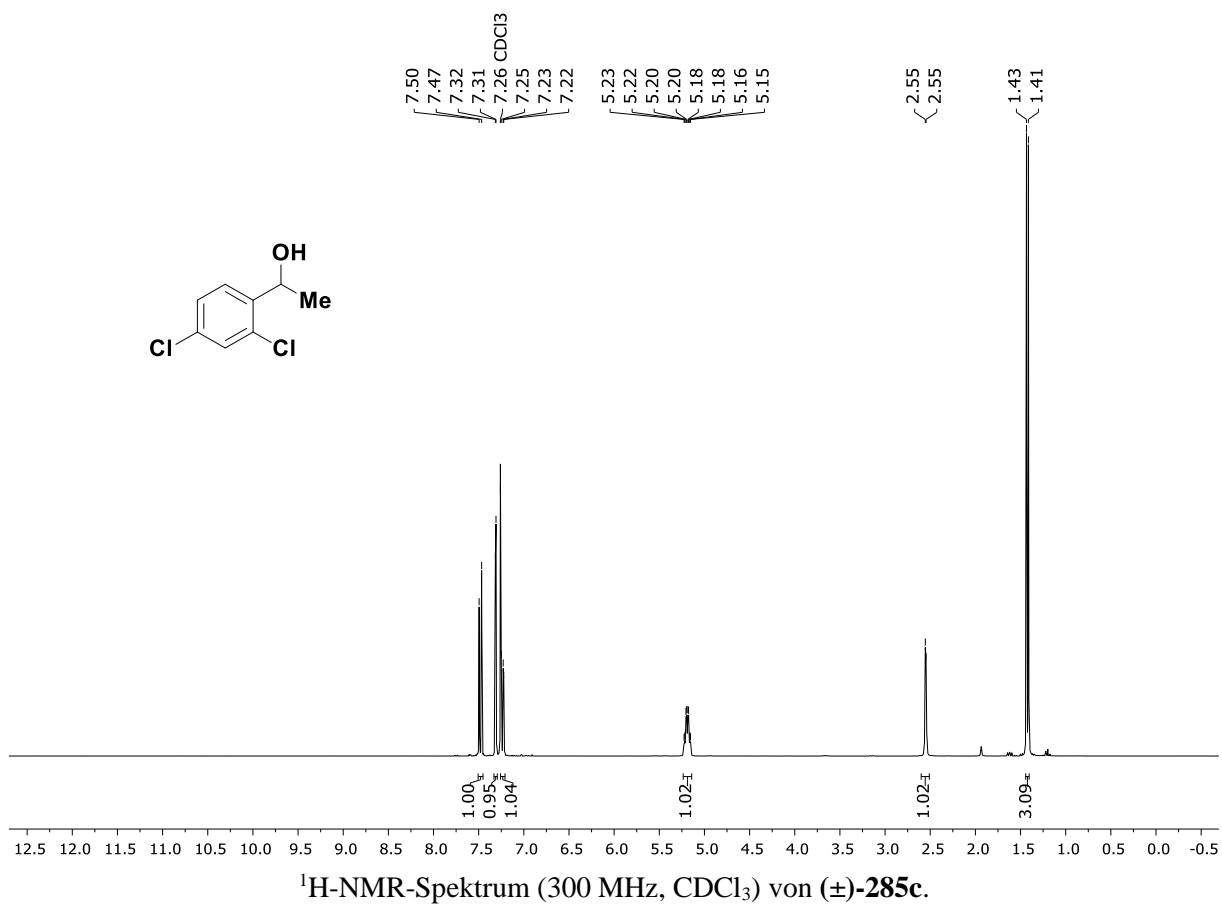
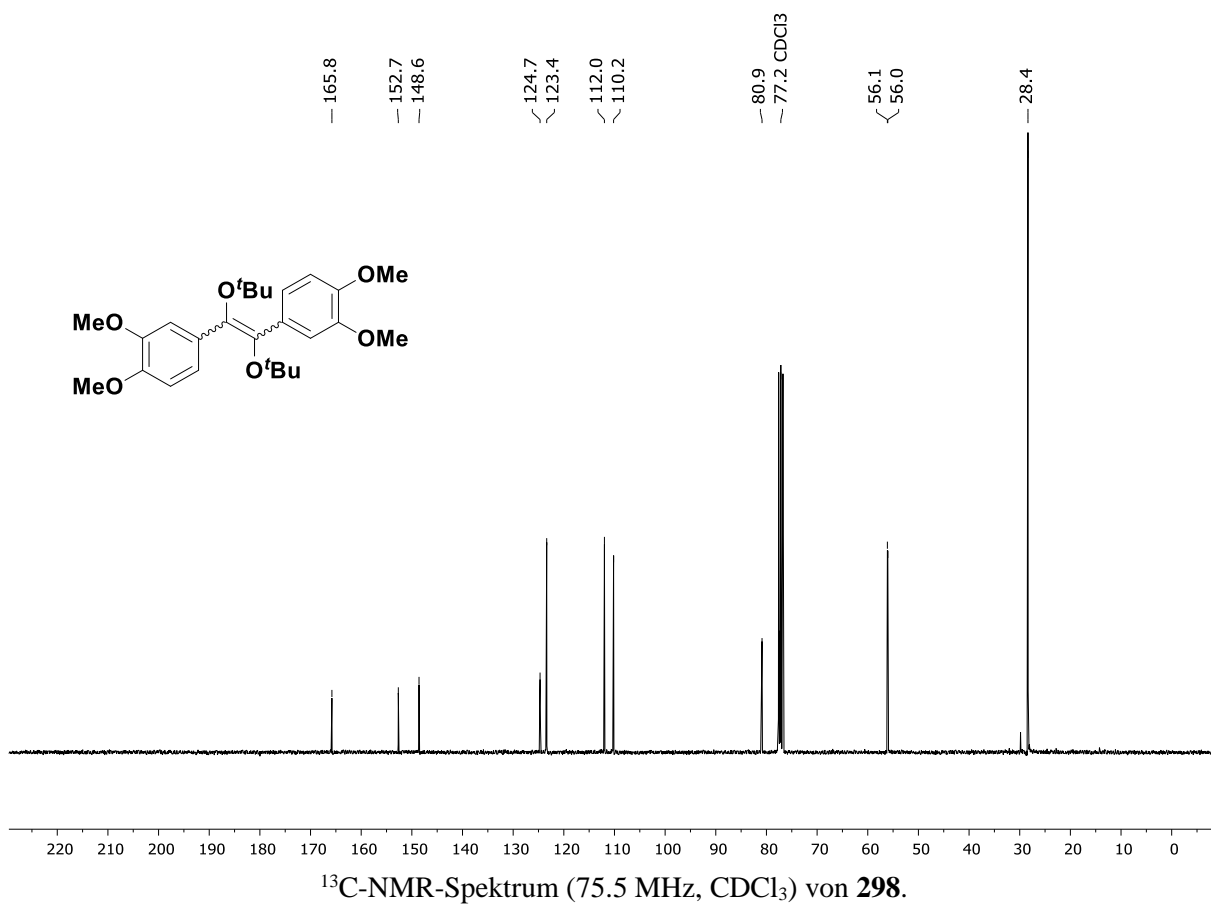


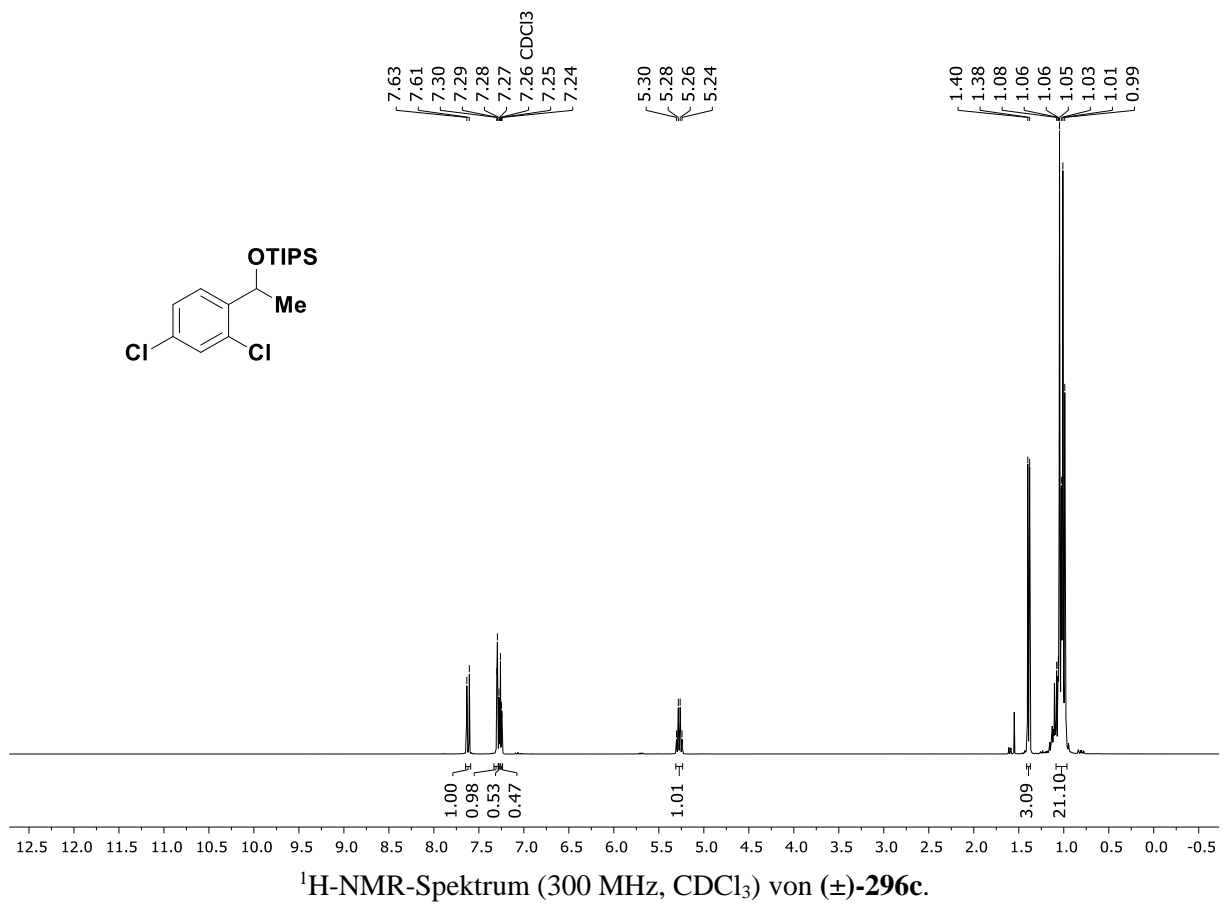
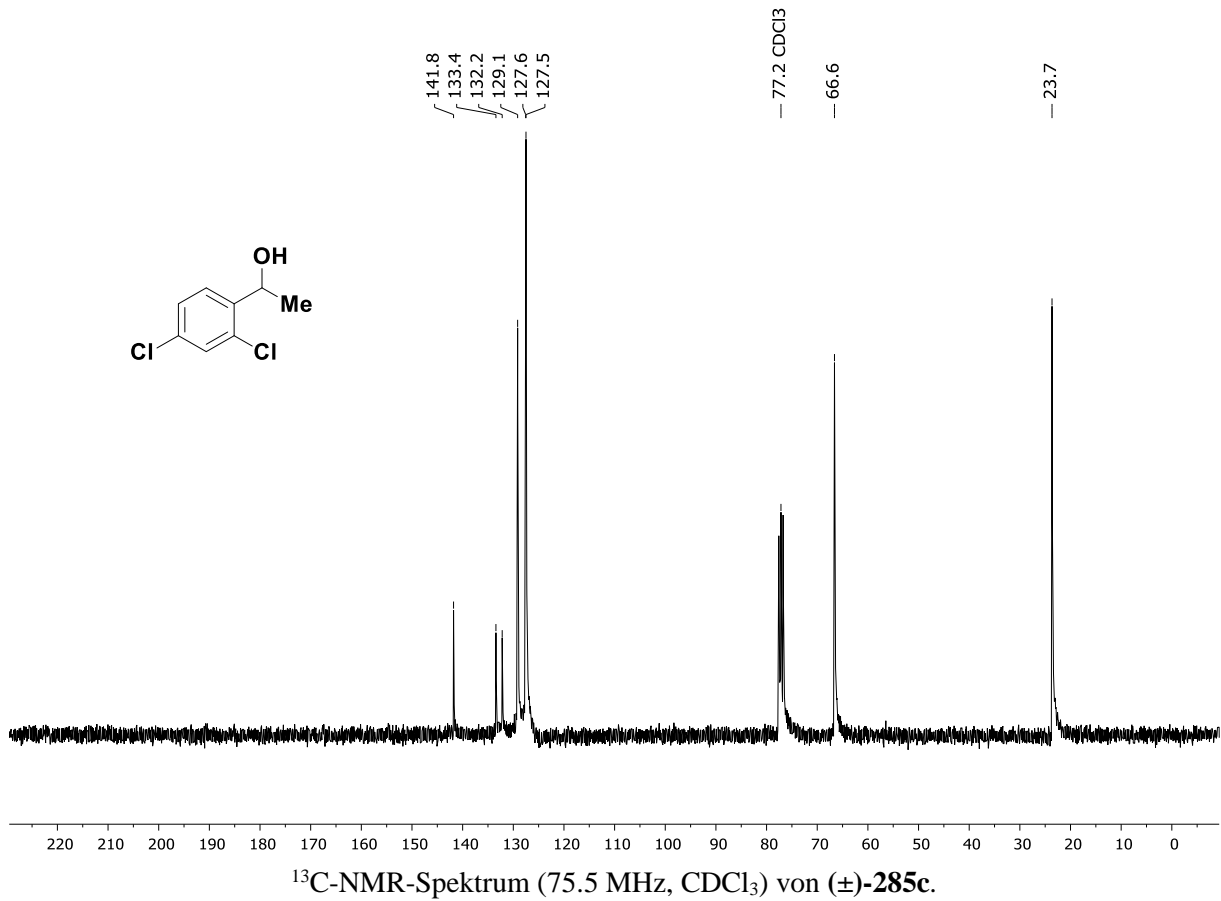


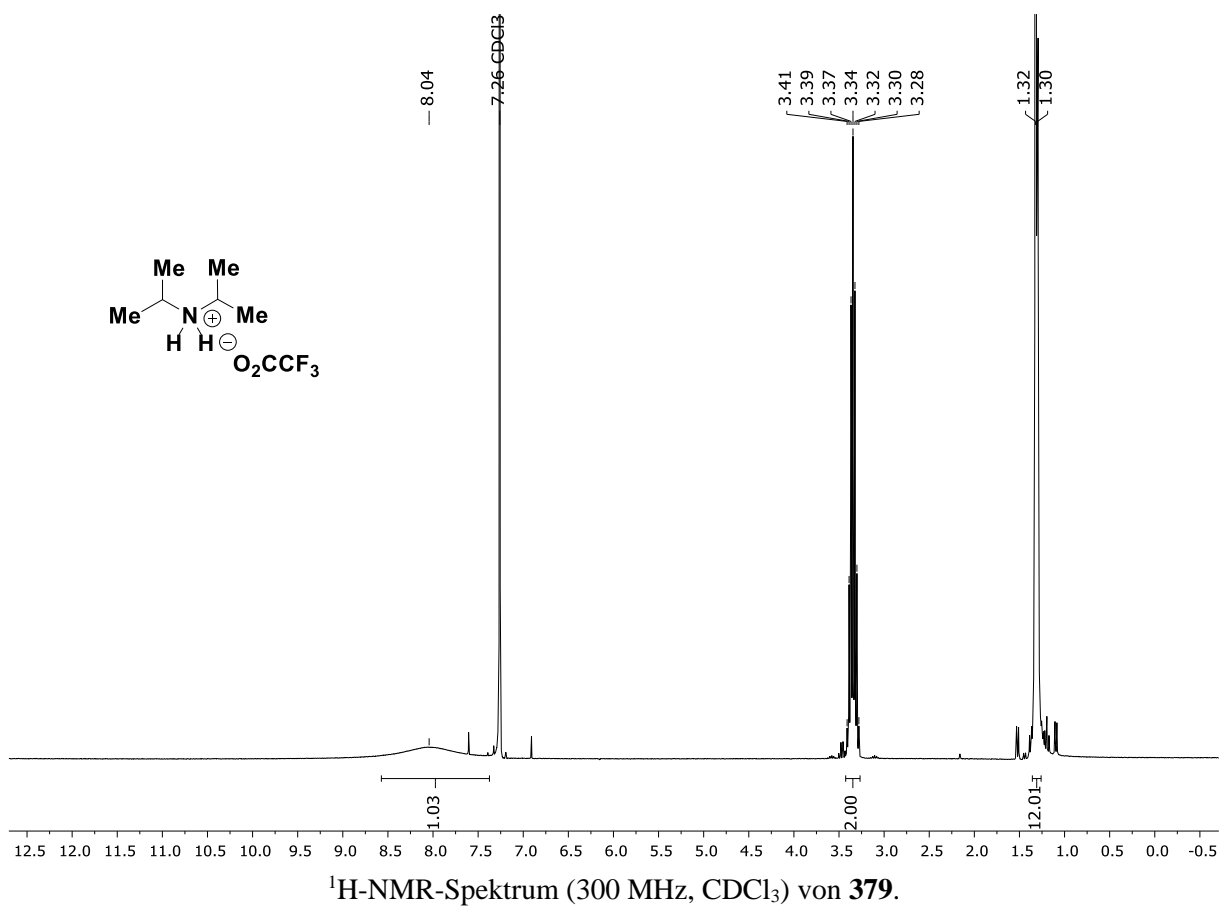
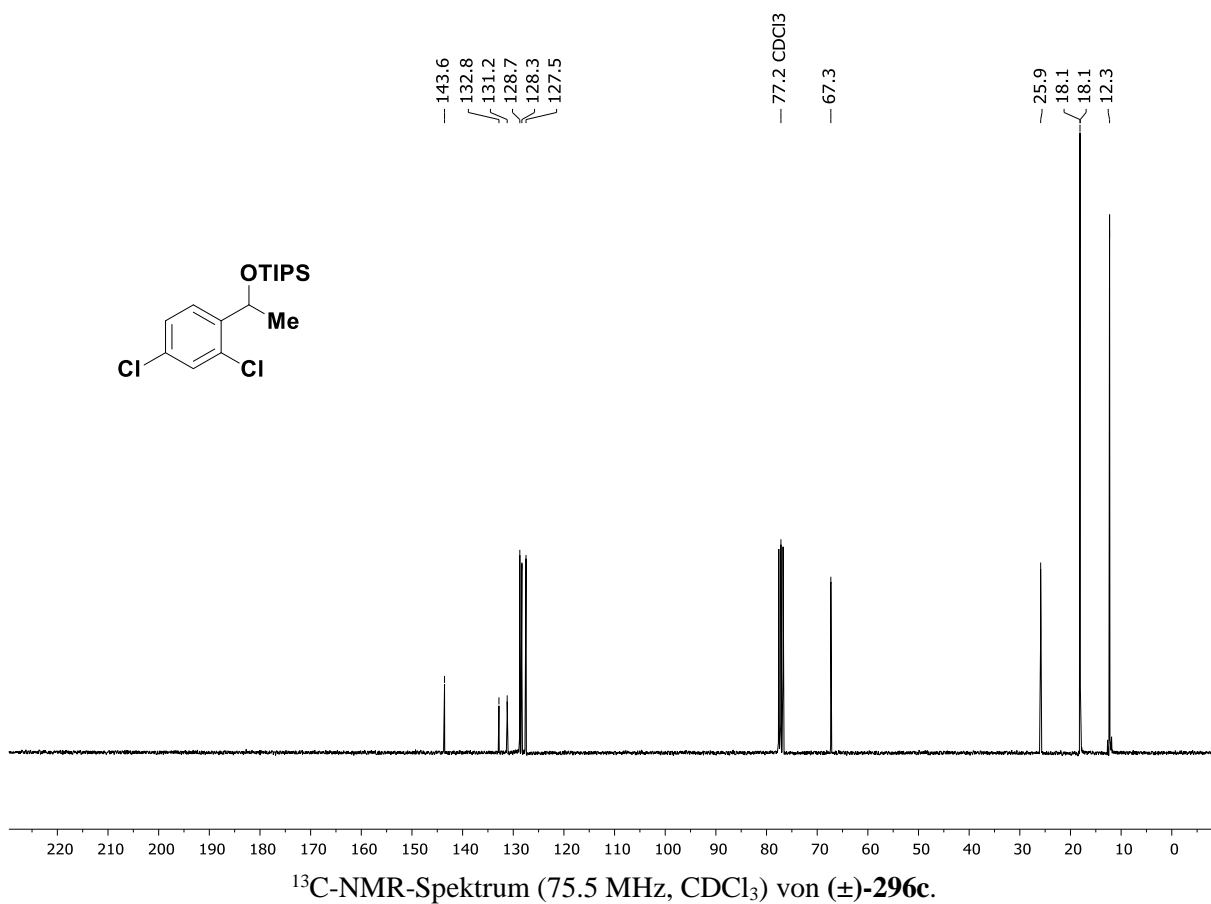


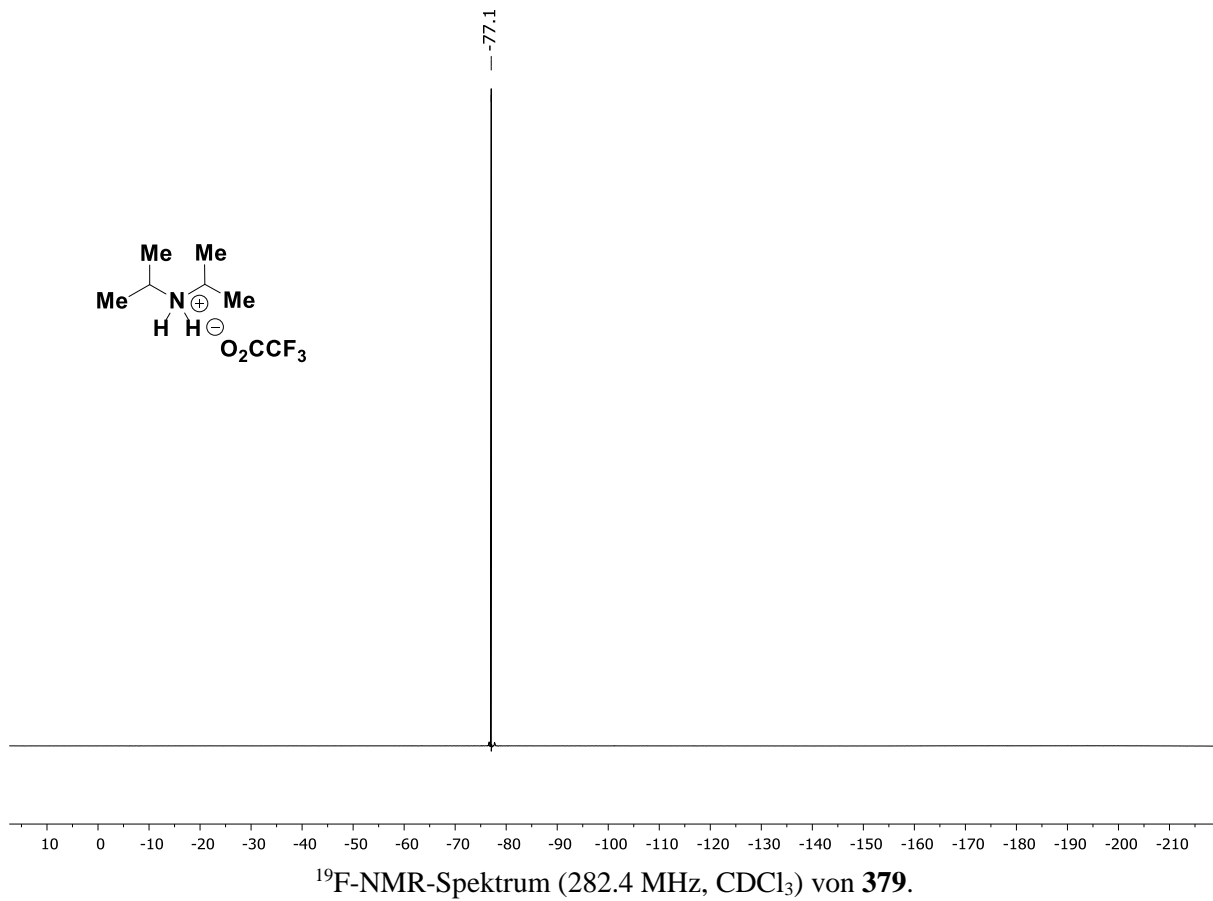
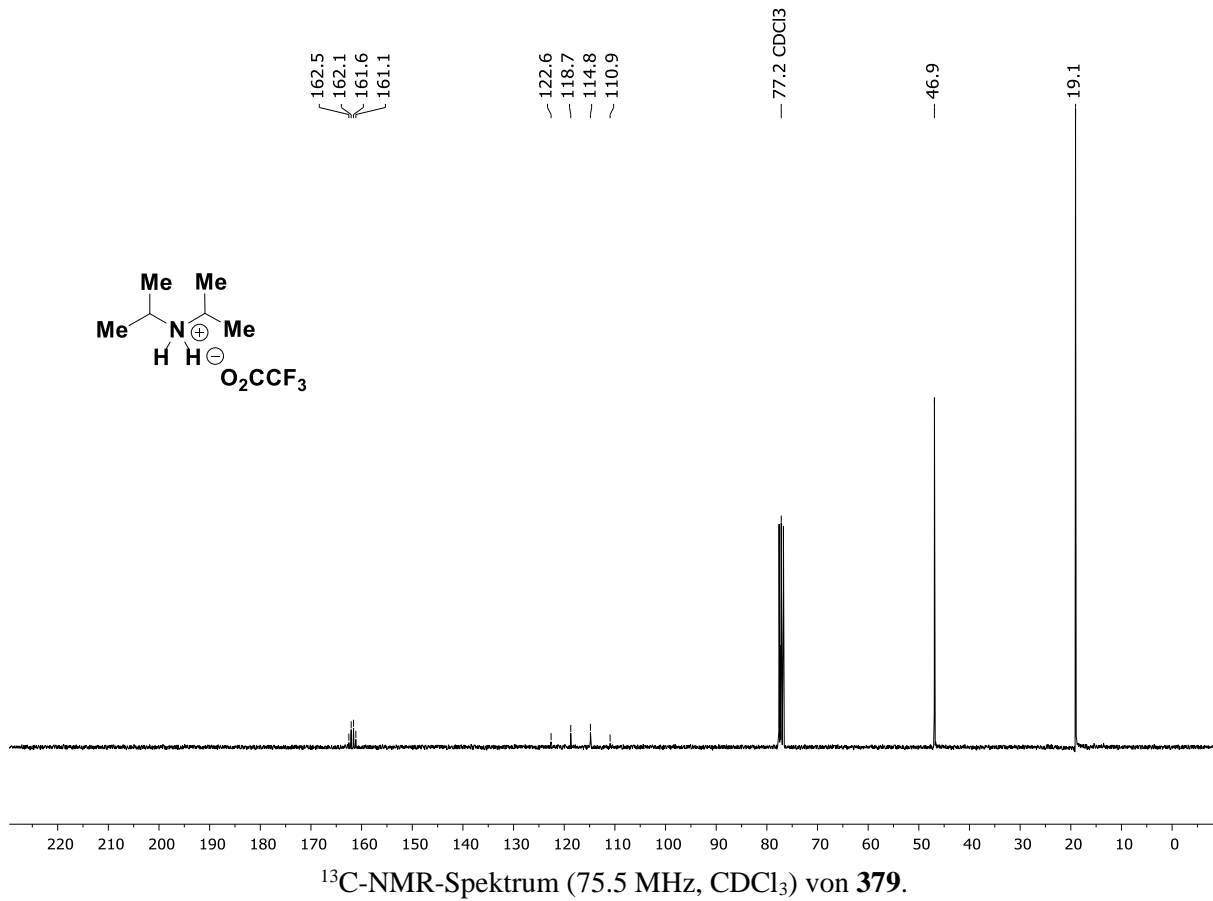


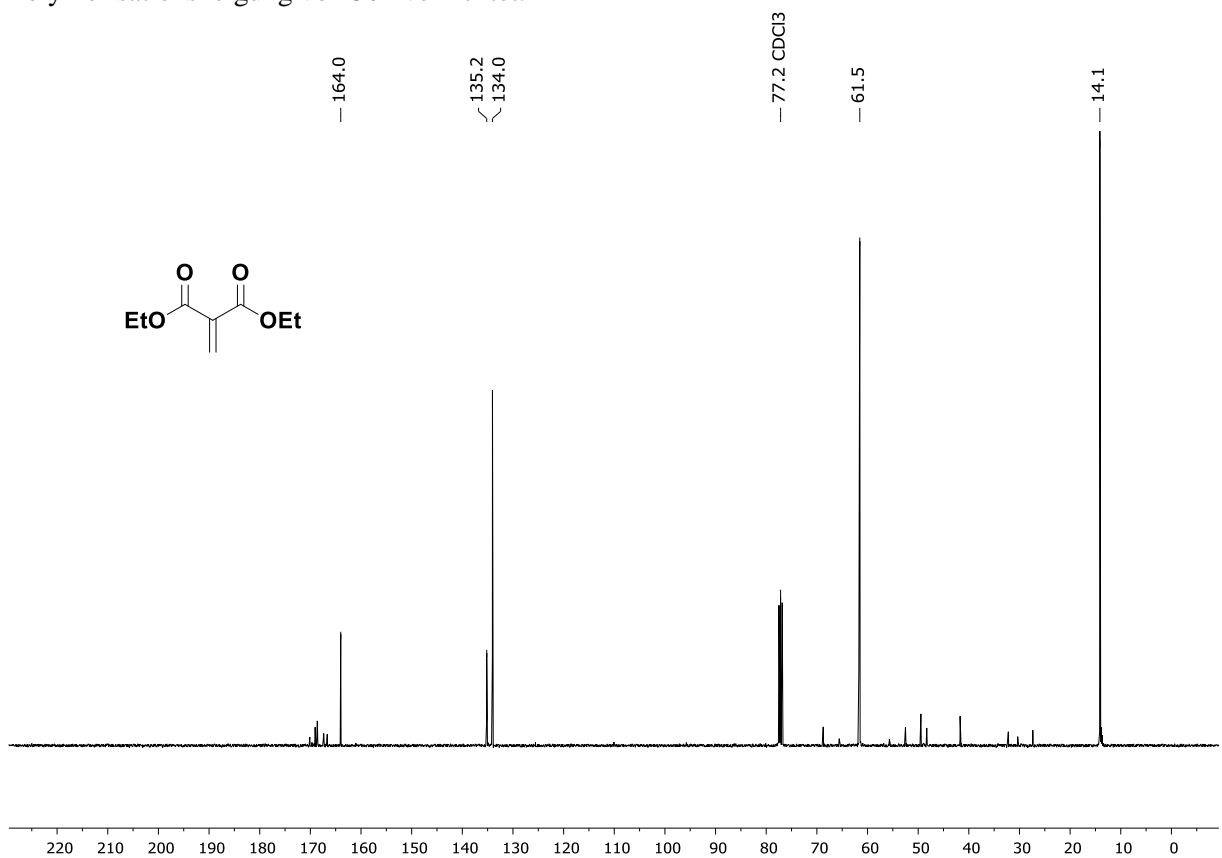
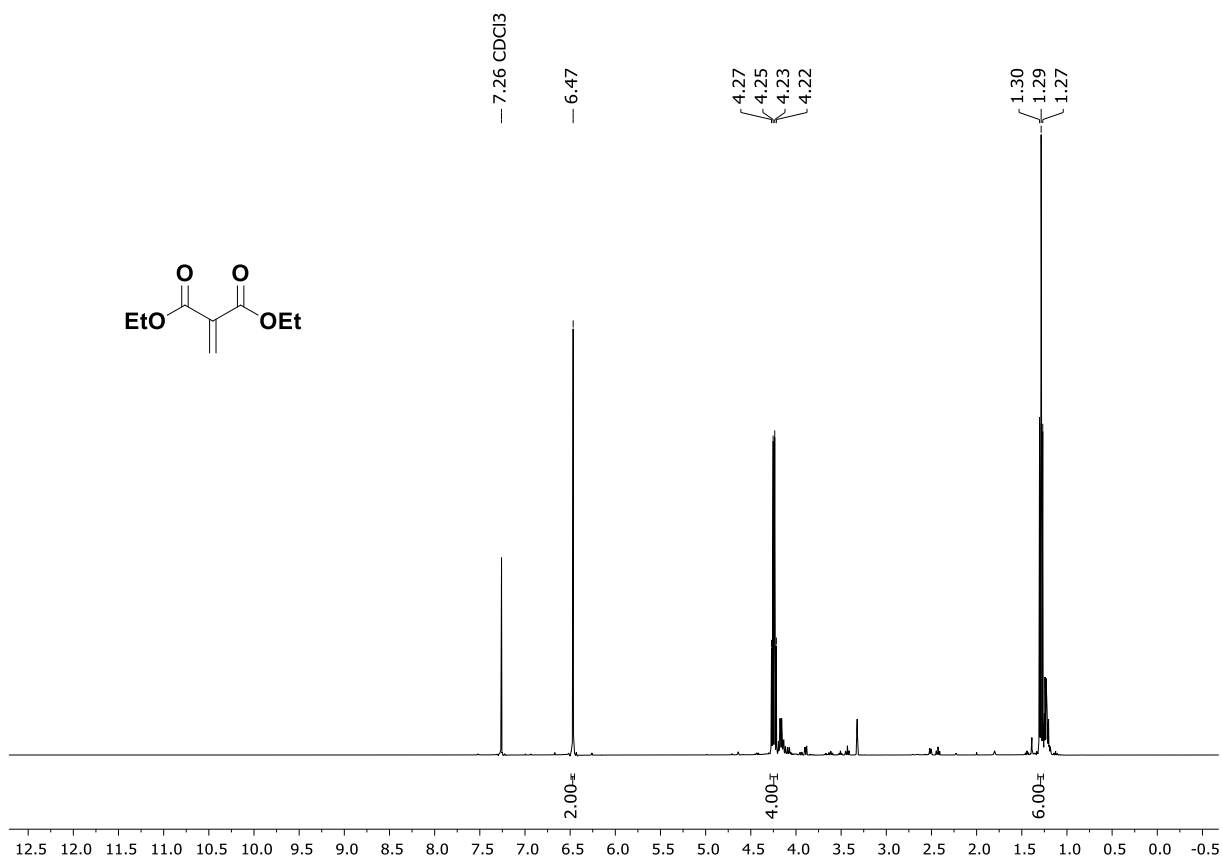


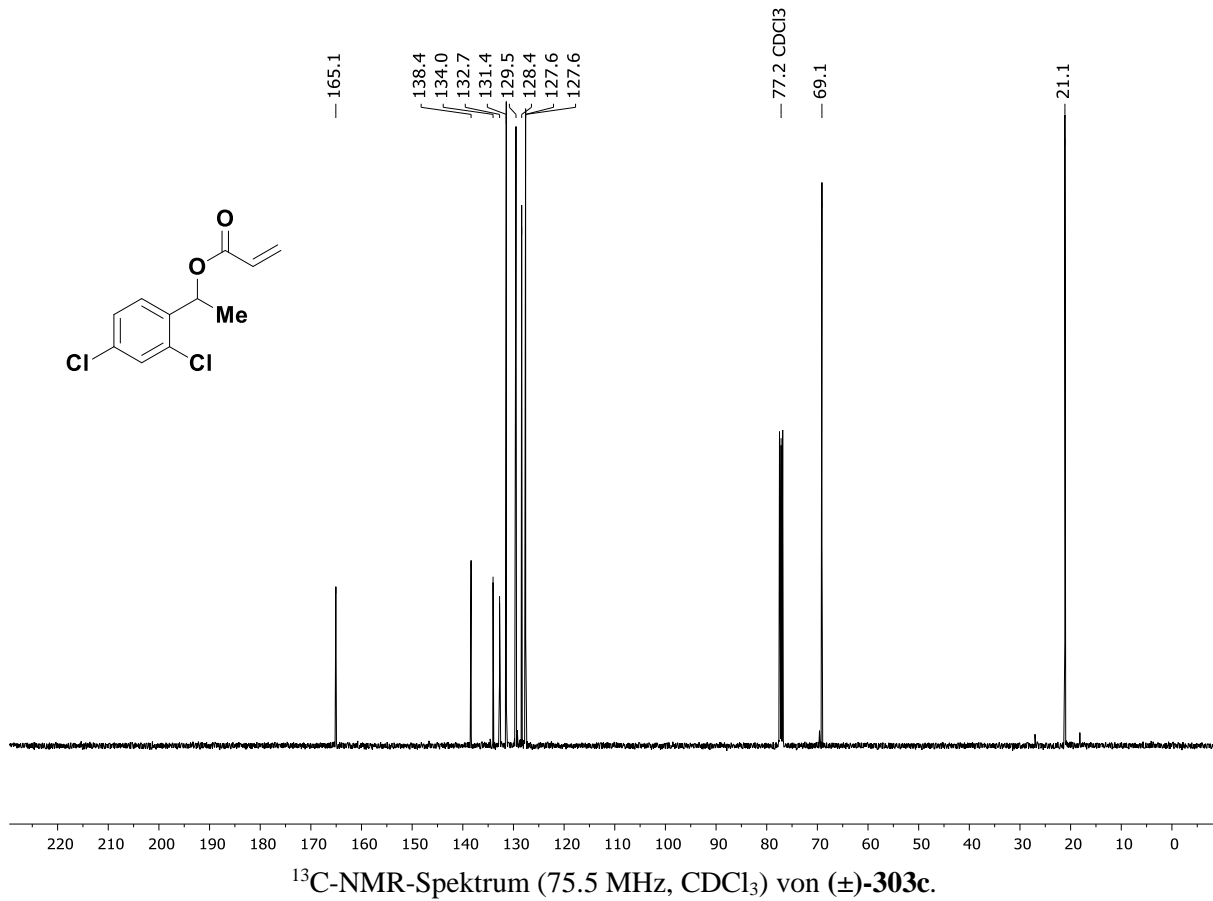
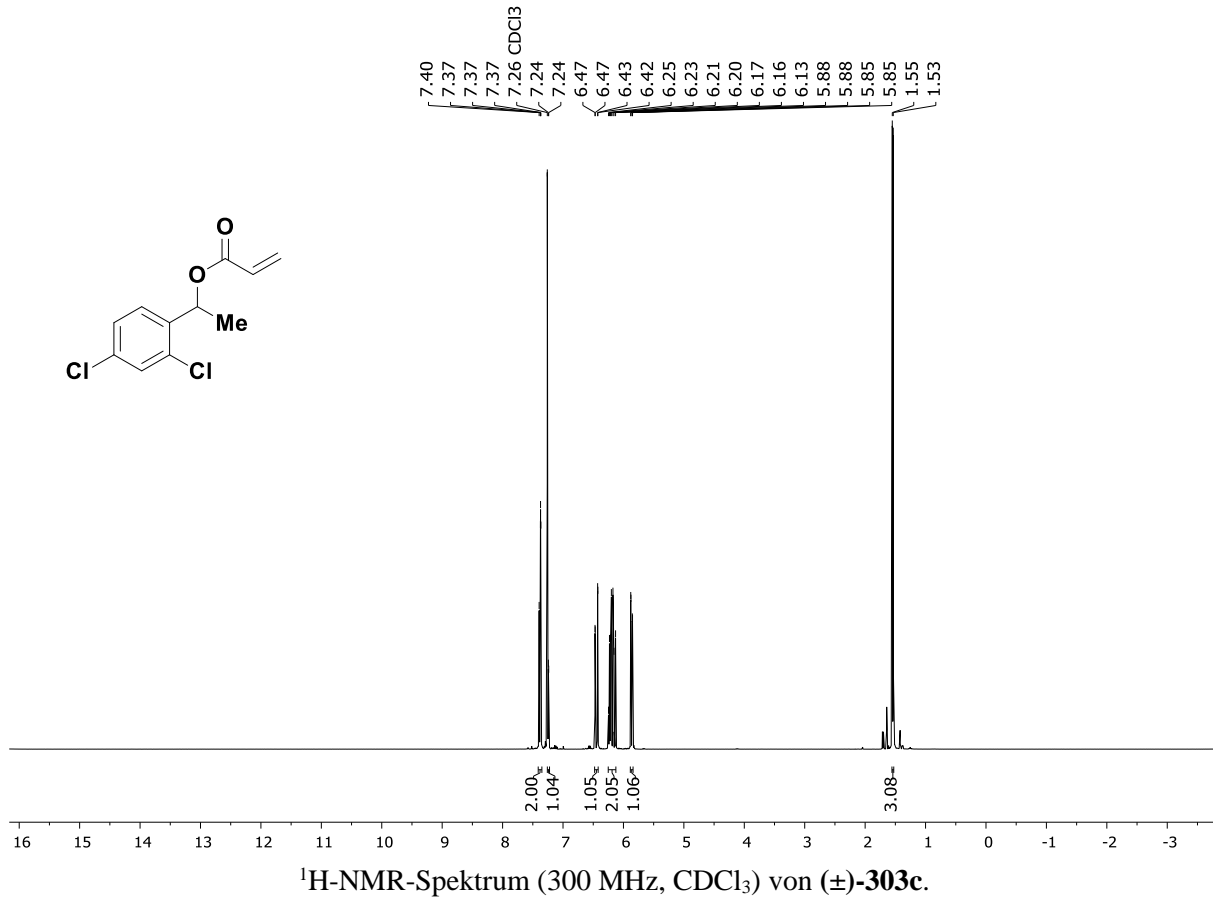


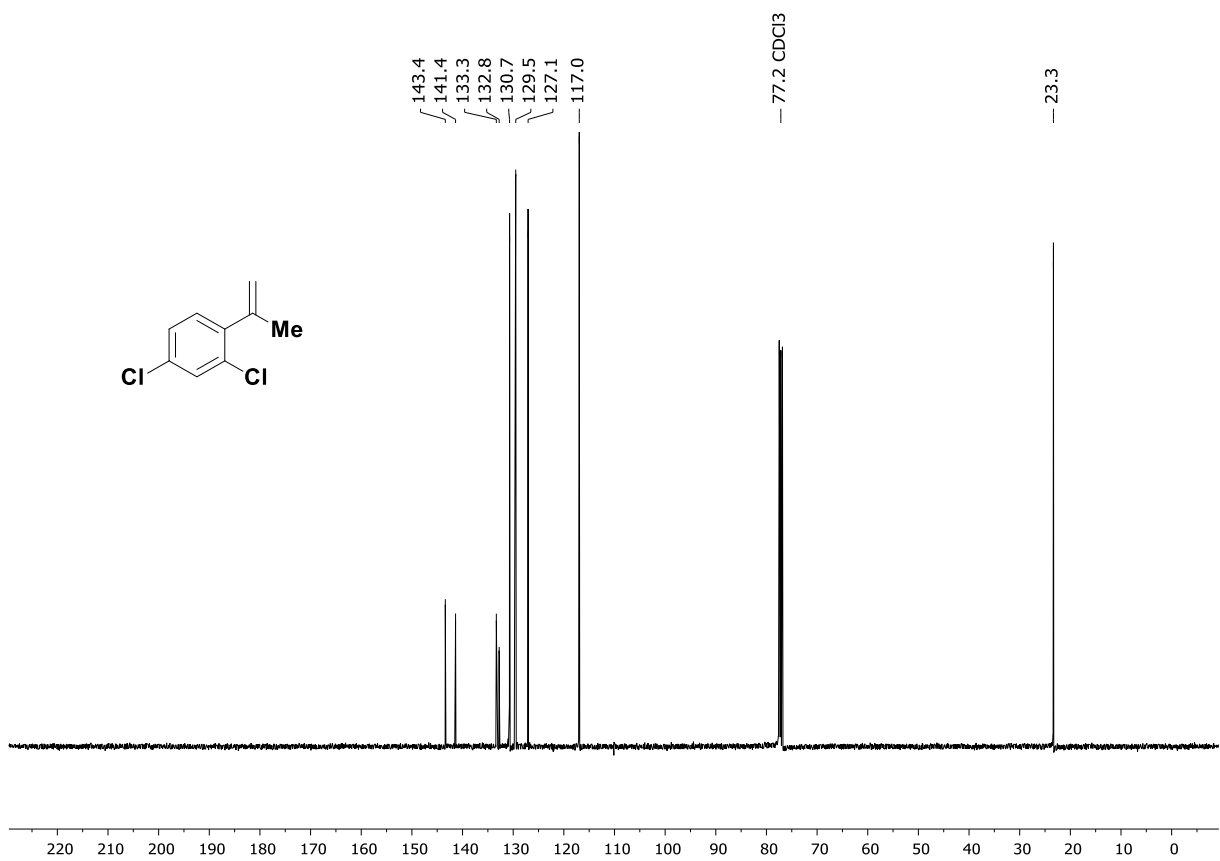


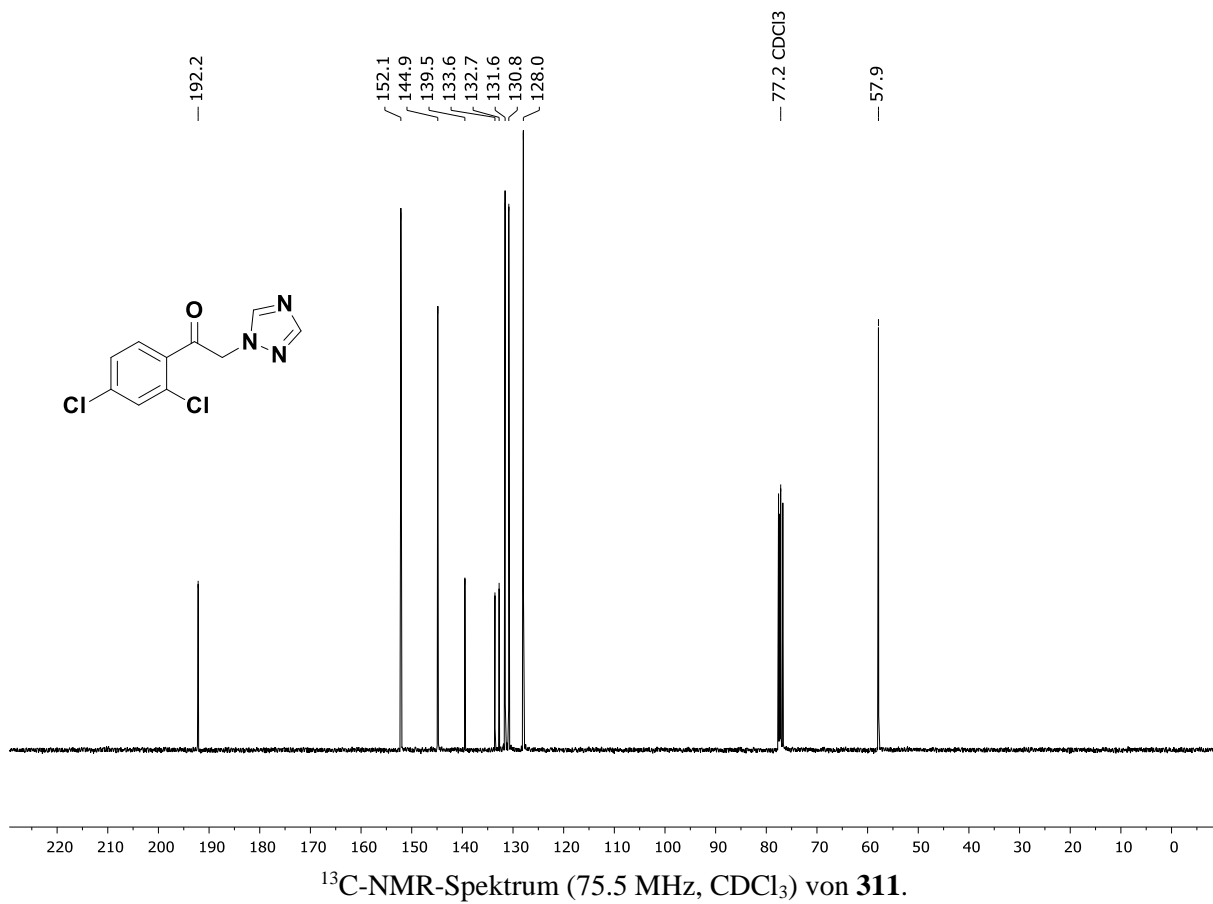
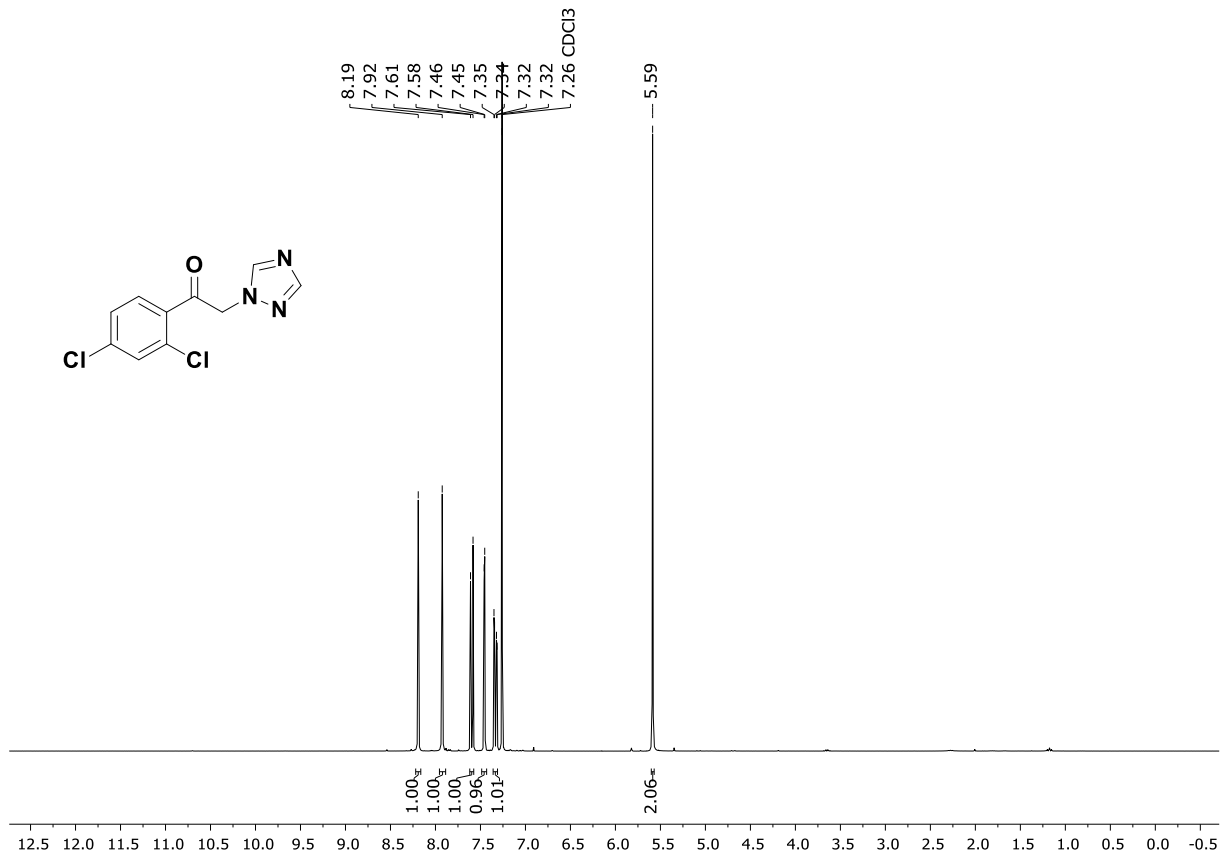


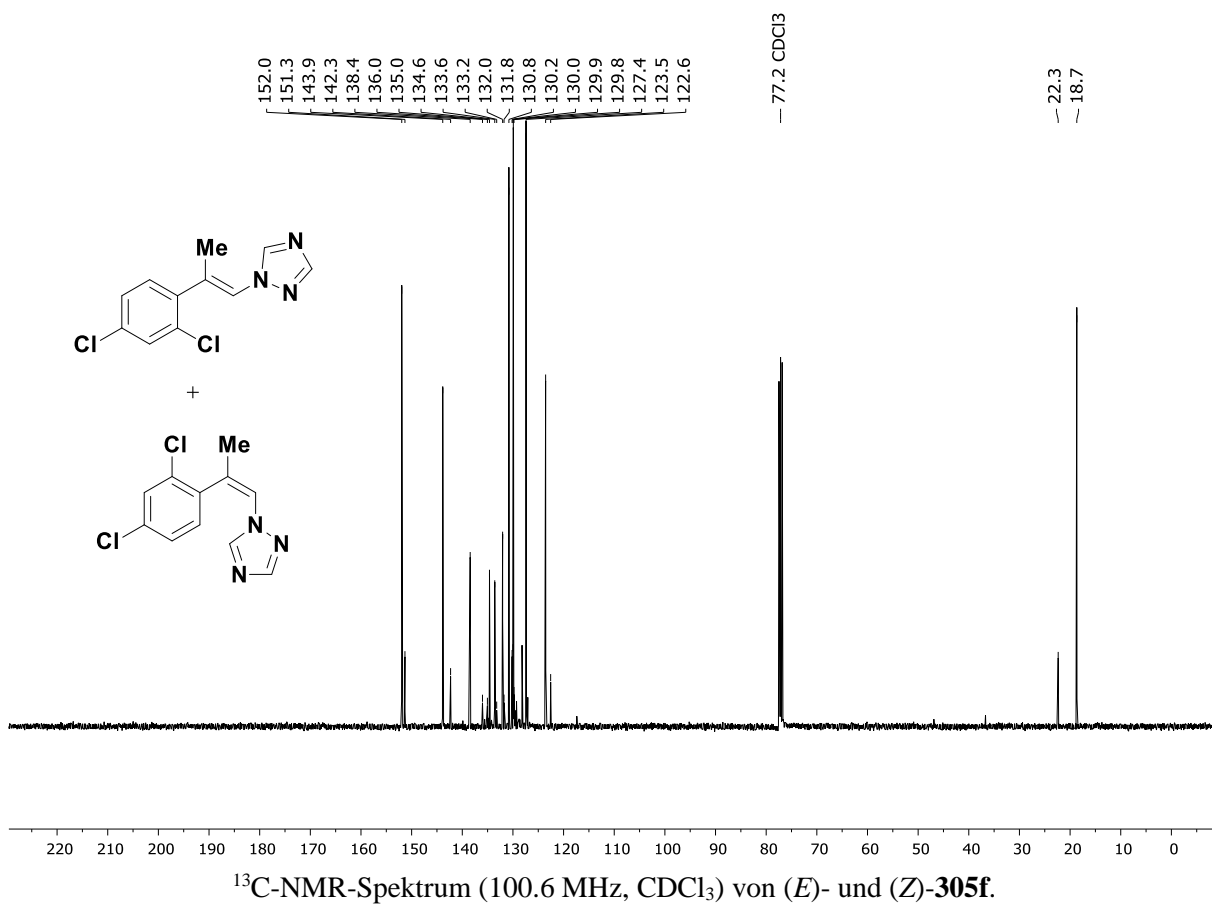
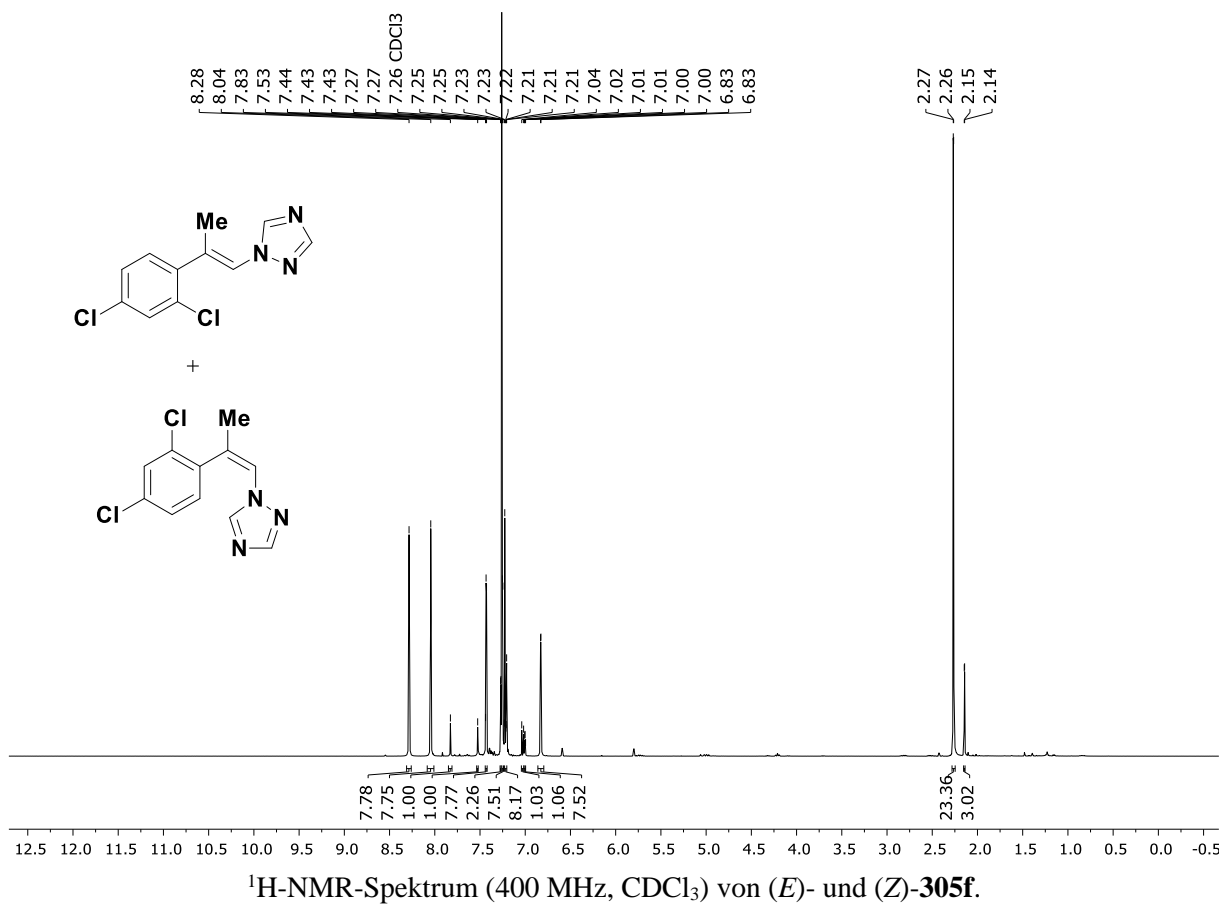


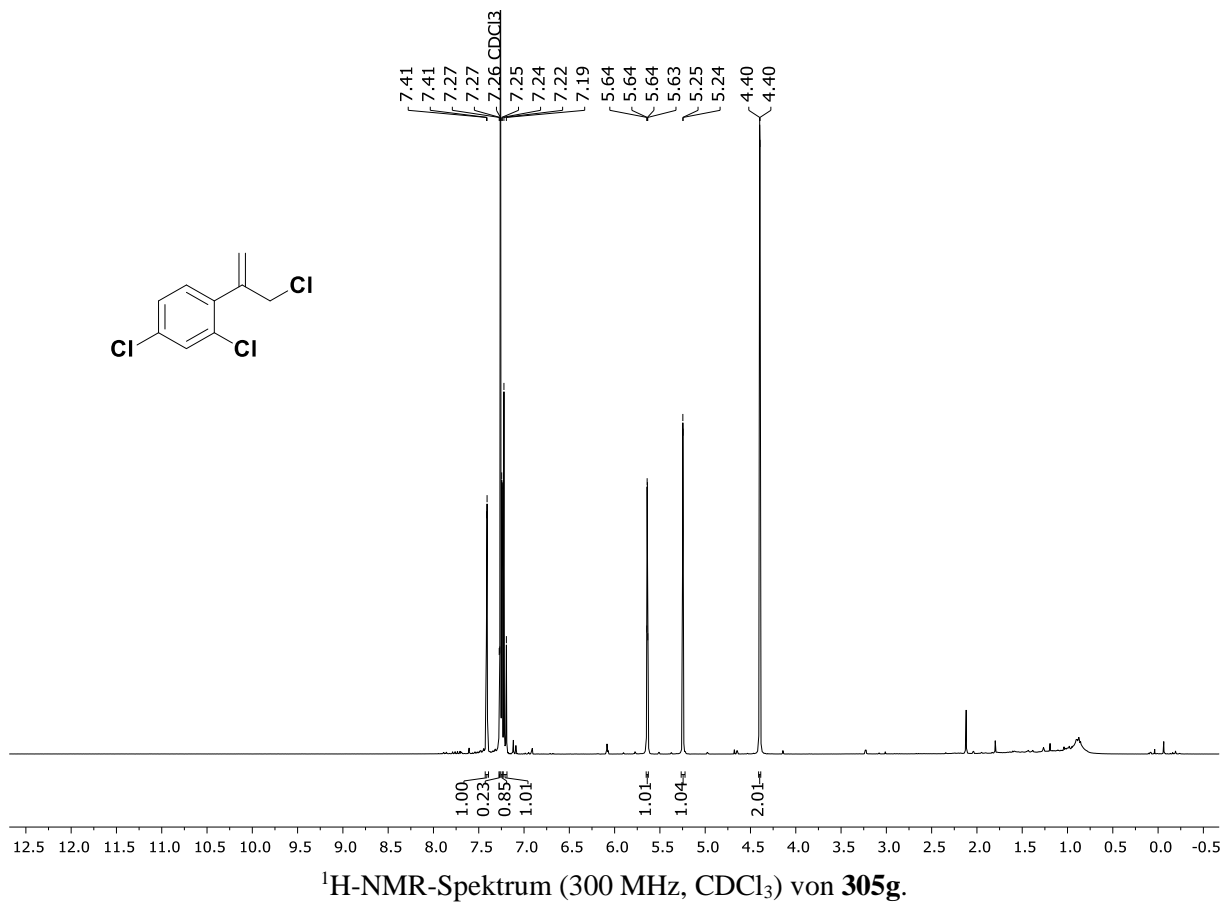
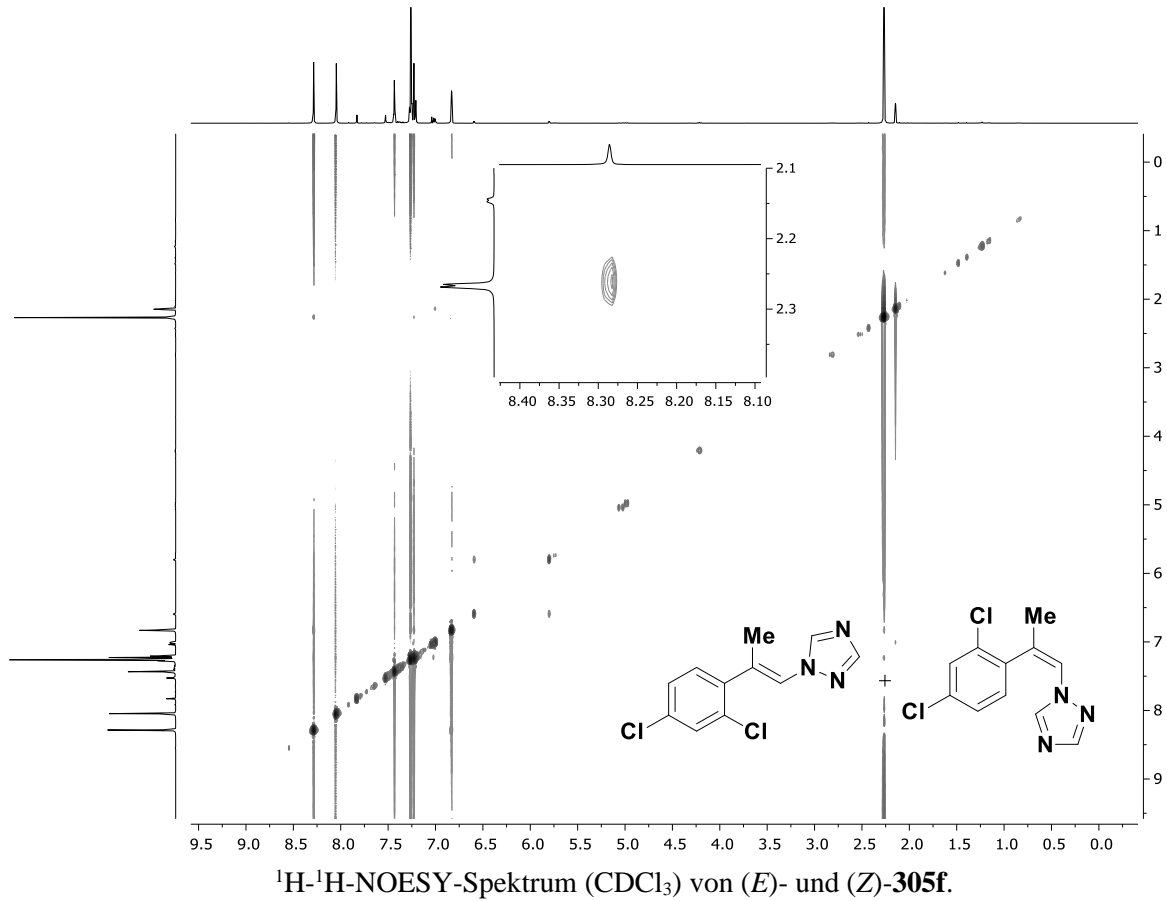


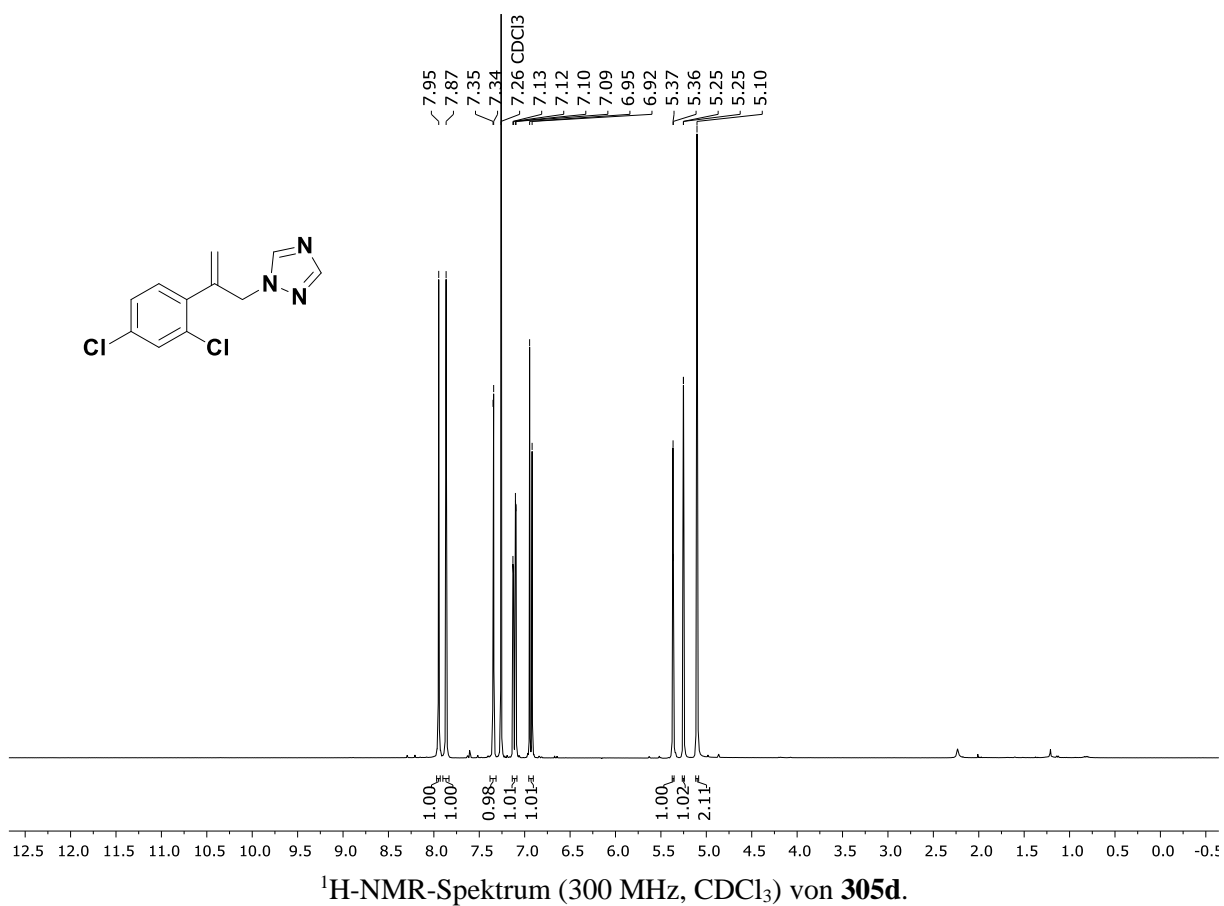
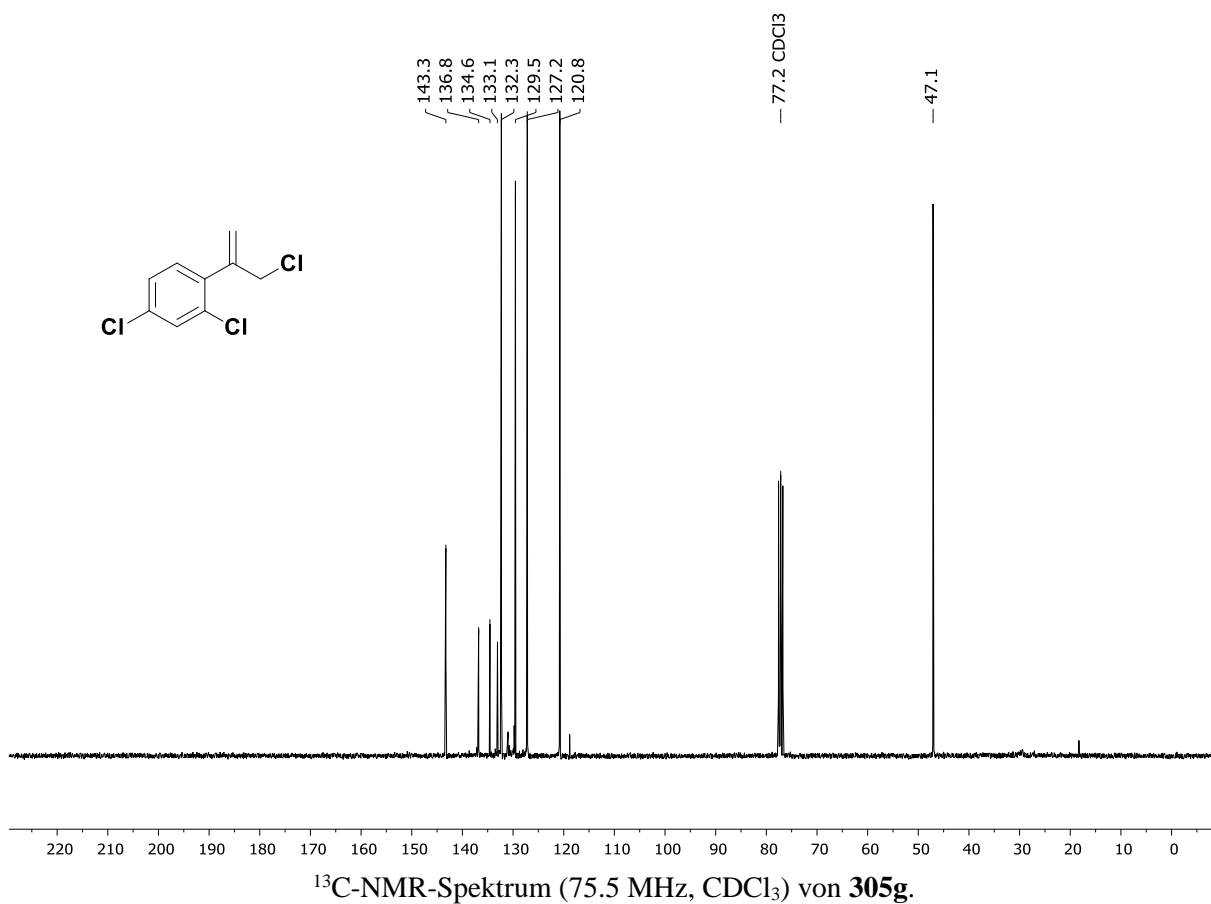


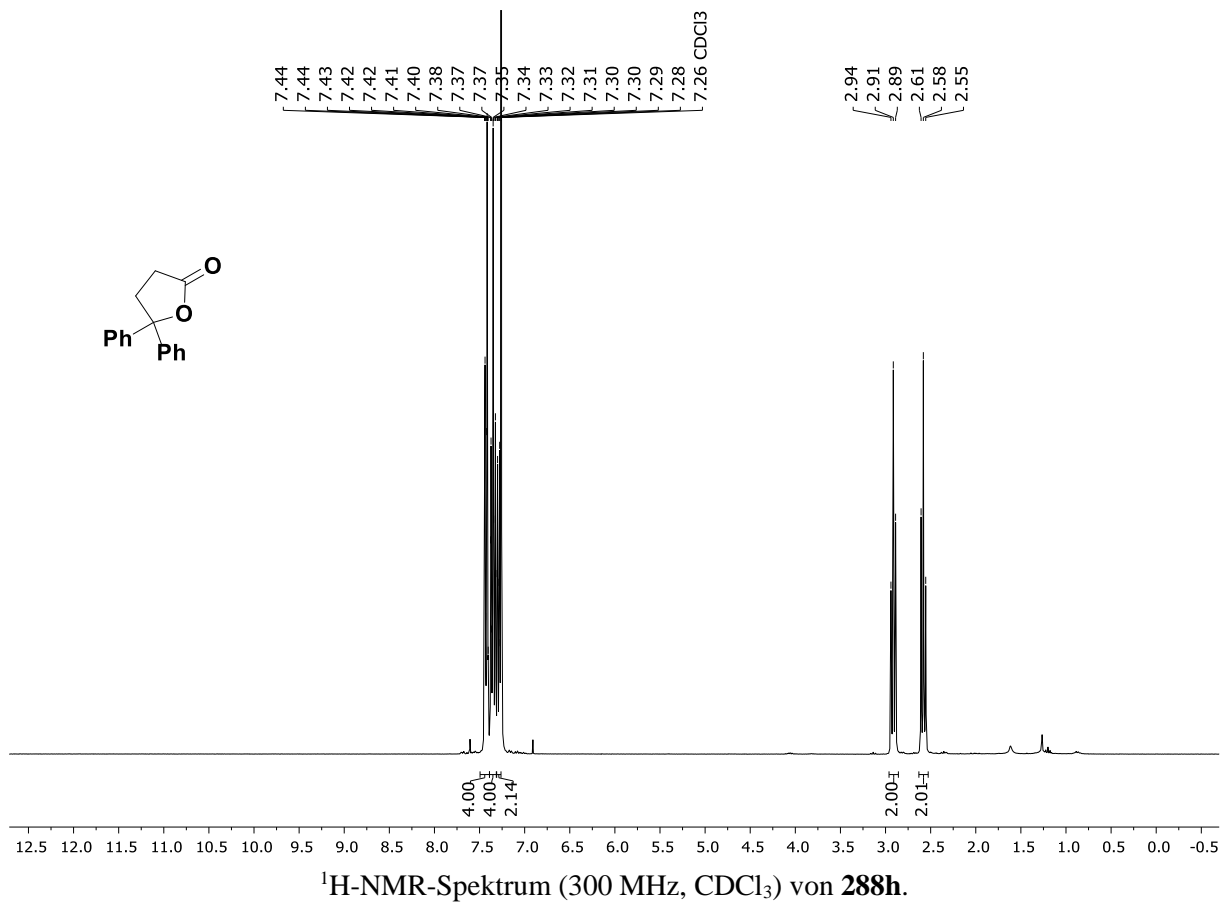
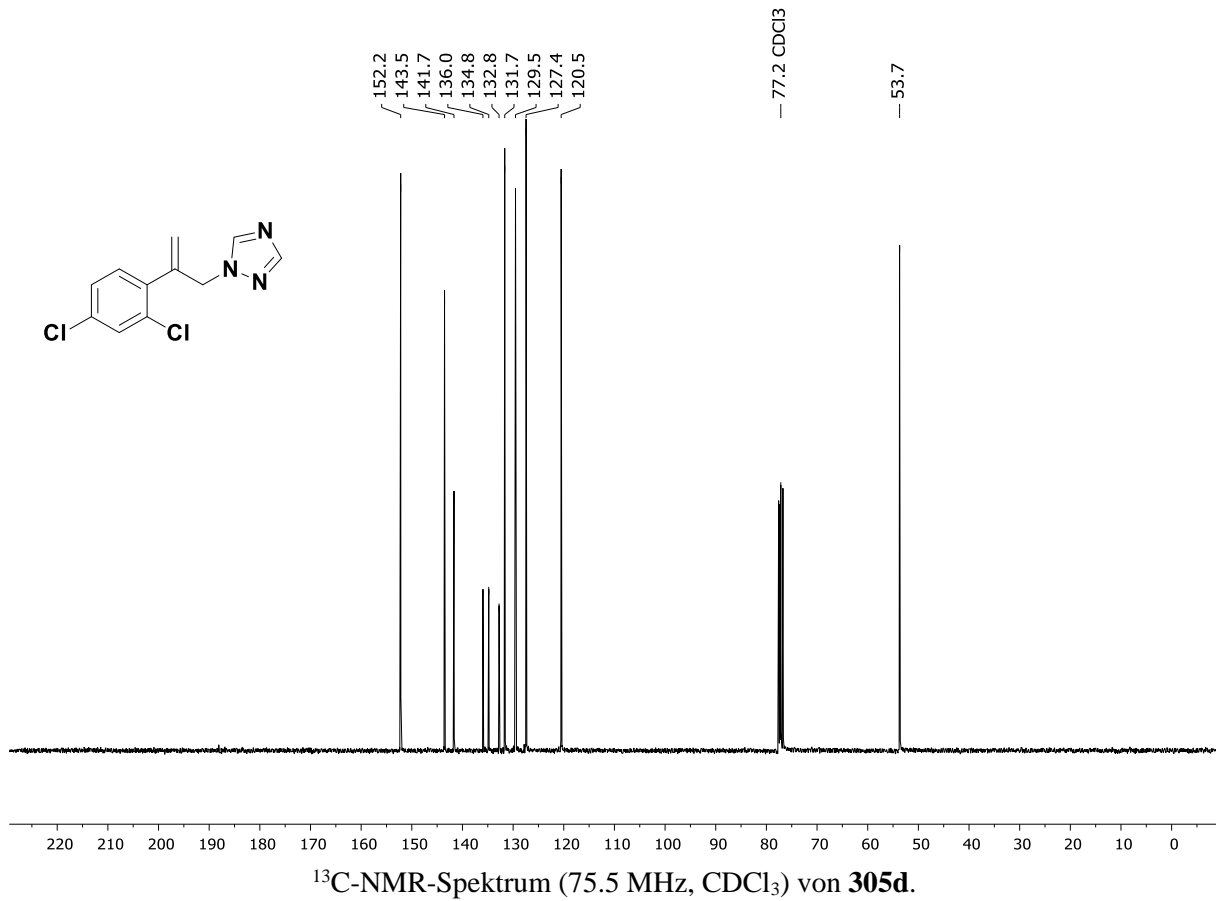
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von **305e**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von **305e**.

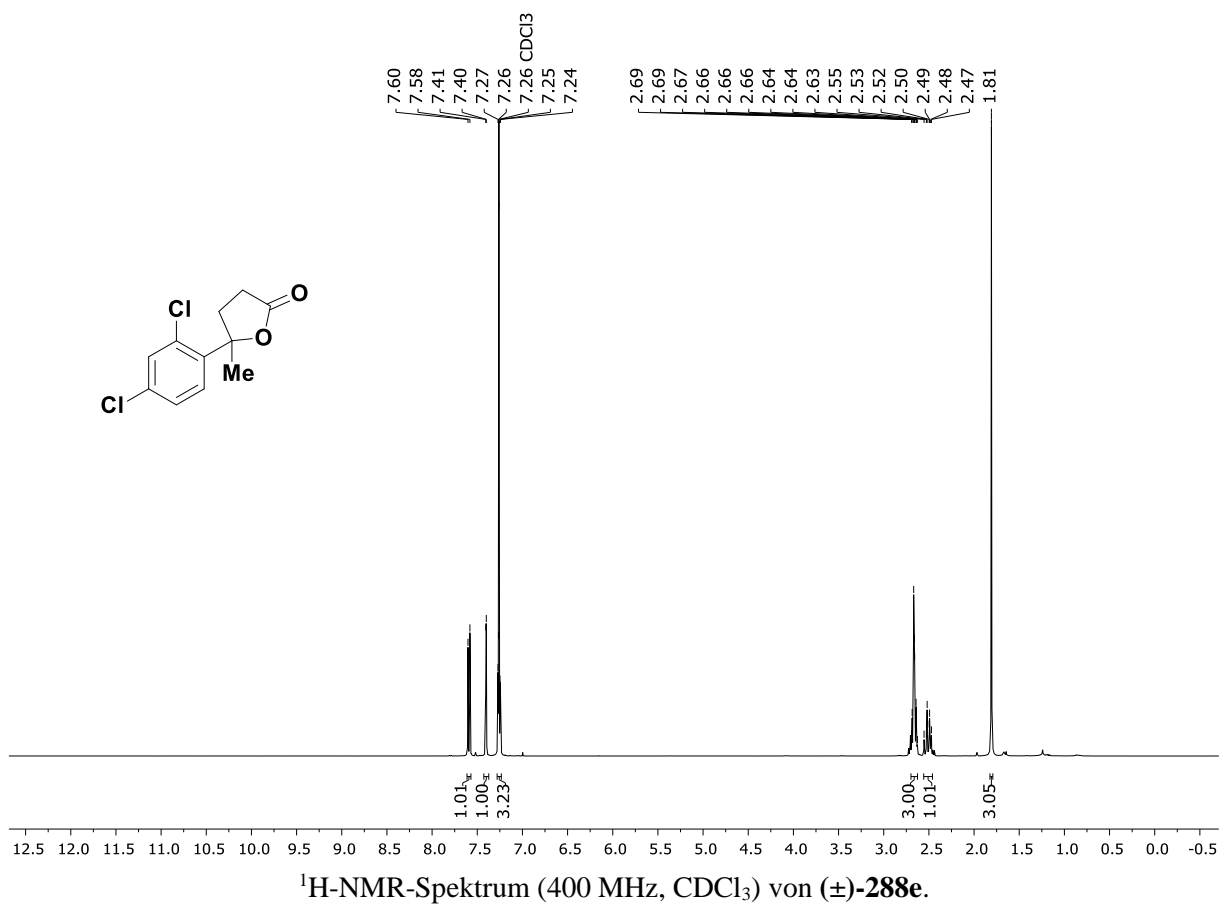
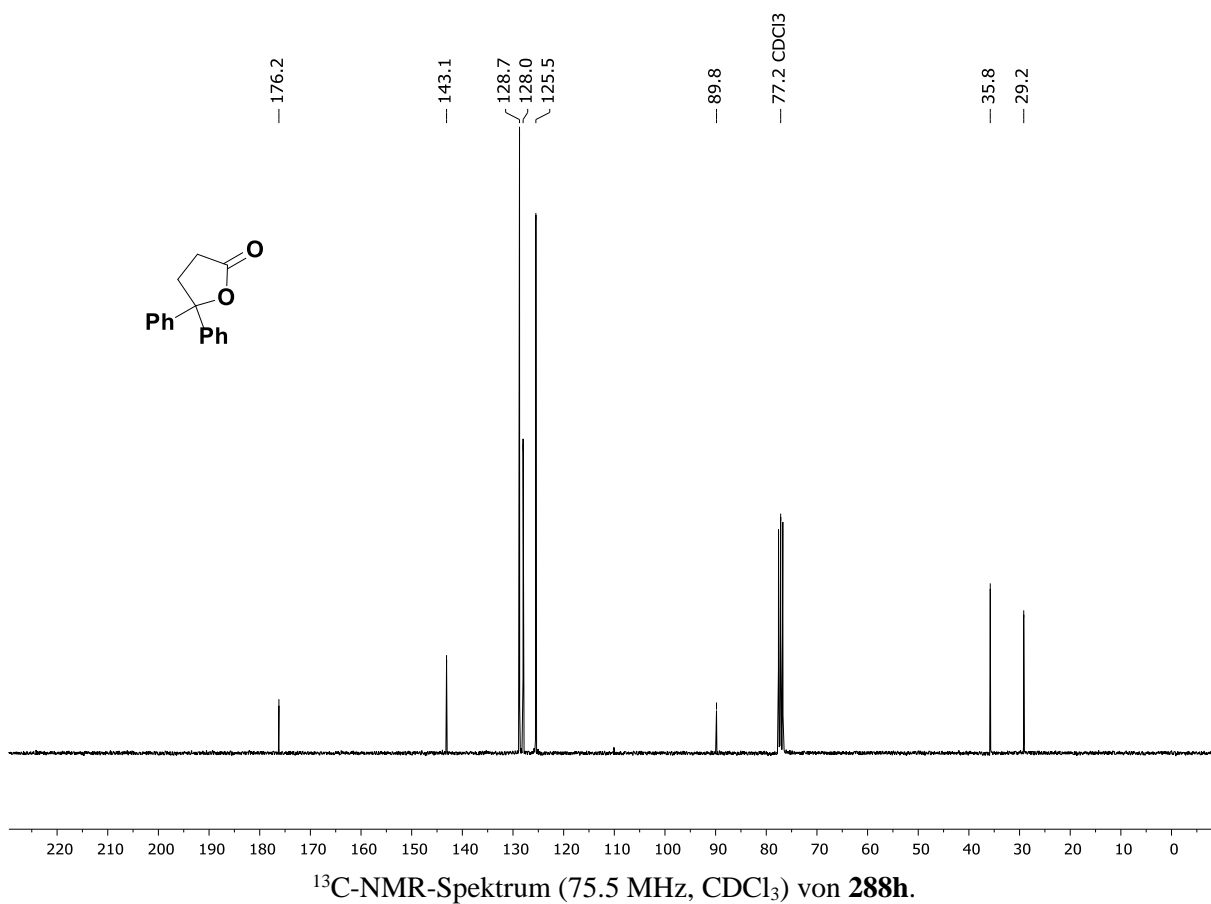


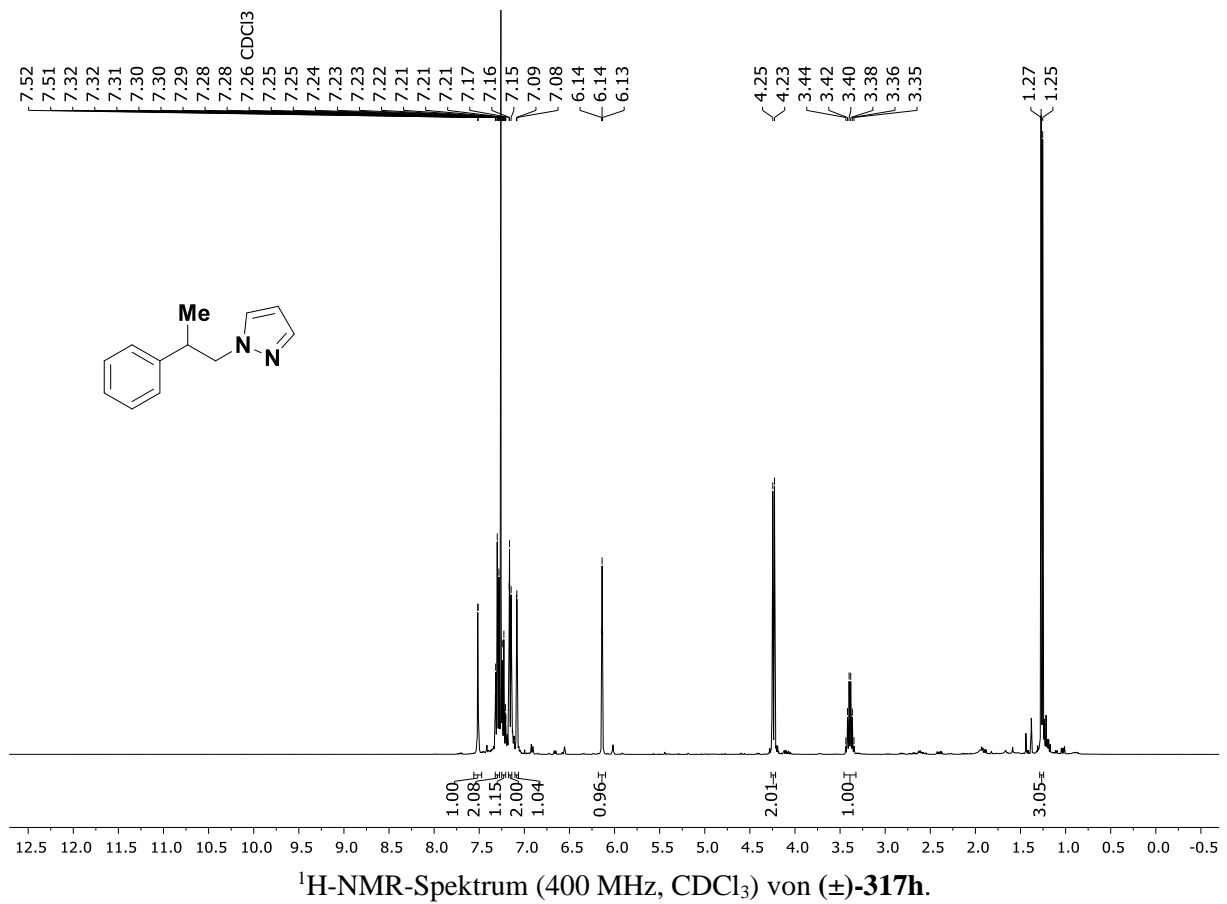
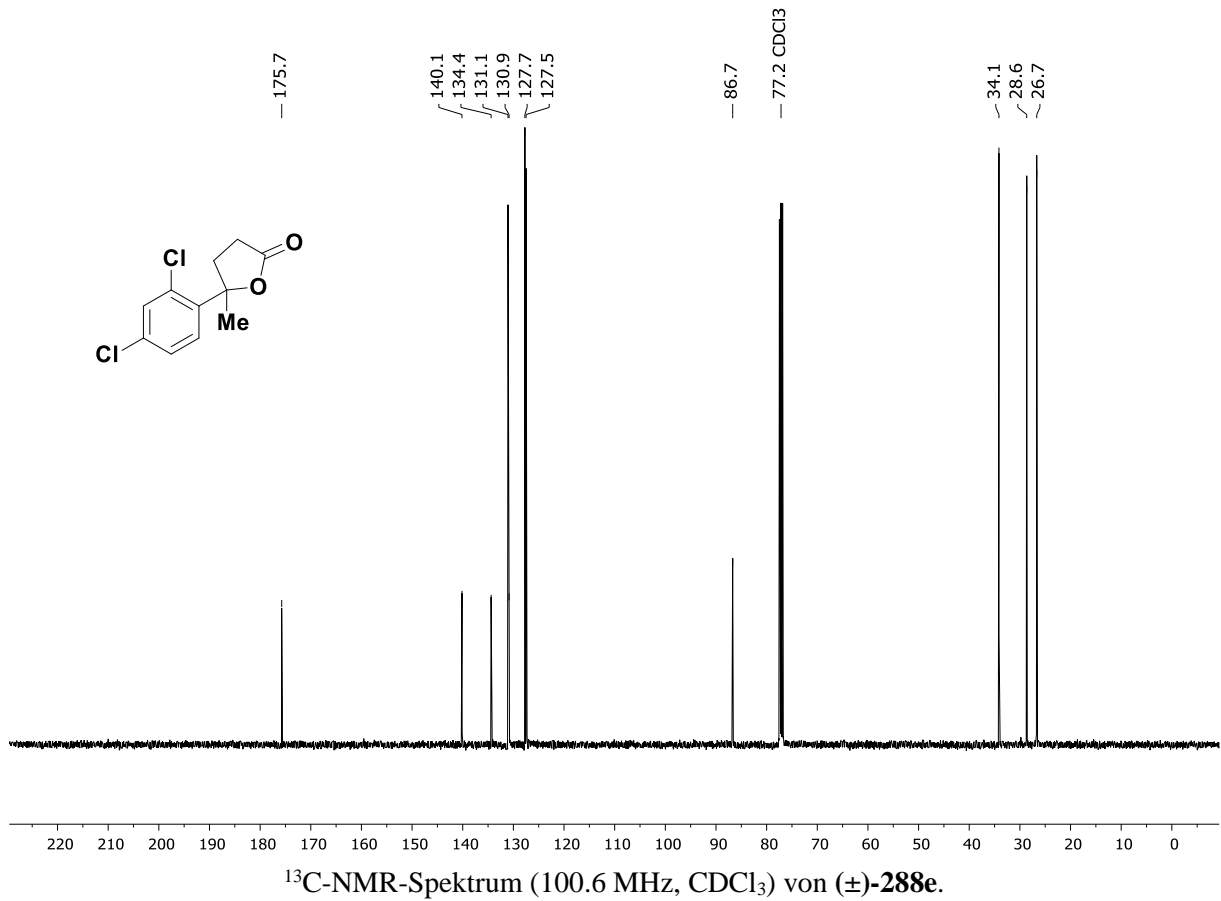


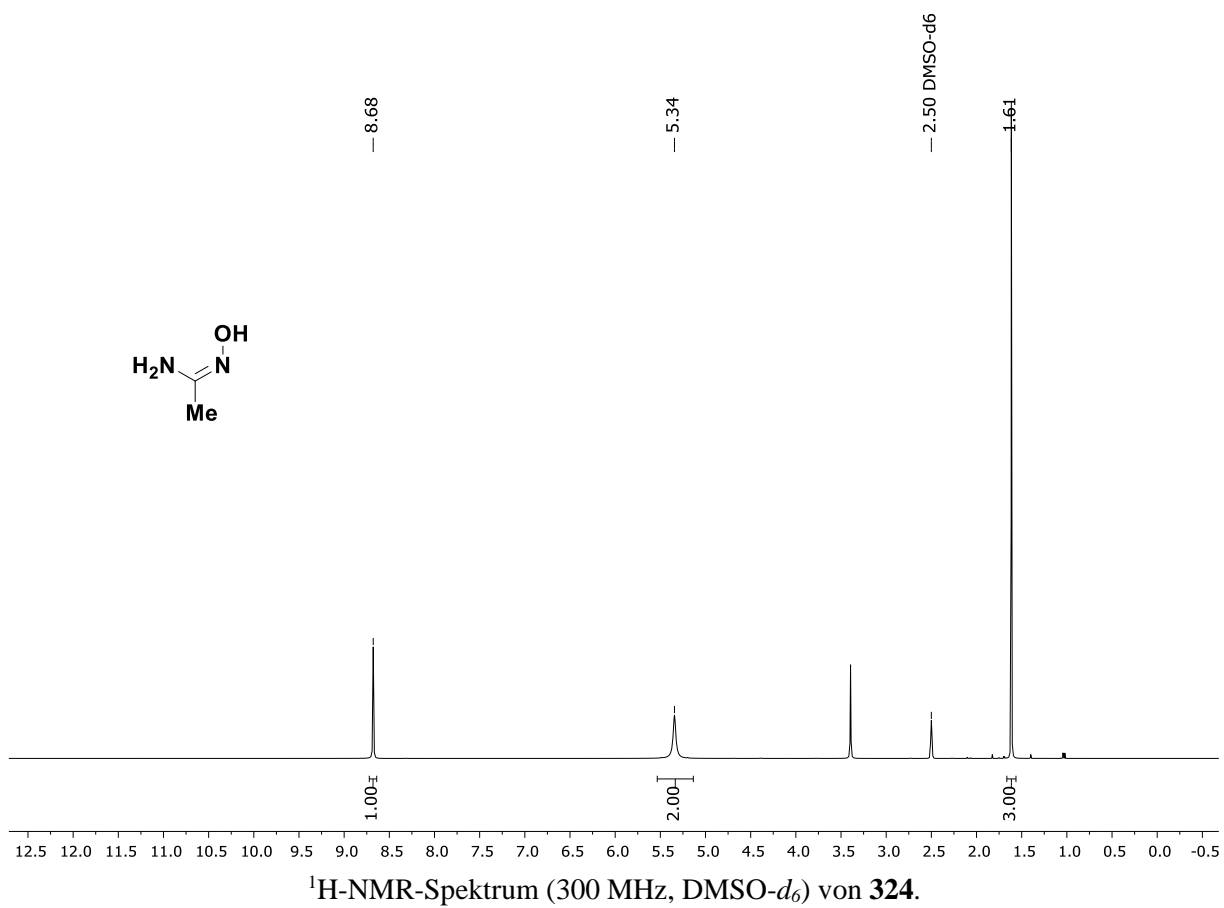
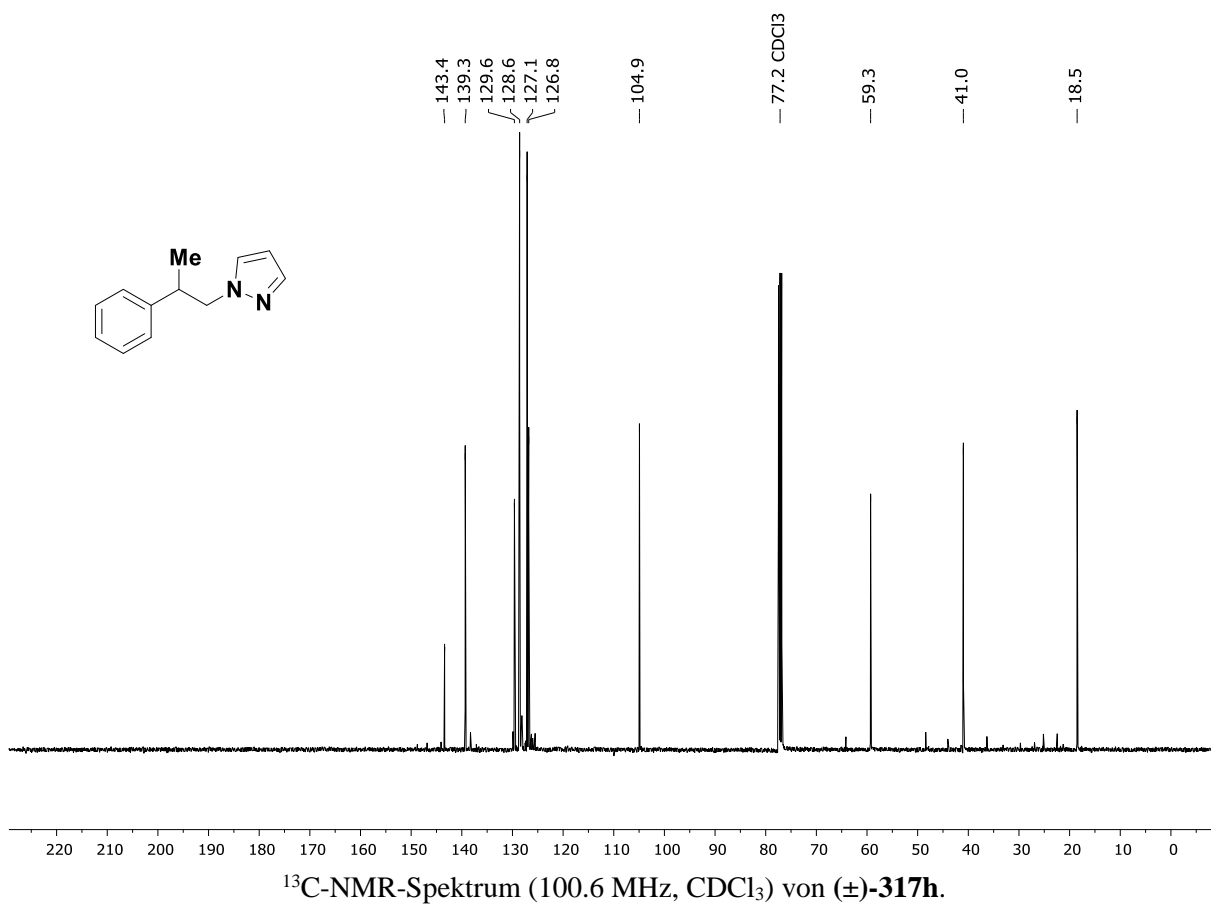


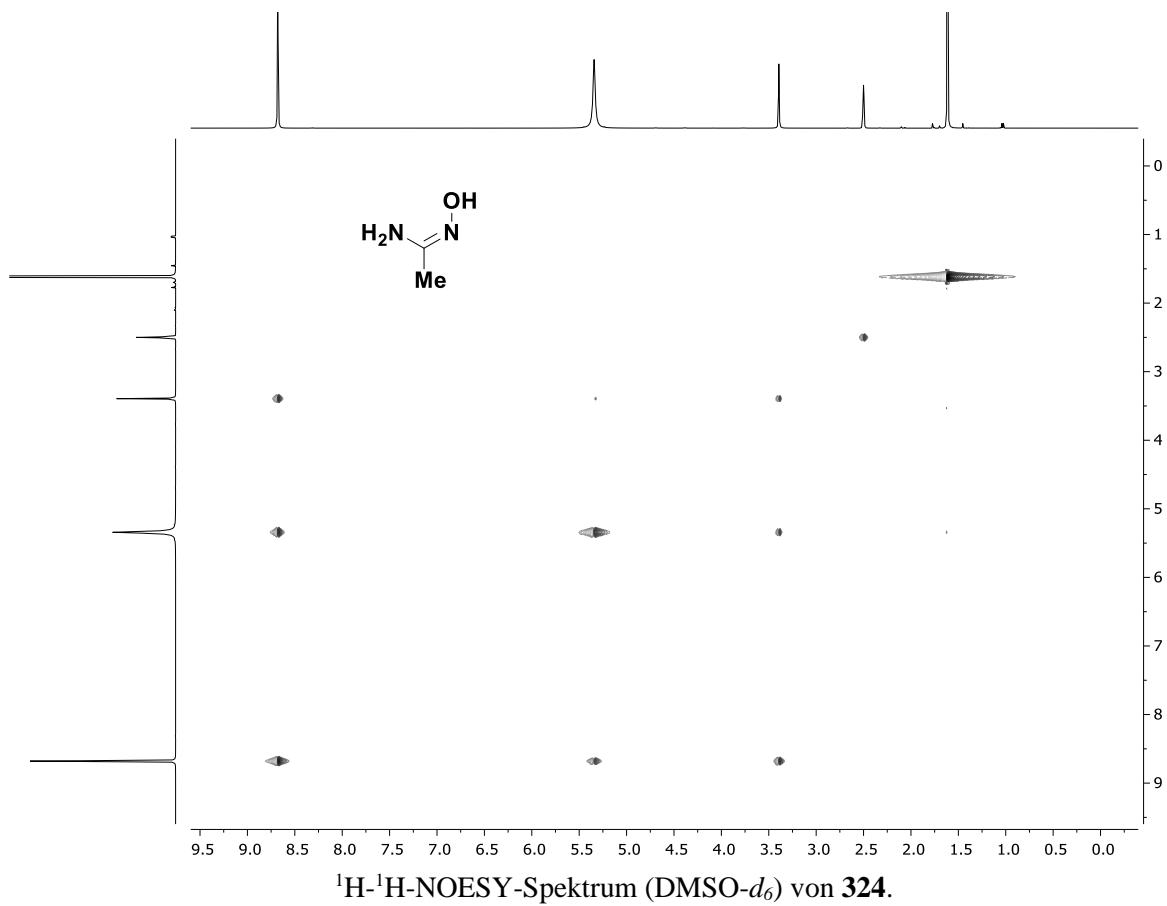
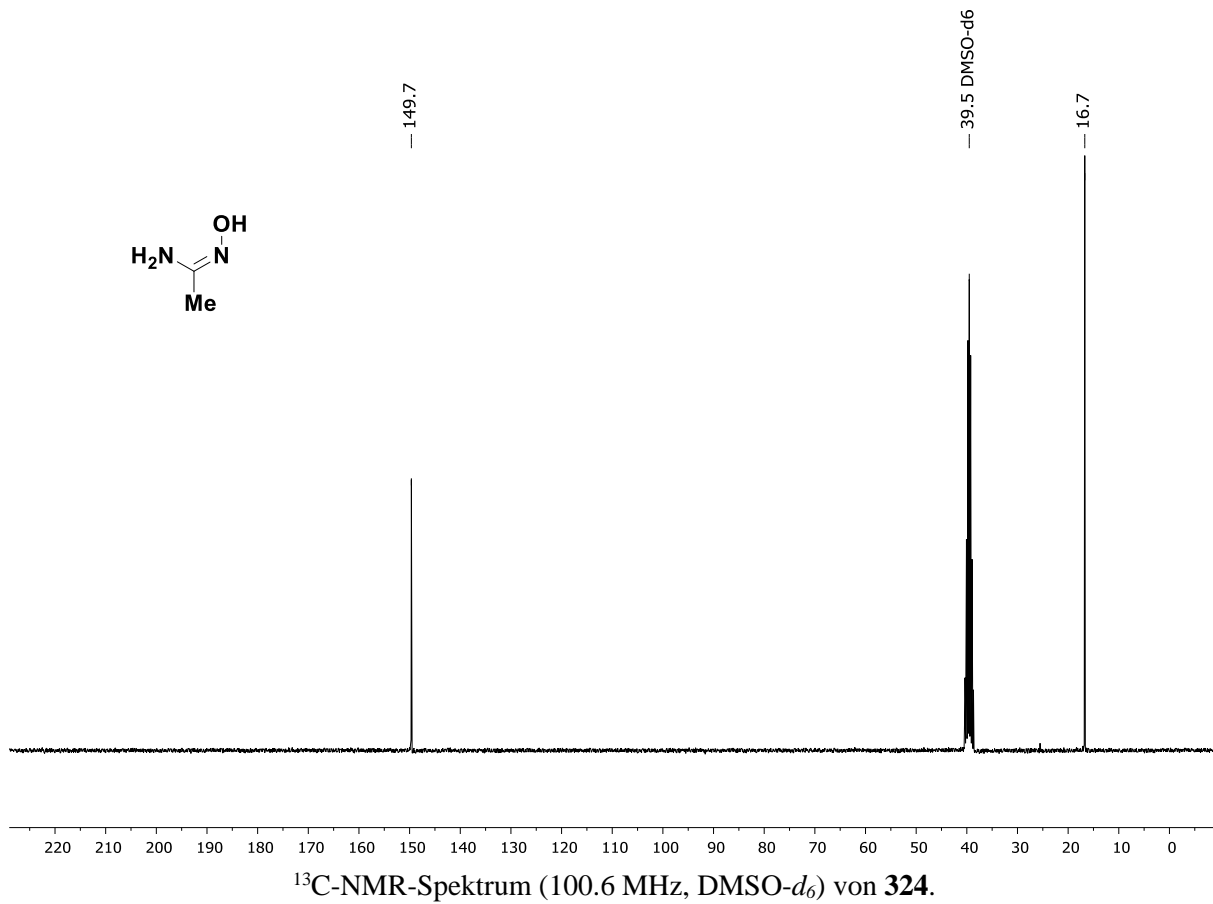


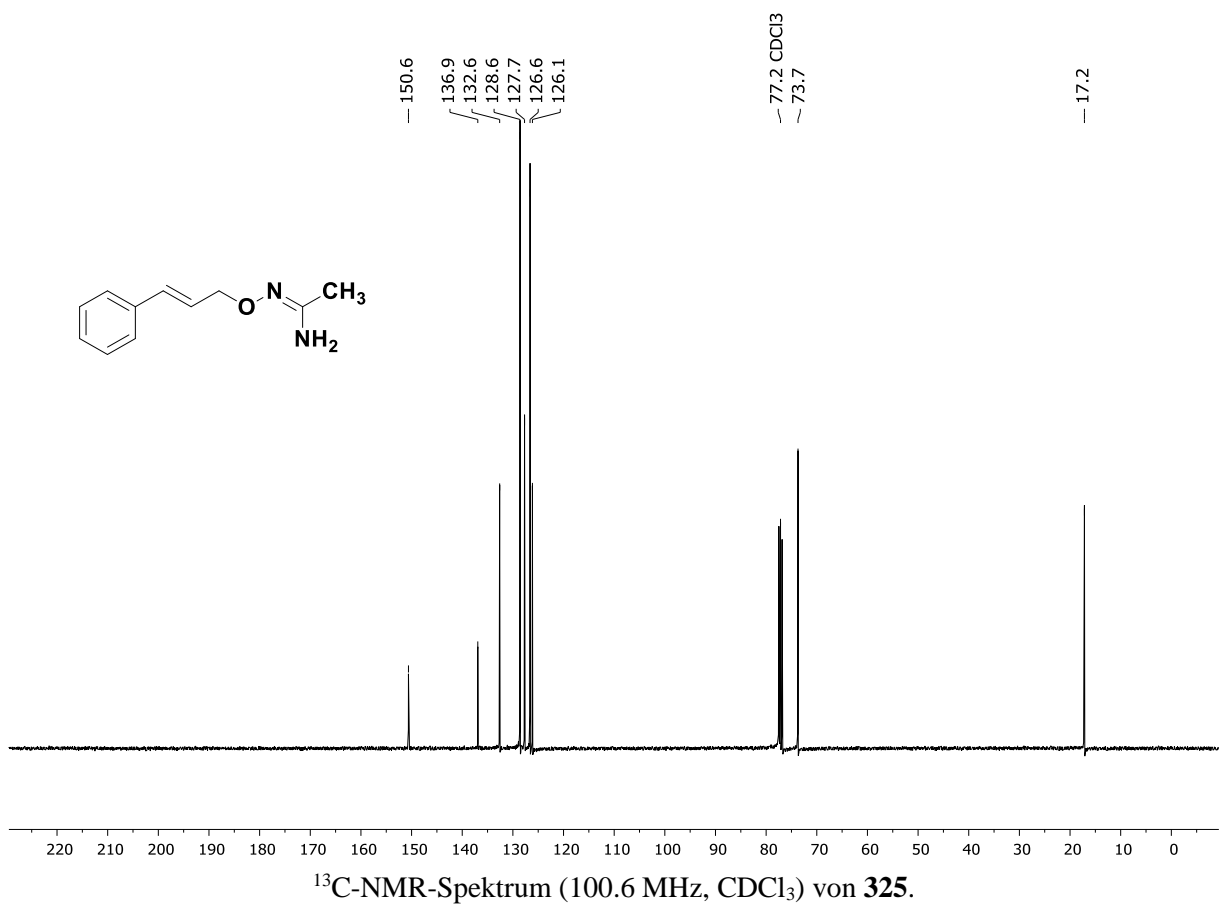
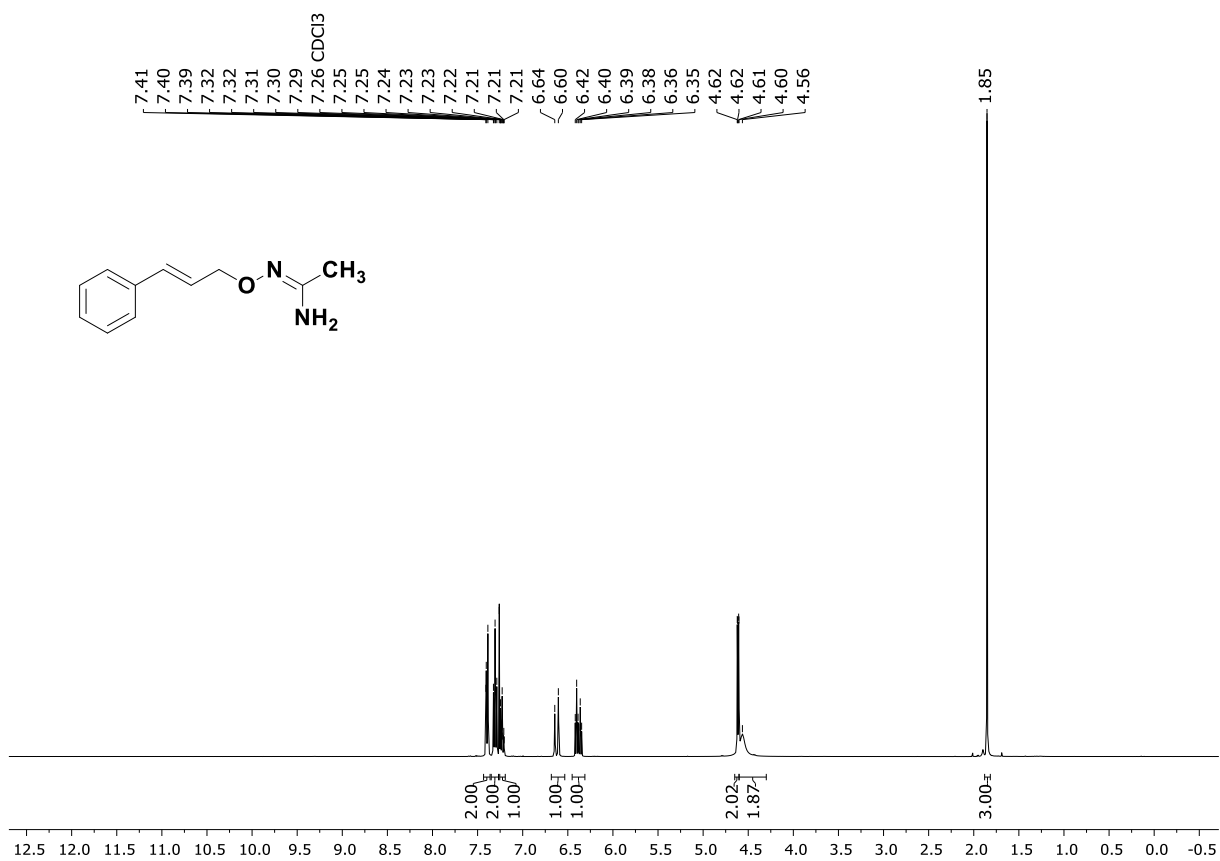


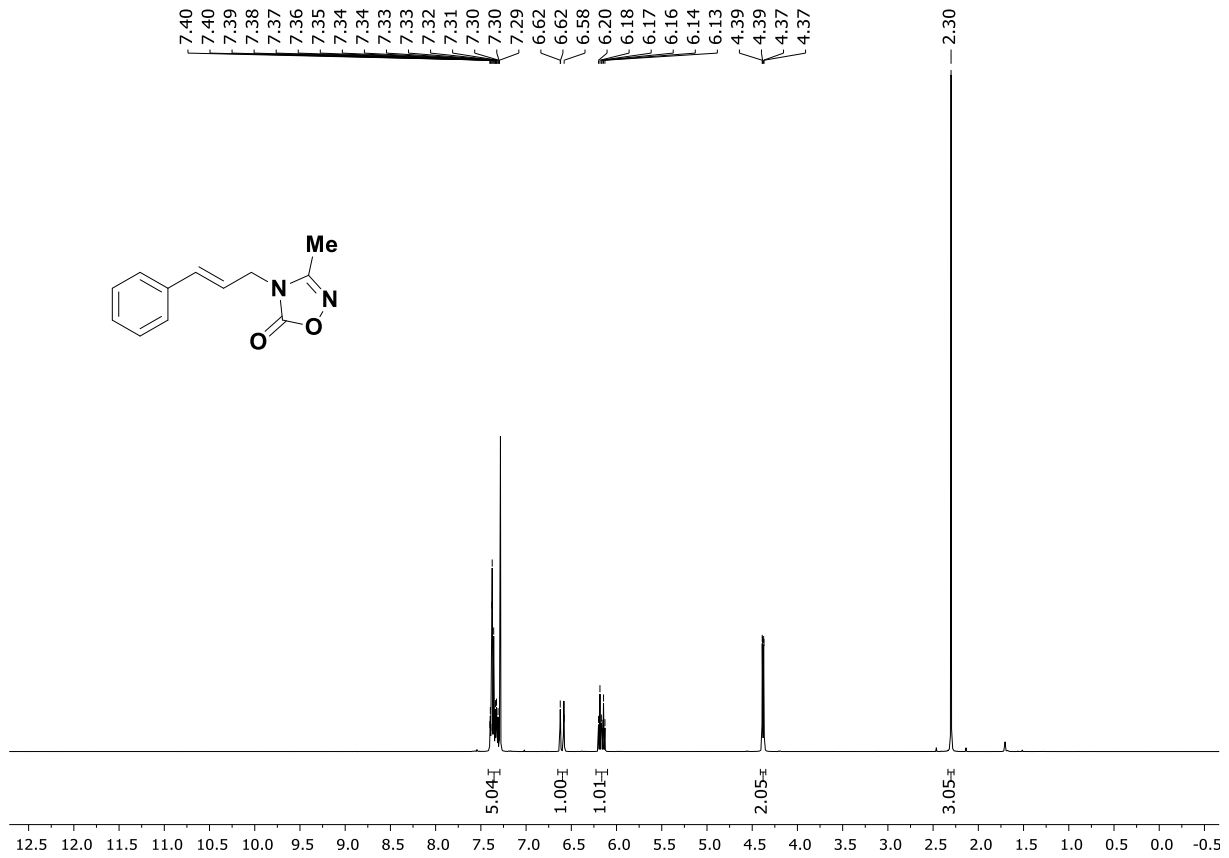
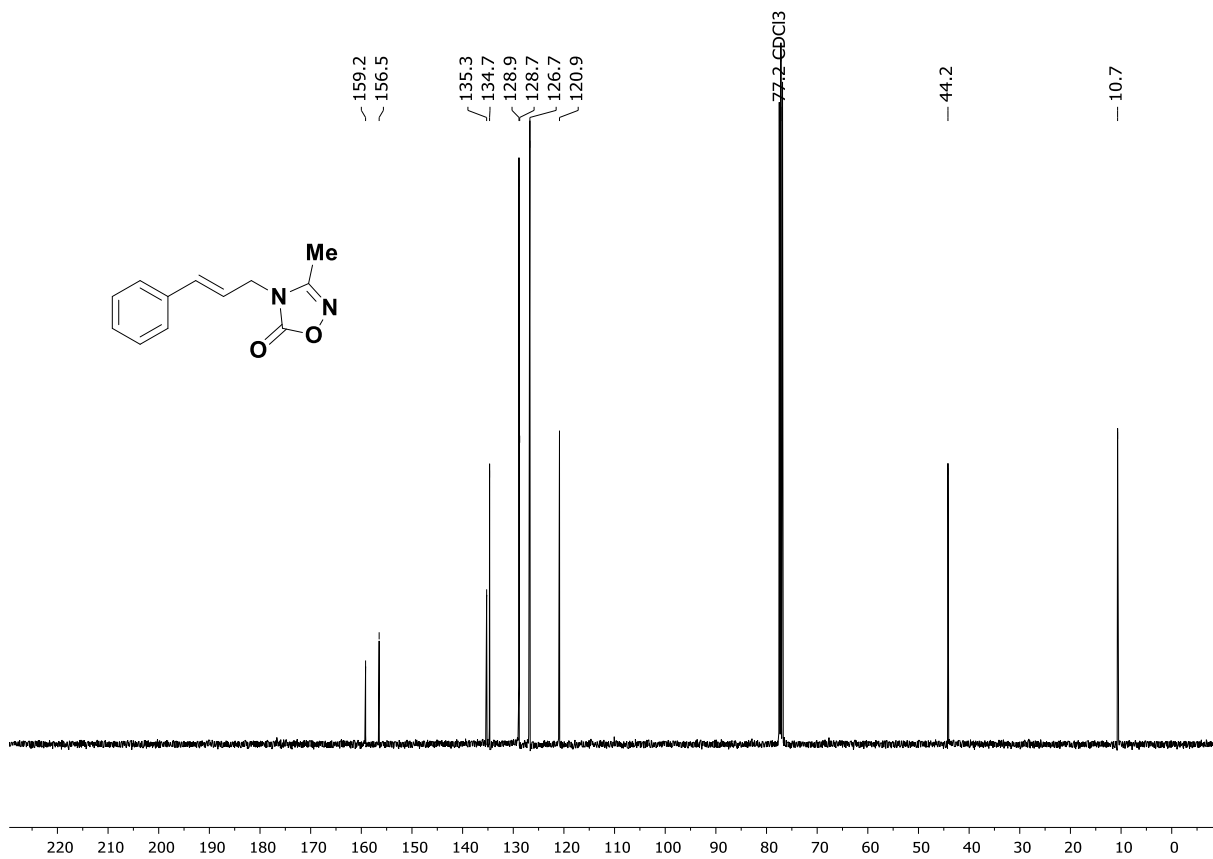


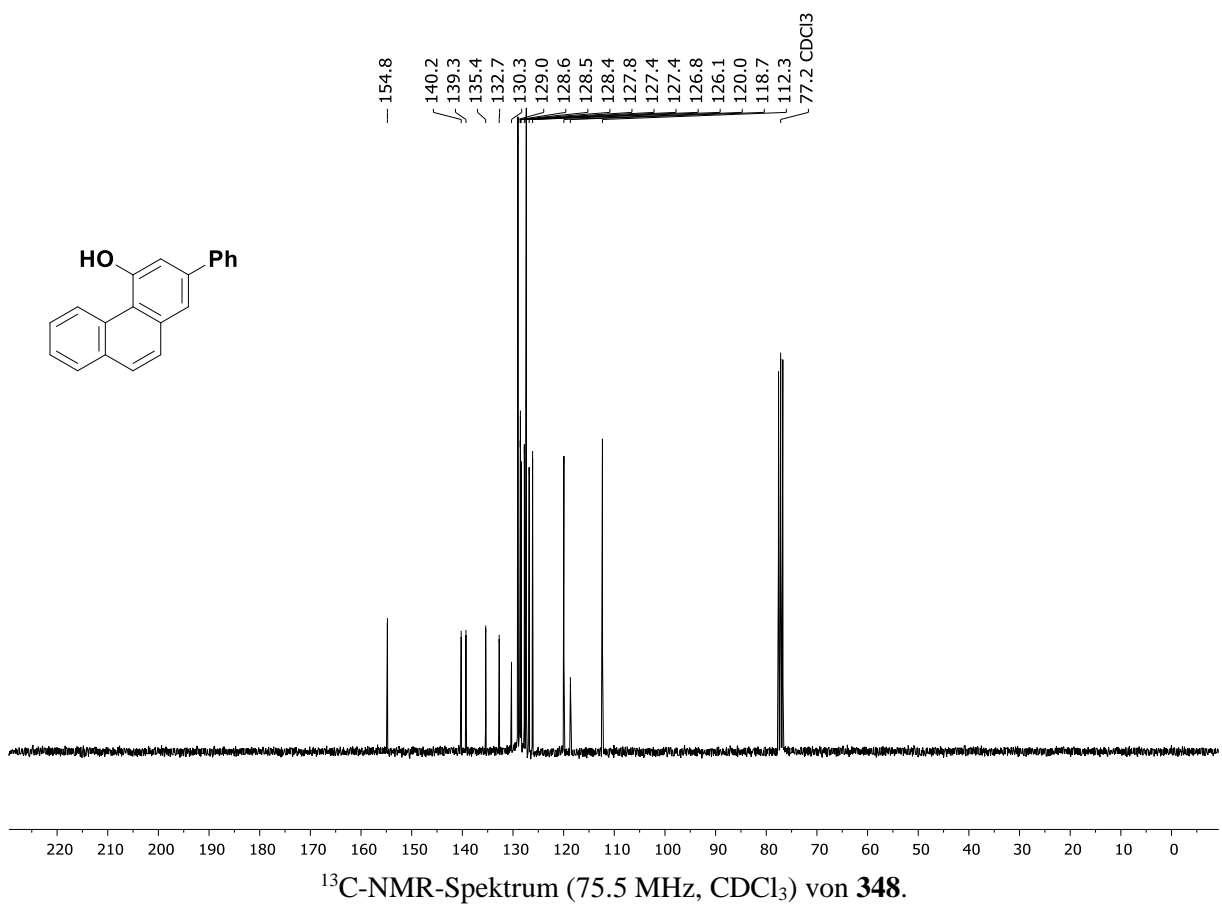
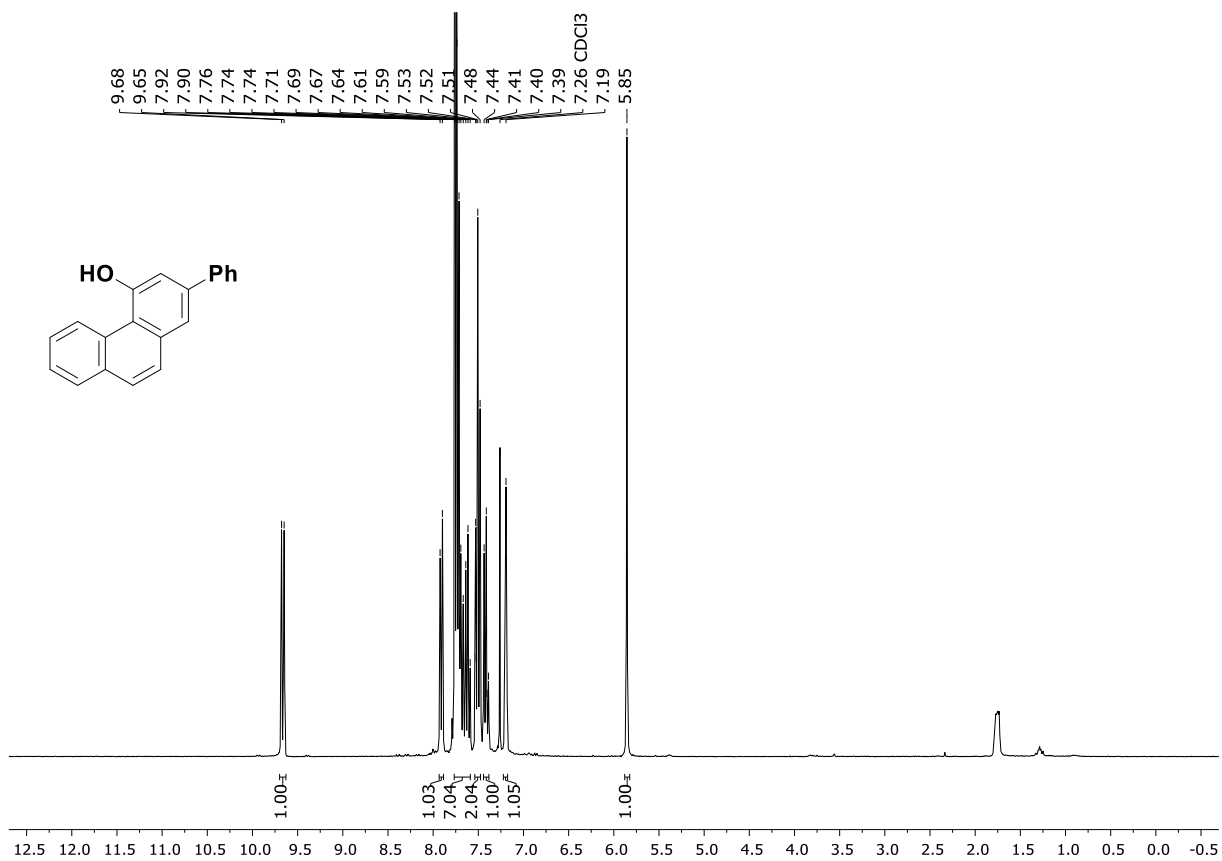


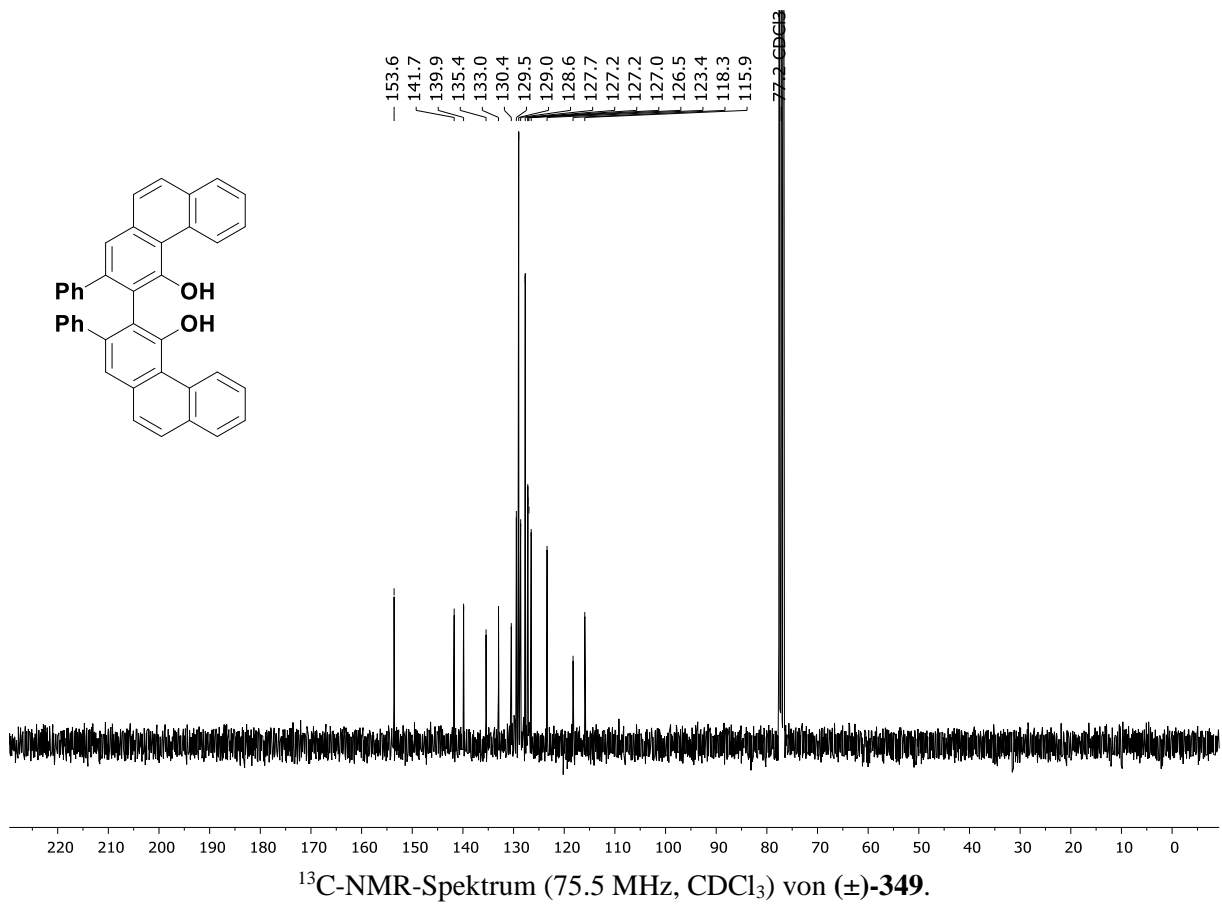
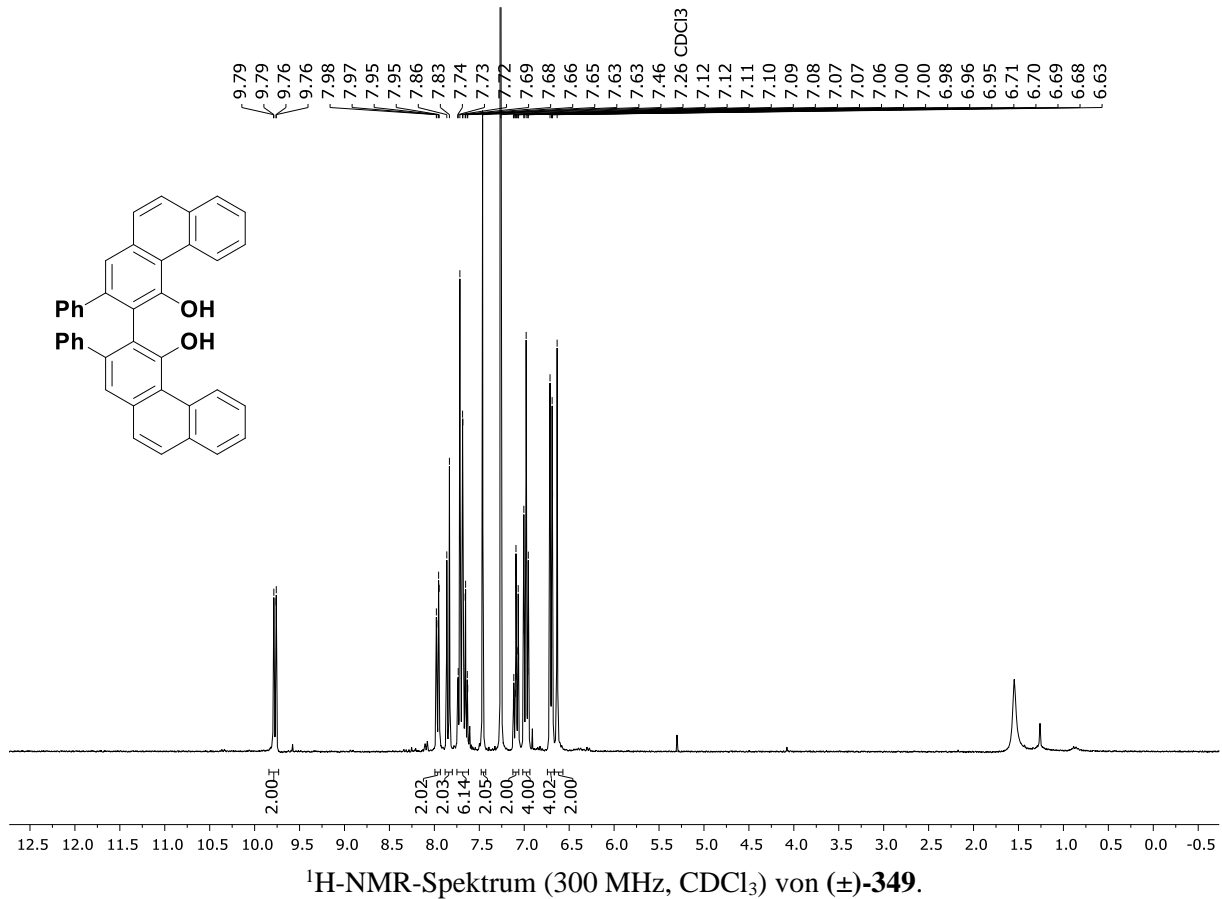


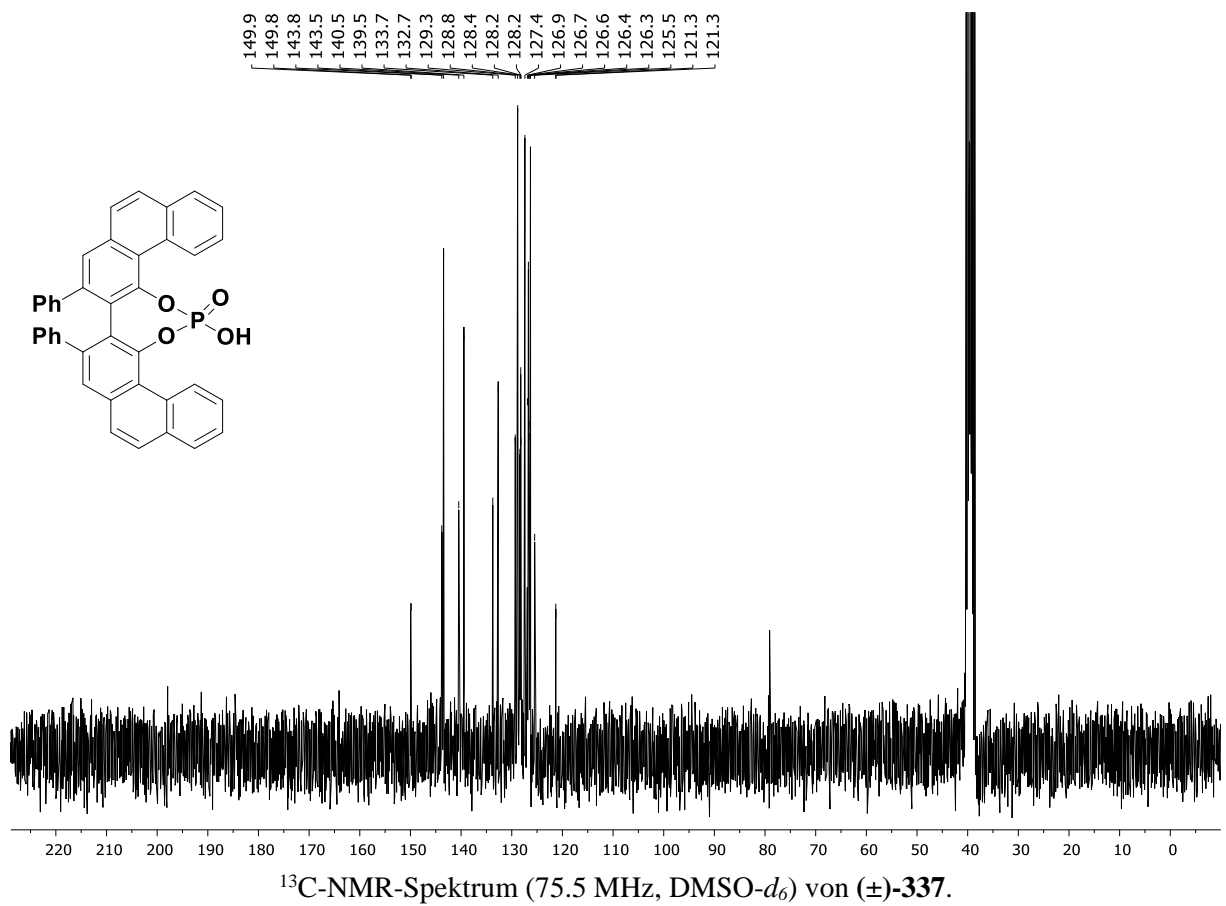
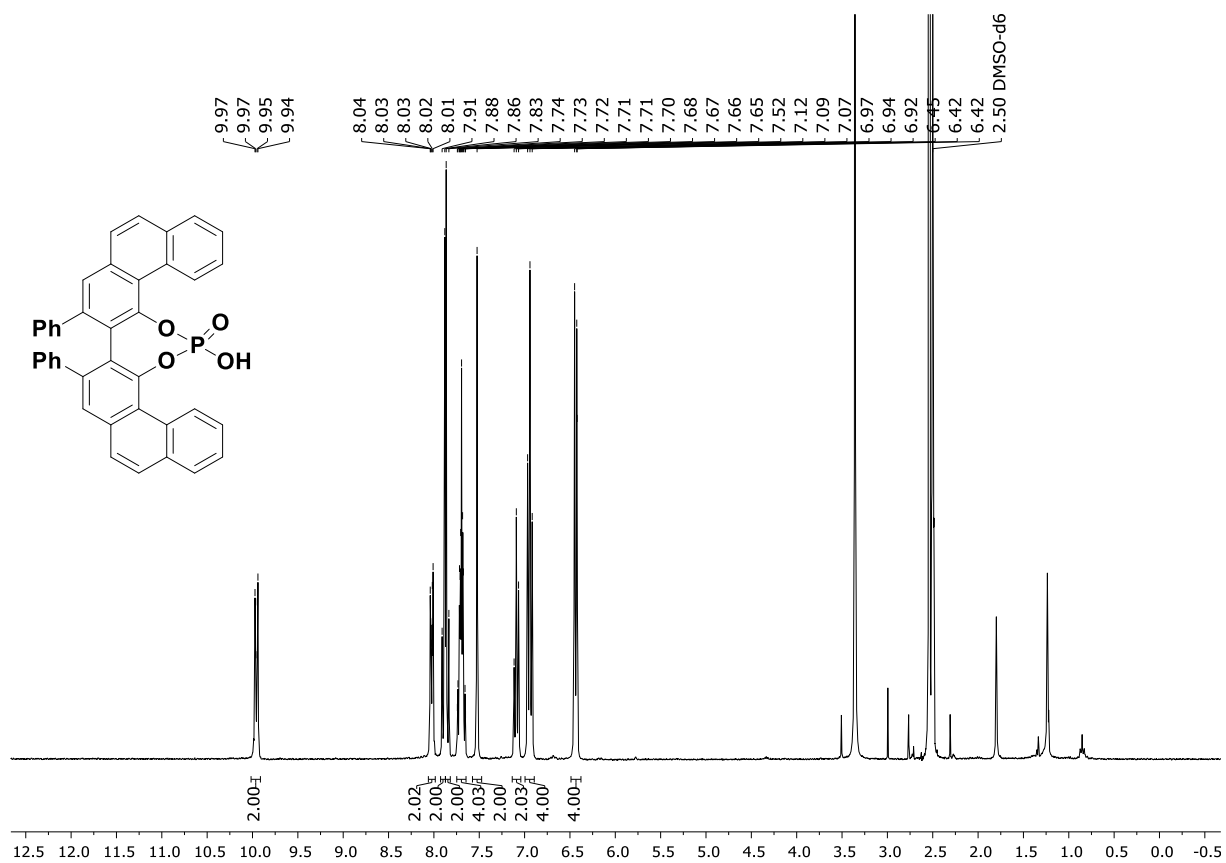


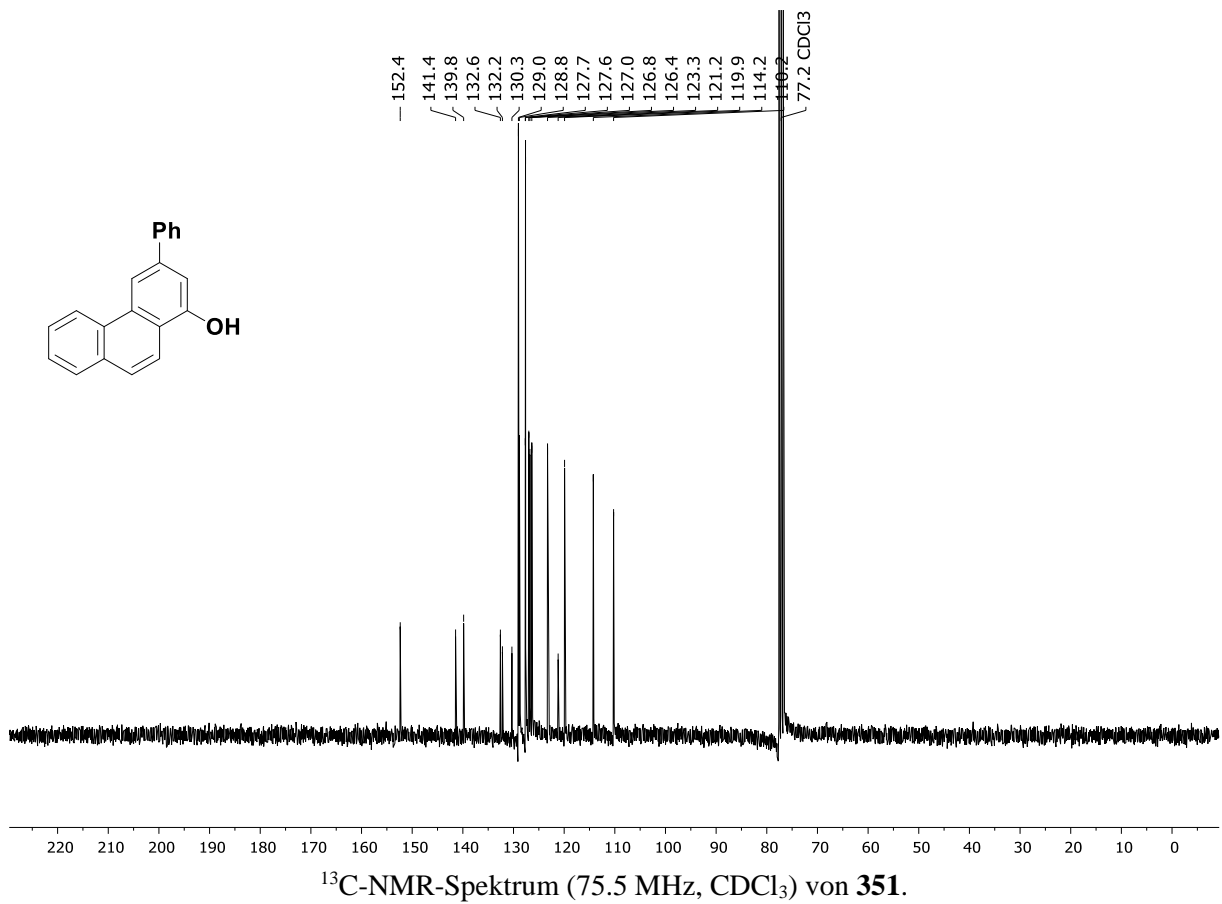
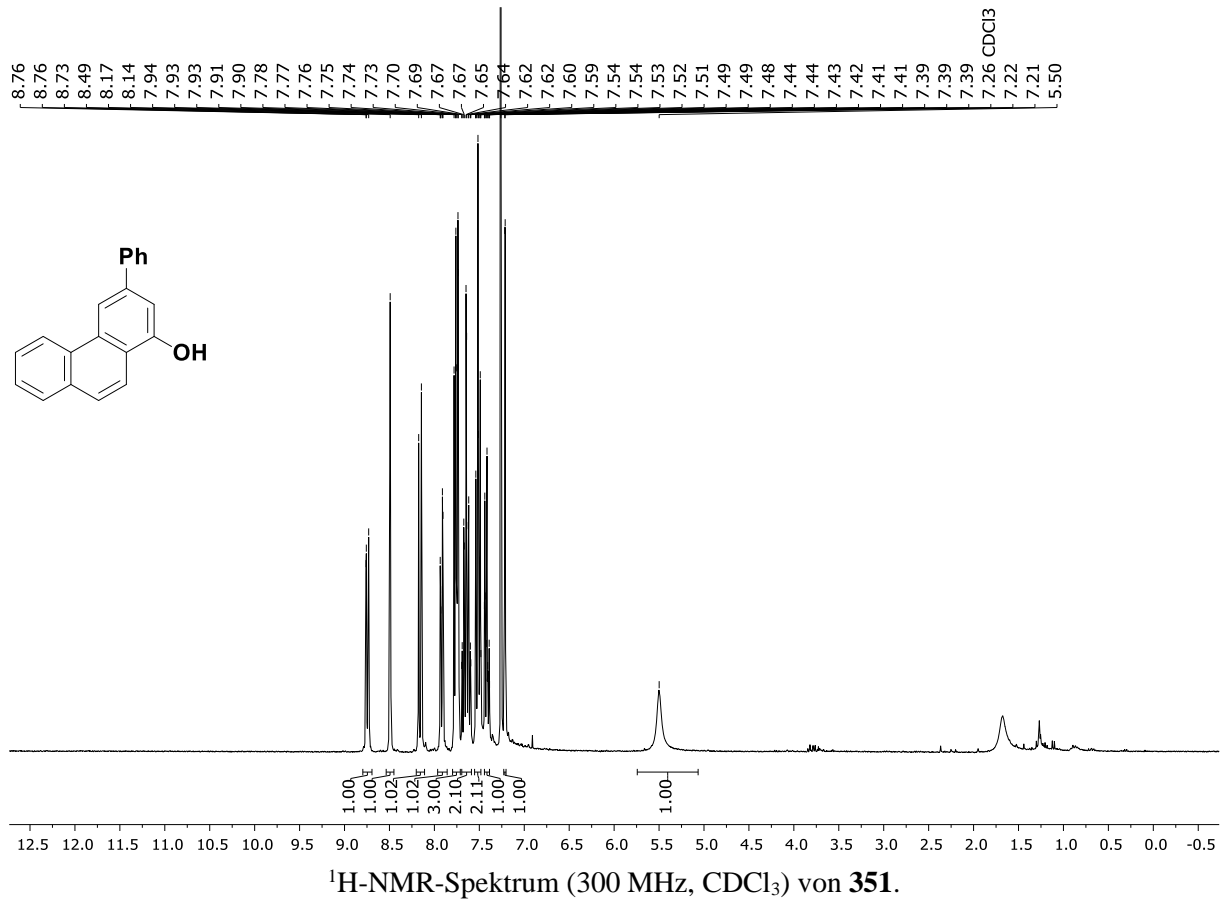


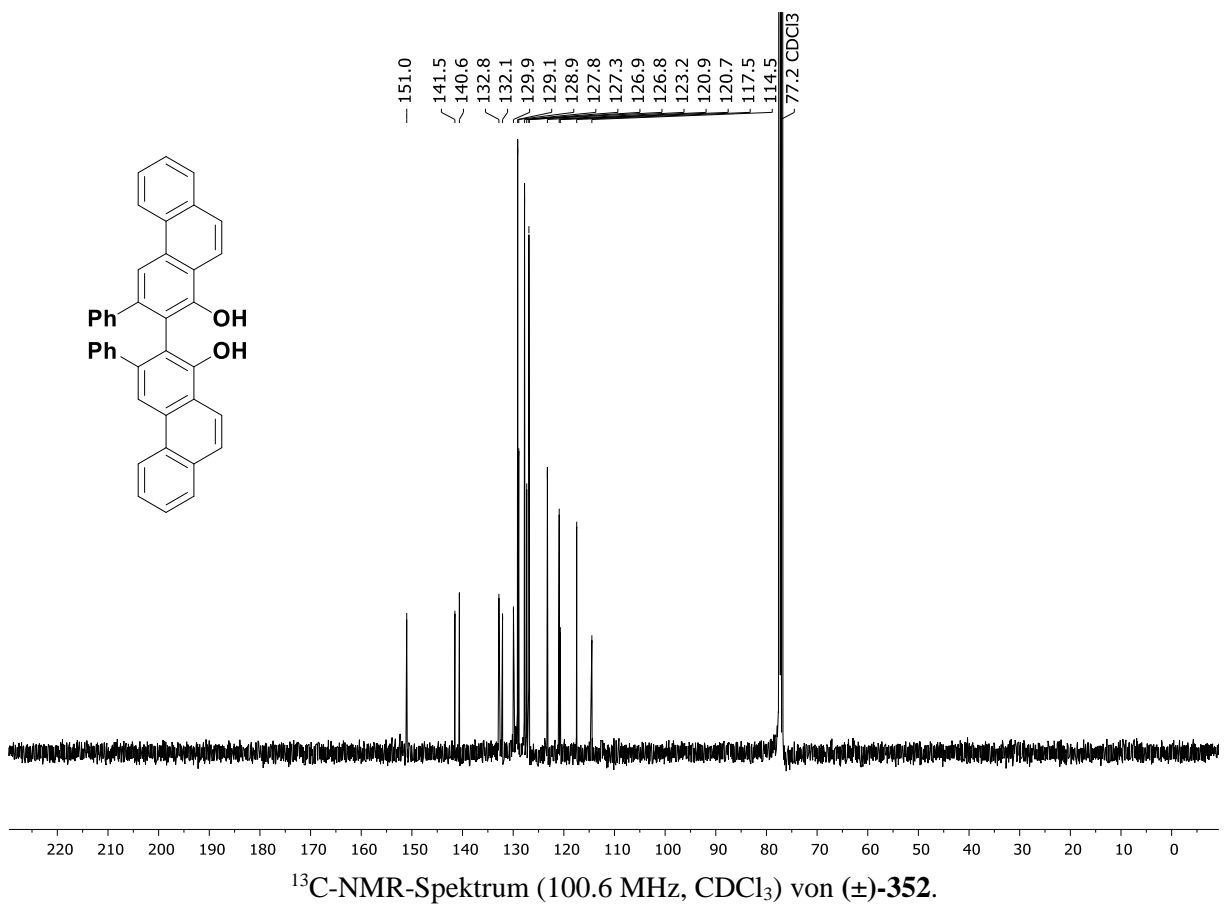
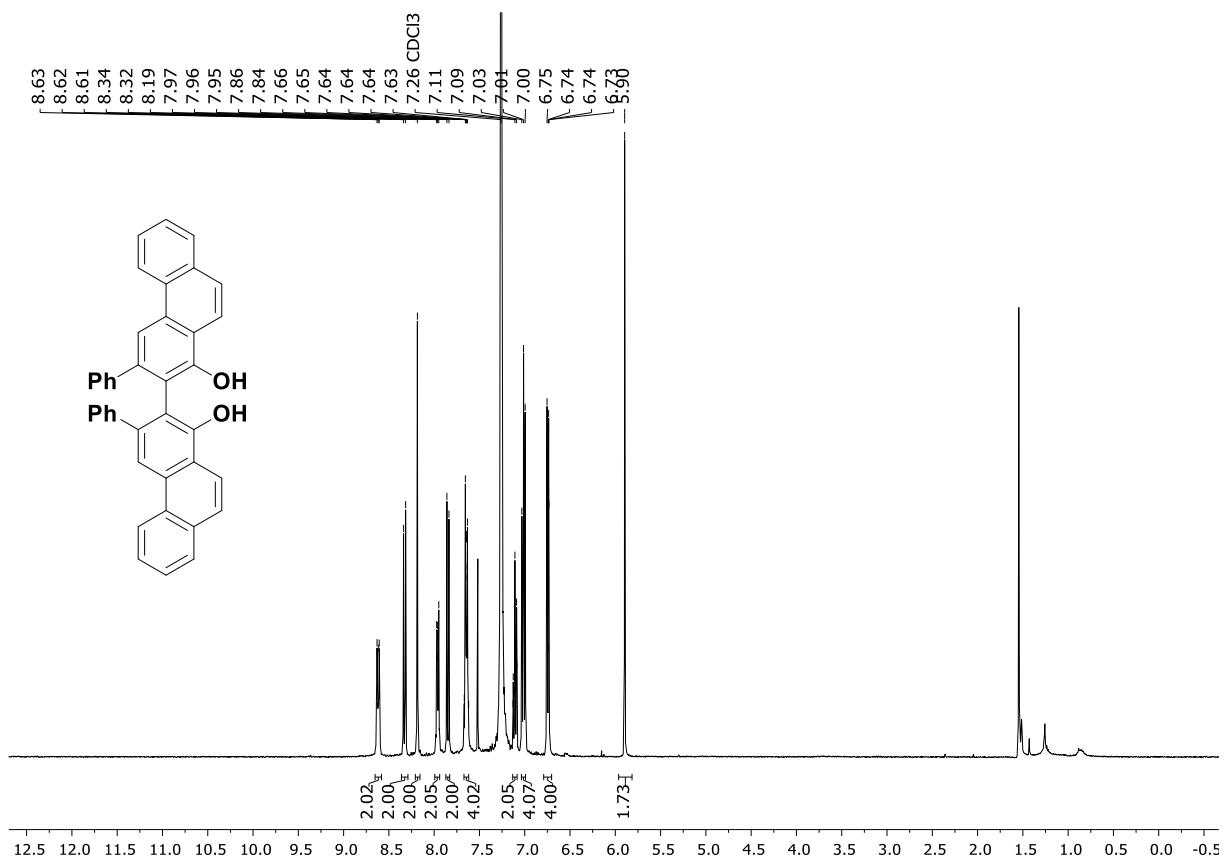
 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von **328**. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz, CDCl_3) von **328**.

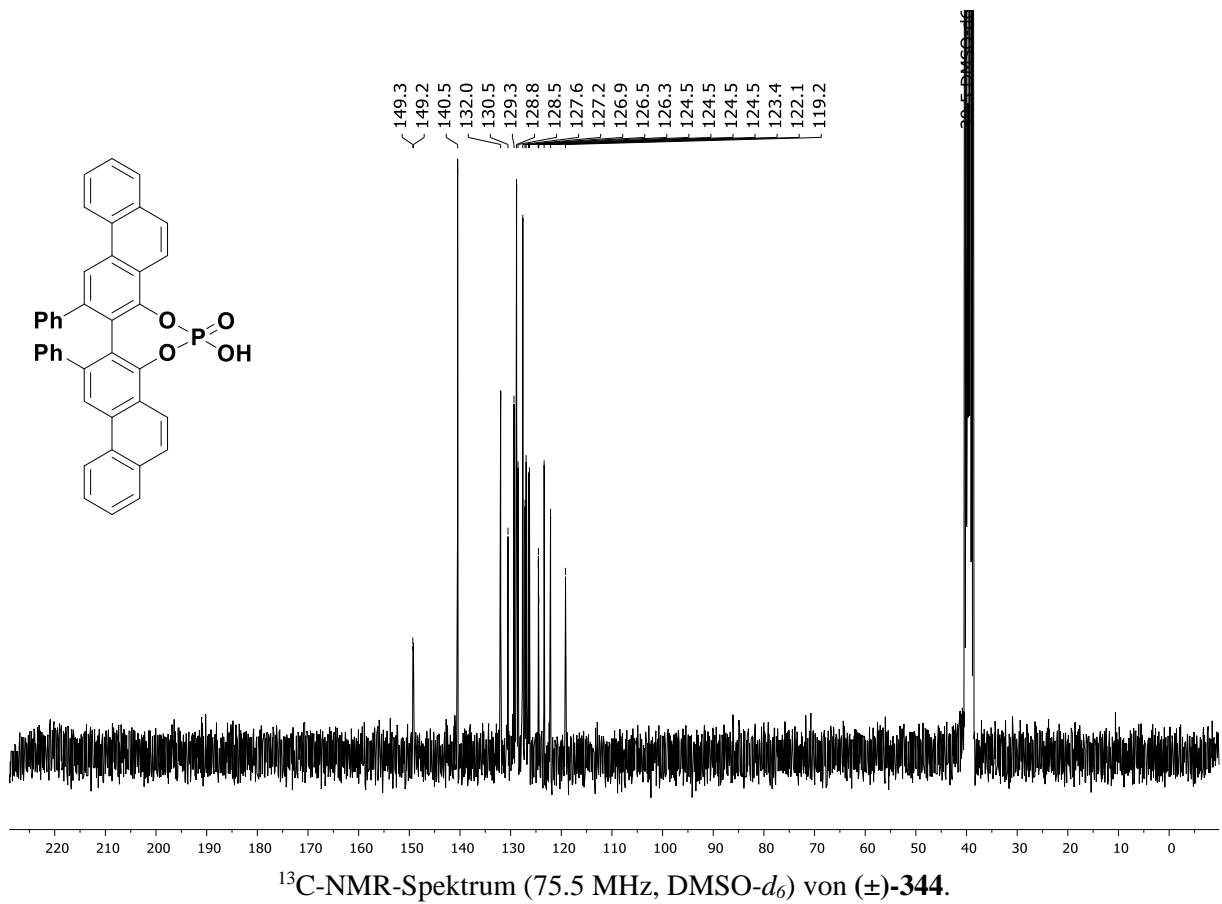
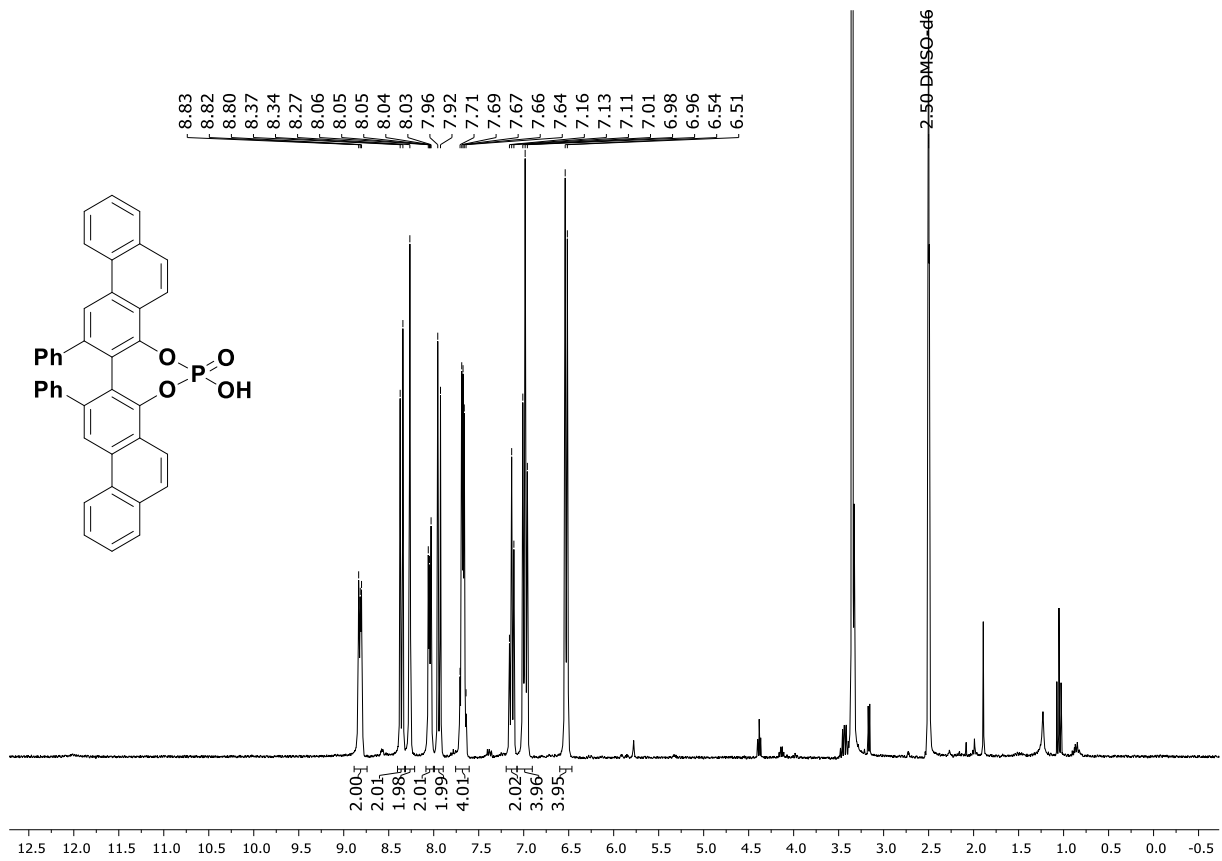


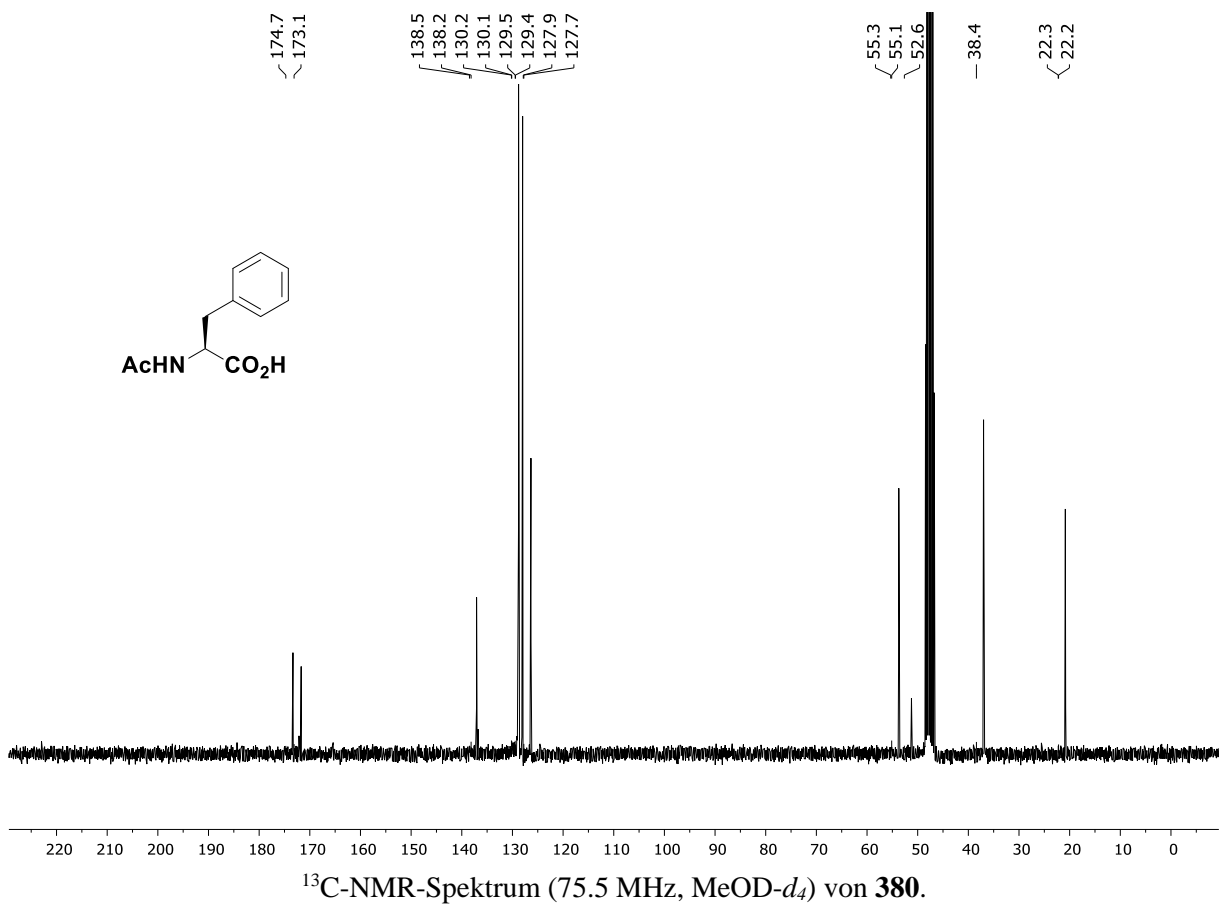
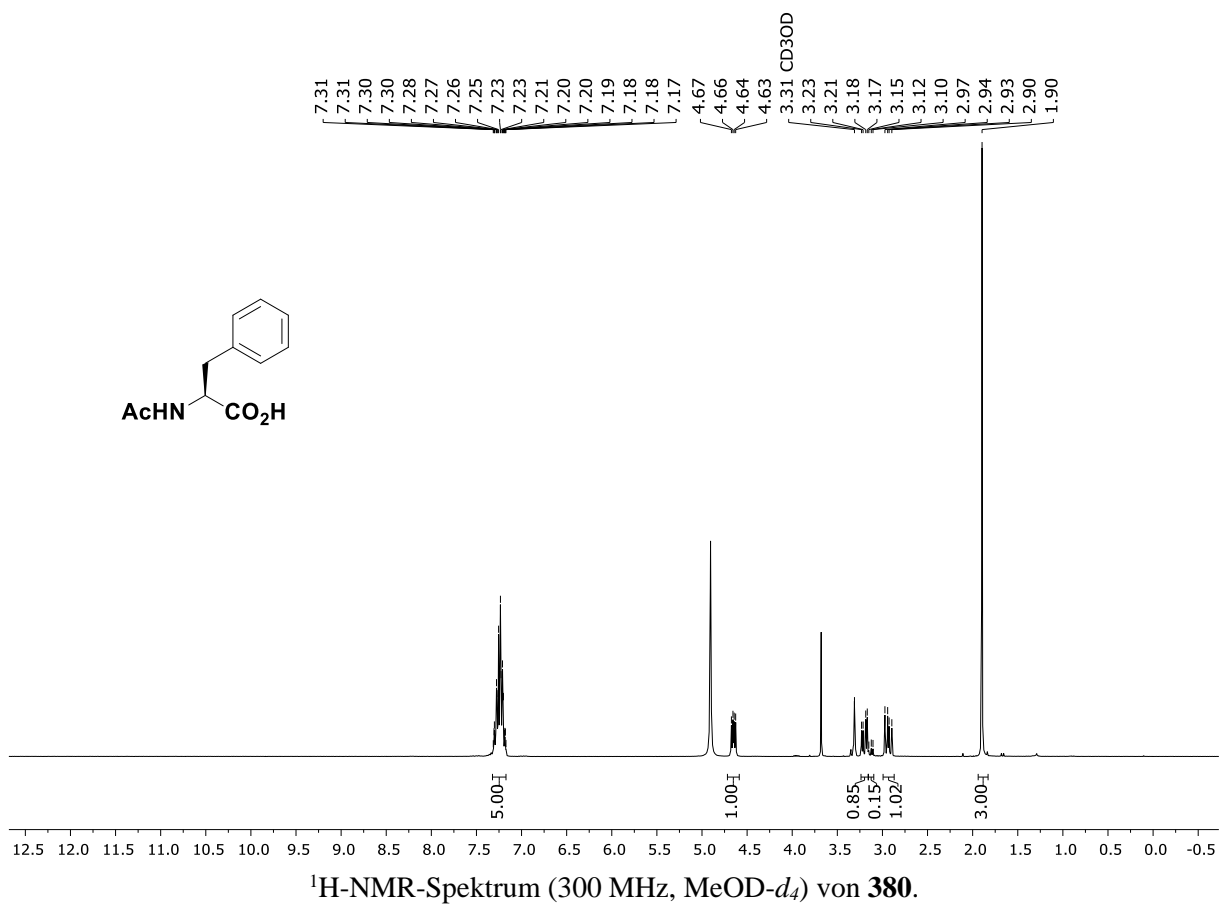


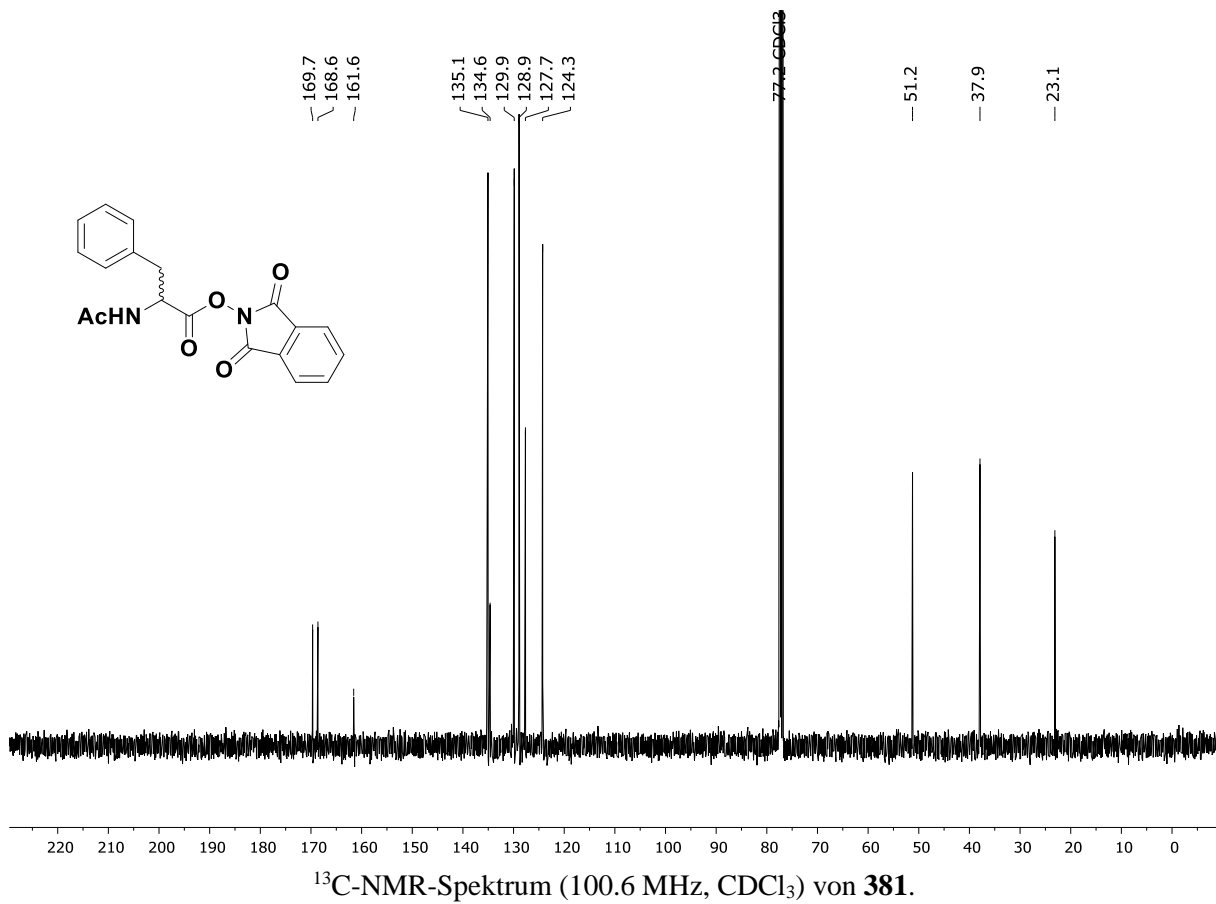
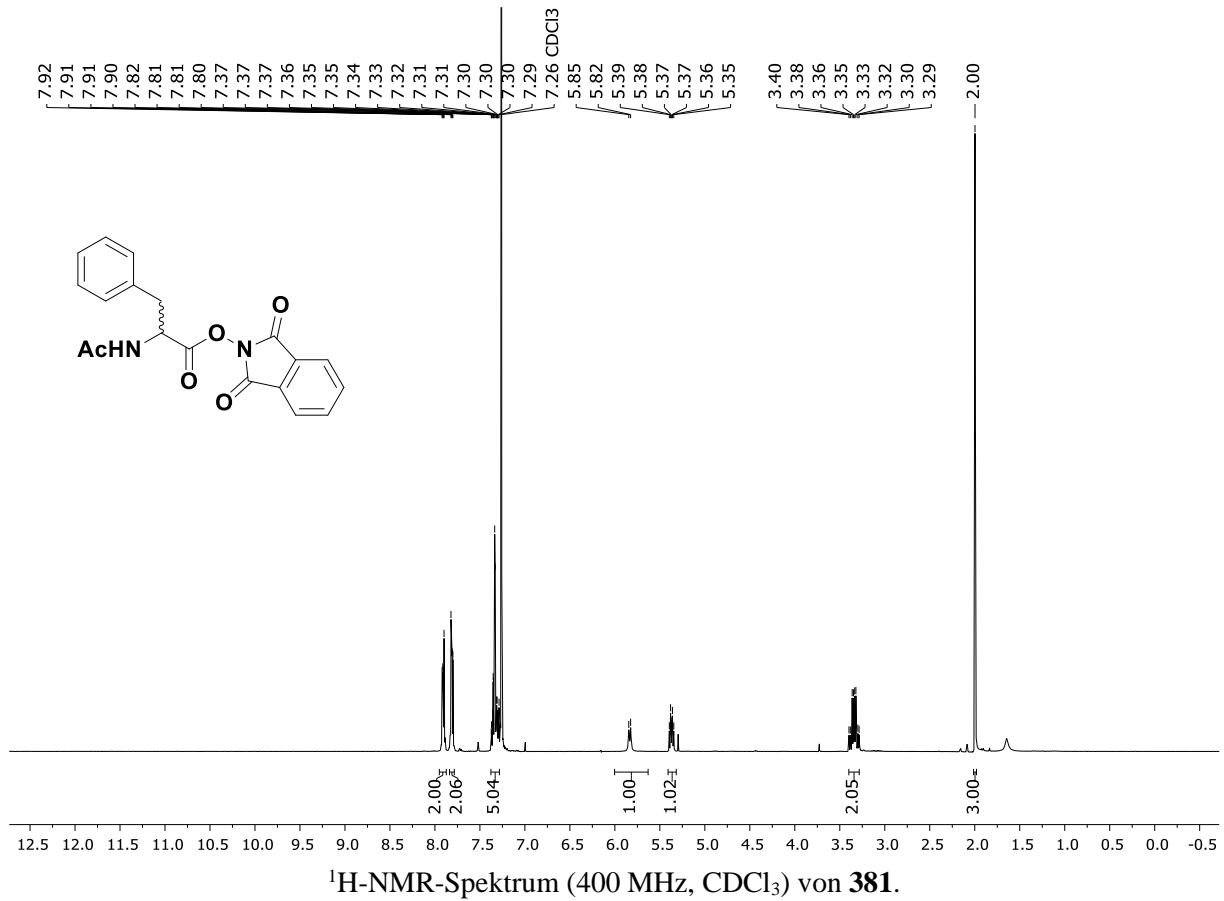


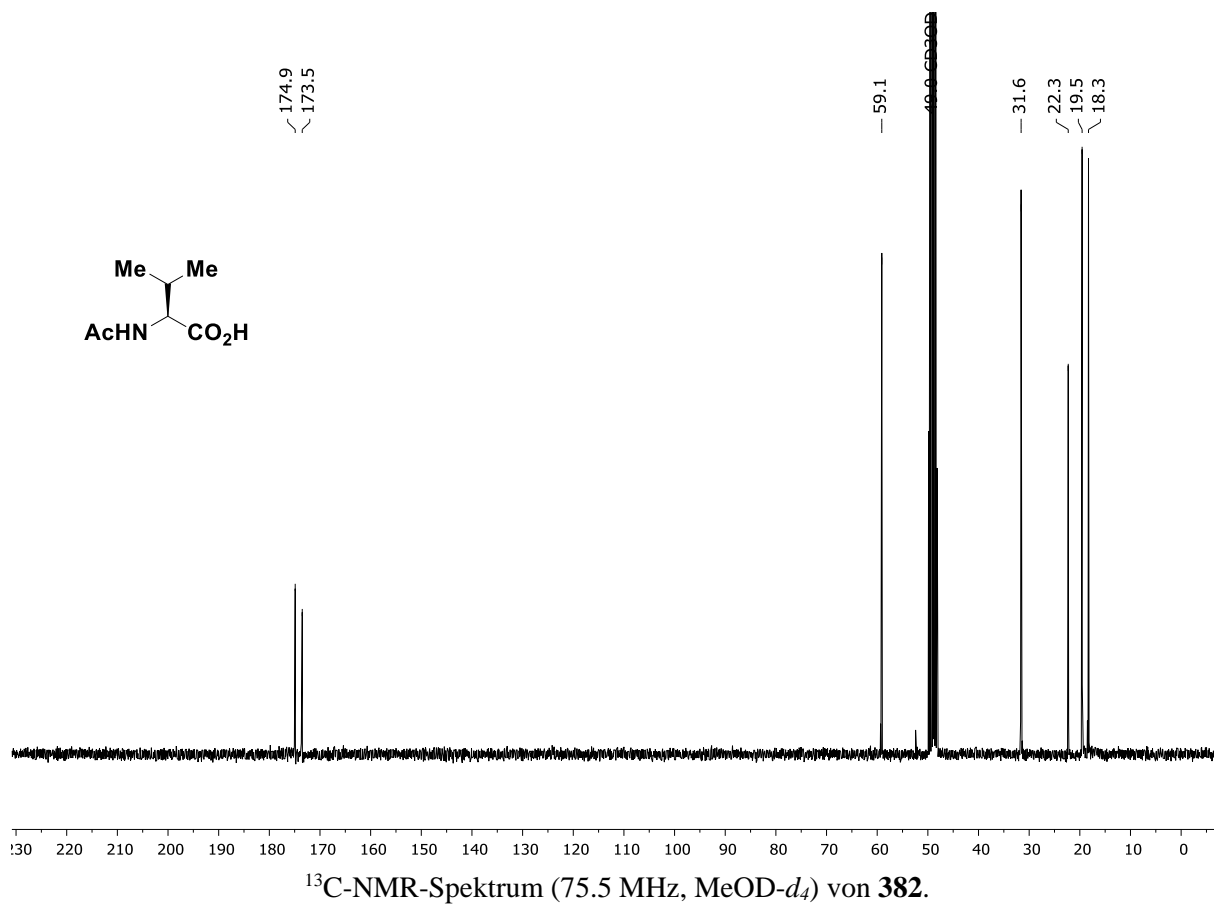
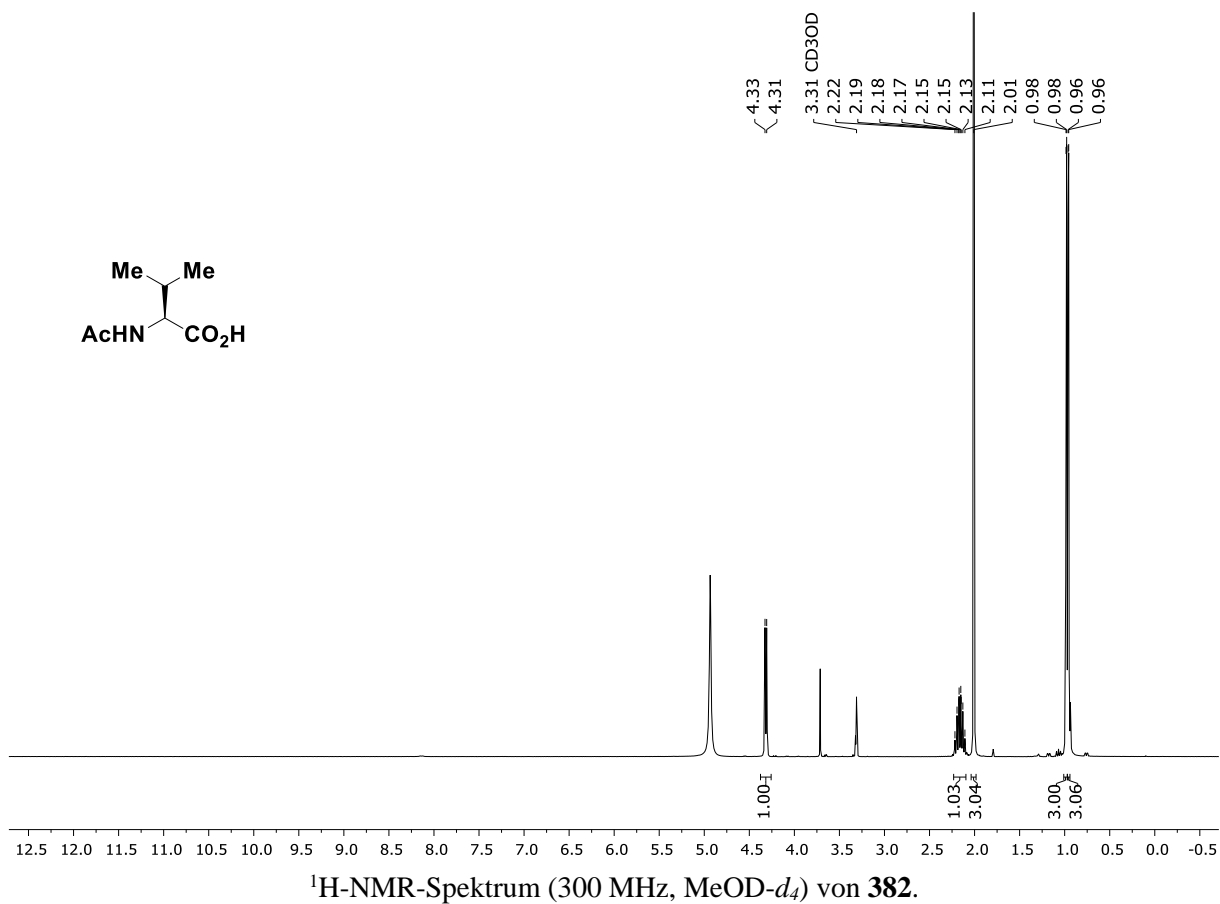


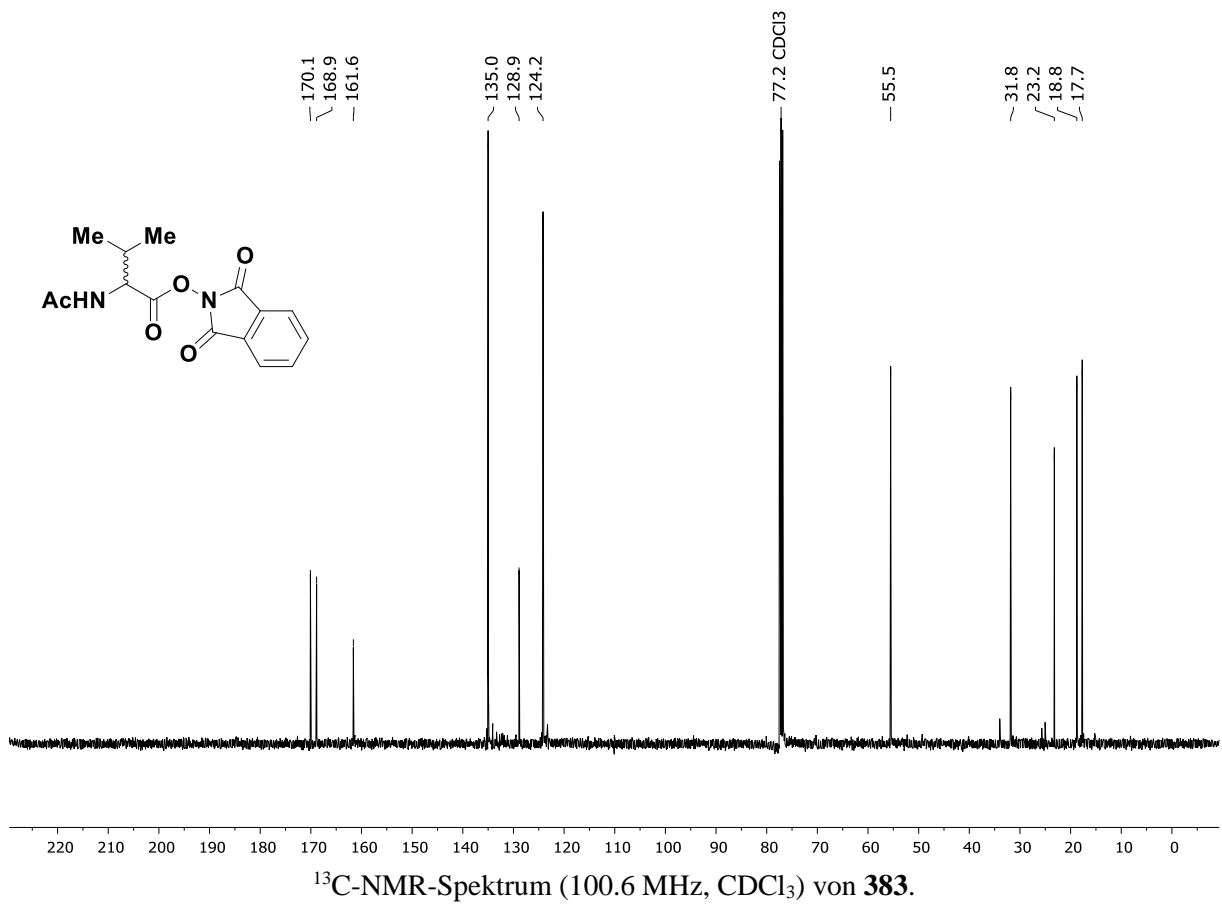
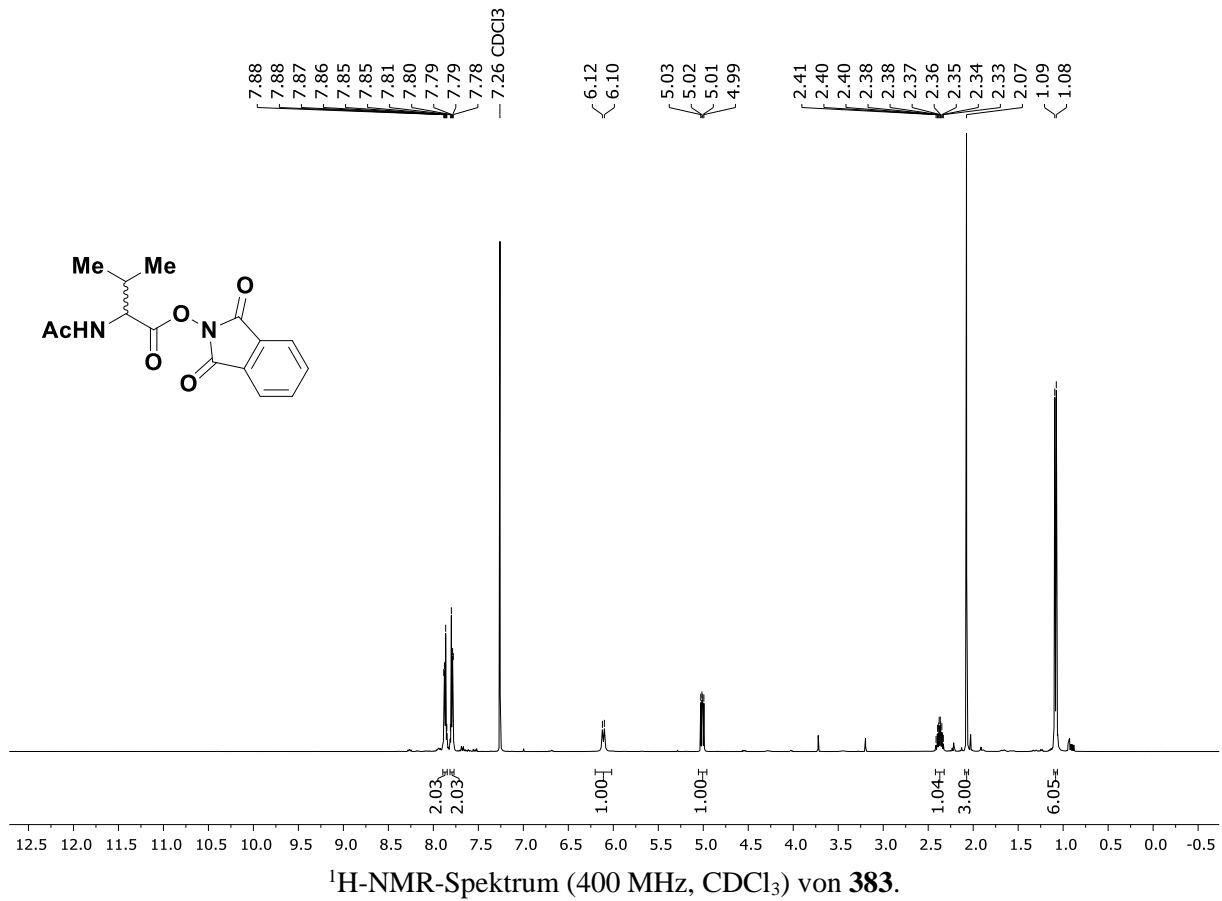


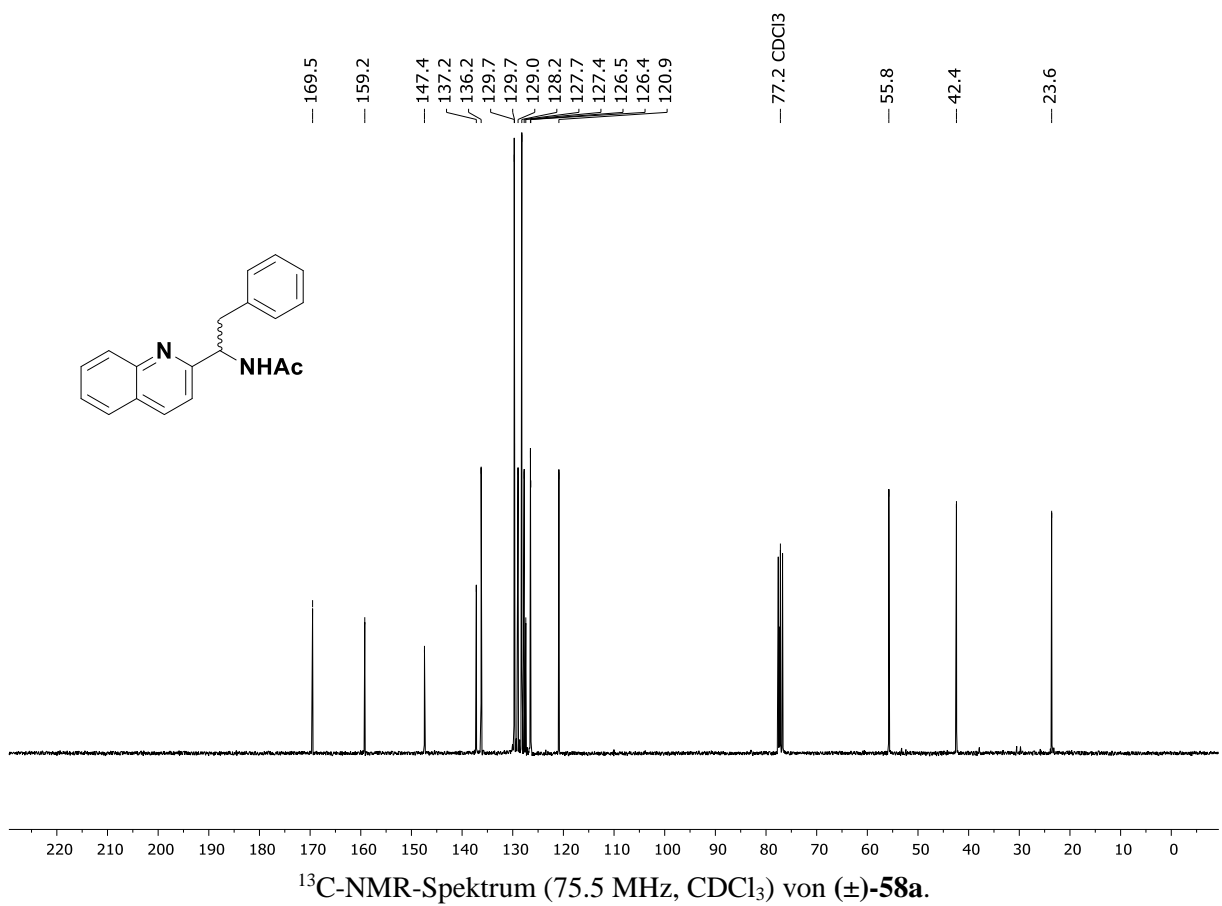
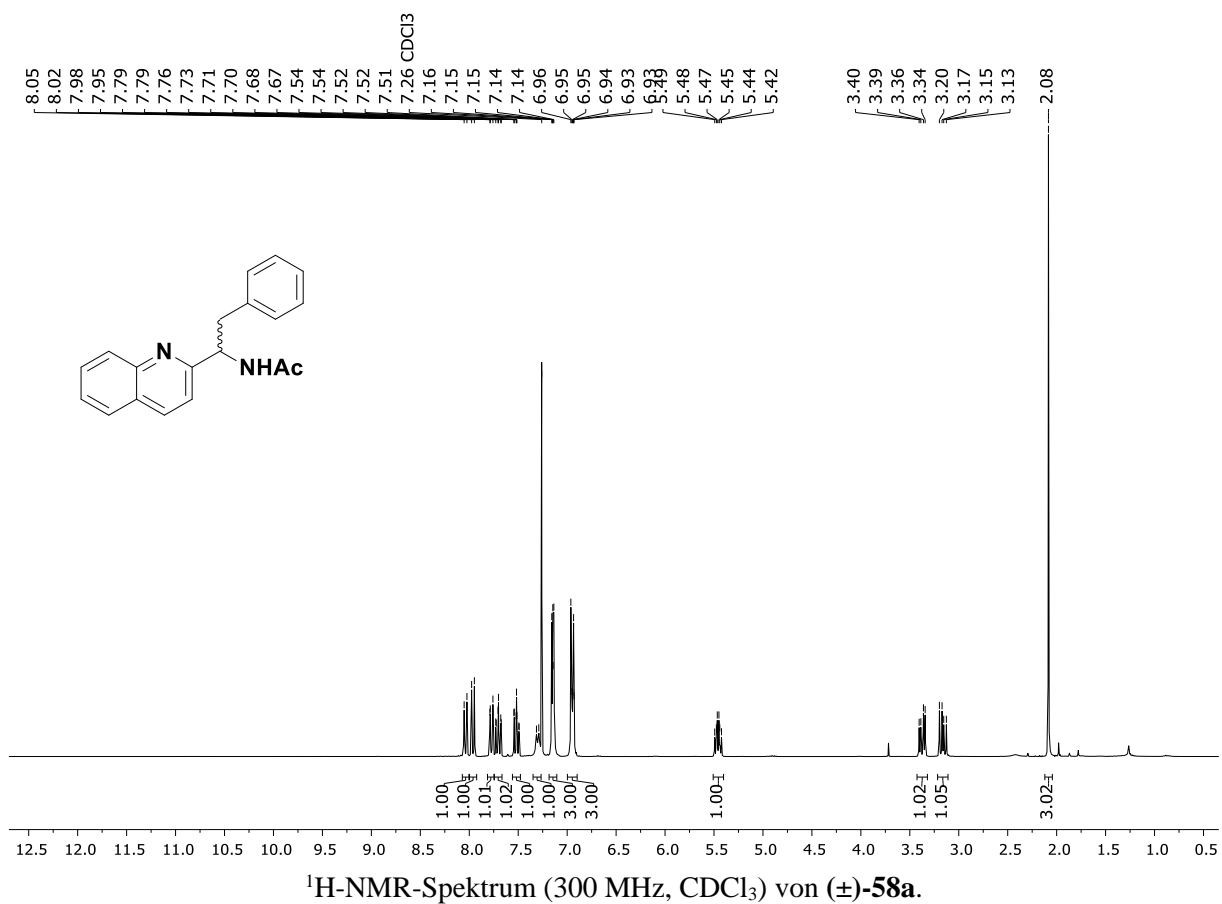


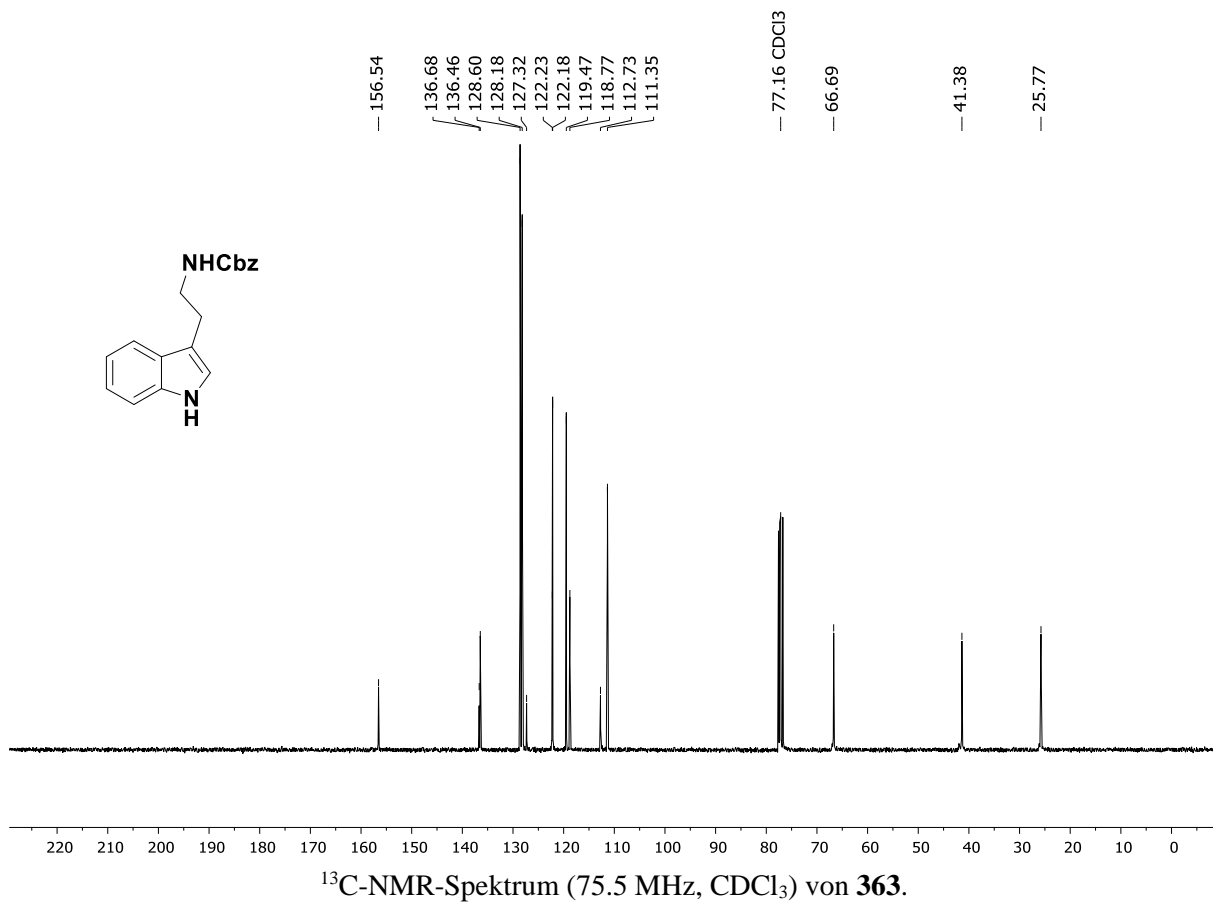
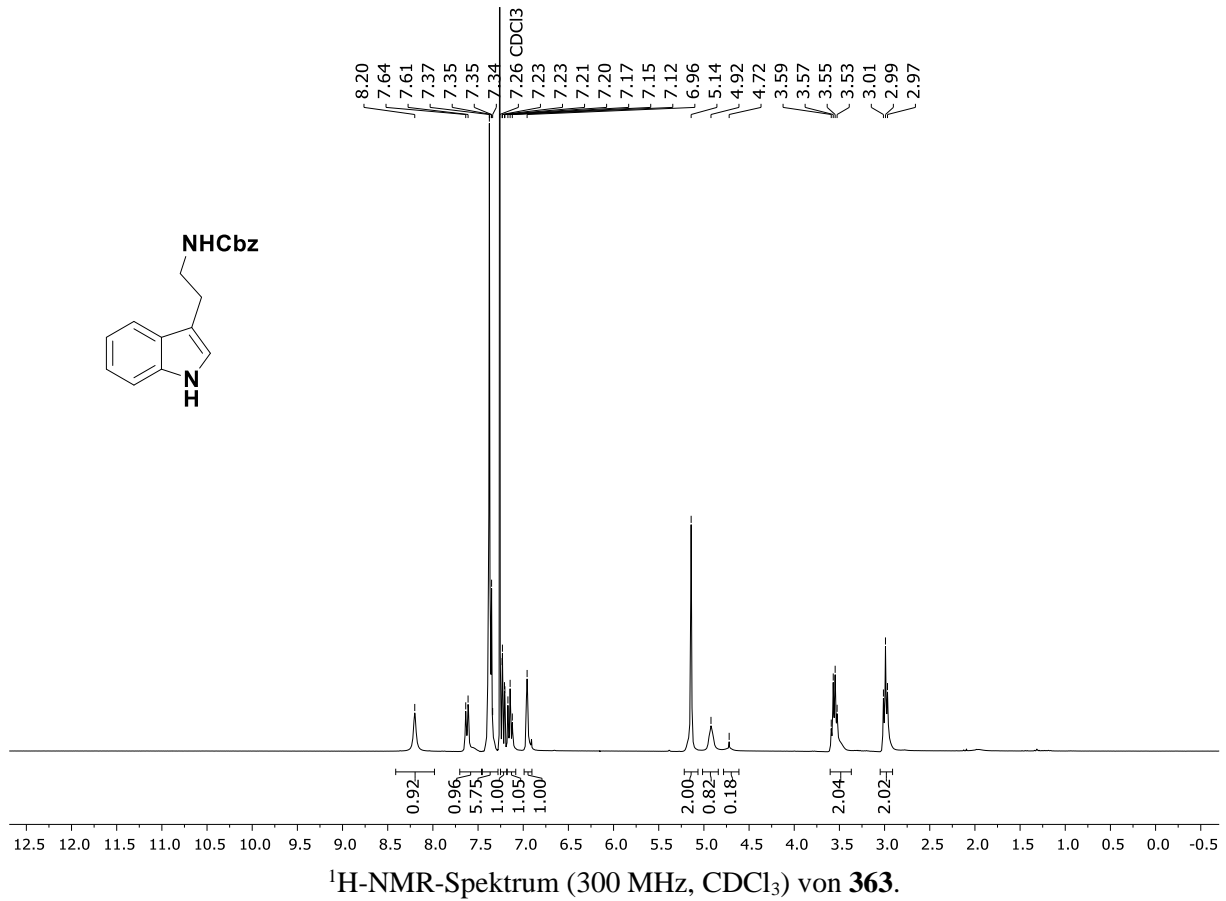


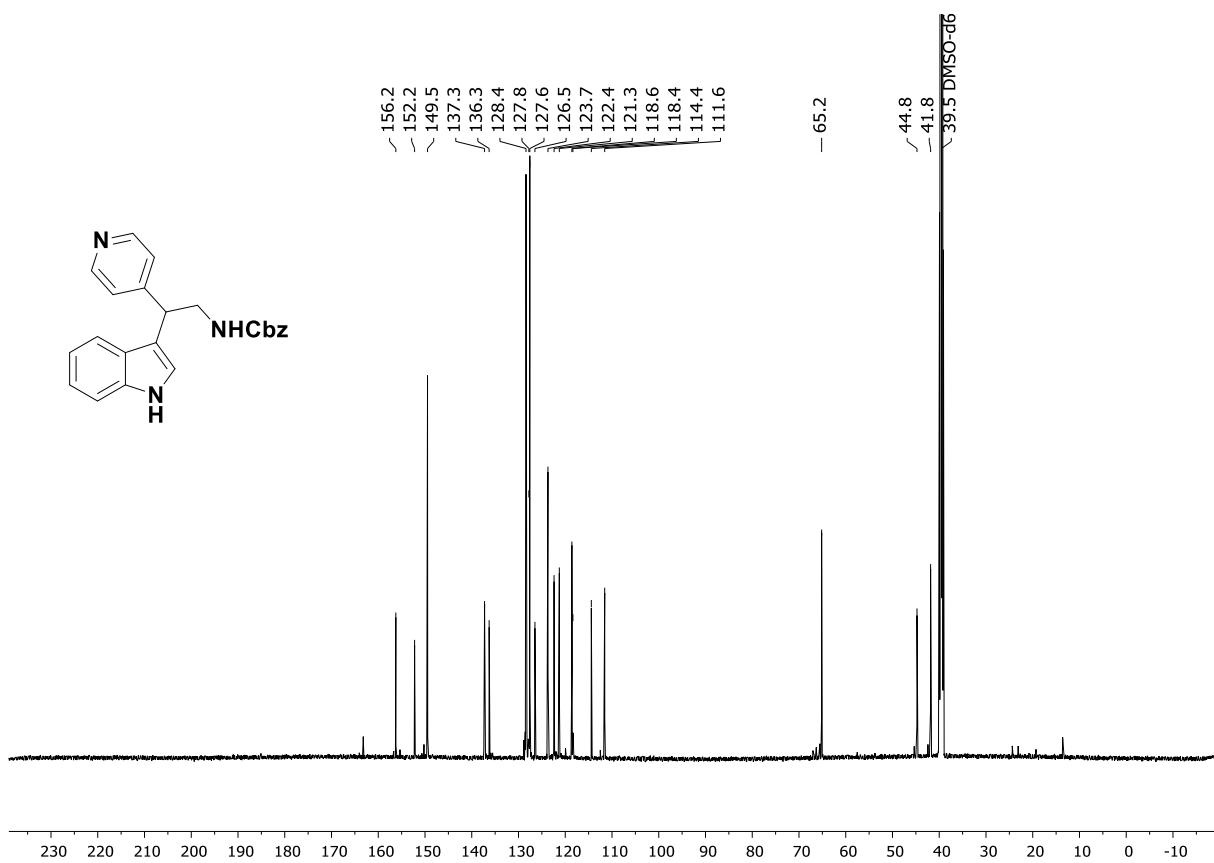
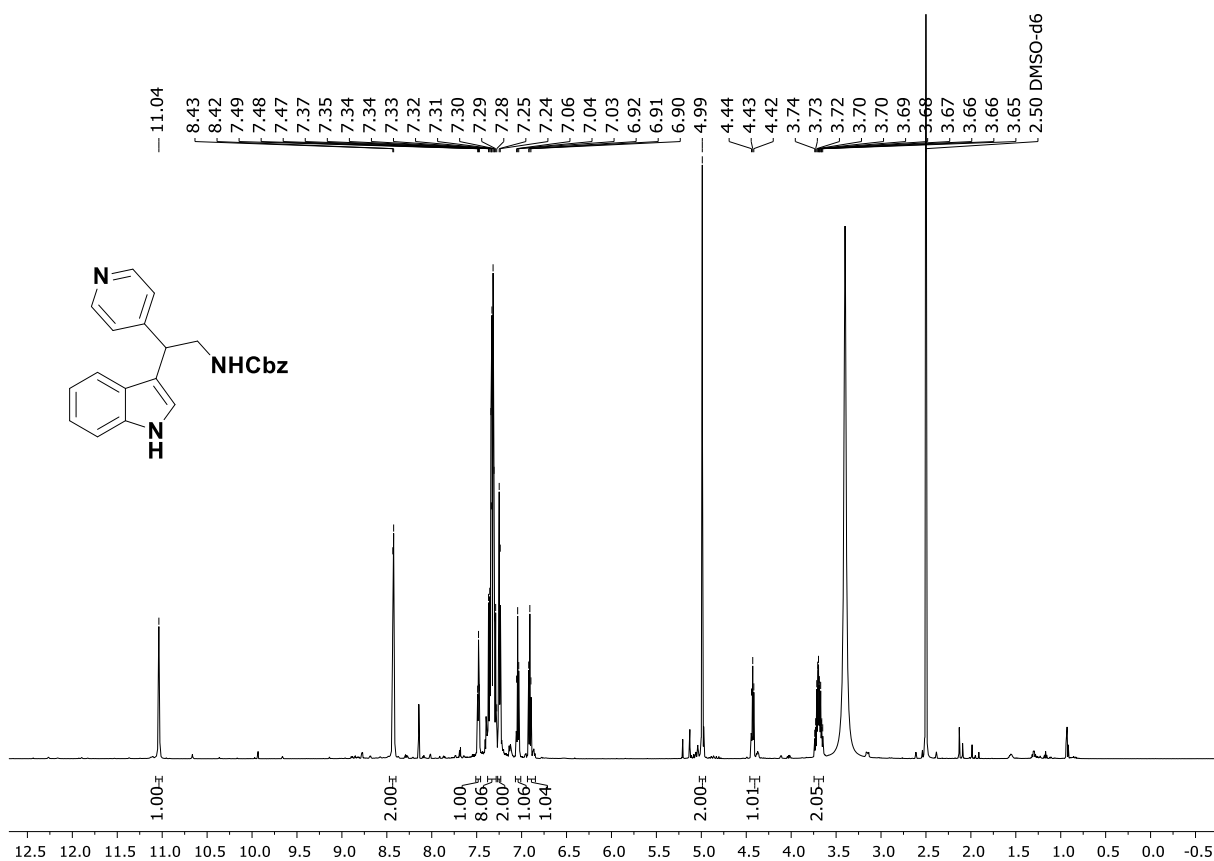


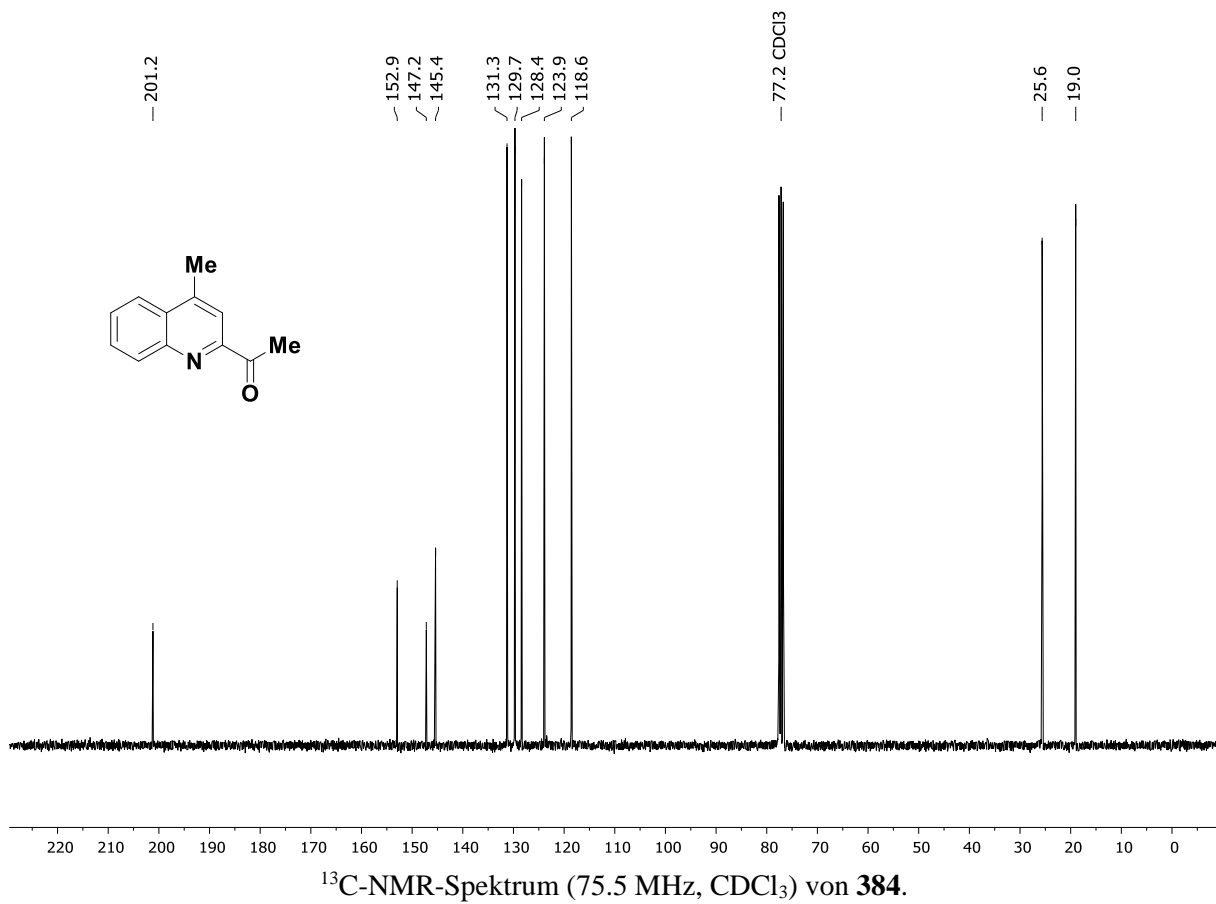
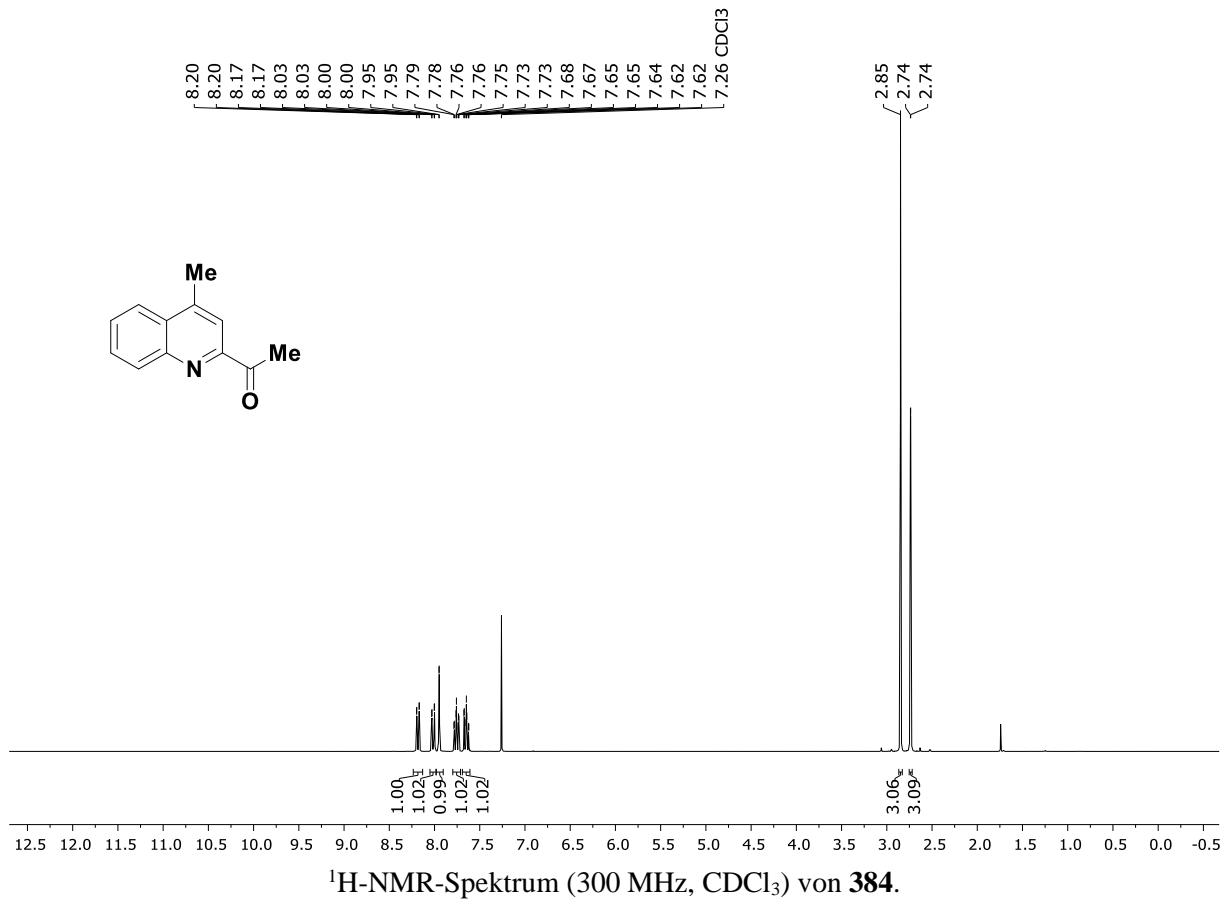


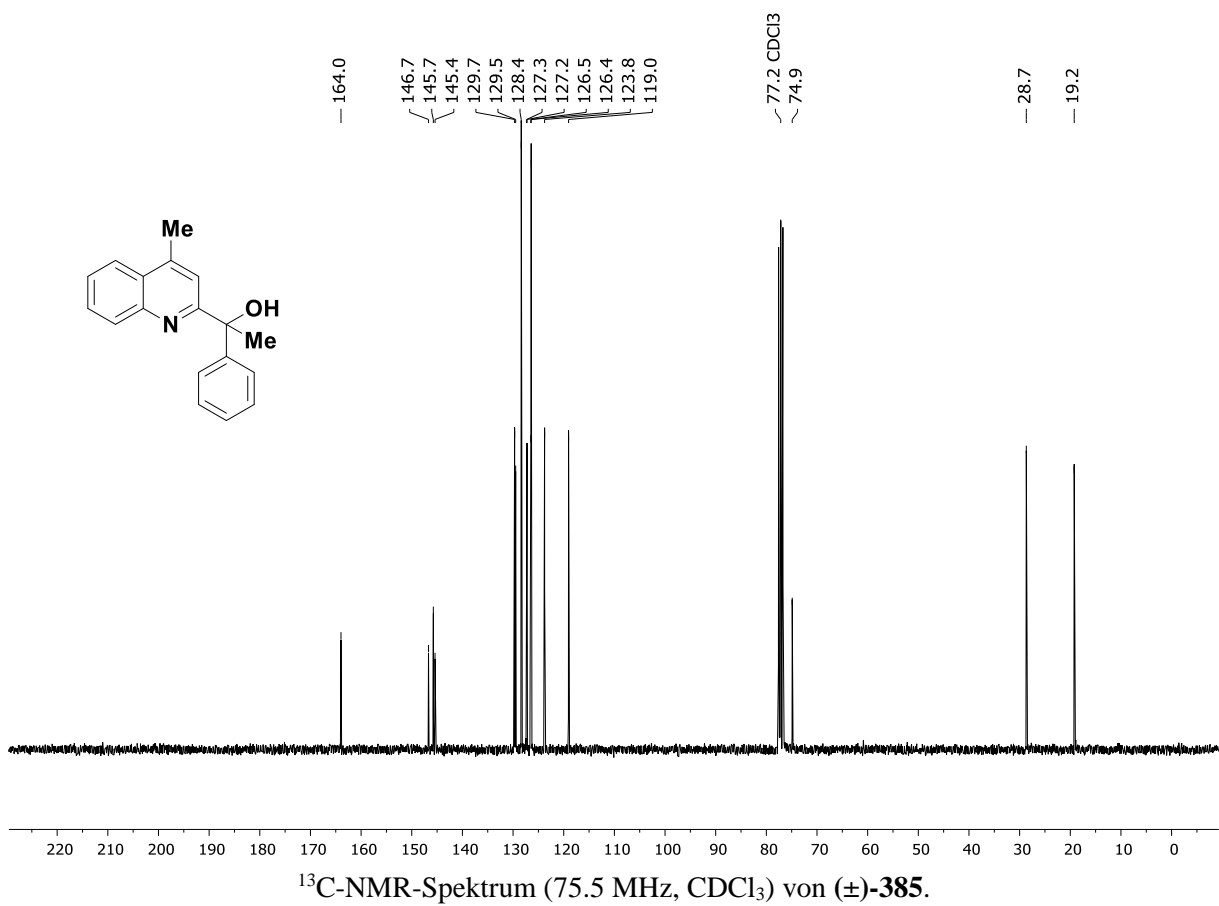
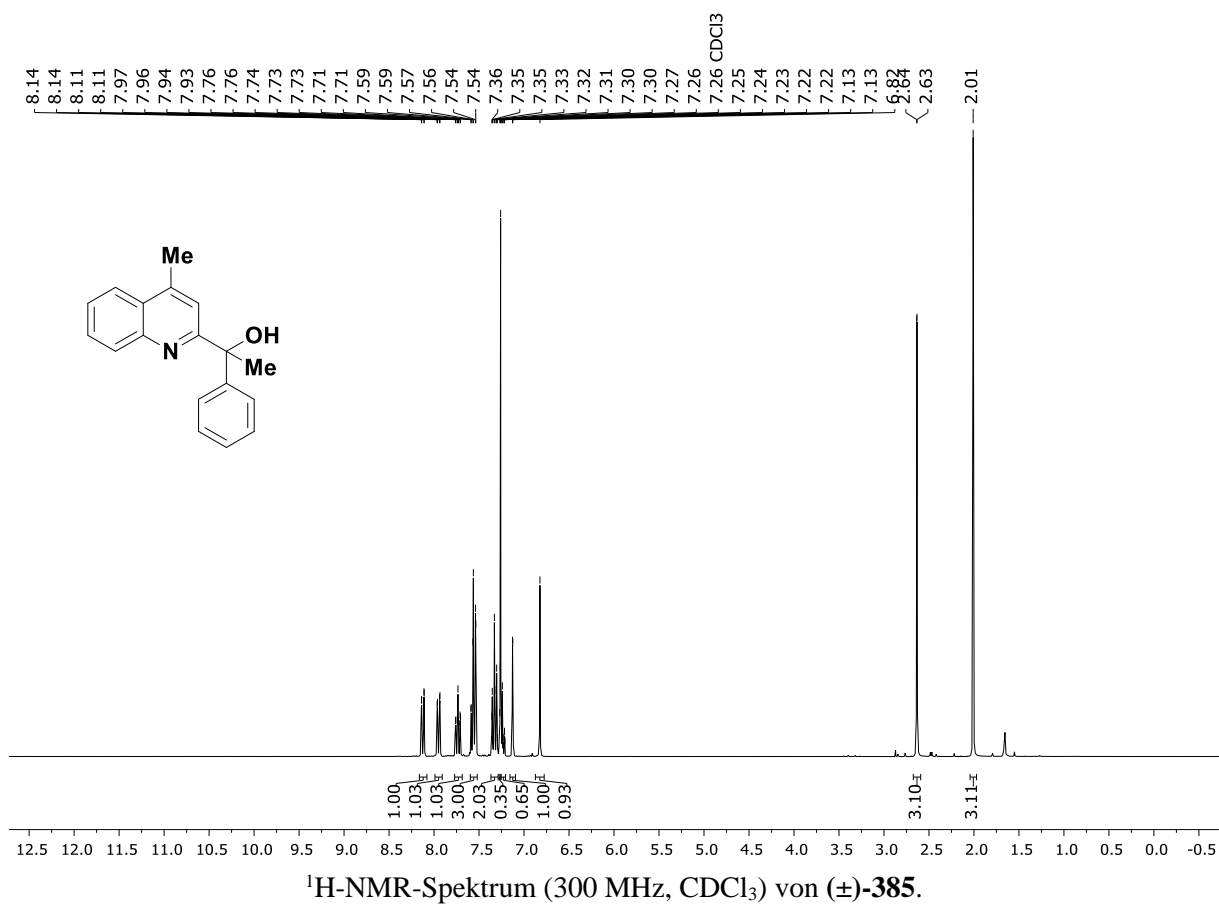


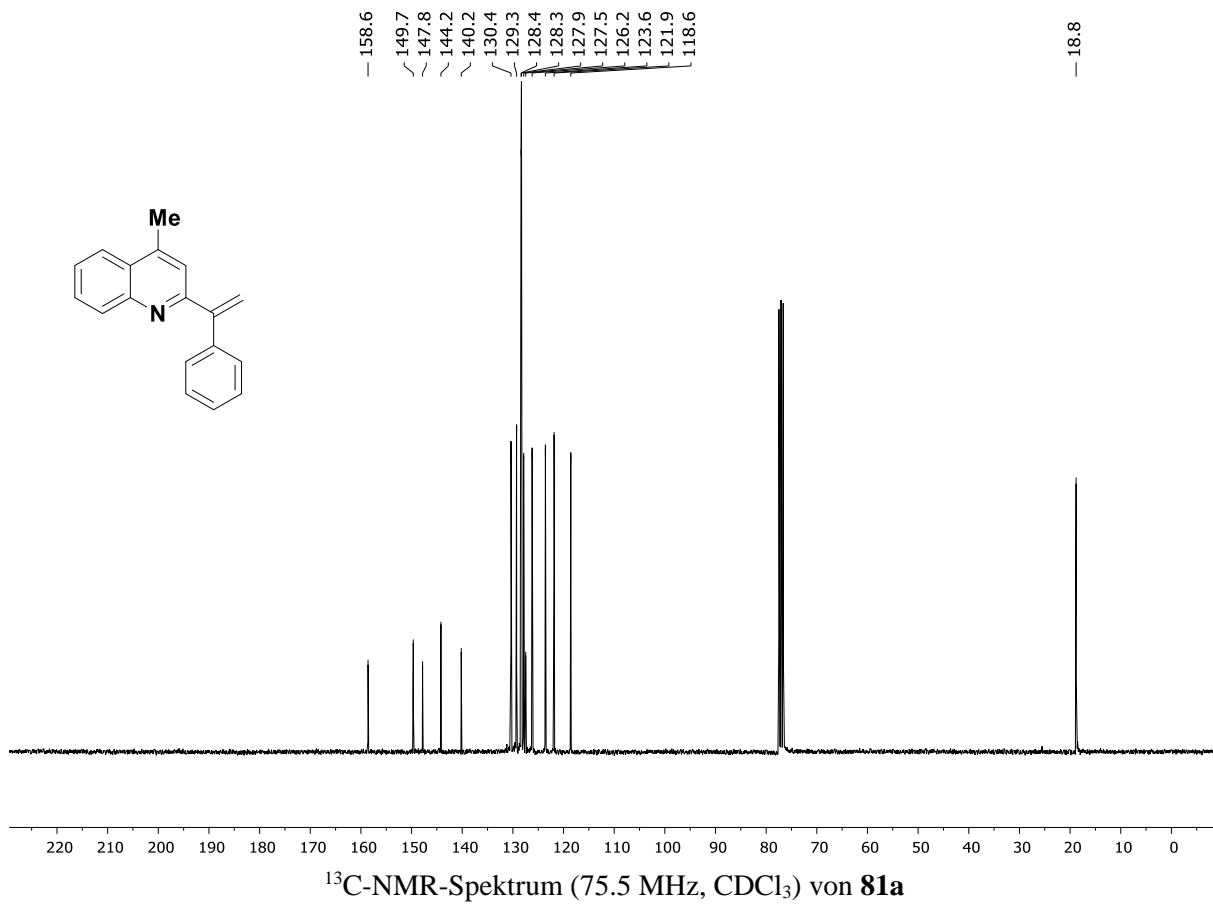
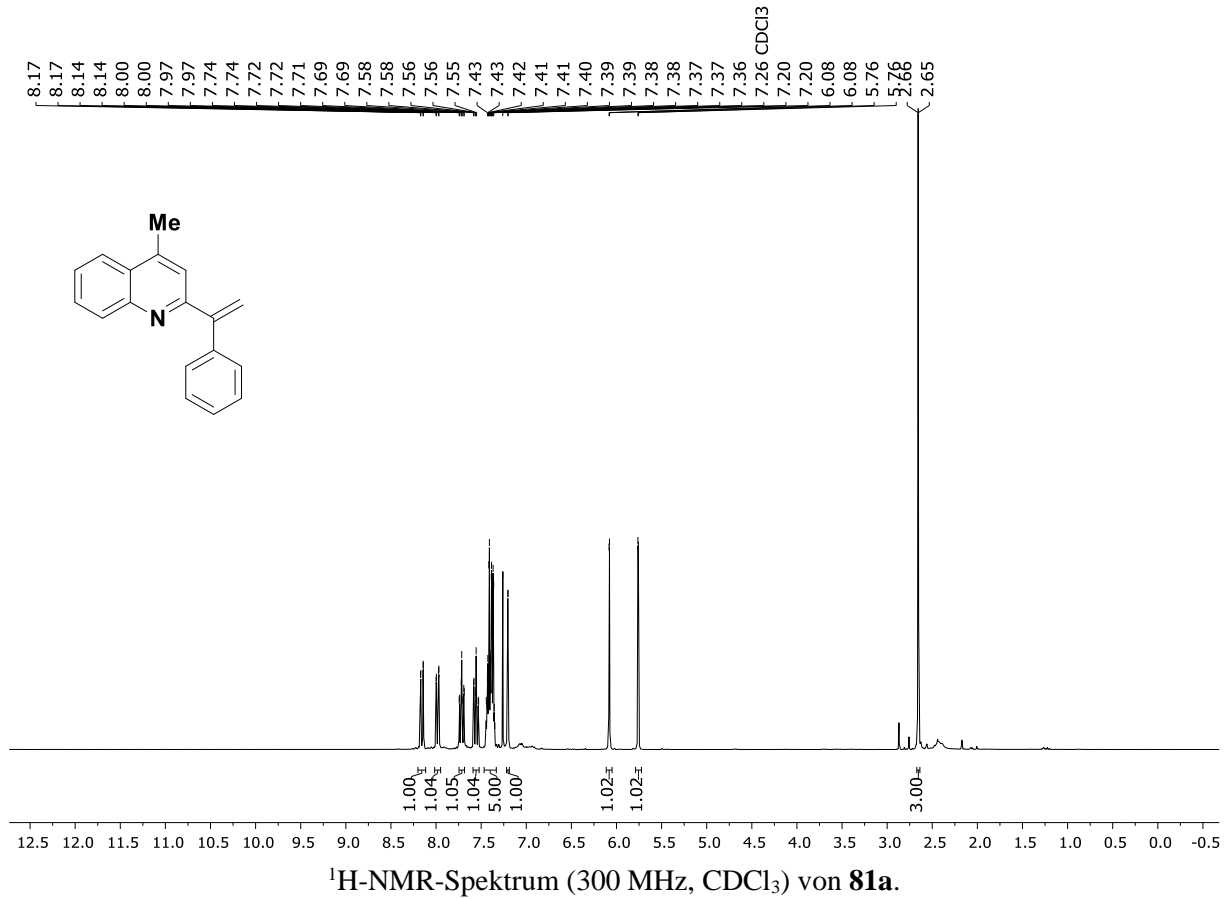












Originalbeiträge

B. Lipp, L.M. Kammer, M. Küçükdisli, A. Luque, J. Kühlbörn, S. Pusch, G. Matulevičiūtė, D. Schollmeyer, A. Šačkus, T. Opatz, Visible light-induced sulfonylation/arylation of styrenes in a double radical three-component photoredox reaction, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8965–8969. (hot paper, cover feature)

L.M. Kammer, B. Lipp, T. Opatz, Photoredox-alkenylation of carboxylic acids and peptides: Synthesis of covalent enzyme inhibitors, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2379–2392. (featured article, ACS editors' choice, front cover)

A.M. Nauth, T. Konrad, Z. Papadopulu, N. Vierengel, B. Lipp, T. Opatz, Synthesis of α -aminonitriles using aliphatic nitriles, α -amino acids, and hexacyanoferrate as universally applicable non-toxic cyanide sources, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4217–4223. (front cover)

B. Lipp, A. Lipp, H. Detert, T. Opatz, Light-induced alkylation of aromatic nitriles in a transition-metal-free C–C-bond metathesis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054–2057.

A.M. Nauth, A. Lipp, B. Lipp, T. Opatz, Sunflow: Sunlight drives fast and green photochemical flow reactions in simple microcapillary reactors – application to photoredox and H-atom transfer chemistry, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099–2103. (special issue: photoredox catalysis)

B. Lipp, A.M. Nauth, T. Opatz, Transition-metal-free photoredox coupling of carboxylic acids and alcohols with aromatic nitriles, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6875–6882.

D.W. Johnson, C.R. Langford, M.P. Didsbury, B. Lipp, S.A. Przyborski, N.R. Cameron, Fully biodegradable and biocompatible emulsion templated polymer scaffolds by thiol-acrylate polymerization of polycaprolactone macromonomers, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 7256–7263.

Konferenzbeiträge

Vorträge

Boehringer Ingelheim Medicinal Chemistry Ph.D. Course 2018, Biberach an der Riß (Deutschland)

Posterbeiträge

Beilstein Organic Chemistry Symposium 2018, Potsdam (Deutschland)

International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Kongress 2017, Regensburg (Deutschland)

12.3 Danksagung

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Vielen Dank.