

# **Photochemische Cyanierung von tertiären Aminen mit ungiftigen Cyanidquellen**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

Im Promotionsfach Chemie

Am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

Der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dipl.-Chem. Alexander Matthias Nauth

geboren am 16.11.1987 in Mainz

Mainz, 2018





Dekan: 


1. Berichterstatter: 

2. Berichterstatter: 

Datum der mündlichen Prüfung: 11.07.2018

Prüfungsvorsitz: 



Die vorliegende Arbeit wurde  
in dem Zeitraum von Juni 2014 bis Mai 2018  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Leitung von  
 angefertigt.



## **Eigenständigkeitserklärung:**

Mainz, den 05.06.2018

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur die Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut wurde als solches kenntlich gemacht.

---

(Dipl.-Chem. Alexander M. Nauth)



## Bemerkungen

### Mitwirkende Personen:

In verschiedenen Abschnitten dieser Arbeit fanden Zusammenarbeiten mit Kollegen der Arbeitsgruppe statt: [REDACTED]

[REDACTED] Des Weiteren fanden Kooperationen mit Partnern anderer Arbeitskreise oder Forschungsinstitute statt: [REDACTED]

Im Rahmen der Bachelorarbeiten und Forschungsmodulen übernahmen [REDACTED] [REDACTED] einzelne Teilprojekte und unterstützten die Forschungsarbeit.

Des Weiteren wurden von [REDACTED] Auftragspräparate synthetisiert und [REDACTED] unterstützten diese Forschungsarbeit im Rahmen Ihrer Ausbildung zum Laboranten.

### Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- „ $\alpha$ -Cyanation of Aromatic Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-toxic Cyanide Source”  
A. M. Nauth, N. Otto, T. Opatz, *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2015**, 357, 3424–3428.
- „A Highly Active System for the Metal-Free Aerobic Photocyanation of Tertiary Amines with Visible Light Application to the Synthesis of Tetraopenerines and Crispine A”  
J. C. Orejarena Pacheco, A. Lipp†, A. M. Nauth†, F. Acke, J.-P. Dietz, T. Opatz, *Chemistry: A European Journal*, **2016**, 22, 5409–5415.
- „Transition Metal-free Decarboxylative Photoredox Coupling of Carboxylic Acids and Alcohols with Aromatic Nitriles”  
B. Lipp, A. M. Nauth, T. Opatz, *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 6875–6882.
- „Sunflow: Sunlight Drives Fast and Green Photochemical Flow Reactions in Simple Micro Capillary Reactors — Application to Photoredox- and H-Atom Transfer Chemistry”  
A. M. Nauth, A. Lipp†, B. Lipp†, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099–2103.  
Video Abstract online
- „Photo-Chromium: Sensitizer for Visible Light-Induced Oxidative C-H Bond Functionalization – Electron or Energy Transfer?”  
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.

Cover Picture von Issue 8

- „Oxidation of Trialkylamines by BrCCl<sub>3</sub>—Scope, Applications and Mechanistic Aspects”  
A. M. Nauth†, J. C. Orejarena Pacheco†, S. Puscht†, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6966–6974.
- „Die Sonne im Gepäck: Photochemie im Turbo-Modus“  
A. M. Nauth, T. Opatz, *LaborPraxis*, 27.02.18

**Anmerkung:** Die Wiederverwendung der Schemata, Tabellen und Abbildungen in diesen gelisteten Publikationen wurde vom Verlag Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA aus Weinheim gestattet.

**Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Posterpräsentationen vorgestellt:**

- IMSAT 12, September 14–17, 2015, Goslar – Deutschland
- ORCHEM–2016, September 5–7, 2016, Weimar – Deutschland
- Gordon Conference on Heterocyclic Compounds, Juli 19–23, 2017, Newport – USA, RI
- FLOHET, März 4–7, 2018, Gainesville – USA, FL



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>— 1 —</b>
1.1. Amine und $\alpha$ -Aminonitrile	– 1 –
1.2. Prinzipien der „Grünen Chemie“	– 5 –
1.3. Ungiftige Cyanidquellen	– 6 –
1.4. Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie	– 11 –
1.5. Photonen induzierte Reaktionen	– 13 –
1.6. Chemie in Mikroreaktoren	– 24 –
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>— 27 —</b>
<b>3. Allgemeiner Teil</b>	<b>— 29 —</b>
3.1. Synthese und Umsetzung von Modell-Aminen	– 29 –
3.2. Thermische Cyanierung mit Blutlaugensalz	– 31 –
3.3. Photoreaktionen mit homogenen Katalysatoren	– 36 –
3.4. Photoreaktionen mit heterogenen Katalysatoren	– 70 –
3.5. Universelle ungiftige Cyanidquellen	– 84 –
3.6. Photoreaktionen in Mikroreaktoren	– 107 –
3.7. Postfunktionalisierung $\alpha$ -Aminonitrilen	– 122 –
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>— 149 —</b>
<b>5. Experimenteller Teil</b>	<b>— 153 —</b>
5.1. Allgemeines und Messgeräte	– 153 –
5.2. Entwickelte Methoden	– 157 –
5.3. Synthese von Molekülen	– 162 –
5.4. Synthese von Nanopartikeln	– 212 –
<b>6. Anhang</b>	<b>— 215 —</b>
6.1. Quellenverzeichnis	– 215 –
6.2. Spektrenanhang	– 227 –
6.3. Curriculum Vitae	– 298 –
6.4. Danksagung	– 302 –

## Abkürzungsverzeichnis

4-DAMP	4-(Dimethylamino)-pyridin
A	Elektronenakzeptor
A oder Abs.	Absorption
abs.	absolut/absolutiert — frei von Stabilisatoren und Wasser
Ac	Acetyl
Acr-Me <sup>+</sup>	10-Methylacridinium
Acr-H <sub>2</sub>	10-Methyl-9,10-dihydroacridin
AcrF <sup>+</sup>	Acriflavin
AD	Außendurchmesser
AIBN	Azoisobuttersäurenitril
AQ	Anthrachinon
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
BET	engl: back electron transfer
BMA	Blausäure aus Methan und Ammoniak
Bn	Benzyl
BNAH	1-Benzyl-1,4-Dihyronicotinamid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe
BP	Benzophenon
bpy	2,2'-Bispyridin
<i>n</i> -Bu oder <sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu oder <sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
bzw.	beziehungsweise
CN-Me-Thich	<i>N</i> -Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril
CN-Ph-Thich	<i>N</i> -Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril
COSY	engl: correlation spectroscopy
CPC	engl: compound parabolic collector
CPS	(3-Chlorpropyl)-Trimethoxysilan
CPTS	(3-Chlorpropyl)-Silikat
CT	engl: charge transfer
CV	Cyclovoltametrie
D	Elektronendonator
d	Dublett
dap	2,9-Bis(para-anisyl)-1,10-phenanthrolin)
DAP <sup>2+</sup>	<i>N,N'</i> -dimethyl-2,7-diazapyrene
DC	Dünnschichtchromatographie
DCA	9,10-Dicyanoanthracen
DCB	1,4-Dicyanobenzol
DCM	Dichlormethan
DCN	1,4-Dicyanonaphtalin
ddpd	<i>N,N'</i> Dimethyl- <i>N,N'</i> -dipyridin-2-ylpyridin-2,6-diamin
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dF(CF <sub>3</sub> )ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
ΔG <sup>0</sup>	thermodynamischen Triebkraft
ΔG <sup>‡</sup>	freien Aktivierungsenergie
DHMIQ	6,7-Dihydroxy-2-Methylisochinolinium Ion
DIPEA	Diisopropylethylamin
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DOSY	engl: diffusion ordered spectroscopy
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
e <sup>-</sup>	Elektron
E	Energie
E <sup>x/y</sup> oder E <sub>x</sub>	notwendige Energie für einen Übergang
E	Absorption
$\vec{E}$	elektrisches Feld
E-Factor	engl: enviromental factor
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Essigester / Ethylacetat
EnT	photoneninduzierter Energietransfer
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
ETD	Everhart-Thornley Detektor
EY <sup>2-</sup> oder EY	Eosin Y
F	Fluoreszenz
F	Rotationsterm
Φ	Quantenausbeute
FD	Felddesorption
FEP	Fluorethylenpropylen-Kunststoff
FL <sup>2-</sup>	Fluoreszin
FLN	Fluorenon
FMN	Flavinmononukleotid / Riboflavin-5'-phosphat
FMN(Ac) <sub>x</sub>	acetylgeschütztes Flavinmononukleotid
FT	Fourier-Transformation
G <sub>x</sub>	Energiehyperfläche des Systemzustands x
G	Vibrationsterm
H	Halbaminal ( <b>95</b> )
$\hat{H}$	Hamilton-Operator
HASB	harte Säuren weiche Basen
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
Hex	<i>n</i> -Hexan
HIFP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HMBC	engl: heteronuclear multiple bond correlation
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
hν	Licht
HOAc	Eisessig / Essigsäure
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HSQC	engl: heteronuclear single quantum coherence
IC	innere Konversion
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
ISC	engl: intersystem crossing
J	Kopplungskonstante
k	Reaktionsgeschwindigkeit
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid / Kaliumbis(trimethylsilyl)amid
konz.	konzentriert
λ	Wellenlänge
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LCMS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid

LE	engl: light exitation
LED	Leuchtdiode — engl: light-emitting diode
LUMO	tiefstes unbesetztes Molekülorbital
$\vec{\mu}$	Dipolmoment
<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
<i>m</i>	Endzustand eines Systems (Quantenmechanik)
Me	Methyl
Me-Thich	<i>N</i> -Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
Mes	Mesityl
Mes-Acr-Me <sup>+</sup>	10-Methyl-9-mesitylacridinium
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>n</i>	endständig, beliebige Länge oder Anfangszustand eines Systems (Quantenmechanik)
NaDCC	Natriumdichlorisocyanursäure / Natriumdichlorisocyanurat
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NCTS	<i>N</i> -Cyano- <i>N</i> -phenyl-4-toluolsulfonamid
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphtalimid
NIR	Nahes Infrarot
NLS	Natriumlaurylsulfat
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMQ <sup>+</sup>	<i>N</i> -Methylchinolinium
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	engl: nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
NP	Nanopartikel
NTA	Nitrilotriessigsäure
OA-TiO <sub>2</sub>	Ölsäure-TiO <sub>2</sub> Nanopartikel — engl: oleic acid
ox	Oxalat
Ox.	Oxidation
P	Produkt ( <b>94</b> )
P <sub><i>m,n</i></sub>	Übergangswahrscheinlichkeit
p.a.	pro analysi
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-TPT <sup>+</sup>	2,4,6-Tri(4-methoxyphenyl)-pyrilium
PET	lichtinduzierten Elektronentransfer
PF	Proflavin
Ph	Phenyl
Ph-Acr-Me <sup>+</sup>	10-Methyl-9-phenylacridinium
Ph-PyCN	4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butannitril
Ph-Dhich-Br	<i>N</i> -Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid
Ph-Thich	<i>N</i> -Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin
PHAT	lichtinduzierte Wasserstoffabstraktionen — engl: photoinduced hydrogen atom transfer
phen	1,10-Phenanthrolin
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPO	Phtaloylperoxid
ppy	2-Phenylpyridin
<i>i</i> -Pr oder <sup>1</sup> Pr	<i>iso</i> -Propyl
PyCN	2-(Pyrrolidin-1-yl)butannitril
quant.	quantitativ
QuCN <sup>+</sup>	3-Cyano-1-methylchinolinium
rac	racemisch
R <sup>x</sup>	Rest eines Moleküls
Rh6G <sup>+</sup>	Rhodamin 6G

RhB <sup>+</sup>	Rhodamin B
RB <sup>2-</sup> oder RB	Bengalrosa
Red.	Reduktion
Riv	Riboflavin
RT	Raumtemperatur
S <sub>x,y</sub>	Singulett-Zustand
SCE	Kalomelelektrode — engl: saturated calomel electrode
SEM	Rasterelektronenmikroskopie
SG	Schutzgruppe
SOLFIN	engl: solar synthesis of fine chemicals
stab.	stabilisiert — mit Stabilisator
T	Temperatur
T <sub>x,y</sub>	Triplet-Zustand
T	elektronischer Zustandsterm
τ	Lebenszeit eines Zustands
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TCB	1,2,4,5-Tetracyanobenzol
TCC	Trichlorisocyanursäure / Trichlorisocyanurat
TCBQ	p-Chloranil
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMAH-TiO <sub>2</sub>	Tetramethylammonium-TiO <sub>2</sub> Nanopartikel
TMS	Trimethylsilyl oder Tetramethylsilan (nur NMR)
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TOF	engl: turnover frequency
TON	engl: turnover number
tpp	Tetraphenylporphyrin
tpy	2,2':6',2''-Terpyridin
TPT <sup>+</sup>	2,4,6-Triphenylpyrilium
Ts	Tosyl
TTPP <sup>+</sup>	2,4,6-Triphenylthiopyrilium
TXO	Thioxanthon
UV	ultraviolett
v.	von
vCD	engl: low-voltage high-contrast-detector
VIS	Licht des sichtbaren Bereichs
VR	Schwingungsrelaxation
W <sub>m,n</sub>	Übergangsrate
XO	Xanthon
XRD	Röntgendiffraktion
Ψ	Wellenfunktion
z.B.	zum Beispiel



# 1. Einleitung

## 1.1 Amine und $\alpha$ -Aminonitrile

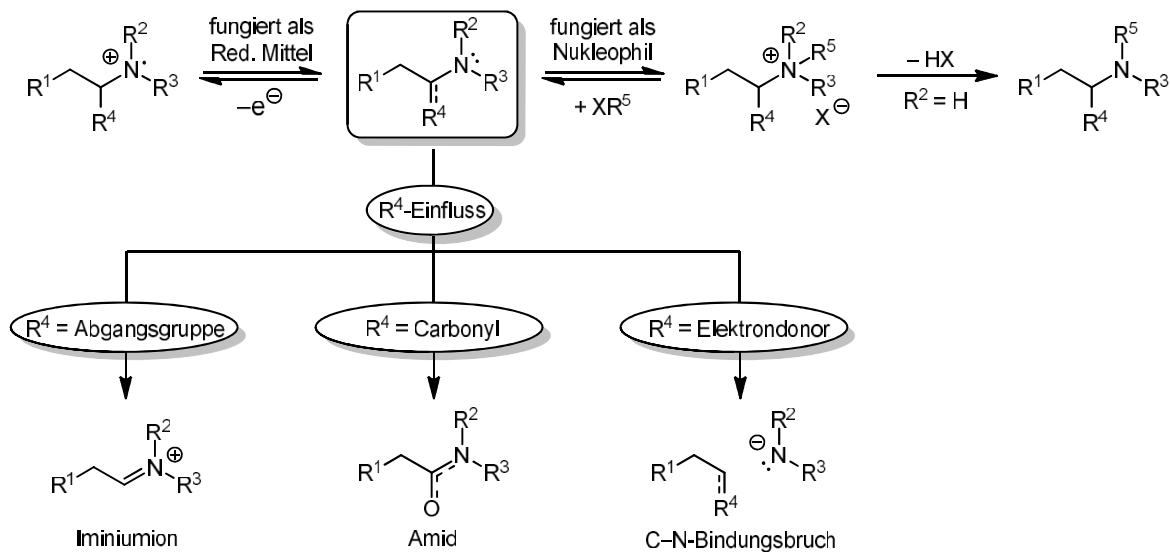
Neben Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff ist Stickstoff eines der wichtigsten Elemente in der organischen Chemie. Auch wenn Stickstoff nach Platin und vor Ruthenium mit 1.27 ppm das 34. häufigste Element auf der Erde ist und primär nur in der Atmosphäre (Nitrate sind anteilig gering) nennenswert vorkommt,<sup>1</sup> so hat es in biologischen Systemen einen höheren Stellenwert. Im menschlichen Körper ist es mit einem Massenanteil von ca. 10% das vierthäufigste Element und ist hier fester Bestandteil von Aminosäuren, Nucleinsäuren und zahllosen weiteren Metaboliten.<sup>2</sup>

Der Stickstoff kommt in allen Oxidationsstufen zwischen +V und -III vor (Tabelle 1). In biologischen Systemen und der organischen Chemie spielt hierbei der Zustand -III die wichtigste Rolle. Er ist in allen Aminen, Amiden und Heterozyklen, die keine N-N-Bindung besitzen, anzutreffen.<sup>3</sup>

Tabelle 1: Übersicht der Oxidationsstufen des Stickstoffs mit Beispielen.

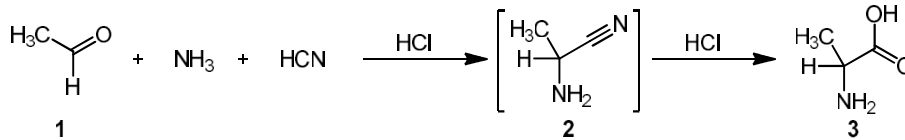
Oxidationsstufe	Beispiele
-III	Ammoniak, div. Amine und Heterozyklen, Nitrid
-II	Hydrazin, Hydrazoverbindungen, Pyrazol
-I	Oxime, Hydroxylamin, Azoverbindungen
0	Elementarer Stickstoff
+I	Nitrosoverbindungen
+II	Stickstoffmonoxid
+III	Nitroverbindungen, Nitrit
+IV	Stickstoffdioxid
+V	Nitrat

Die Chemie des Stickstoffs wird primär durch das freie Elektronenpaar bestimmt (Schema 1). Es kann unter Aufnahme eines Protons als Base, als Reduktionsmittel oder als Nukleophil fungieren. Entscheidend sind bei der Chemie des Stickstoffs Nachbargruppeneffekte. So macht eine Abgangsgruppe in  $\alpha$ -Position Imminiumionen zugänglich oder ein Elektronendonator, wie ein elektronenreicher Aromat, kann zu einem C-N-Bindungsbruch führen. Befindet sich in  $\alpha$ -Position eine Carbonylgruppe, so wird der Stickstoff durch eine partielle Doppelbindung passiviert.<sup>4</sup>



Schema 1: Reaktionsmodi von Stickstoff mit  $\alpha$ -Einfluss des Stickstoffs.

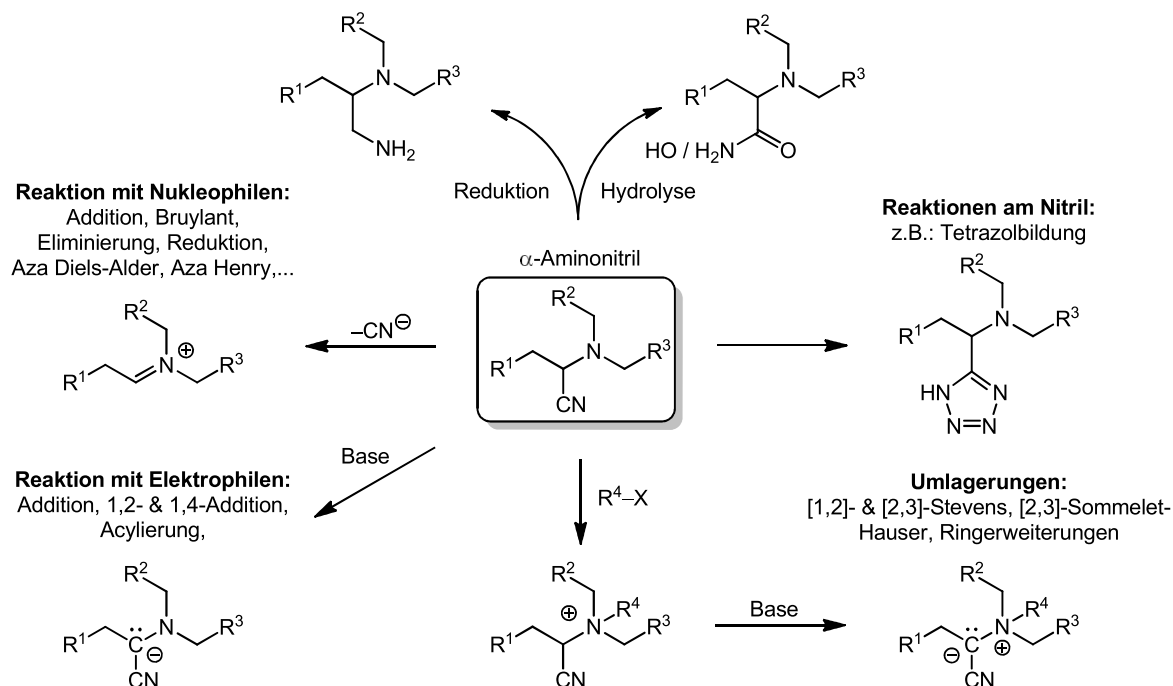
Eine wichtige Nachbargruppe, mit der sich der Arbeitskreis von [REDACTED] intensiv beschäftigt, ist das Cyanid. Die so genannten  $\alpha$ -Aminonitrile wurden das erste Mal 1850 von Adolf Strecker durch Kondensation eines Aldehyds (**1**) und eines Amins in Gegenwart von Blausäure synthetisiert (Schema 2).<sup>5</sup> Er verkochte die Substanz in Säure und erhielt einen kristallinen Feststoff, den er Alanin (**3**) nannte.



Schema 2: Synthese von Alanin aus einem Aldehyd, Ammoniak und Blausäure.

### Verwendung von $\alpha$ -Aminonitrilen

Chemisch sind  $\alpha$ -Aminonitrile interessant, da mit dieser multifunktionalen Gruppe eine große Vielzahl an Folgereaktionen durchgeführt werden kann (Schema 3).<sup>4</sup> Durch Reduktion der Cyanogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) erhält man  $\beta$ -Diamine.<sup>4</sup> Die von Strecker durchgeführte Hydrolyse ermöglicht den Zugang von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren<sup>5</sup> oder  $\alpha$ -Aminocarbonsäureamide.<sup>6</sup> Neben diesen Optionen können auch Cycloadditionen an dem Nitril durchgeführt werden. Durch Umsetzen der  $\alpha$ -Aminonitrile mit einem Alkylierungsreagenz können quartäre Ammoniumsalze erhalten werden, die unter anderem Stevens- oder Sommelet-Hauser-analoge Umlagerungen vollziehen können.<sup>7</sup> Durch den elektronenziehenden Effekt der Cyano-Gruppe sind die Protonen in  $\alpha$ -Position azide und können deprotoniert werden. Das gebildete Carbanion ist planar oder abhängig von Base und Additiven als Tetraeder stabilisiert.<sup>8-11</sup> Es kann mit beliebigen Elektrophilen wie Alkylhalogeniden oder Carbonsäurehalogeniden umgesetzt werden.<sup>12</sup> Das Cyanid kann ebenso auch als Schutzgruppe des Iminiumions angesehen werden, welches durch Decyanierung mit z.B. Silber(I)tetrafluoroborat zurückerhalten werden kann.<sup>13, 14</sup> Das Iminiumion kann anschließend unter anderem mit beliebigen Nucleophilen umgesetzt, zum Amin reduziert oder auch unter Abspaltung eines  $\beta$ -Wasserstoffs zum Enamin reagieren.<sup>15</sup>

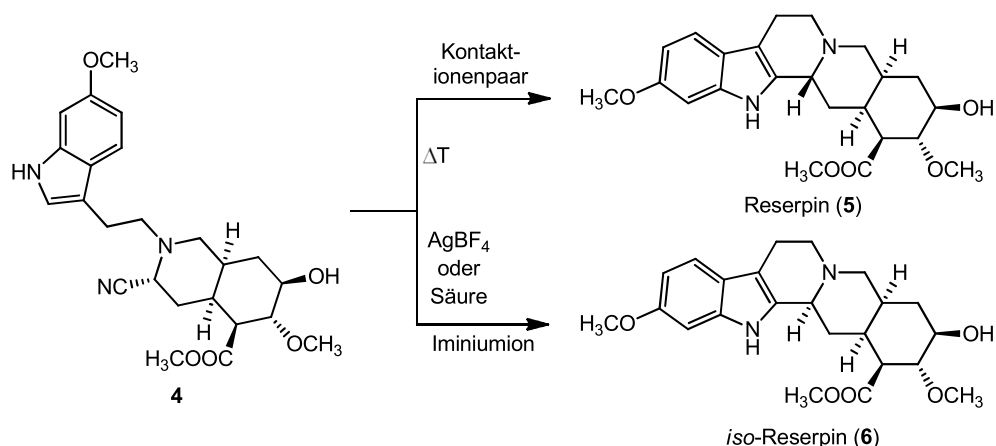


Schema 3: Darstellung diverser Reaktionsmodi von  $\alpha$ -Aminonitrilen.

Diese breite Einsatzmöglichkeit von  $\alpha$ -Aminonitrilen findet gerade in Totalsynthesen vielfach Anwendung. So konnte bereits Storcks 1989 dessen Verwendung als Iminiumäquivalente

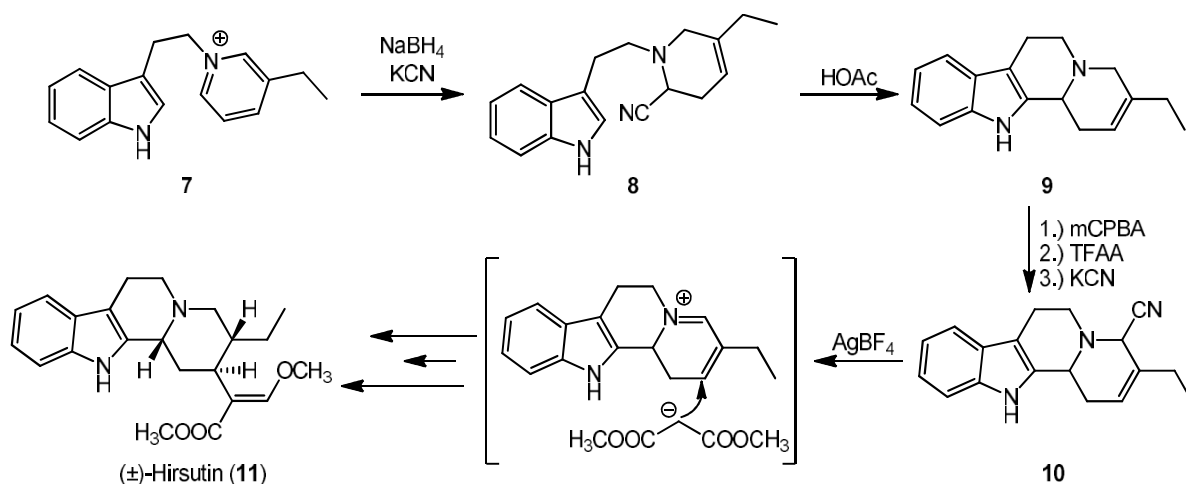


veranschaulichten. Bei der Synthese von Reserpin (**5**) bildete er, in Anlehnung an die Arbeiten von Woodward et al.,<sup>16, 17</sup> den C-Ring durch einen Angriff des Indols auf ein Iminium, welches er aus einem  $\alpha$ -Aminonitril freisetzte.<sup>18</sup> Hierbei entschied die Prozedur der Decyanierung über die Art der ablaufenden Pictet-Spengler-Zyklisierung (Schema 4).



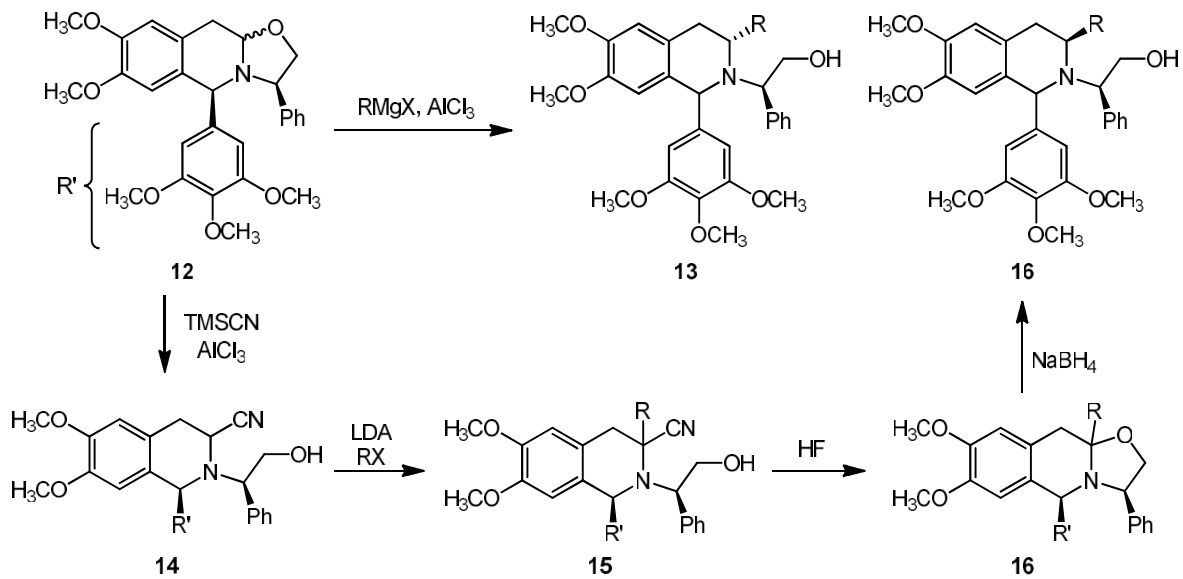
Schema 4: Synthese von Reserpin und *iso*-Reserpin nach Storks.<sup>18</sup>

Bei der Synthese von ( $\pm$ )-Hirsutin (**11**) setzten Lounasmaa et al. in zwei Stufen ein Iminium um.<sup>19, 20</sup> Sie schlossen den C-Ring durch einen Angriff des Indols auf ein sauer decyaniertes Iminium. Nach erneuter Cyanierung des Amins **9** und Decyanierung mit Silbertetrafluoroborat konnte ein konjugiertes Iminium erhalten werden, welches in einer 1,4-Addition mit einem Nucleophil reagierte.



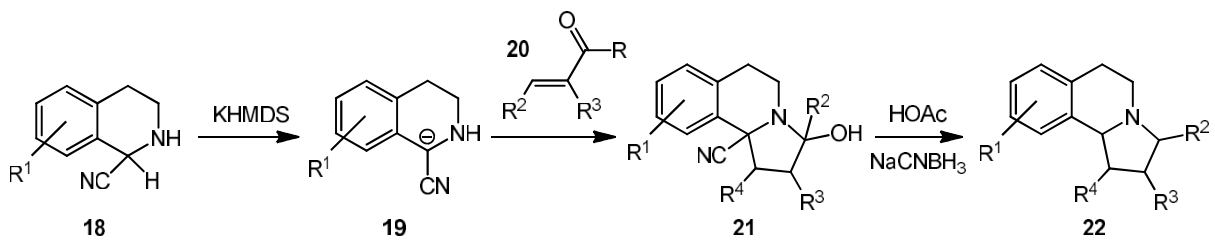
Schema 5: Synthese von ( $\pm$ )-Hirsutin von Lounasmaa et al..<sup>19, 20</sup>

1996 beschrieb die Arbeitsgruppe um Husson stereoselektive Synthesen von 1,3-disubstituierten Tetrahydroisochinolin<sup>21</sup> durch Verwendung der 1986 entwickelten CN(R,S)-Methode.<sup>22</sup> Durch den Einsatz von  $\alpha$ -Aminonitrilen gelang es, im Gegensatz zu den Arbeiten von Bringmann et al.,<sup>23</sup> auch ohne den Einsatz einer weiteren chiralen Gruppe das nicht bevorzugte Stereoisomer zu erhalten (Schema 6). Mit Trimethylsilylcyanid (TMSCN) konnte das Oxazolidin **12** unter Ausbildung des  $\alpha$ -Aminonitrils **14** geöffnet werden. Dieses wurde mit Lithiumdiisopropylamin (LDA) deprotoniert und mit einem Alkylhalogenid umgesetzt. Hierdurch konnte eine Funktionalisierung unter Erhalt des  $\alpha$ -Aminonitrils erfolgen. Die anschließende Decyanierung bildete das nun alkylierte Oxazolidin **16**. Die Selektivität der CN(R,S)-Methode entsteht nach der Öffnung des Oxazolidins durch einen axialen Angriff des Grignard-Reagens (erster Fall) oder Hydrids von der weniger gehinderten Seite.



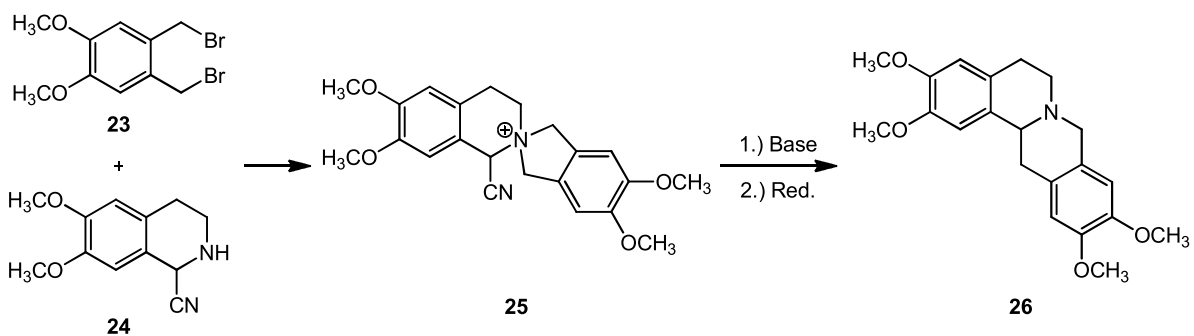
Schema 6: Asymmetrische Synthese von Tetrahydroisochinolinen nach Gosmann et al..<sup>24</sup>

Der Erhalt der Nitrilfunktion durch Deprotonierung und Alkylierung ermöglicht eine mehrstufige Nutzung der funktionellen Gruppe. Diesen mehrstufigen Ansatz machte sich auch die Arbeitsgruppe um Prof. Opatz in einer Reihe von Heterozyklen- und Totalsynthesen zu nutze. Hierbei konnten unter anderem Indole,<sup>25-27</sup> Pyrrole,<sup>28, 29</sup> Curin, Tubocurin,<sup>30</sup> Thebain, Codein,<sup>31</sup> Tetrahydroberberine<sup>32</sup> und diverse Lamellarine<sup>33, 34</sup> synthetisiert werden. Bei ( $\pm$ )-Crispin A<sup>35</sup> und seinen Analoga wurde z.B. ein  $\alpha$ -Aminonitril des Tetrahydroisochinolins deprotoniert und mit geeigneten Michael-Systemen zum Aufbau des C-Rings umgesetzt (Schema 7).



Schema 7: Synthese von ( $\pm$ )-Crispin A nach Meyer et al..<sup>35</sup>

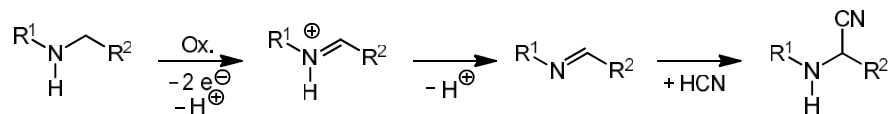
Ebenso gelang es der Arbeitsgruppe  $\alpha$ -Aminonitrile, wie in Schema 3 (Seite 2) dargestellt, erschöpfend zu alkylieren und anschließend umzulagern. Durch eine Stevens-Umlagerung konnten damit unter anderem Tylophorin,<sup>36</sup> Protoberberine,<sup>37</sup> Laudanosin oder auch Xylopinin (**26**)<sup>38</sup> synthetisiert werden (Schema 8).



Schema 8: Synthese von ( $\pm$ )-Xylopinin nach Orejarena Pacheco et al..<sup>38</sup>

### Synthese von $\alpha$ -Aminonitrilen

Die, 1850 von Strecker genutzte Synthese ist auch heutzutage noch der gängigste Zugang zu  $\alpha$ -Aminonitrilen. Durch die Kondensation eines Amins mit einem Aldehyd oder Keton werden Imine bzw. Iminiumionen erhalten, die mit Cyanid abgefangen werden können. Für mehrstufige Synthesen hat dies den Nachteil, dass die reaktive Carbonylfunktion über einen Großteil der Synthese geschützt oder an einem Punkt der Route durch Oxidation gezielt hergestellt werden muss. Dies führt durch zusätzliche synthetische Zwischenstufen zu Ausbeuteeinbrüchen und höheren Kosten. Alternativ können Imine/Iminiumionen auch durch Oxidation von Aminen erhalten werden (Schema 9). Sofern ein  $\alpha$ -Aminonitril nicht in den ersten Stufen einer Route genutzt werden soll, ist diese oxidative Generierung vorteilhaft. Die Oxidation selektiv in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen ablaufen zu lassen gestaltet sich jedoch mit konventionellen Oxidationsmitteln, wie *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) oder Wasserstoffperoxid, häufig schwierig. Aufgrund mangelnder Optionen finden  $\alpha$ -Aminonitrile daher selten Anwendung in späten Stufen einer Totalsynthese.



Schema 9: Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen durch Oxidation eines Amins.

Aus Kostengründen werden für das Abfangen des oxidierten Amins zudem häufig hoch toxische Alkalicyanide eingesetzt. Diese bergen Risiken bereits im Labormaßstab und einen extremen logistischen Aufwand für die Industrie mit sich, denn der Transport von Alkalicyanide ist gefährlich, sie müssen trocken gelagert und die Abfälle speziell entsorgt werden. Diese Hürden reduziert die Bereitschaft von Chemikern,  $\alpha$ -Aminonitrile als nützliche Intermediate in Synthesen einzusetzen, weiter. Wünschenswert wären daher neue Durchbrüche, die in ökonomischer und ökologischer Sicht den Einsatz von  $\alpha$ -Aminonitrilen revolutionieren. Hierzu könnten z.B. neue Katalyseverfahren zur Aminoxidation oder ungiftige Cyanidquellen zählen.

## 1.2 Prinzipien der „Grünen Chemie“

Spätestens seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist durch den sauren Regen für jeden der Einfluss des Menschen auf die Natur spürbar. Durch das Verbrennen schwefelhaltiger fossiler Brennstoffe gelangt Schwefeldioxid in die Atmosphäre, das durch Hydrolyse schweflige Säure bildet. Durch ein pH-Abfall im Boden und das Freisetzen von Schwermetallen sind Pflanzen nicht mehr lebensfähig und sterben großflächig ab. Die Rauchgasentschwefelung und das Entschwefeln von Treibstoffen konnten in den westlichen Industrieländern den  $\text{SO}_2$ -Ausstoß soweit reduzierten, dass der Regen wieder einen normalen pH-Wert besitzt.<sup>39-43</sup>

Dies ist nur ein Beispiel, wie die nachhaltige Schädigung der Umwelt durch nicht durchdachte Handlungen und exzessive Rohstoffnutzung eintreten kann. In den 80er Jahren schloss ein Chemiewerk in den Niederlanden, welches Phloroglucin herstellte. Bei dem Syntheseprozess fielen pro kg Produkt 40 kg Feststoffabfall, bestehend aus Chrom(III)sulfat, Ammoniumchlorid, Eisen(II)chlorid und Kaliumhydrogensulfat, an. Diese enorme Abfallproduktion überstieg schlussendlich den Produktwert und ließ das Werk unwirtschaftlich werden.<sup>44</sup> Dieses Ereignis brachte Prof. Roger A. Sheldon dazu den *E-Factor* (*environmental factor*) zu definieren, welcher als die Masse der eingesetzten Chemikalien pro isoliertem Produkt definiert ist. Hierdurch werden, gegenüber der Atomökonomie, neben der Ausbeute auch Lösungsmittelverluste (ausgenommen Wasser), Additive, Katalysatoren und bedingt auch die Energie in die Rechnung mit einbezogen.<sup>44-49</sup> Basierend auf dieser Grundidee prägten Anastas und

Warner im Jahr 1998 den Begriff „Grüne Chemie / *Green Chemistry*“ und definierten die 12 Regeln der Nachhaltigkeit, um die chemische Industrie zum Umdenken zu bewegen:<sup>50, 51</sup>

- 1. Verhinderung von Abfällen:** Die Verhinderung von Abfällen ist sinnvoller als deren Aufarbeitung und Entsorgung.
- 2. Atomökonomie:** Reaktionen sind so zu entwerfen, dass möglichst wenige Atome/Moleküle der Edukte ungenutzt bleiben oder als Abfall anfallen.
- 3. Gefahrenminimierung der chemischen Synthese:** Soweit möglich, sollen die Produkte eine minimale Gefahr für Menschen, Tiere und Natur darstellen.
- 4. Entwicklung sichererer Chemikalien:** Chemische Produkte sollen so entwickelt sein, dass sie ihre Wirkung maximal und ihre Giftigkeit / Gefahr minimal ist.
- 5. Sicherere Lösungsmittel und Auxilliare:** Für jede Synthese sollte so weit möglich auf unbedenkliche und effiziente Lösungsmittel zurückgegriffen werden. Der Einsatz von Auxilliaren sollte verhindert werden.
- 6. Energieeffizienz:** Chemische Reaktionen sollten möglichst bei Raumtemperatur und Normaldruck ablaufen um großes Zuführen und Abtransportieren von thermischer Energie zu verhindern.
- 7. Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen:** Für Synthesen sollten so viele Edukte wie möglich eingesetzt werden, die aus nachwachsenden Rohstoffen (z.B.: Holz) gewonnen werden können.
- 8. Reduktion von Derivatisierung:** In mehrstufigen Synthesen sollten unnötige Zwischenstufen durch modifizierte Reaktionsstrategien verhindert werden.
- 9. Katalyse:** Der Einsatz von Katalysatoren ist der stöchiometrischer Reaktanten vorzuziehen.
- 10. Produkte sollten Abbaubar sein:** Alle synthetisierten Produkte sollten biologisch abbaubar und für die Natur unbedenklich sein, damit eine ungewollte Exposition keine Gefahr darstellt.
- 11. Verhinderung von Verschmutzung:** Durch Echtzeitüberwachung muss die Freisetzung von Substanzen in die Natur analysiert und Prozeduren optimiert werden.
- 12. Verringerung des Gefahrenpotentials:** Angepasste Sicherheitsmechanismen, Arbeiterschulungen und Unfallverhütungsvorschriften sollen die Wahrscheinlichkeit von Unfällen minimieren.

Durch die Anwendung dieser 12 Prinzipien kann der schädliche Einfluss des Menschen auf die Natur, von der wir abhängig sind, minimiert werden. An vielen Stellen im Alltag werden diese Prinzipien bereits erfolgreich umgesetzt, jedoch ist z.B. der „biologische Fußabdruck“ vieler Konsumgüter noch zu groß.

Überträgt man dies auf die Chemie der  $\alpha$ -Aminonitrile, so wird offensichtlich, dass weder zusätzliche Zwischenstufen zur Schützung und Entschützung von Carbonylen, oder der Einsatz unselektiver Oxidationsmittel für Amine, noch die Verwendung toxischer Alkalicyanide diesen Prinzipien entsprechen.

### 1.3 Ungiftige Cyanidquellen

In der großtechnischen Industrie ist Blausäure ( $\approx 1.1 \text{ Mt/a}$ )<sup>52</sup> einer der wichtigsten Bausteine und wird in Strecker-Reaktionen zur Herstellung von Aminosäuren, wie D,L-Methionin ( $\approx 1 \text{ Mt/a}$ )<sup>53</sup> sowie der Synthese von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA,  $\approx 80 \text{ kt/a}$ )<sup>54</sup> und Nitrilotriessigsäure (NTA,  $\approx 100 \text{ kt/a}$ )<sup>55</sup> eingesetzt. Cyanid ist auch in anderen Bereichen unentbehrlich, so findet es in der Galvanik,<sup>56</sup> der Metallhärtung<sup>57</sup> und der Goldgewinnung im MacArthur Prozess ( $\approx 70\%$  des produzierten Natriumcyanids werden hierfür eingesetzt)<sup>56, 58</sup>

Blausäure wurde erstmals von Herrn Carl Wilhelm Scheele im Jahr 1782 beschrieben, der die flüchtige Cyanwasserstoffsäure / Blausäure bei Experimenten von gelbem Blutlaugensalz mit Schwefelsäure

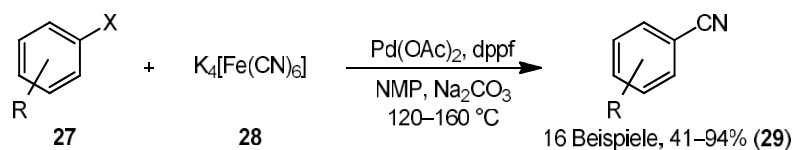
erhielt.<sup>59</sup> Heutzutage wird sie durch das Andrussov-Verfahren<sup>60, 61</sup> aus Sauerstoff, Methan und Ammoniak oder das BMA-Verfahren (Blausäure aus Methan und Ammoniak-Verfahren)<sup>62</sup> von Degussa aus Ammoniak und Methan an Platinkatalysatoren gewonnen. Diese Verfahren erfordern hohe Reaktionstemperaturen von 800–1000 °C und die entstandene Blausäure muss zügig vor der Zersetzung wieder abgekühlt werden. Aufgrund dieser Anforderungen sind diese Verfahren nur für die großtechnische Industrie anwendbar und in kleineren Synthesebetrieben oder im Labor müssen andere Cyanidquellen genutzt werden. Ein Großteil der kondensierten Blausäure wird anschließend in die Alkalisalze überführt und kann so gelagert oder abtransportiert werden.

In der organischen Synthese sind Kalium- oder Natriumcyanid aufgrund des Salzcharakters nur begrenzt einsetzbar. Häufig muss, um geringe Mengen des Cyanids zu lösen, Wasser dem Lösungsmittel zugesetzt werden, was aber nicht von allen Reaktionen toleriert wird. Ebenso besitzt das harte Cyanidion eine große Hydrathülle und eine geringere Nukleophilie als z.B. Blausäure. Eine häufig genutzte Ersatzquelle ist Trimethylsilylcyanid.<sup>63</sup> Dieses ist jedoch erheblich teurer und durch eine direkte Hautresorption noch gefährlicher als die ohnehin schon giftigen Alkalicyanide. Häufig findet eine Exposition durch Einatmen von Blausäure statt. Hierbei wird das kleine Molekül von Zellen resorbiert und bindet unter anderem in der Atmungskette an die Cytochrom C-Oxidase. Es blockiert Bindungsstellen für Sauerstoff, wodurch es zu einem Elektronenstau in dem System und zum Erliegen der Adenosintriphosphat-Produktion (ATP) kommt.<sup>64-68</sup>

Dieses Gefahrenpotential führte dazu, dass intensiv nach alternativen, ungiftigen Cyanidquellen gesucht wurde. Wünschenswert ist ein ungiftiger und stabiler Feststoff, der gezielt zur Freisetzung von Cyanid gebracht werden kann. Durch Erhitzen von Blut mit Knochen oder Horn konnten bereits die Alchimisten in Gegenwart von Pottasche rotes und gelbes Blutlaugensalz herstellen. Dieser Komplex besitzt eine solch starke Fe–CN-Bindung, dass eine Substitution unter physiologischen Bedingungen nur schwer möglich und die Verbindung als ungiftig deklariert ist.<sup>69, 70</sup> Das gelbe Blutlaugensalz wird sogar als Rieselhilfe in Speisesalz eingesetzt (E 536).<sup>71</sup> Die beiden Eisenkomplexe können aber gespalten und das Cyanid freigesetzt werden. Neben der Spaltung des Komplexes durch Einwirkung starker Säuren von Herrn Scheele, gelang Merz und Weith 1877 durch Glühen von Blutlaugensalz eine Thermolyse.<sup>72</sup> Auch eine mechanisch induzierte Freisetzung in einer Kugelmühle<sup>73</sup> sowie die Photolyse, bei Untersuchungen zur Stabilität von Abwässern der Cyanidlaugerei, konnten beobachtet werden,<sup>74</sup> weswegen die Involvierung der Eisenkomplexe in die Entstehung von Leben auf der Erde vermutet wird.<sup>73, 75-78</sup>

### Einsatz alternativer Cyanidquellen in der präparativen Chemie

Diese Instabilität der Komplexe macht den Einsatz als ungiftige Cyanidquelle möglich. So nutzten Merz und Weith die genannte Thermolyse bereits 1877 zur Synthese von Arylnitrilen aus Phenylhalogeniden. Hierbei leitete er die verdampfte Halogenverbindung durch ein im Verbrennungsofen erhitztes Gemisch aus gelbem Blutlaugensalz und Quarzsand.<sup>72</sup> 2004 griff die Arbeitsgruppe von Beller auf diese Thermolyse zurück, um das in der Beller-Cyanierung verwendete Acetoncyanhydrin zu ersetzen (Schema 10).<sup>79, 80</sup> Hierdurch gelang es, Blutlaugensalze wieder als Alternative zurück in den Fokus der Forschung zu bringen. Durch die von Weissman et al. erfolgten Optimierungen<sup>81</sup> gewann die Reaktion eine breite Anwendung in der Synthese verschiedenster aromatischer Nitrile (Schema 11, ①).<sup>82-87</sup>



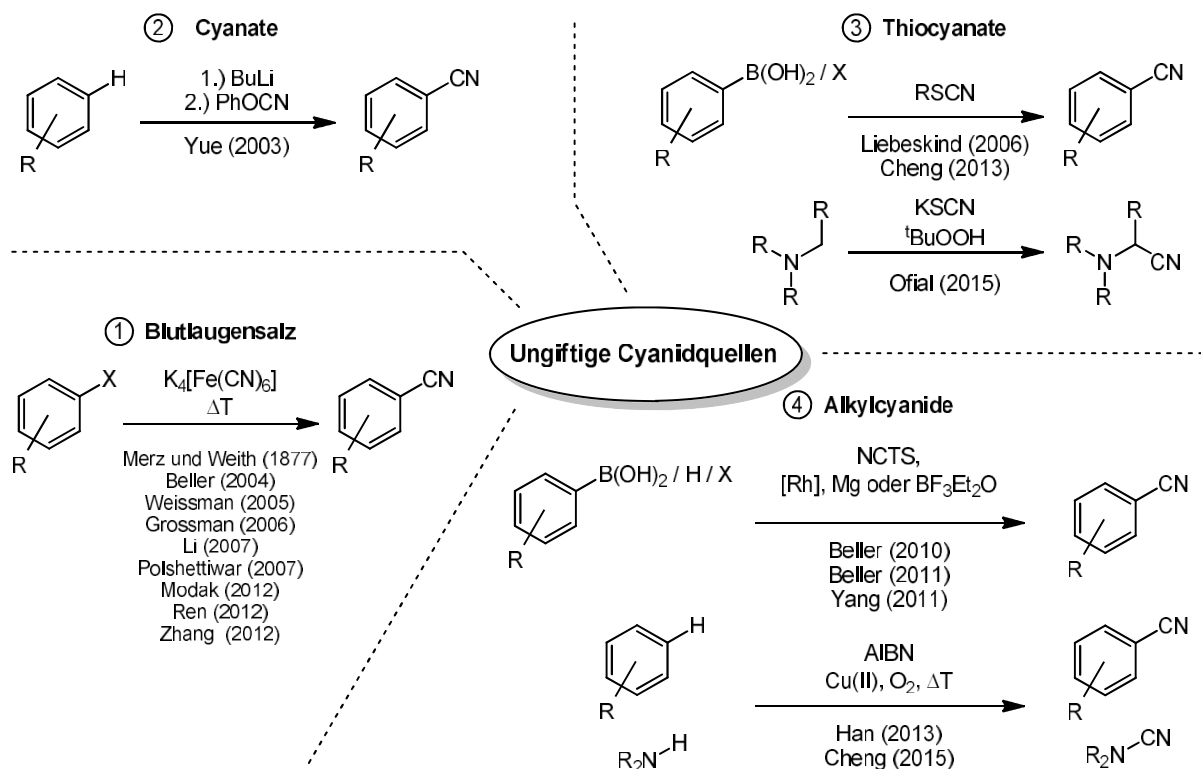
Schema 10: Synthese von Arylnitrilen mit gelbem Blutlaugensalz nach Beller et al.<sup>80</sup>

Neben dem Einsatz von Blutlaugensalz sind in der Literatur weitere Ansätze, ungiftige Cyanidquellen für die Synthese einzusetzen, zu finden. Analog zu Blutlaugensalz konnte Cyanid aus Molekülen, oxidativ

oder durch Kombination einer Kohlenstoff und einer Stickstoffquelle, freigesetzt werden. Eine untersuchte Gruppe, in denen Cyanid an ein Chalkogen gebunden vorliegt, sind die Cyanate und Thiocyanate. Der Arbeitsgruppe um Yue gelang es 2003, mit einem Cyanat einen Aromaten in das entsprechende Arylnitril zu überführen (Schema 11, ②). Hierbei deprotonierten sie die aromatischen Verbindungen mit *n*-Butyllithium (<sup>n</sup>BuLi) und setzten anschließend Phenylcyanat zu.<sup>88</sup> Da Phenylcyanat aus Bromcyan und Phenol gewonnen wird, wurde diese Quelle aus Kostengründen von keiner anderen Forschungsgruppe aufgegriffen. Die verwandten Thiocyanate wurden hingegen intensiver untersucht (Schema 11, ③). So gelang es 2006 der Arbeitsgruppe um Liebeskind, Aryl- und Vinylboronsäuren mit Benzylthiocyanat in einer palladiumkatalysierten Reaktion in Anwesenheit äquimolarer Mengen Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat zu cyanieren.<sup>89</sup> Die Arbeitsgruppe um Cheng griff die Methode auf und optimierte sie weiter, wodurch neben den Boronsäuren auch Arylhalogenide mit Kupfer(I)thiocyanat in Wasser / Dimethylsulfoxid (DMSO) umgesetzt werden konnten.<sup>90</sup> 2015 gelang es Wagner et al. Kaliumthiocyanat auch in einer oxidativen Cyanierung tertiärer Amine bei Raumtemperatur mit *tert*-Butylhydroperoxid als terminales Oxidans in die entsprechenden  $\alpha$ -Aminonitrile umzusetzen.<sup>91</sup> Hierdurch gelang Ofial der Einsatz einer ungiftigen Cyanidquelle für aliphatische Substrate.

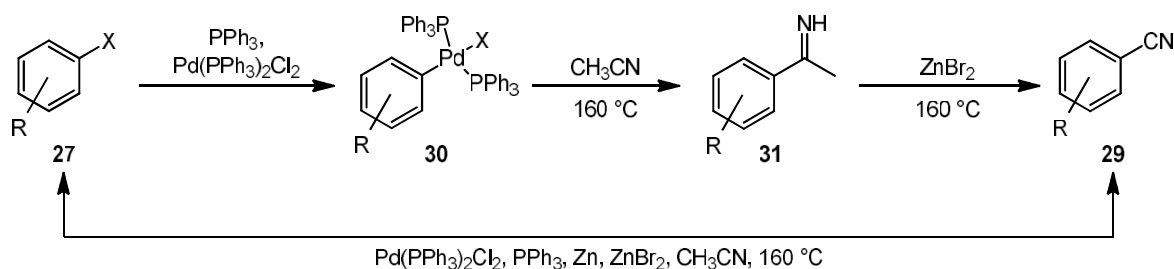
Neben dem Blutlaugensalz untersuchte die Arbeitsgruppe von Beller auch andere cyanidhaltige, ungiftige Verbindungen. Hierbei stießen sie 2010 auf *N*-Cyano-*N*-phenyl-4-toluolsulfonamid (NCTS), welches sich aus *N*-Phenylharnstoff und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid herstellen lässt und somit nicht wie Blutlaugensalz selbst aus Cyanid hergestellt werden muss (Schema 11, ④).<sup>92</sup> Der Arbeitsgruppe gelang es bei moderaten Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten durch Rhodiumkatalyse das Cyanid auf Arylboronsäuren zu übertragen.<sup>93</sup> Mechanistisch erklärten sie ihren Befund über eine Rhodiumvermittelte Retro-Blaise-Reaktion. Zu einem späteren Zeitpunkt gelang es der Arbeitsgruppe NCTS auch ohne Katalysator zur Cyanierung von Arylbromiden einzusetzen. Hierbei erzeugten sie *in situ* mit Magnesium eine Grignard-Verbindung welche sich oxidativ weiter umsetzen lässt.<sup>94</sup> Analog konnte die Reaktion von der Arbeitsgruppe um Gosmini auch mit Zinkorganyle in Gegenwart von Cobalt(II)bromid durchgeführt werden.<sup>95</sup> Durch den katalytischen Einsatz von Bortrifluoriddiethyletherat konnten Yang et al. NCTS erfolgreich auch zur oxidativen Cyanierung von Indolen und Pyrrolen einsetzen.<sup>96</sup> Die Cyanidquelle diente hier simultan auch als Oxidationsmittel. Auch Azoisobuttersäurenitril (AIBN) konnte als Quelle von Cyanidradikalen in Gegenwart von Kupfer(II)acetat eingesetzt werden. Hierbei zersetzte die Arbeitsgruppe von Han AIBN mit Sauerstoff thermisch in Stickstoff, Aceton und ein Cyanidradikal. Das Kupfersalz nimmt das Radikal auf und überträgt es oxidativ auf den Aromaten.<sup>97</sup> 2015 griff die Arbeitsgruppe um Cheng das System auf und konnte es auf *N*-Cyanierungen anwenden.<sup>98</sup>

Der Arbeitsgruppe um Hiyama gelang 2002 eine palladiumkatalysierte Aminocarbonylierung von Aryl- und Vinyljodiden unter Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid (DMF). Hierbei setzten sie DMF mit Phosphoroxchlorid um, welches in einer Heck-analogen Reaktion mit dem Organojodid reagiert.<sup>99</sup> Auf dieser Grundlange konnten Sawant et al. durch Optimierung des Ligandensystems und Verwendung von Formamid das dehydratisierte Aminocarbonylierungsprodukt, das Arylnitril erhalten (Schema 13, ⑤).<sup>100</sup> Der Arbeitsgruppe von Jiao gelang 2011 auch der direkte Einsatz von DMF in einer komplexen Katalyse mit Palladiumacetat, Kupferbromid, Eisen(II)chlorid und Sauerstoff zur oxidativen Cyanierung von Indolen.<sup>101</sup> Auch der Einsatz von Nitromethan als Cyanidquelle gelang 2006 der Arbeitsgruppe um Yu. Hierbei gelang ihnen die oxidative Cyanierung von Aromaten in einer Kupfer(II)acetat-katalysierten Reaktion mit Sauerstoff als terminalem Oxidans bei 130 °C (Schema 13, ⑥).<sup>102</sup>



Schema 11: Übersicht über ungiftige Cyanidquellen der Literatur.

Auch andere Kohlenstoff-Stickstoff-haltige Lösungsmittel, wie Acetonitril konnten als Quelle erschlossen werden (Schema 13, ⑦). So berichteten Luo et al. 1998 eine detailliert studierte palladiumkatalysierte Cyanierung von Arylbromiden und -iodiden in Gegenwart von Zink bei erhöhten Temperaturen (Schema 12).<sup>103</sup> Hierbei konnten sie das Imin **31** isolieren und getrennt mit Zinkbromid dealkylieren. Die Autoren vermuteten analog zu Beller eine Retro-Blaise-Reaktion,<sup>104</sup> bei der der Zink-Imin-Komplex durch  $\beta$ -Eliminierung final das Zinkorganyl und Arylnitril ergeben soll. Diese These stützten sie auf die bekannte Addition von Zinkorganylen an Nitrile.<sup>105, 106</sup>

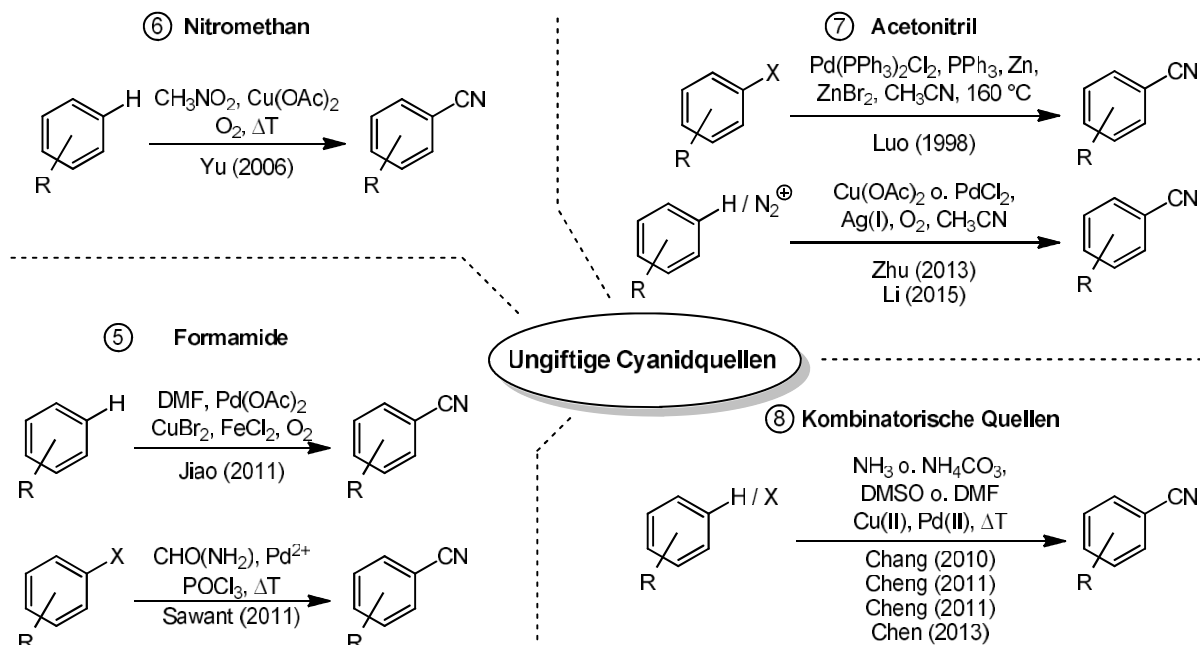


Schema 12: Cyanierung von Arylhalogeniden mit Acetonitril nach Luo.

2013 berichtete die Arbeitsgruppe um Zhu die Verwendung von Silber(I)salzen und Sauerstoff in einer Kupferkatalyse, mit der es gelang, Indolderivate bei 130 °C mit Acetonitril oxidativ zu cyanieren.<sup>107</sup> 2015 griff die Arbeitsgruppe um Li das Silber-Sauerstoff-System auf und konnte bei nur 55 °C in einer Sandmeyer-Cyanierung Aryldiazoniumsalze mit Acetonitril cyanieren.<sup>108</sup>

Andere Herangehensweisen untersuchten kombinatorische Systeme, bei denen der Kohlenstoff und der Stickstoff des Cyanids aus zwei unterschiedlichen Molekülen kommen (Schema 13, ⑧). Der Arbeitsgruppe um Chang gelang 2010 die in situ-Synthese von Cyanid aus Ammoniak und DMF in Gegenwart von Kupfer(II)bromid und Sauerstoff bei erhöhten Temperaturen. Durch Isotopenmarkierung gelang es den Ursprung der Elemente zu beweisen. So kommt der Cyanid-Stickstoff aus dem Ammoniak, wo hingegen der Cyanid-Kohlenstoff der Methylgruppe des DMF entstammt. Mit dem erzeugten Cyanid konnten Aromaten in einer oxidativen Palladium(II)kupplung funktionalisiert

werden.<sup>109</sup> Die Arbeitsgruppe um Cheng griff diese Idee auf und konnte mit Ammoniumcarbonat als Stickstoffquelle und mit DMSO oder DMF als Kohlenstoffquelle in Gegenwart von Kupfer(II)acetat ebenfalls Cyanid erzeugen. Diese wurden an Arylhalogenide oder analog zu Changs Bericht in einer Palladium(II)kupplung oxidativ an Aromaten angebracht.<sup>110, 111</sup> In weiteren Optimierungen gelang es auch Harnstoff als Stickstoffquelle zu verwenden.<sup>112</sup>



Schema 13: Übersicht über ungiftige Cyanidquellen der Literatur.

Alle diese hier aufgeführten Ansätze zur Erschließung neuer ungiftiger Cyanidquellen symbolisieren wichtige Schritte Cyanierungen auch im Sinne der „Grünen Chemie“ durchzuführen. Die derzeit publizierten Beispielreaktionen beschränken sich jedoch auf die Cyanierung von Aromaten bei hohen Temperaturen. Lediglich zwei Publikationen, welche nach Beginn dieses Promotionvorhabens publiziert wurden, berichten von der Cyanierung anderer Substrate mit ungiftigen Quellen,<sup>91, 98</sup> wobei auch hier die hohen Temperaturen und eingesetzten Edukte wie gesundheitsschädliches AIBN<sup>113</sup> oder giftiges *tert*-Butylhydroperoxid,<sup>114</sup> den Richtlinien der „Grünen Chemie“ nur bedingt gerecht werden. Daher muss neben einer ungiftigen Cyanidquelle zusätzlich die Reaktion selbst durch Reduktion der Temperatur oder des Lösungsmittels „grüner“ gestaltet werden. Nichtsdestotrotz sind diese Berichte wertvolle Grundsteine, auf denen aufbauend weitere Forschung erfolgen kann.



## 1.4 Wechselwirkung zwischen Strahlung und Materie

Atome oder Moleküle sind vielen Kräften unterworfen und werden von diesen beeinflusst. Für jede Wechselwirkung ist quantenmechanisch eine Übereinstimmung der Zustände / der zeitabhängigen Schrödingergleichungen nötig (Formel 1).<sup>115, 116</sup>

$$\hat{H}\Psi(q, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(q, t)}{\partial t}$$

Formel 1: Zeitabhängige Schrödingergleichung.

Wird ein Molekül einem homogenen elektrischen Wechselfeld  $\vec{E}(t)$  (elektrisch oszillierende Feldkomponente von elektromagnetischer Strahlung) ausgesetzt, so tritt dessen elektrisches Dipolmoment  $\vec{\mu}$  in Wechselwirkung. Der entsprechende Störoperator lautet:<sup>115, 116</sup>

$$\hat{H}_1(t) = \vec{E}(t) \cdot -\hat{\mu}$$

Formel 2: Störoperator des Dipolmoments mit einem elektrischen Wechselfeld.

Der Dipoloperator  $\hat{\mu}$  setzt sich hierbei aus einem Elektronenteil, der die entsprechenden Ortsoperatoren der Elektronen, und einem Kernteil, der die Kernkoordinaten und Kernladung enthält, zusammen. Hiermit beschreibt er die räumliche Ausrichtung des Moments im Feld. Der Übergang von Energie des Störfeldes erster Ordnung ist daher:

$$E = \langle n | \hat{H}_1 | m \rangle$$

Formel 3: Wechselwirkung mit einem Störfeld.

Die Wahrscheinlichkeit, dass solch ein Übergang  $P_{n,m}(t)$  stattfindet, ergibt sich aus dem Betragsquadrat der ersten Störungsrechnung (mit:  $|\Psi_m(t)\rangle = \sum_n c_n(t) |\phi_n(t)\rangle$ ):<sup>115-118</sup>

$$P_{m,n}(t) = |c_n(t)|^2 = \left| -\frac{i}{\hbar} \int_0^t dt' \langle \phi_n | \hat{H}_1(t') | \phi_m \rangle e^{i\omega_{n,m}t'} \right|^2$$

Formel 4: Definition der Übergangsrates aus der Störungstheorie

Die zeitliche Ableitung von der Übergangswahrscheinlichkeit ist die Übergangsrates, die der Intensität eines Übergangs entspricht.

$$W_{m,n} = \frac{dP_{m,n}(t)}{dt}$$

Formel 5: Zusammenhang von Übergangsrates und Übergangswahrscheinlichkeit.

Durch Umformen und Vereinfachung der Zeitintegration ergibt sich mit Formel 2 aus Formel 4 Fermis goldene Regel:<sup>117-119</sup>

$$W_{m,n} = \frac{\pi E_0^2}{2\hbar^2} |\langle n | \hat{\mu} | m \rangle|^2 \delta(\omega_{n,m} - \omega) t$$

Formel 6: Fermis Goldene Regel für die Absorption von Licht durch Materie.

Diese Übergangsrates enthält das Dipolübergangsmatrixelement  $\langle n | \hat{\mu} | m \rangle$ , welches die Vereinbarkeit / Umwandlung der Wellenfunktionen vor und nach Absorption im Moment der Energieübertragung beschreibt. Können die beiden Zustände gemischt werden, so kann ein Übergang stattfinden und das Betragsquadrat der Matrix wird durch einzelne Matrixelemente ungleich null. Des Weiteren enthält die Übergangsrates die Dirac'sche Deltafunktion  $\delta(\omega_{n,m} - \omega)$ , die für den Energieerhalt verantwortlich ist. Die von dem Molekül absorbierte Energie muss dem externen Störfeld entzogen werden, was wiederum nur funktioniert, wenn die Frequenzen gleich sind. Dieser Energieentzug des Störfeldes bewirkt, dass dessen Intensität abnimmt.<sup>117, 119, 120</sup> Hierbei ist im Lambert-Beer'schen Gesetz die Absorption ( $E$ ) bei einer speziellen Wellenlänge ( $\lambda$ ) abhängig von dem molaren

dekadischen Absorptionskoeffizient, der Konzentration der Substanz und der Wegstrecke, die der Lichtstrahl zurücklegen muss.<sup>118, 119</sup>

$$E_\lambda = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I_1} \right) = \epsilon_\lambda \cdot c \cdot d$$

Formel 7: Lambert-Beer'sches Gesetz

### Einfluss der Absorption eines Photons auf das Molekül

Die formal absorbierte Energie des Störfeldes wird von dem Molekül aufgenommen und überführt es in einen energetisch angeregten Zustand. In diesem Zustand unterscheiden sich Rotation  $F(J)$ , Vibration  $G(v)$  und / oder elektronischer Zustand  $T_e$  nach festen Auswahlregeln. In Abbildung 1 ist dieser Vorgang schematisch als Jabłoński-Diagramm dargestellt. Ein sich im Grundzustand  $S_{0,0}$  befindendes Molekül absorbiert ein Photon und erreicht den Zustand  $S_{1,x}$ . Hierbei muss die Energie des Photons der Energiedifferenz zwischen den beiden harmonisierenden Zuständen entsprechen. Dies ist durch den Übergang eines Wellenbergs aus  $S_{0,0}$  in einen Wellenberg des  $S_{1,x}$ -Zustands dargestellt. Die Anregung erfolgt in einem Energie/Kernkoordinaten-Diagramm aufgrund der Kernträchtigkeit immer senkrecht. Nach der Absorption befindet sich das Molekül in einer für  $S_1$  verzerrten Kerngeometrie ( $S_{1,x}$ ), die dem Umkehrpunkt einer vibronischen Anregung entspricht. Durch Schwingungsrelaxation / *Vibrational Relaxation* (VR) erreicht das Molekül einen schwingungsfreien elektronisch angeregten Grundzustand ( $S_{1,0}$ ). Bei diesem VR gibt das Molekül die überschüssige vibronische Energie als thermische Energie ab. Solange der jetzige  $S_{1,0}$ -Zustand nicht passend mit einem  $S_{0,x}$  überlappt, kann er nicht durch Innere Konversion / *Internal Conversion* (IC) und VR in den  $S_{0,0}$ -Zustand überführt werden. Zur Abgabe der Energie muss daher ein Photon emittiert. Bei dieser Fluoreszenz (F) muss auch eine Vereinbarkeit beider Wellenfunktionen gewährleistet sein. Das nun erneut verzerrte Molekül relaxiert in den Grundzustand  $S_{0,0}$ . Durch die Relaxationsprozesse ist die Wellenlänge der Emission länger als die der Absorption.<sup>119, 120</sup>

$$\lambda_{abs} < \lambda_{em}$$

Formel 8: Unterschied der Wellenlänge von Absorption und Fluoreszenz.

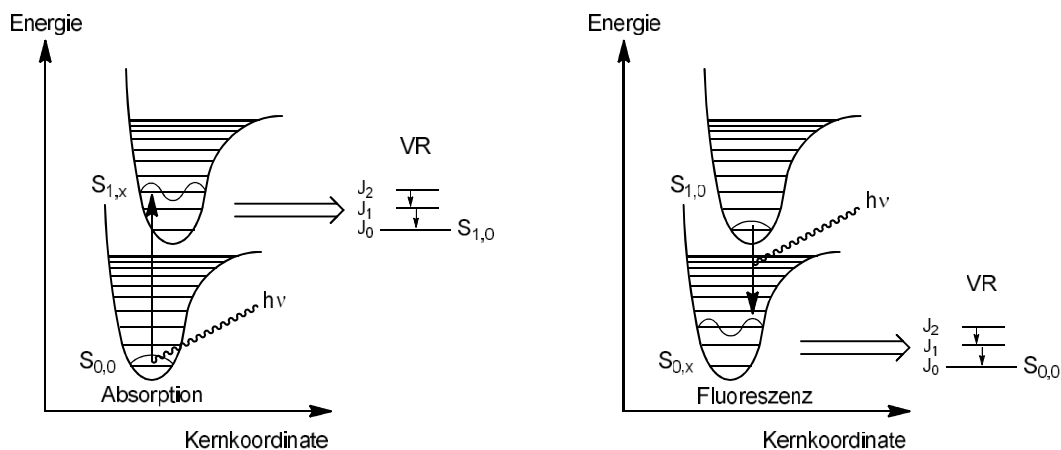


Abbildung 1: Jabłoński-Diagramm von Absorption und Fluoreszenz mit gekoppelter Schwingungsrelaxation.

Überlappt der  $S_{1,0}$ -Zustand mit der Hyperpotentialfläche eines anderen elektronischen Zustands, so kann ein *Intersystem Crossing* (ISC) eintreten (Abbildung 2). Hierbei wechselt das Molekül unter Änderung des elektronischen Zustands (Spininversion) die Potentialfläche ( $S_{1,0} \rightarrow T_{1,x}$ ). Die Vereinbarkeit beider Wellenfunktionen entscheidet hier erneut über die Wahrscheinlichkeit eines solchen Übergangs. Der verzerrte Triplettzustand  $T_{1,x}$  relaxiert in dessen Grundzustand  $T_{1,0}$ . Aufgrund des anderen Spinzustands ist der Übergang des Triplettzustands  $T_{1,0}$  in den Singulettgrundzustand  $S_{0,x}$  spinverboten, wodurch die Lebenszeit wesentlich länger als bei dem  $S_{1,0}$ -Zustand ist. Bei Emission eines Photons aus dem  $T_{1,0}$ -Zustand spricht man von Phosphoreszenz.<sup>119, 120</sup>

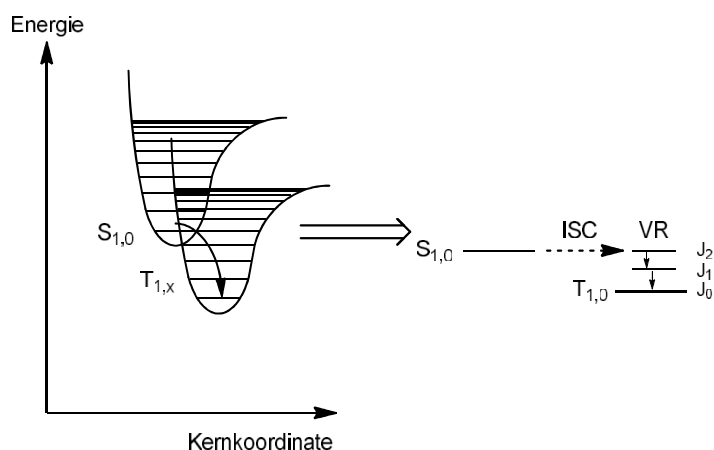


Abbildung 2: Intersystem Crossing, bei dem aus einem elektronisch angeregten Singulettzustand ein Triplettzustand wird.

Betrachtet man die elektronische Struktur eines Moleküls, so finden bei den photoneninduzierten Prozessen Änderungen der Elektronenkonfigurationen statt (Abbildung 3). Durch die Absorption eines Photons wird ein Elektron aus dem höchsten besetzten Molekülorbital (HOMO) in das tiefste unbesetzte Molekülorbital (LUMO) befördert. Durch ein anschließendes ISC tritt eine Spininversion ein und es bildet sich ein Triplettzustand des Moleküls aus.<sup>119-121</sup>

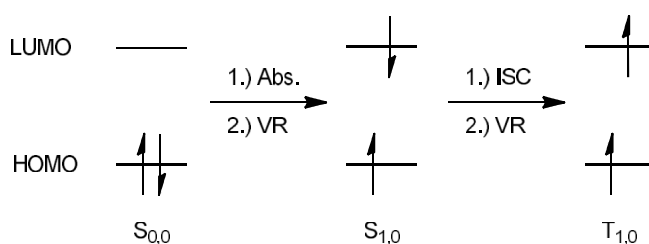


Abbildung 3: Veränderung der Elektronenkonfiguration eines Moleküls durch photoneninduzierte Prozesse.

## 1.5 Photonen induzierte Reaktionen

Neben der klassischen Chemie, bei der Aktivierungsbarrieren gewöhnlich thermisch überwunden werden, gibt es auch die Möglichkeit, photochemisch durch Bestrahlung mit Licht Reaktionen zu initiieren. Hierbei absorbiert ein Molekül ein Photon einer passenden Wellenlänge und wandelt sich nach ISC und VR in den Triplettzustand  $T_{1,0}$  um, deren längere Lebensdauer bimolekulare Reaktionen begünstigt. Aufgrund der HOMO/LUMO-Abstände sind diese absorbierenden Gruppen meist konjugierte Systeme oder Metallatome.<sup>121</sup>

Ist das absorbierende Molekül eines der Substrate selbst und geht Folgereaktionen ein, so spricht man von einer direkten Photoreaktion / *direct photo reaction*. Ist das lichtabsorbierende Molekül hingegen kein Substrat und fungiert nur als Antenne unter Weitergabe der Lichtenergie, so spricht man von einem Sensibilisator / *sensitizer*. Der Vorgang wird photoinduzierter Energietransfer / *photoinduced energy transfer* (EnT) genannt (Abbildung 4) und man spricht von einer photosensibilisierten Reaktion / *photo sensitized reaction*. Der angeregte Zustand kann aber auch als Katalysator fungieren und Elektronen übertragen. Abhängig von der Lage der Energieniveaus kann ein angeregter Photokatalysator ein Substrat reduzieren oder oxidieren (Abbildung 5). Man spricht in diesem Fall von einem lichtinduzierten Elektronentransfer / *photoninduced electron transfer* (PET).<sup>122, 123</sup>

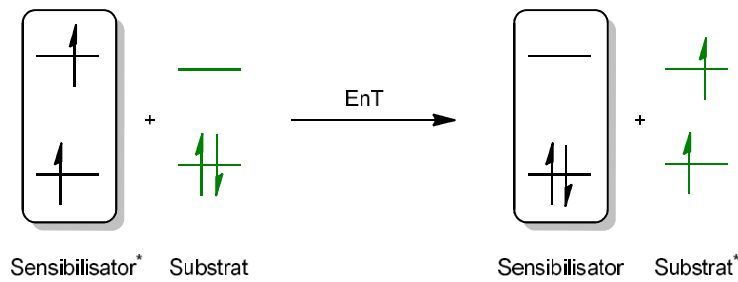


Abbildung 4: Energietransfer eines angeregten Sensibilisators (EnT)

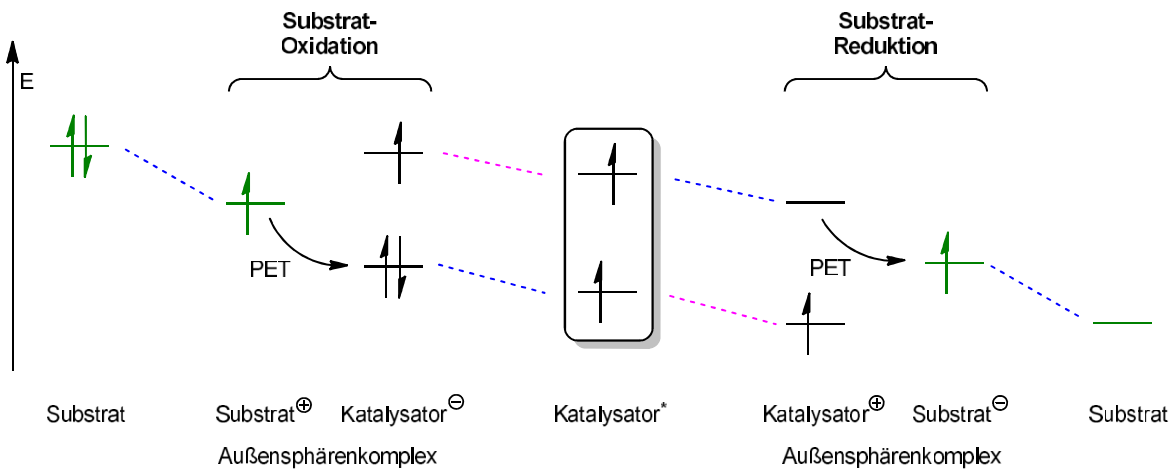
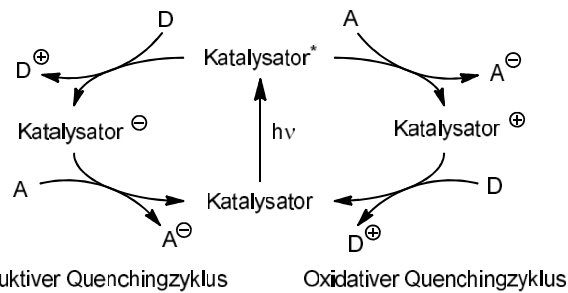


Abbildung 5: Oxidation und Reduktion eines Substrats durch einen angeregten Photoredoxkatalysator (PET).

Bei dieser Elektronübertragung wird der Katalysator selbst auch oxidiert oder reduziert. Er durchläuft somit einen oxidativen oder reduktiven Quenchingzyklus (Schema 14). Interessant werden diese Zyklen durch die unterschiedlichen Redoxpotentiale. So ist meistens  $[\text{Kat}]^+$  stärker oxidierend als  $[\text{Kat}]^*$  (Tabelle 2). Hiermit kann ein Anwendungsbereich durch spezielle Additive erweitert werden. Sind bei diesen Zyklen Donor und Akzeptor das gleiche Molekül und wird nach dem ersten PET das Elektron wieder zurückübertragen, so spricht man von einem *back electron transfer* (BET). Dieser Vorgang quencht die Katalysatoranregung und die Lichtenergie wird ohne Auslösung einer Reaktion in Wärme umgewandelt.



Schema 14: Reduktiver und oxidativer Quenchingzyklus eines Photoredoxkatalysators. A: Elektronenakzeptor, D: Elektronendonator.

Tabelle 2: Redoxpotentiale von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  in den beiden Quenchingzyklen

Quenchingzyklus	Reduktionspotential	Oxidationspotential
Oxidativ	$E^{\text{III}/\text{II}^*} = -0.83 \text{ V}$	$E^{\text{II}/\text{III}} = +1.29 \text{ V}$
Reduktiv	$E^{\text{II}/\text{I}} = -1.33 \text{ V}$	$E^{\text{I}/\text{II}^*} = +0.84 \text{ V}$

### Ablauf des Elektronentransports

Da bei diesen Vorgängen keine kovalenten Bindungen geknüpft oder gebrochen werden, findet solch ein PET stets nur im Kontaktzustand eines Außensphärenkomplexes / *outher sphere complex* statt und wird durch die Marcus-Hush-Theorie beschrieben. Die makroskopische Elektronentransfargeschwindigkeit ( $k_{beob}$ ) ist demnach abhängig von der Bildung des Außensphärenkomplexes ( $K_A$ ), von dem Transmissionskoeffizient ( $\kappa$ ), der Elektronentransfargeschwindigkeit im Übergangszustand ( $v_e$ ) und der freien Aktivierungsenergie ( $\Delta G^\ddagger$ ) (Formel 9). Dieser Transfer unterliegt demnach externen Einflüssen wie den Komplexionenradien, der Polarität des Lösungsmittels, dem Brechungsindex und dem Reaktantenabstand.<sup>124</sup>

$$k_{beob} = K_A \times \kappa \times v_e \times \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$$

Formel 9: Reaktionsbildungskonstante des Elektronentransfers nach der Marcus-Hush-Theorie.

Die Geschwindigkeit eines Elektronentransfers ist nach Ausbildung des Außensphärenkomplexes in erster Näherung demnach von der Lage und Überschneidung der Energiehyperflächen ( $G(x)$ ) des Vorläuferkomplexes ( $G_R(x)$ ) und Folgekomplexes ( $G_P(x)$ ) abhängig. Betrachtet man diesen Flächenschnitt annähernd als quadratische Funktion, so ist die freie Aktivierungsenergie / Aktivierungsbarriere der Redox-Kreuzreaktion, durch das parabolische Verhalten von Vorläufer- und Folgekomplexes sowie von der thermodynamischen Triebkraft ( $\Delta G^0$ ) abhängig (Formel 10, mit  $\lambda = (x_P - x_R)^2 \cdot k/2$ ). In Abbildung 6 ist der Einfluss der thermodynamischen Triebkraft auf die Aktivierungsbarriere bei konstanten Reaktionskoordinaten zu erkennen. Je negativer  $\Delta G^0$  ist, desto schneller verläuft daher tendenziell der Elektronentransfer.<sup>124</sup>

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left[ 1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda} \right]^2$$

Formel 10: Abhängigkeit der Aktivierungsbarriere von der thermodynamischen Triebkraft.

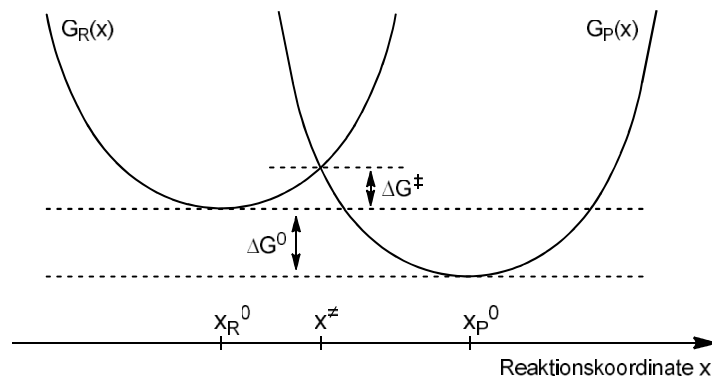
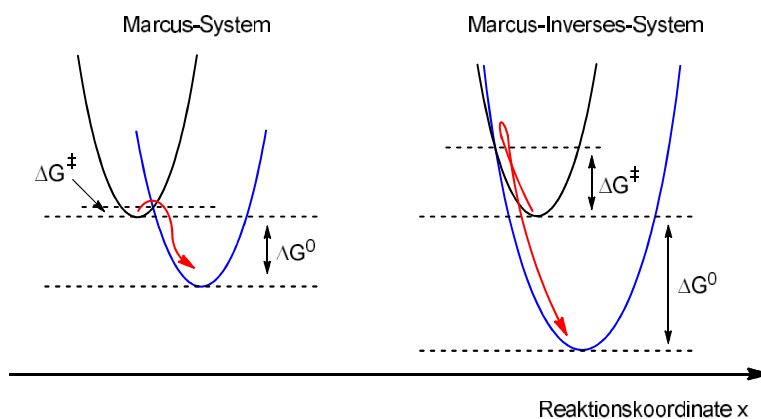


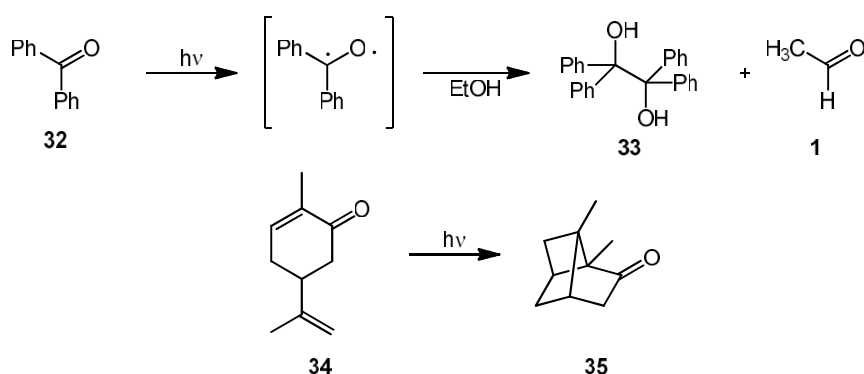
Abbildung 6: Überschneidung der Hyperflächen bei einer Redox-Kreuzbeziehung.

Für den Fall, dass  $\Delta G^0$  sehr stark negativ und absolut größer als  $\lambda$  wird, so überkompensiert der Quotient den Summanden in Formel 10 und  $\Delta G^\ddagger$  steigt (hierbei gilt:  $\Delta G_{\Delta G^0 > 2\lambda}^\ddagger > \Delta G_{\Delta G^0 = 0}^\ddagger$ ). Das hat zur Folge, dass zunehmende Exergonizität überraschenderweise zu einem verlangsamten Elektronentransfer führt. In diesem Fall spricht man von einem Marcus-inversen-System (Abbildung 7).<sup>124</sup>

Abbildung 7: Entstehung eines Marcus-Inversen-Systems durch stark negative  $\Delta G^0$ -Werte.

### Übersicht der Photokatalysatoren

In der präparativen Chemie können die Effekte der Lichtabsorption und Energie- / Elektronenübertragung praktisch nutzbar gemacht werden. In den Anfängen der Photochemie wurden Sonnenlicht oder später Quecksilberdampflampen genutzt, um mit ultraviolettem Licht (UV-Licht) die hohen HOMO-LUMO-Abstände organischer Substrate zu überwinden.<sup>125-128</sup> Mit den resultierenden Diradikalen konnte bereits um 1900 Prof. Ciamician lichtinduzierte Wasserstoffabstraktionen / *photoinduced hydrogen atom transfer* (PHAT)<sup>129</sup> oder [2+2] Cycloadditionen<sup>130</sup> beobachten (Schema 15). Bereits zu dieser Zeit erkannte Ciamician die Vorteile sonnenbetriebener Syntheseeinrichtungen in der Wüste.<sup>126</sup>



Schema 15: [2+2] Cycloaddition und Paternò-Büchi-Reaktion — Beispiele für eine direkte UV-Photoreaktion.

Durch die Einwirkung von Licht können im Vergleich zu der konventionellen Synthese auch alternative Reaktionswege eingeschlagen werden, so ist eine 2+2-Cycloaddition bekanntlich thermisch nicht erlaubt. Die Verwendung solch hochenergetischer UV-Strahlung kann aber zur Ausbildung reaktiver Radikale mit daraus resultierenden ungewollten Bindungsbrüchen führen. Dieses Problem kann durch den Einsatz von energetisch schwächerem Licht umgangen werden. Da die meisten organischen Moleküle jedoch nicht in der Lage sind, sichtbares Licht zu absorbieren, werden hierfür häufig die bereits erwähnten Katalysatoren oder Sensibilisator eingesetzt. Der genaue Reaktionsweg / Mechanismus ist häufig ungeklärt und so kann in vielen Fällen ein angeregtes Molekül sowohl als Katalysator als auch als Sensibilisator fungieren. Im Folgenden werden daher der Einfachheit halber die Sensibilisatoren in den Begriff „Katalysator“ miteinbezogen.

Es gibt zahlreiche Gruppen an Photokatalysatoren, die sich über die Zeit für verschiedene Reaktionen als sinnvoll herausgestellt haben. Primär kann man sie in homogene und heterogene Photokatalysatoren einteilen. Zu den heterogenen zählen unter anderem Polymere<sup>131-133</sup>, Graphen<sup>134</sup> und halbleiterbasierte Nanopartikel, die häufig verschiedenste Dotierungs- oder

Funktionalisierungsmuster aufweisen.<sup>135-140</sup> Die homogenen Photokatalysatoren lassen sich erneut in organische und anorganische unterteilen, wobei letztere primär aus Metallkomplexen der 4d und 5d Übergangsmetallreihe besteht. Die bekanntesten Vertreter sind  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (**36**),  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$  (**37**),  $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$  (**38**) und der  $3\text{d}^{10}$   $[\text{Cu}(\text{dap})_2]\text{Cl}$  (**39**) (bpy = 2,2'-Bipyridyl; dtbbpy = 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin; ppy = 2-Phenylpyridin; dF(CF<sub>3</sub>)ppy = 2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin; dap = 2,9-Bis(4-methoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin).<sup>141, 142</sup>

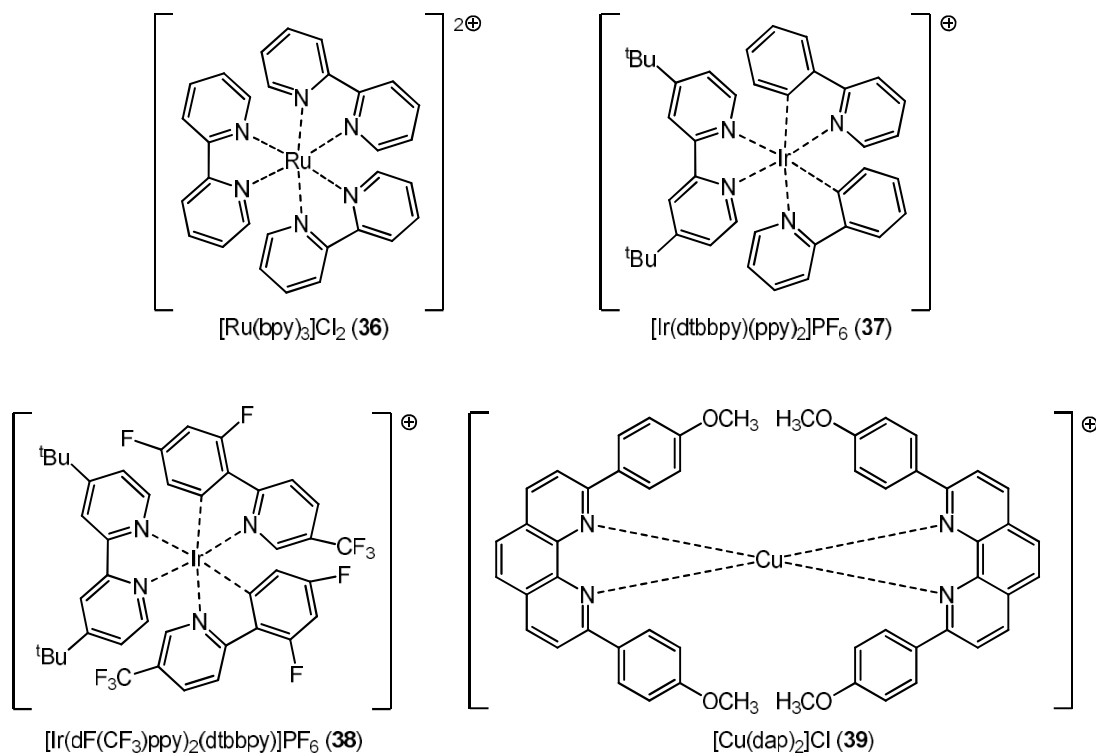


Abbildung 8: Aufzählung der bekanntesten metallbasierenden Photokatalysatoren.

Bei den organischen Katalysatoren handelt es sich primär um organische Farbstoffe. Sie werden in grundgerüstentsprechende Gruppen unterteilt:<sup>143</sup>

### 1. Cyanoarene:

Die Katalysatoren der cyanierten Arene sind stark oxidierende Katalysatoren mit hohen Energien längerlebiger angeregter Singulett-Zustände ( $\tau_F = 9.7\text{--}14.9$  ns). Ihre Radikalanionen können Sauerstoff reduzieren. Zu den bekanntesten zählen 1,4-Dicyanobenzol (DCB, **40**), 1,2,4,5-Tetracyanobenzol (TCB, **41**), 1,4-Dicyanonaphthalin (DCN, **42**) und 9,10-Dicyanoanthracen (DCA, **43**) mit  $E_{\text{red}}^{\text{S}1}$ -Werten 1.99 V bis 2.55 V und  $E_{\text{red}}^{\text{T}1}$ -Werten von +1.58 V bis +0.9 V.<sup>143-154</sup>

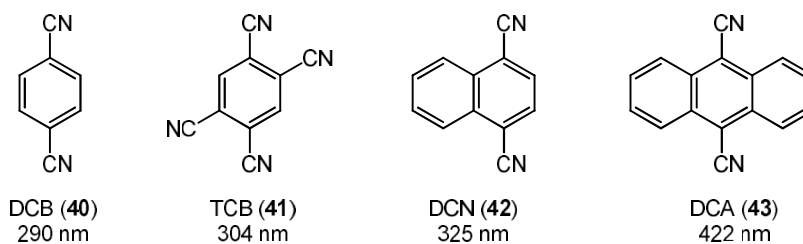


Abbildung 9: Aufzählung der bekanntesten Cyanoarene mit ihren Anregungswellenlängen.

## 2. Benzophenone und Chinone:

Die Gruppe der Benzophenone und Chinone sind klassische Beispiele für schnelles und vollständiges ISC bei organischen Molekülen ( $k_{ISC} \approx 10^{11} \text{ s}^{-1}$  und  $\Phi_{ISC} \approx 1.0$ ) mit geringen Energieunterschieden zwischen den  $S_1$  und  $T_1$ . Sie sind Triplett-Energieüberträger (Sensibilisatoren) und können Wasserstoffatome abstrahieren (HAT/PHAT). Im Triplettzustand sind sie milde Oxidations- und schlechte Reduktionsmittel. Zu den bekanntesten zählen Benzophenon (BP, **44**), Xanthon (XO, **45**), Thioxanthon (TXO, **46**), Fluorenon (FLN, **47**), Anthrachinon (AQ, **48**), 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ, **49**) und *p*-Chloranil (TCBQ, **50**).<sup>143, 155-170</sup>

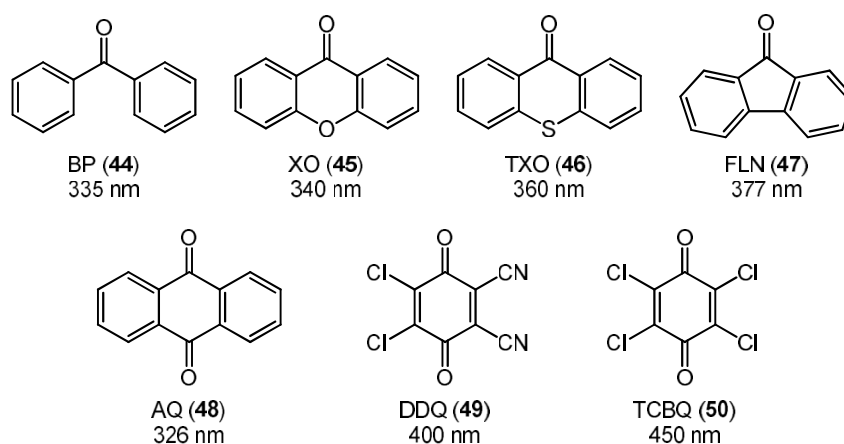


Abbildung 10: Auflistung der bekanntesten Benzophenone und Chinone mit ihren Anregungswellenlängen.

## 3. Pyryliumsalze

Die Pyrylium- und Thiapyrylium-Katalysatoren besitzen stark oxidierende Singulett- und Triplettzustände (für  ${}^3\text{TPT}^+$ :  $E_{\text{red}}^{\text{T}1} = +2.02 \text{ V}$ ) und einem  $\Phi_{ISC}$  von ca. 0.5.  $\text{TPT}^+$  ist kein Triplettensensitizer und erzeugt kein  ${}^1\text{O}_2$ , da Elektronendonoren den Triplettzustand sehr viel schneller quenchen als Sauerstoff. Das reduzierte Radikal hingegen kann  $\text{O}_2$  anlagern und bildet reversibel einen Peroxykomplex. Die bekanntesten Katalysatoren sind 2,4,6-Triphenylpyrylium ( $\text{TPT}^+$ , **51**), 2,4,6-Tri(4-methoxyphenyl)pyrylium (*p*- $\text{CH}_3\text{O}$ - $\text{TPT}^+$ , **52**) und 2,4,6-Triphenylthiopyrylium ( $\text{TTPP}^+$ , **53**).<sup>143, 171-184</sup>

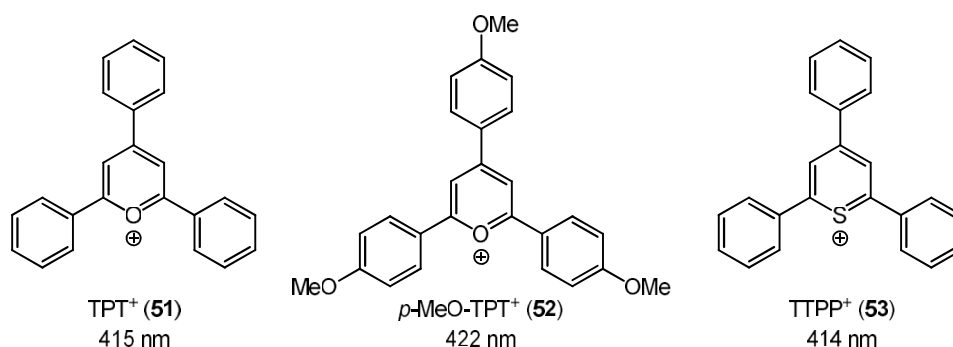


Abbildung 11: Auflistung der bekanntesten Pyryliumsalze mit ihren Anregungswellenlängen.

## 4. Chinoliniumsalze

Chinoliniumsalze sind einfach zugängliche Photokatalysatoren, die mit bis zu  $E_{\text{red}}^{\text{S}1} + 2.72 \text{ V}$  stark oxidierende und langlebige Singulettzustände ( $\tau_{\text{F}} = 20\text{--}45 \text{ ns}$ ) besitzen. Sie können zur Oxidation von Aromaten eingesetzt werden, sind jedoch in 2- und 4-Position durch Nukleophile angreifbar, was ihren Einsatz limitiert. Das  $\text{DAP}^{2+}$  ist als isochinoliniumanaloger Katalysator anzusehen, der gegenüber



Nukleophilen stabil ist. Zu den bekanntesten Katalysatoren zählen: *N*-Methylchinolinium (NMQ<sup>+</sup>, **54**), 3-Cyano-1-methylchinolinium (QuCN<sup>+</sup>, **55**) und *N,N'*-Dimethyl-2,7-diazapyrenium (DAP<sup>2+</sup>, **56**).<sup>143, 185-198</sup>

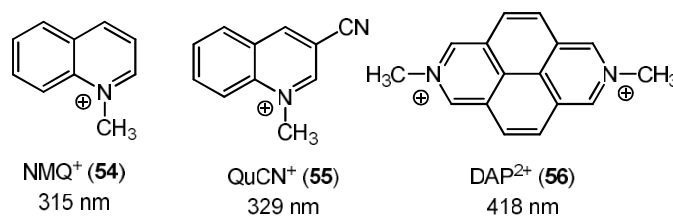


Abbildung 12: Auflistung der bekanntesten Chinoliniums Salze mit ihren Anregungswellenlängen.

### 5. Acridiniumsalze

Acridiniumsalze sind sehr stark oxidierende Katalysatoren (für Mes-Acr-Me<sup>+</sup>:  $E_{\text{red}}^{\text{S1}}$  = LE: 2.18 V; CT: +2.08 V;  $E_{\text{red}}^{\text{T1}}$  = LE: 1.45 V; CT: +1.88 V) und das entsprechende Radikal ein mildes Reduktionsmittel, das unter anderem Sauerstoff reduzieren kann. Die bekanntesten Katalysatoren sind: 10-Methylacridinium (Acr-Me<sup>+</sup>, **57**), 10-Methyl-9-phenylacridinium (Ph-Acr-Me<sup>+</sup>, **58**), 10-Methyl-9-mesitylacridinium (Mes-Acr-Me<sup>+</sup>, **59**), Proflavin (PF, **60**) und Acriflavin (AcrF<sup>+</sup>, **61**). Bei Mes-Acr-Me<sup>+</sup> liegt der Mesitylrest um ca. 90° zur Acridiniumebene verdreht, wodurch die Systeme nicht konjugiert sind und eine Elektronenwanderung von Mesityl auf Acridinium irreversibel ist. In der Literatur werden die Rollen von <sup>1/3</sup>LE (*light excitation*) und <sup>1/3</sup>CT (*charge transfer*) kritisch diskutiert.<sup>143, 192, 199-220</sup>

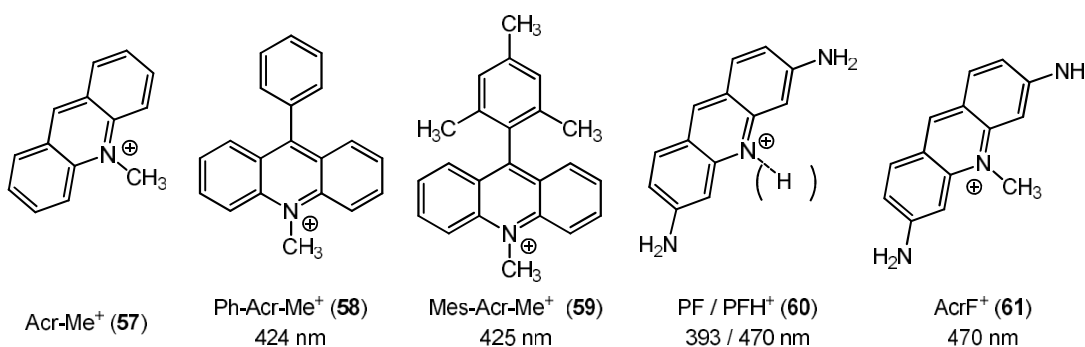
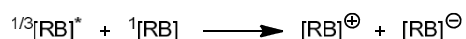


Abbildung 13: Auflistung der bekanntesten Acridiniumsalze mit ihren Anregungswellenlängen.

### 6. Xanthenfarbstoffe

Xanthenfarbstoffe haben abhängig vom Substitutionsmuster stark unterschiedliche Fluoreszenzquantenausbeuten ( $\Phi_{\text{isc}}(\text{FL}^{2-}) = 0.03$ ,  $\Phi_{\text{isc}}(\text{EY}^{2-}) = 0.32$  und  $\Phi_{\text{isc}}(\text{RB}^{2-}) = 0.77$ ). Die Triplettzustände sind moderate Oxidations- und Reduktionsmittel und können als Sensibilisatoren für die Produktion von Singulett-Sauerstoff fungieren. Da die Xanthenfarbstoffe sowohl als Reduktions- als auch als Oxidationsmittel wirken, können sie sich folgendermaßen selbst quenchen:<sup>143, 221-240</sup>



Schema 16: Selbstquenchen von photochemisch angeregtem Bengalrosa.

Die bekanntesten Xanthenfarbstoffe sind: Fluoreszin (FL<sup>2-</sup>, **62**), Eosin Y (EY<sup>2-</sup>, **63**) und Bengalrosa (RB<sup>2-</sup>, **64**).

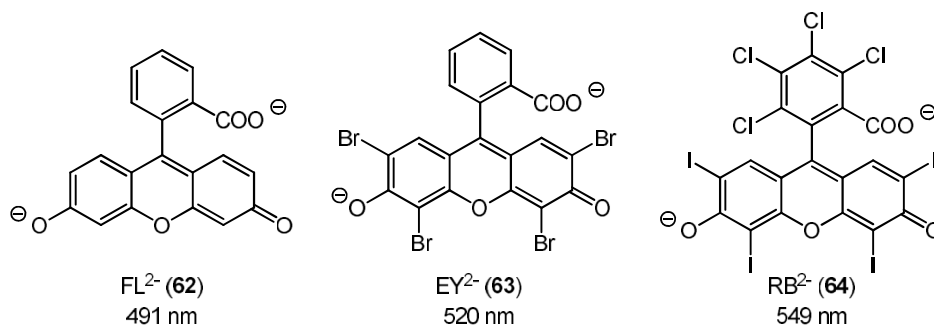


Abbildung 14: Auflistung der bekanntesten Xanthenfarbstoffe mit ihren Anregungswellenlängen.

## 7. Rhodamine

Rhodamine sind milde Oxidations- und Reduktionsmittel mit geringen ISC-Raten ( $\Phi_{\text{ISC}}(\text{RhB}^+) = 0.002$ ,  $\Phi_{\text{ISC}}(\text{Rh6G}^+) = 0.002$ ). Absorption und Katalysiefähigkeit sind pH-Wert.abhängig. Die bekanntesten sind Rhodamin B ( $\text{RhB}^+$ , **65**) und Rhodamin 6G ( $\text{Rh6G}^+$ , **66**).<sup>143, 240-247</sup>

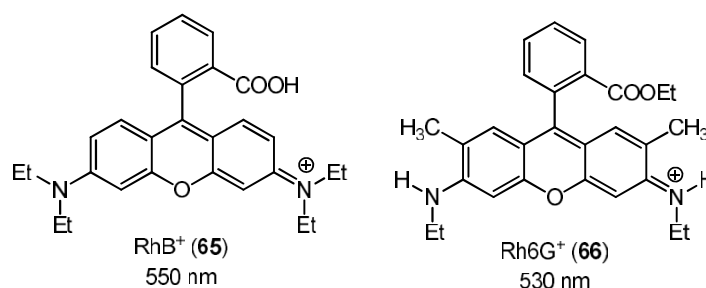


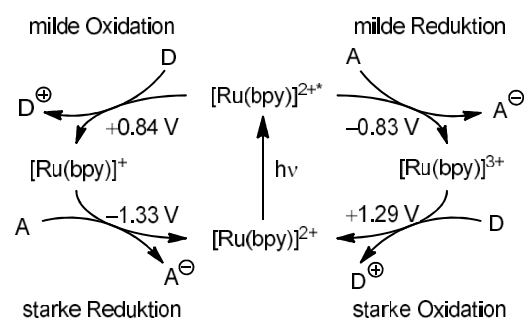
Abbildung 15: Auflistung der bekanntesten Rhodamine mit ihren Anregungswellenlängen.

### Einsatz der Katalysatoren in der präparativen Chemie

In den letzten Jahren erfreut sich die Photochemie stark wachsender Beliebtheit, wodurch es zahllose Beispiele zur lichtinduzierten Katalyse gibt. Besonders seit Beginn des Promotionsvorhabens häuften sich die Publikation zur photochemischen Katalyse und so wurden in den letzten Jahren mit fast allen Katalysatorklassen Umsetzungen berichtet. Aufgrund der Stabilität, des Preises und der Fähigkeit, beide Quenchingzyklen zu durchlaufen, hat sich der  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ -Komplex als der am häufigsten genutzte Photokatalysator etabliert.<sup>248-252</sup> Im Folgenden werden einige Beispiele präsentiert, die die Einsatzvielfalt dieses Katalysators veranschaulichen.

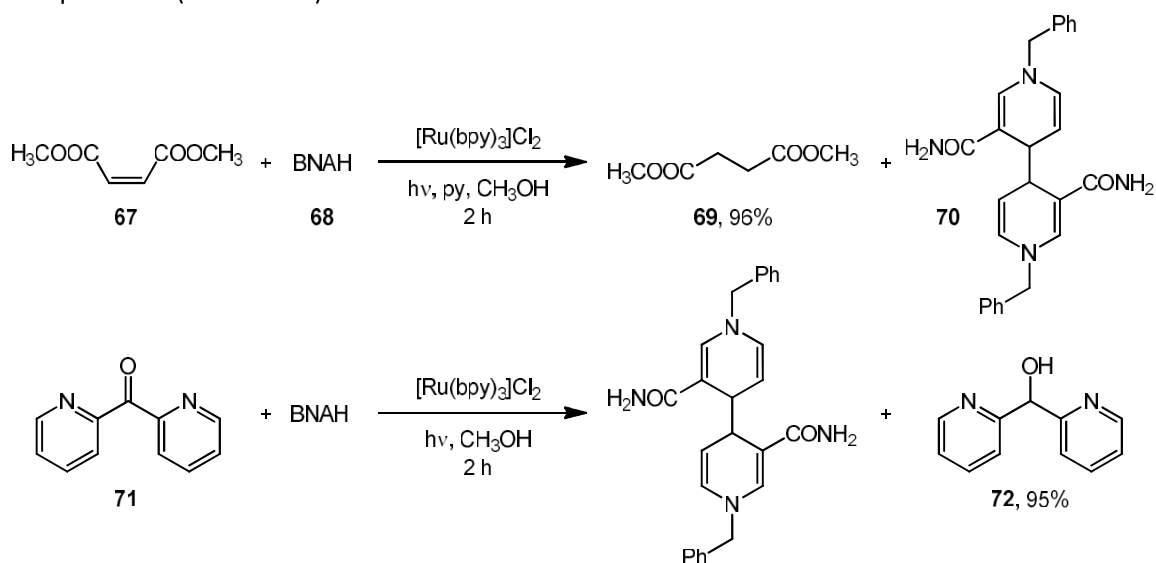
1936 berichtete Burstall erstmals über die Synthese des Komplexes sowie über dessen  $\Delta$ - und  $\Lambda$ -Enantiomere,<sup>253</sup> was jedoch zunächst keine Beachtung fand. Erst in den 1970ern wurden die photochemischen und elektrochemischen Eigenschaften erkannt und genutzt.<sup>254-258</sup> Neben vielen im Labor untersuchten Reaktionen, auf die im Folgenden eingegangen wird, wurde auch schon früh der Einsatz dieses Katalysators zur Umwandlung von Wasser und Kohlenstoffdioxid mit Sonnenlicht als unerschöpfliche Energiequelle untersucht.<sup>248, 259-261</sup>

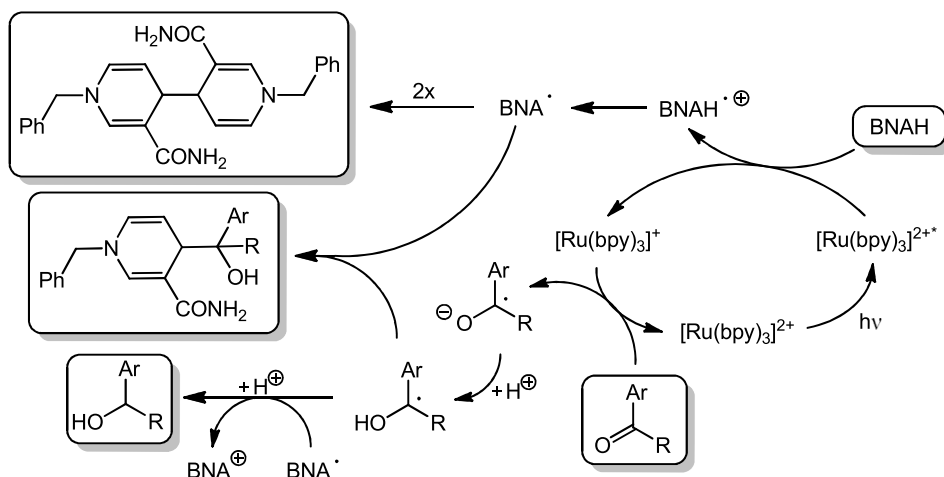
Nach der Absorption von sichtbarem Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$ ) und ISC erreicht der Katalysator den angeregten und langlebigen Triplettzustand ( $\tau_{\text{T}} \approx 0.6 \mu\text{s}$ ), der aufgrund der Redoxpotentiale sowohl als mildes Oxidationsmittel als auch als mildes Reduktionsmittel (+0.84 V und -0.83 V) einsetzbar ist. Durch Zusatz verschiedener Quencher kann der Katalysator in den oxidativen oder reduktiven Quenchingzyklus gebracht werden, wodurch er auch als starkes Oxidations- / Reduktionsmittel (+1.29 V und -1.33 V) fungieren kann (Schema 17, Tabelle 3). Dies ermöglicht eine breite Anwendung des Ru-Komplexes in der präparativen Photochemie.

Schema 17: Einsetzbarkeit von [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> als Reduktions- und Oxidationsmittel in den jeweiligen Zyklen.<sup>248</sup>Tabelle 3: Auflistung diverser oxidativer und reduktiver Quencher für [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>.<sup>248</sup>

Oxidative Quencher	Reduktive Quencher
Aryldiazoniumsalze	Et <sub>3</sub> N
Arylnitrate (ArNO <sub>2</sub> )	Ph <sub>3</sub> N
Viologene	EDTA
Arylcyanide	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt
Co <sup>3+</sup> -Komplexe	Eu <sup>2+</sup>
Cr <sup>3+</sup> -Komplexe	Oxalat
Fe <sup>3+</sup>	Ascorbat
Peroxodisulfat	Xanthogenate
Iodoniumsalze	
Alkylhalogenide	

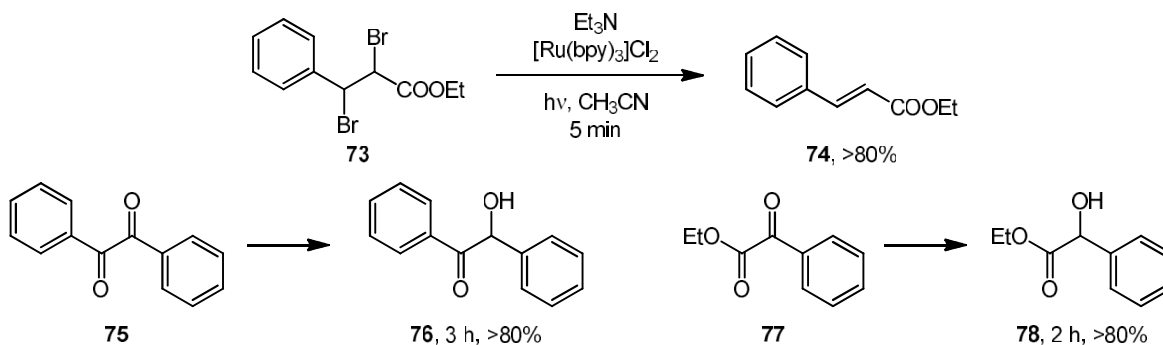
Zwischen den Jahren 1981 und 1987 berichteten Pac et al. intensiv über photochemische Reduktionen mit [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> und 1-Benzyl-1,4-Dihydrinicotinamid (BNAH, **68**) als terminalem Reduktionsmittel.<sup>262-265</sup> BNAH wurde als NADH-analoge Modellverbindung. Es gelang unter anderem die Hydrierung elektronenarmer Doppelbindungen und Ketone mit sehr guten Ausbeuten (Schema 18).<sup>262, 263</sup> Die gekoppelte Oxidation von BNAH führte zu dessen Pyridiniumsalz. Als Nebenprodukte konnten radikalische Dimerisierung des BNA und Kreuzkupplungen von BNA und Substrat beobachtet werden. Mechanistisch durchläuft der Katalysator nach photochemischer Anregung den reduktiven Quenchingzyklus und oxidiert das BNAH zu BNAH<sup>+</sup>. Durch Reduktion des Arylketons erreicht der Komplex wieder seinen ursprünglichen Zustand. Die beiden Radikale bilden durch Elektronentransfer die Endprodukte (Schema 19).

Schema 18: Photochemische Reduktion von Doppelbindungen und Ketonen mit BNAH nach Pac et al..<sup>262, 263</sup>



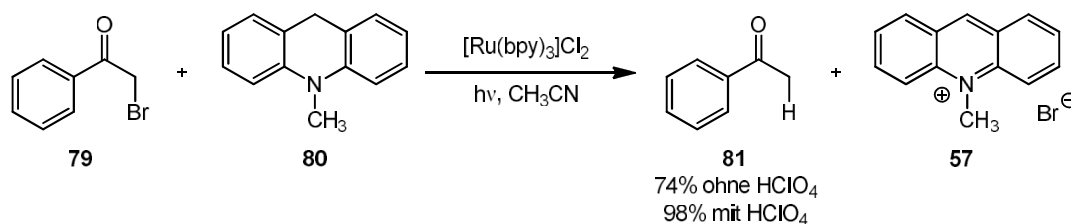
Schema 19: Mechanismus der photochemischen Reduktion von Aryketonen mit BNAH.

Neben BNAH konnten von Willner et al. im Jahr 1990 auch Triethylamin als Reduktionsmittel erfolgreich eingesetzt werden. Hierbei konnten Aryldicarbonyl in sehr guten Ausbeuten zu den 2-Hydroxyethanon reduziert werden. Ebenso konnte 2,3-Dibrom-3-phenylpropionsäureethylester durch Dehalogenierung reduktiv in das korrespondierende Zimtsäurederivat überführen werden.<sup>266</sup> Für die Dehalogenierung des elektronenreicheren 1,2-Dibrom-1,2-diphenylethans musste mit Oktanoylviologen ein zweiter Redoxzyklus gefahren werden.<sup>267-269</sup>

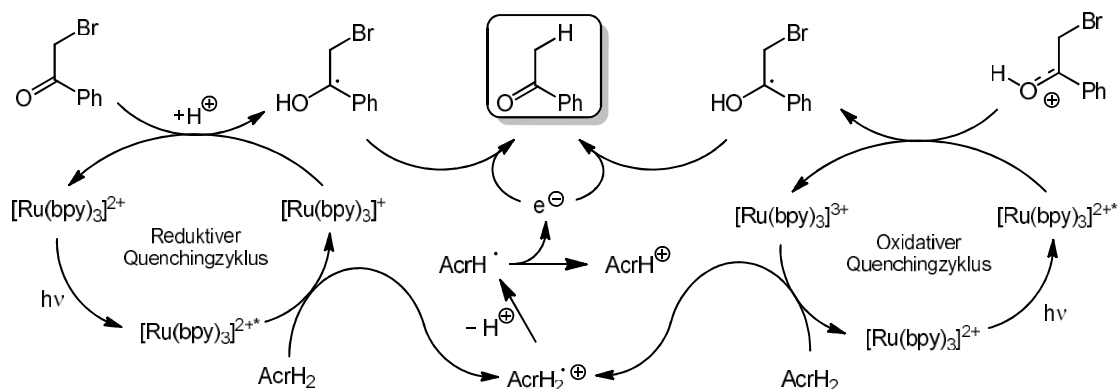


Schema 20: Reduktion von Carbonylen und reduktive Dehalogenierung mit Triethylamin als terminales Reduktionsmittel.<sup>266</sup>

Im Jahr 1990 konnten Fukuzumi et al. anhand einer Reaktion zeigen, welchen Einfluss die Reaktionsbedingungen auf den Katalysezyklus der Photoreaktion haben.<sup>270</sup> Bei der Reduktion von 2-Brom-1-phenylethanon mit 10-Methyl-9,10-dihydroacridin ( $\text{AcrH}_2$ , **80**) durchlief der Ruthenium-Katalysator in Abhängigkeit einer Säure unterschiedliche Quenchingzyklen (Schema 21). Während bei dem reduktiven Quenchingzyklus, der ohne Additiv ablief, der Triplett-Komplex durch  $\text{AcrH}_2$  initial reduziert wurde, durchlief der Katalysator bei Zusatz von Perchlorsäure den oxidativen Zyklus. Hierbei fand zu Beginn die favorisierte die Reduktion des protonierten Carbonyls statt (Schema 22).

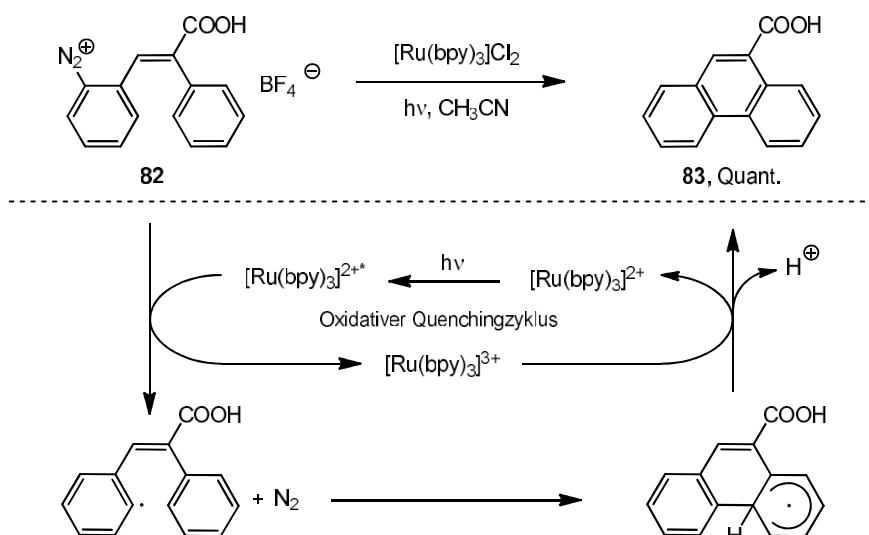


Schema 21: Reduktion von 2-Brom-1-phenylethanon mit  $\text{AcrH}_2$  mit und ohne Perchlorsäure nach Fukuzumi et al..<sup>270</sup>



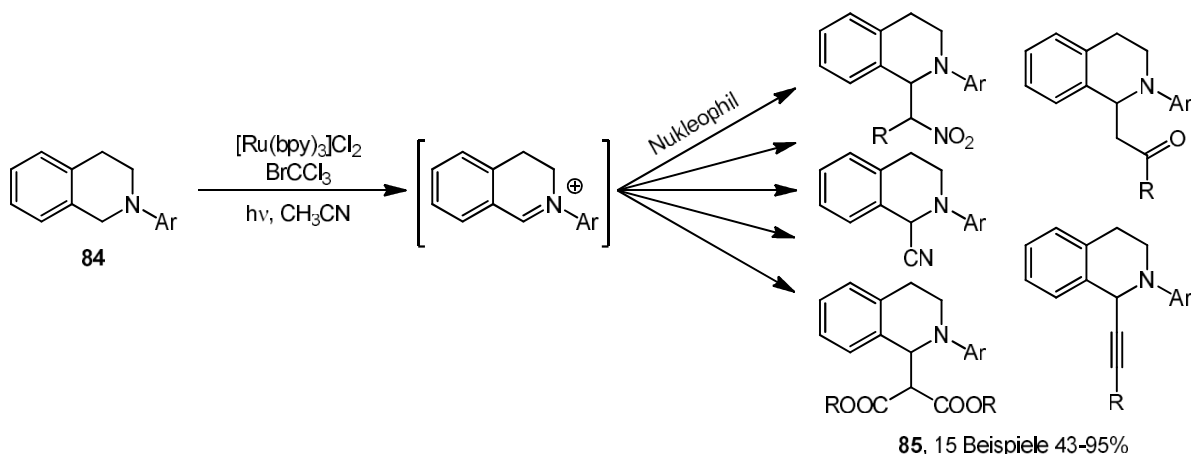
Schema 22: Mechanismen der 2-Brom-1-phenylethanon Reduktion. Durch den Zusatz von Perchlorsäure kann der reduktive Quenchingzyklus in einen Oxidativen überführt werden und die Reaktionsreihfolge kehrt sich um.<sup>270</sup>

Neben Reduktionen für die der Ruthenium-Komplex eingesetzt wurde, findet er bei redoxneutralen Reaktionen und Oxidationen Anwendung. So gelang es Deronzier et. al. in einer Pschorr-Zyklisierung Aryldiazoniumverbindungen in Phenanthrene umzusetzen (Schema 23).<sup>271</sup> Hierbei oxidiert die Diazoniumverbindung unter Verlust von Stickstoff den Triplett-Katalysator und wird zu einem Arylradikal. Nach erfolgter Zyklisierung oxidiert der  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+3}$ -Komplex den Aromat unter Abspaltung eines Protons.



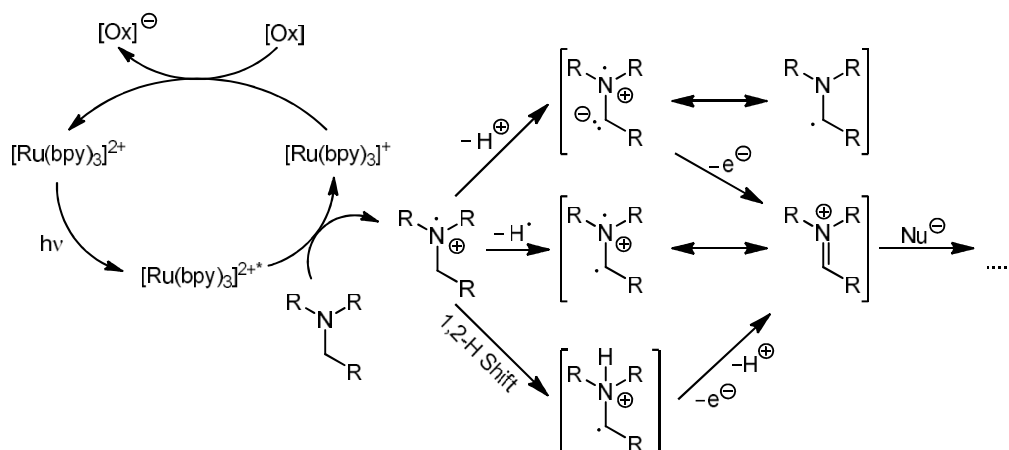
Schema 23: Synthese von Phenanthrenen durch eine Photo-Pschorr-Zyklisierung nach Deronzier.<sup>271</sup>

Auch in Oxidationsreaktionen finden Rutheniumverbindungen breitflächig Anwendung. So könnten tertiäre Amine durch Oxidation in das Iminiumion überführt werden und dieses mit verschiedensten Nucleophilen abgefangen werden. Hierbei dienen Sauerstoff oder auch Alkylhalogenide als terminales Oxidationsmittel. So konnten 2003 Murahashi et al. verschiedene Arylamine mit Ruthenium(III)chlorid und Sauerstoff in Gegenwart von Natriumcyanid oxidativ cyanieren.<sup>272</sup> Eine photochemische Oxidation gelang im Jahr 2012 der Arbeitsgruppe um Stephenson.<sup>273</sup> Hier oxidierten sie *N*-substituierte Tetrahydroisochinoline mit Bromtrichlormethan als terminalem Oxidans und setzten das generierte Iminiumion erfolgreich in mehreren Folgereaktionen um (Schema 24).



Schema 24: Oxidation von Aryl-tetrahydroisochinolinen mit  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  und Bromtrichlormethan nach Stephenson.<sup>273</sup>

Mechanistisch oxidiert der Triplett-Komplex das Amin in das Radikalkation (Schema 25), welches über drei verschiedene Wege zu dem Iminiumion weiterreagieren kann. Möglich ist eine Deprotonierung in  $\alpha$ -Position mit anschließender Oxidation, eine H-Atom-Abstraktion durch z.B.: eine reaktive Sauerstoffspezies oder auch ein 1,2-H-Shift mit anschließender Oxidation. Das Iminiumion kann wie schon beschrieben mit Nucleophilen weiterreagieren.<sup>249, 273</sup>



Schema 25: Mechanismus der photochemischen Oxidation von Aminen.

## 1.6 Chemie in Mikroreaktoren

Der Ausgang einer chemischen Reaktion ist von vielen Parametern abhängig. Ein dabei häufig vernachlässigter Parameter ist die Größe der Ansätze. Bereits in dem organisch-chemischen Praktikum bemerken Studenten, wie problematisch es werden kann, Ansätze im Litermaßstab zu heizen, kühlen oder rühren.

Bewegt man sich auf der Maßstabsgröße in die andere Richtung, so erreicht man ein eigenes Forschungsfeld der Chemie, bei dem sonst vernachlässigbare Effekte in den Vordergrund treten und die Reaktion beeinflussen.<sup>274-276</sup> Mikroreaktoren sind Reaktionsgefäße, die im Inneren eine Größe von 10–100  $\mu\text{m}$  besitzen.<sup>277-279</sup> Durch die Verkleinerung des Reaktionsraums ändert sich, wie es auch von Nanopartikeln bekannt ist, das Volumen zu Oberflächenverhältnis. Dies steigt von ca. 100  $\text{m}^2\text{m}^{-3}$  auf 10000–50000  $\text{m}^2\text{m}^{-3}$  an, was viele physikalische Eigenschaften/Prozesse ändert.<sup>280</sup> Diese Oberfläche, die auch als Kontaktfläche von Reaktionslösung und Reaktionsgefäß verstanden werden kann, bewirkt

einen viel höheren Wärmetransfer von bis zu  $25000 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ .<sup>274, 281</sup> Hierdurch entsteht zusätzlich ein geringer Temperaturgradient, durch den im Gegensatz zu den herkömmlichen Reaktionskolben keine *Hotspots* im Inneren der Reaktionslösung entstehen.<sup>282, 283</sup> Häufig werden diese Mikroreaktoren auch in einem kontinuierlichen Fluss-Modus betrieben, bei dem die Reaktionslösung durch den Reaktor gepumpt und am Ausgang gesammelt wird.<sup>284</sup> Durch Variation der Pumpgeschwindigkeit kann die Reaktionszeit sekundengenau eingestellt werden. Häufig müssen für eine Reaktion zwei Reaktanten miteinander vermischt werden. Von der Güte der Vermischung ist meistens die Verteilung bzw. die Abweichung der mittleren Reaktionszeit abhängig. Je turbulenter das Fließverhalten von zwei Lösungen ist, desto stärker vermischen sie sich.<sup>285</sup> Dieses Fließverhalten hängt von Reynoldszahl (mittlere Strömungsgeschwindigkeit, Durchmesser und Viskosität) ab und wird von der Rauheit der Reaktorinnenfläche zusätzlich beeinflusst.<sup>274-276, 286</sup> Durch den Einsatz stark turbulenter Mischer können nahezu perfekte Vermischungen in Mikrosekunden erreicht werden.

Ein weiterer Effekt, der durch die Mikroreaktortechnik verstärkt wird, ist der solvophobe Effekt. Durch Oberflächenspannungen in Emulsionen lässt sich der Druck innerhalb eines Lösungsmittels erhöhen. Dieser Laplace-Druck führt zu einer negativen Volumenaktivierung und damit zu einem entropischen Effekt bei Reaktionen. Durch Erzeugung von *droplets* in einem Kapillarreaktor, die sogar dreiphasig sein können, kann dieser Effekt präparativ genutzt werden.<sup>287</sup>

Durch diese Mikroreaktoren ist eine individuelle Reaktionsoptimierung durch gezieltes Heizen, Kühlen oder Quenchen der Reaktion möglich. Reaktionszeiten, Energiebedarf, Kosten und Ausbeuten können daher optimiert werden, was den Prinzipien der „Grünen Chemie“ entspricht.<sup>288</sup> Ebenso ermöglichen optimierte Reaktorbauweisen die Verwendung reaktiver Zwischenstufen oder Intermediate, die mit dem klassischen Batchverfahren nicht möglich wären.<sup>289</sup> Die geringen Substanzmengen ermöglichen zusätzlich auch den Einsatz von gefährlichen Substanzen, die für großindustrielle Anwendungen undenkbar wären.<sup>290, 291</sup> Durch kontinuierlich laufende Mikroreaktoren ist zudem durch *Online-Monitoring* eine gleichbleibende Qualität gewährleistet. Es ist daher nicht verwunderlich, dass diese Technologie für eine Reihe von Natur- und Wirkstoffsynthesen eingesetzt wird.<sup>290, 292, 293</sup>

Des Weiteren finden diese Mikroreaktoren in der Elektrochemie<sup>294, 295</sup> und Photochemie Anwendung,<sup>296-298</sup> bei denen auch erhebliche Reaktionsoptimierungen beobachtet werden können. Auf die Anwendung von Kapillarsystemen in der Photochemie wird in Kapitel 3.6 detaillierter eingegangen.

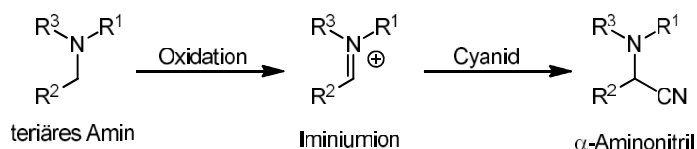




## 2. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte die photochemische Oxidation von tertiären Aminen und deren Umsetzung mit ungiftigen Cyanidquellen untersucht werden.

Zu Beginn sollte anhand bekannter Photoredoxreaktionen die Oxidierbarkeit von tertiären Aminen untersucht werden. Anschließend sollten die gebildeten Iminiumionen mit Cyanid abgefangen werden, um die korrespondierenden  $\alpha$ -Aminonitrile zu bilden. Ziel hierbei war es die Amine in verschiedene Reaktivitätsgruppen einzuordnen und zu untersuchen, mit welchen Photokatalysatoren sich welche Gruppe von Aminen oxidieren lassen.



Schema 26: Schematische Oxidation eines tertiären Amins und dessen Umsetzung mit Cyanid zum Aminonitril.

Um neue Methoden für die Oxidation von Aminen zu entwickeln, sollte gezielt nach weiteren Photokatalysatoren gesucht werden. Hierbei sollten sowohl kommerziell erhältliche, als auch selbst synthetisierte Katalysatoren mit verschiedenen Aminen kombiniert werden. Ein wichtiger Schwerpunkt stellen ökonomische und ökologische Aspekte im Rahmen der „Grünen Chemie“ dar. Die verwendeten Katalysatoren sollten demnach möglichst leicht zugänglich, in der Natur vorkommend, günstig und frei von Schwermetallen sein. Auch eine heterogene Katalyse unter Verwendung von z.B. Titandioxid-Nanopartikeln sollte in Betracht gezogen werden. Ausgewählte Katalysatorsysteme sollten anschließend auf Kapillarreaktoren übertragen und deren Einfluss auf die Reaktionskinetik untersucht werden.

Des Weiteren sollten neue ungiftige Cyanidquellen erschlossen und deren Anwendbarkeit auf die bereits etablierten Methoden untersucht werden. Im Vordergrund standen hierbei erneut die Prinzipien der „Grünen Chemie“, wodurch zusätzliche Anforderungen wie Kosten, Atomökonomie oder Abfallbeseitigung an die Quellen gestellt wurden. Die Suche sollte neben den ungiftigen Blutlaugensalzen auch beliebige andere natürliche Stickstoffquellen der Natur beinhalten. Die meisten in der Einleitung erschlossenen ungiftigen Cyanidquellen wurden primär zur Cyanierung von Alkylhalogeniden verwendet, wodurch nur ein begrenztes Anwendungsspektrum gegeben ist. Die zu gewünschte Cyanidquelle sollte daher zusätzlich universell einsetzbar sein.

Nach erfolgreicher Optimierung sollten die gefundenen Methoden genutzt werden, um komplexere Amine oxidativ zu cyanieren um Naturstoffe / Wirkstoffe in Totalsynthesen herzustellen oder Naturstoffe umzusetzen. Durch gezielte Folgereaktionen an der Aminonitrilgruppe sollten möglichst viele funktionelle Gruppen zugänglich gemacht werden, um hierbei z.B. eine *late-stage* Funktionalisierung von Wirkstoffen zu ermöglichen.



### 3. Allgemeiner Teil

Dieses Kapitel beinhaltet die erhaltenen Ergebnisse der bearbeiteten Projekte sowie die gesammelten Erkenntnisse der Arbeit. Bei der Diskussion wird jeweils auf die gesetzten Ziele eingegangen.

#### 3.1 Synthesen und Umsetzungen von Modell-Aminen

Für die Entwicklung neuer Methoden zur Evaluierung verschiedener Katalysatorsysteme ist es wichtig über Modell-Amine zu verfügen, die jeweils unterschiedliche elektronische / strukturelle Eigenschaften besitzen. Dies ermöglicht eine aussagekräftige Unterteilung von Katalysatoren nach ihrem Redox-Potential sowie ihre Zuordnung zu verschiedenen Substanzklassen.

Die initiale Unterteilung der Amine erfolgte in Alkylamine und Arylamine. Diese Einteilung wurde aufgrund der stark unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften gewählt. Vor Beginn des Promotionsvorhabens wurden in der Literatur primär photochemische Reaktionen veröffentlicht, die sich mit der Oxidation von *N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Ph-Thich, **87**) und dessen Umsetzung mit Nukleophilen beschäftigen.<sup>249</sup> Bei dieser Oxidation bildet sich ein resonanzstabilisiertes Iminiumion aus, welches energetisch vorteilhaft ist. Die *N*-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline wurden daher als reaktive Modellamine ausgewählt. Als weniger reaktive Vertreter wurden nicht-benzyliche Amine sowie *N*-methylierte Amine gewählt, die im Verlauf der Reaktionskoordinate das energetisch höhere Zwischenprodukt des Methyleniminium-Ions durchlaufen müssen (Abbildung 16).

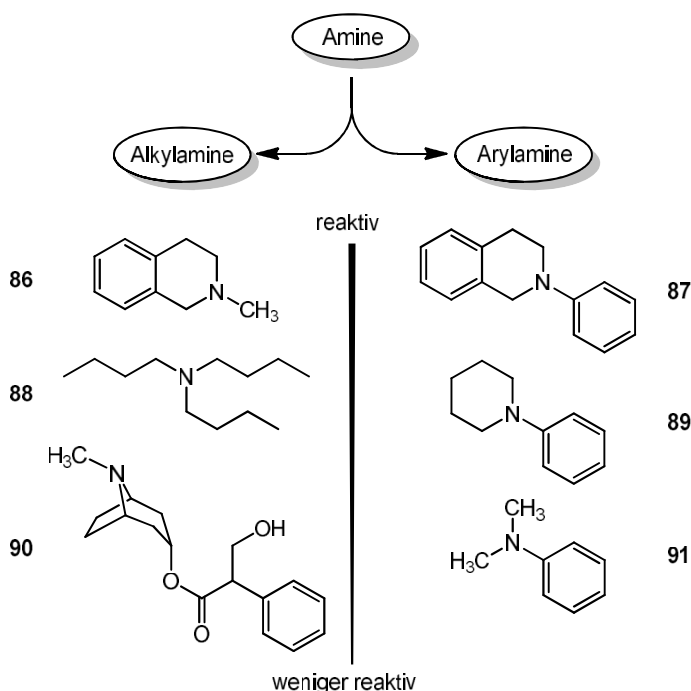
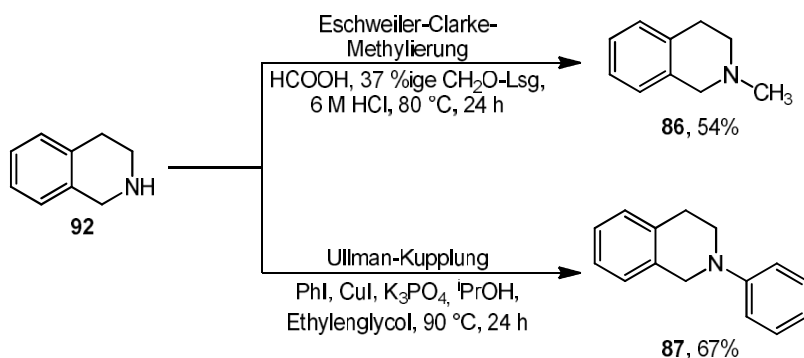


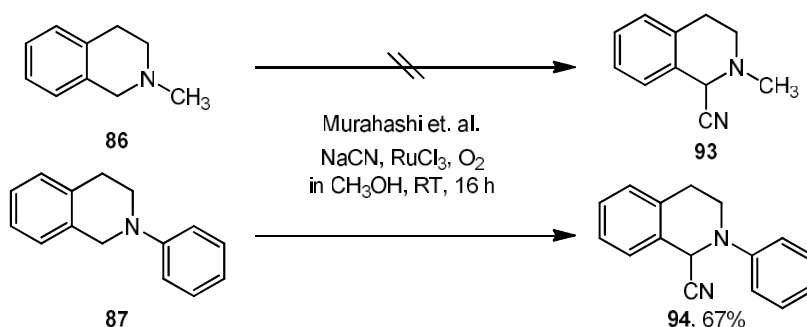
Abbildung 16: Einteilung der Amine in Alkyl- und Arylamine mit Beispielen für jeweils einen reaktiven und weniger reaktiven Vertreter

Die beiden *N*-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline wurden analog zu literaturbekannten Verfahren aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin mittels Eschweiler-Clarke-Methylierung<sup>299</sup> bzw. Ullman-Kupplung<sup>300</sup> synthetisiert (Schema 27).



Schema 27: Synthese von *N*-Phenyl- und *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin.

Eines der beliebtesten Übergangsmetalle, die in der Photoredoxkatalyse eingesetzt werden, ist, wie in der Einleitung veranschaulicht, Ruthenium. Dieses Metall wird meistens als Komplex, insbesondere mit 2,2'-Bispyridin (bpy) als Ligand, eingesetzt. Aufgrund der breiten Anwendung wurden Ruthenium-Verbindungen als erste geeignete Katalysatoren ausgewählt.<sup>248</sup> Die erste Cyanierung wurde in Anlehnung an die Arbeit von Murahashi et. al. aus dem Jahr 2003, mit Ruthenium(III)chlorid und Sauerstoff als terminalem Oxidans durchgeführt (Schema 28).<sup>272</sup> Hierbei konnte *N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (CN-Ph-Thich, **94**) nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 67% erhalten werden. Aus *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Me-Thich) hingegen konnte nicht das korrespondierende  $\alpha$ -Aminonitril *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (CN-Me-Thich, **93**) erhalten werden. Dies veranschaulichte direkt die unterschiedliche Reaktivität von Aryl- und Alkylaminen.



Schema 28: Oxidative Cyanierung von *N*-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen in Anlehnung an Murahashi et al..<sup>272</sup>

Um direkt die Prinzipien der „Grünen Chemie“ anzuwenden, wurde versucht, Natriumcyanid durch rotes oder gelbes Blutlaugensalz zu ersetzen. Unter Bestrahlung mit einer blauen Leuchtdiode (LED) trat bei Verwendung des roten Blutlaugensalzes eine Blaufärbung ein und das Produkt wurde mit einem Umsatz von 4% gebildet. Optimierungen zeigten, dass der Zusatz von Essigsäure, die Verwendung eines *tert*-Butanol/Wasser (1:1)-Gemisches als Lösungsmittel sowie die Verwendung von [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> als Katalysator, die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch erhöhten. Ebenso zeigte sich, dass das rote Blutlaugensalz dem gelben überlegen und unter Bestrahlung selbst katalytisch aktiv war. Auffällig war jedoch, dass die Umsätze zum Teil stark fluktuierten und nicht reproduzierbar waren. Eine Reihe von temperaturkontrollierten Experimenten ohne Ruthenium zeigte, dass die Katalysefähigkeit von rotem Blutlaugensalz stark von der Temperatur abhängt (Tabelle 4). Diese thermische Konkurrenzreaktion entstand durch die starke Abwärme der 100 W LED.

Dieses Ergebnis zeigte die Notwendigkeit zum Bau einer isothermen Bestrahlungsapparatur auf, die die Abwärme der Lampen abführt. Hierauf wird in Kapitel 3.3 eingegangen.

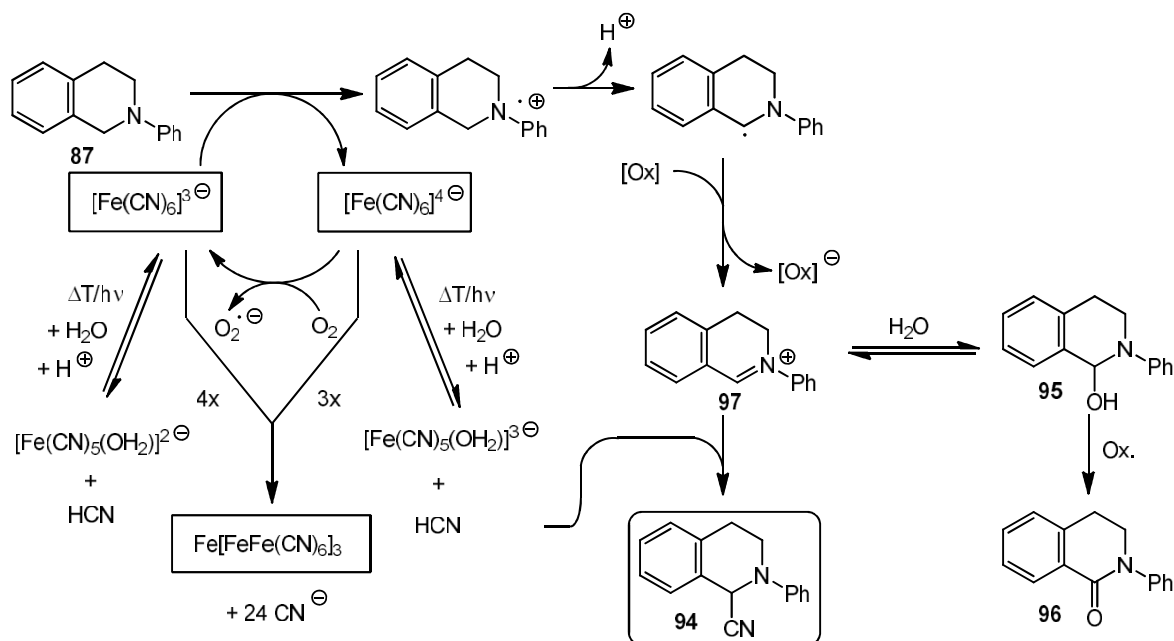
Tabelle 4: Auflistung der temperaturkontrollierten Experimente mit rotem Blutlaugensalz und ohne Ruthenium-Katalysator.

Eintrag	Temperatur	Bestrahlung	Lösungsmittel	Umsatz
1	5 °C	✓	H <sub>2</sub> O	31%
2	130 °C	✗	CH <sub>3</sub> OH	18%
3	130 °C	✗	H <sub>2</sub> O	100%
4	130 °C	✗	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	100%

Reaktionsbedingungen: Ph-Thich (100 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (157 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) und Essigsäure (100 µL) in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) gelöst / suspendiert und unter Sauerstoffatmosphäre für 5 h bestrahlt oder unter Lichtausschluss gerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Umsätze mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

### 3.2 Thermische Cyanierung mit Blutlaugensalz

Die quantitativen Umsätze der oxidativen Cyanierung von Ph-Thich bei erhöhten Temperaturen veranschaulichten, dass rotes Blutlaugensalz als Katalysator und Cyanidquelle simultan einsetzbar war. Mit einem Redoxpotential von +0.36 V des [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup>/[Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> (gegen SCE) zählt es zu den milden Oxidationsmitteln und kann, nach der Oxidation des Arylamins, durch ein geeignetes Oxidans von Fe(II) in Fe(III) reoxidiert werden.<sup>301</sup> Wird hierbei für die Wiedergewinnung der Fe(III)-Spezies Sauerstoff verwendet, so enthält die Reaktion neben einem „grünen“ Lösungsmittel (<sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O) auch noch ein ökonomisches und ökologisches terminales Oxidans. Die simultane Präsenz von [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup> und [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup> sowie die Labilität dieser Komplexe unter den herrschenden Bedingungen konnten zur Bildung von unlöslichem Berliner Blau und der Freisetzung von Cyanid führen (Schema 29).

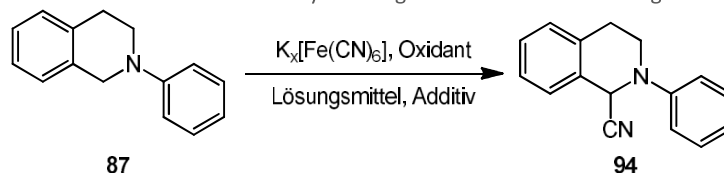


Schema 29 Vermuteter Reaktionsmechanismus der Blutlaugensalz-katalysierten oxidativen Cyanierung.<sup>302</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Anhand der oxidativen Cyanierung von Ph-Thich als Modellreaktion, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Hierbei ergab sich, dass eine Umsetzung des Amins mit einem Äquivalent Blutlaugensalz in einem verschlossenen Reaktionsröhrchen, das unter Sauerstoff Atmosphäre für 5 h unter Lichtausschluss auf 100 °C erhitzt wurde, die besten Ergebnisse lieferte. Beim Fortschreiten der Reaktion entstand ein unlöslicher tiefblauer Niederschlag, das Berliner Blau. In Fällen, bei denen dieser Niederschlag nicht eintrat, konnten höchstens Spuren des gewünschten α-Aminonitrils beobachtet

werden. Häufig konnte das Laktam 2-Phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**96**), als Resultat einer Überoxidation des Amins, charakterisiert werden. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnte bei Verwendung von rotem Blutlaugensalz ein quantitativer Umsatz des Amins zum  $\alpha$ -Aminonitril beobachtet werden. Bei der Verwendung von gelbem Blutlaugensalz wurden hingegen nur 53% Umsatz erreicht (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Wird das Amin in einer sauerstofffreien Atmosphäre (unter Schutzgasatmosphäre) umgesetzt, so konnte mit rotem Blutlaugensalz, das noch als Oxidationsmittel fungieren kann, ein Umsatz von 43% beobachtet werden. Für das gelbe Blutlaugensalz hingegen wurde weder ein Umsatz, noch die Bildung von Berliner Blau beobachtet (Einträge 3 und 4). Wurde das Iminiumion (2-Phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium bromid, **97**), welches vorher durch Oxidation mit  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  und Bromtrichlormethan in Dimethylformamid hergestellt wurde, unter den gleichen anaeroben Bedingungen umgesetzt, konnte ein quantitativer Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden (Eintrag 5). Der Zusatz eines Radikalfängers, wie z.B. Ascorbinsäure, resultierte in einer Unterbrechung des Redoxzyklus, da die oxidierende Fe(III)-Spezies abgefangen oder das kationische Radikal des Amins reduziert wurde.

Tabelle 5: Reaktionsparametervariation der oxidativen Cyanierung von Ph-Thich mit Blutlaugensalz.



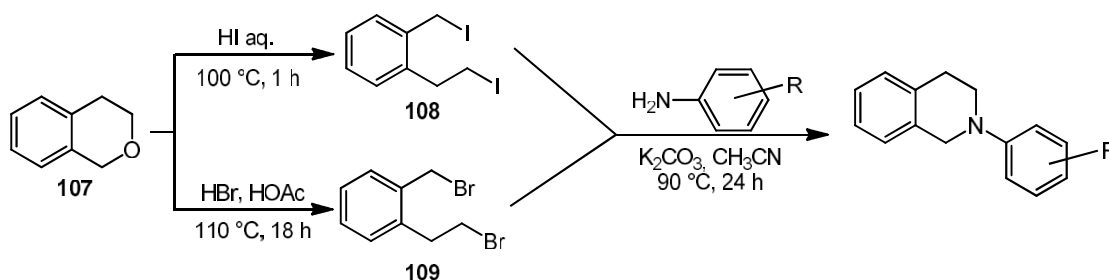
Eintrag	Oxidans	Lösungsmittel	Cyanidequelle / Additiv	Umsatz
1	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	quant.
2	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	53%
3	×	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	43%
4	×	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	0%
5 <sup>[a,b]</sup>	×	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	quant.
6	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], Ascorbinsäure	0%
7 <sup>[a]</sup>	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], Ascorbinsäure	quant.
8	O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	51%
9	O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OH	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	18%
10	O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	quant.
11	O <sub>2</sub>	EtOH/H <sub>2</sub> O <sup>[c]</sup>	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	quant.
12	Luft	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	75%
13	NaBO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	70%
14	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	51%
15	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Harnstoff	H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	67%
16	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], 0.5 Äq.	84%
17	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], 0.2 Äq.	49%
18	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], 0.1 Äq.	39% (62%) <sup>[e]</sup>
19 <sup>[d]</sup>	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], 0.2 Äq.	quant.
20 <sup>[d]</sup>	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ], 0.1 Äq.	53% (85%) <sup>[e]</sup>
21	O <sub>2</sub>	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	KCN	47% <sup>[f]</sup>

Reaktionsbedingungen: Ph-Thich (100 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (157 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) und Essigsäure (100  $\mu$ L) im Lösungsmittel (6.0 mL, 1:1 v/v) unter Sauerstoffatmosphäre für 5 h auf 100 °C erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Umsätze mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. <sup>[a]</sup>Verwendung von **97** anstatt des Amins. <sup>[b]</sup>Reaktionszeit: 20 min. <sup>[c]</sup>Lösungsmittel: Sierra Tequila Silver, 38 vol%. <sup>[d]</sup>Reaktionszeit 42 h. <sup>[e]</sup>Umsatz bezogen auf das in der Reaktion vorhandene Cyanid (6.0 mol<sub>CN</sub>/mol<sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]</sub>). <sup>[f]</sup>Enthält 17% Laktam.<sup>302</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Somit ereignete sich mit diesem Additiv keine Oxidation des Amins (Eintrag 6). Da die Cyanidfreisetzung jedoch nicht zwingend das Redoxpaar erfordert, kann das  $\alpha$ -Aminonitril bei Verwendung des Iminiumions als Edukt trotz Ascorbinsäure-Zusatz erhalten werden (Eintrag 7). Dies zeigt die Unabhängigkeit der Cyanidfreisetzung von der Berliner Blau Bildung. Eine Variation des Lösungsmittels zeigte, dass reines Wasser oder reine Alkohole alle Reaktionspartner nicht ausreichend lösen konnten und die Umsätze mit 51% und 18% abnahmen (Einträge 8 und 9). Bei der Verwendung anderer Wasser/Alkohol-Gemische (Methanol oder Ethanol) hingegen sind keine Umsatzeinbrüche zu beobachten (Einträge 10 und 11). Diese Variabilität ermöglicht, das Lösungsmittelsystem je nach Löslichkeit der Reaktionspartner anzupassen und garantiert eine breitgefächerte Anwendbarkeit der Methode. Die Verwendung von Luft anstelle von Sauerstoff zeigte geringere Reaktionsgeschwindigkeiten, wodurch nach der Reaktionszeit von 5 h nur 75% Umsatz erhalten wurden (Eintrag 11). Andere Oxidationsmittel, wie Natriumperborat, Wasserstoffperoxid oder Wasserstoffperoxid·Harnstoff, führen neben höheren Reaktionsgeschwindigkeiten auch zur vermehrter Bildung von Nebenprodukten wie dem Laktam und sind daher keine Alternative (Einträge 13 bis 15). Die Verringerung der Blutlaugensalz-Äquivalente reduziert die Reaktionsgeschwindigkeit und kann durch längere Reaktionszeiten (42 h) kompensiert werden. Hierbei ist es möglich, bis zu 85% des eingesetzten Cyanids an das oxidierte Amin zu binden. (Einträge 16 bis 20). Der Austausch von rotem Blutlaugensalz durch Kaliumcyanid reduziert stark den Umsatz und begünstigt die Bildung von Nebenprodukten (Eintrag 21).

#### Anwendung der Methode auf diverse Aryl-tetrahydroisochinoline

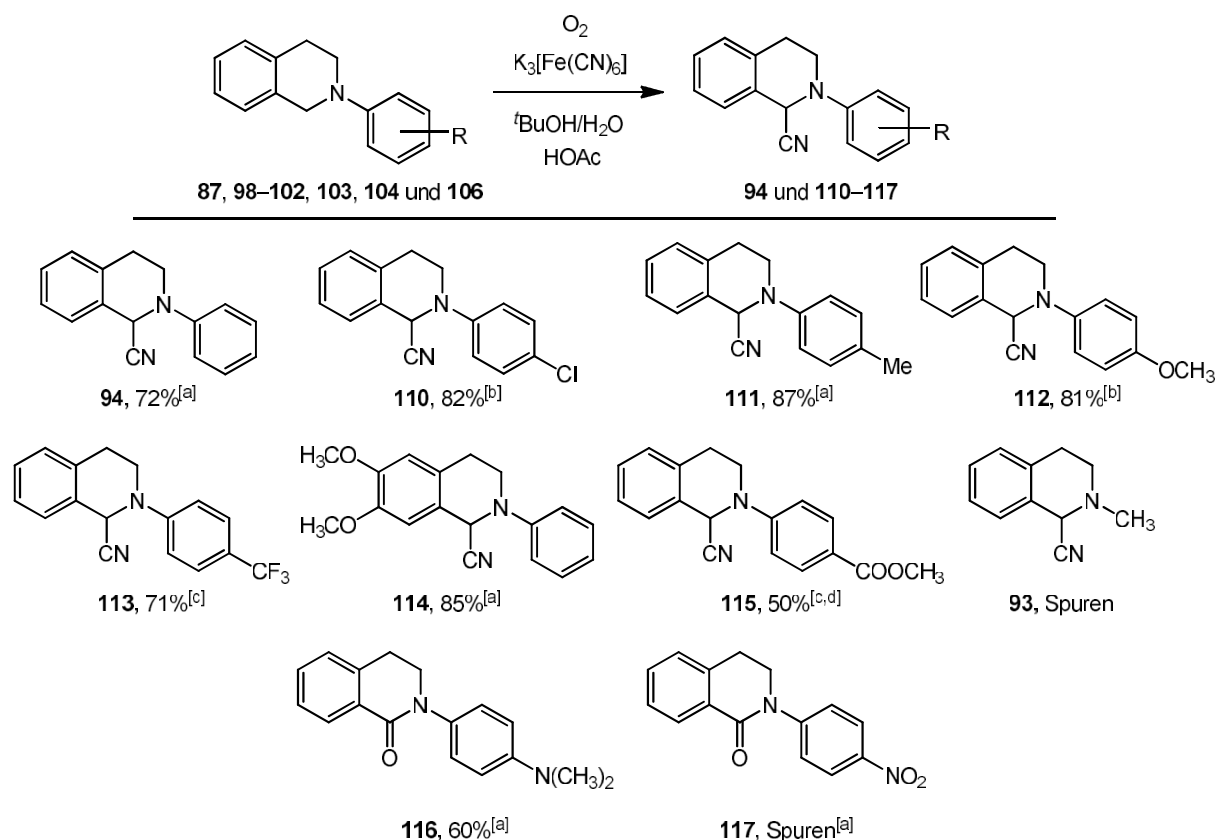
Nach erfolgreicher Optimierung und Analyse der Reaktion, wurden diverse Amine, in Zusammenarbeit mit [REDACTED] in der entwickelten Reaktion umgesetzt. Als erstes wurden verschiedene Substitutionsmuster an dem 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Grundgerüst untersucht. Die entsprechenden Amine wurden analog zu Ph-Thich durch eine Ullman-Kupplung synthetisiert (**98–102**, **103**, **104** und **106**). Bei einer alternativen Syntheseroute wurde versucht von Isochroman (**107**) auszugehen und dieses mittels Iodwasserstoffsäure in 1-(2-Iodethyl)-2-(iodmethyl)benzol (**108**) umzusetzen (Schema 30).<sup>303</sup> Die Organoiodspezies wurde nach der Extraktion direkt mit dem gewünschten Anilinderivat umgesetzt, um das analoge Tetrahydroisochinolin-Derivat zu erhalten.<sup>304</sup> Hierbei zeigte sich, dass dieser Weg der Ullman-Kupplung unterlegen war. Dies lag an der Empfindlichkeit des Zwischenprodukts. Auch bei Verwendung von 1-(2-Bromethyl)-2-(brommethyl)benzol (**109**) konnten nicht die Ausbeuten der Ullman-Kupplung erreicht werden.<sup>305</sup>



Schema 30: Synthese von *N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen aus Isochroman.

In Schema 31 sind die Ergebnisse der thermischen Cyanierung des 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Grundgerüsts dargestellt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Methode Halogene, Methyl- oder auch Trifluormethylgruppen am Anilin tolerierte. Die elektronenschiebende Methoxy-Gruppe erhöhte die Oxidierbarkeit des Amins, wodurch die säulenchromatographische Aufreinigung zügig geschehen musste. Hier waren weder Produkt noch Edukt in Gegenwart von Kieselgel stabil und zersetzten sich langsam. Die Tolerierbarkeit der *para*-Methoxyphenyl-Gruppe (PMP), welche wieder abgespalten

werden kann, stellte die Anwendbarkeit dieser Methode in komplexeren Synthesen sicher. Stark elektronenschiebende Gruppen, wie eine Dimethylamino-Gruppe am *N*-Arylsubstituenten, erhöht die Oxidierbarkeit so stark, dass hier nur das überoxidierte Laktam isoliert werden konnte. Elektronenziehende Gruppen wie der Carbonsäuremethylester bewirkten langsamere Reaktionsgeschwindigkeiten. Das *N*-(4-Nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ließ sich nur langsam umsetzen, wobei das entsprechende Laktam in Spuren mittels NMR-Spektroskopie identifiziert wurde. Wird die Methode für ein aliphatisches Amin, wie das Me-Thich, verwendet, so findet keine zufriedenstellende Umsetzung statt und es konnten nur Spuren des gewünschten  $\alpha$ -Aminonitrils beobachtet werden.



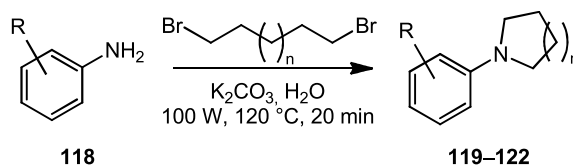
Schema 31: Auflistung der Produkte mit ihren isolierten Ausbeuten, die aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-basierenden Aminen erhalten wurden. *Reaktionsbedingungen:* Das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (1.0 Äq.) und Essigsäure (100  $\mu\text{L}$ ) wurden in Wasser/<sup>t</sup>BuOH (1:1, 6.0 mL) unter Sauerstoffatmosphäre und Lichtausschluss auf 100 °C erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanz. <sup>[a]</sup>Reaktionszeit: 5 h. <sup>[b]</sup>Reaktionszeit: 7 h. <sup>[c]</sup>Reaktionszeit: 16 h. <sup>[d]</sup>Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.<sup>302</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### Anwendung der Methode auf diverse Arylamine

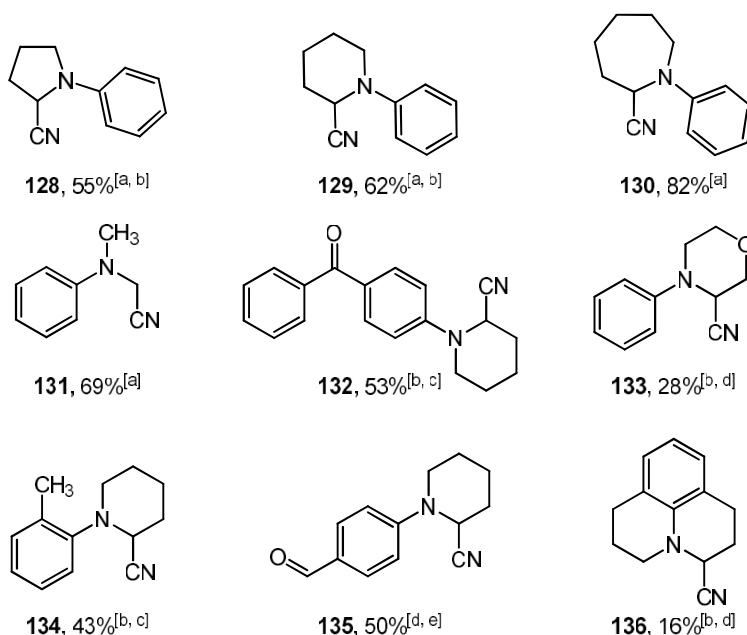
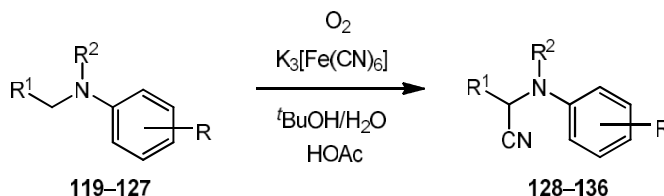
Um eine breitgefächerte Anwendbarkeit der Methode zu demonstrieren, wurden weitere Amine verwendet, die nicht auf dem Tetrahydroisochinolingrundgerüst basieren. Die genutzten Amine wurden entweder kommerziell bezogen oder durch Umsetzung des entsprechenden Anilins (**118**) mit 1, $\omega$ -Dibromalkanen in der Mikrowelle erhalten (**119–122**, Schema 32). Die Ergebnisse der thermischen Cyanierung sind in Schema 33 dargestellt. Es wurde beobachtet, dass Arylpyrrole, Arylpiperidine, Arylazepane, sowie *N,N*-Dimethylanilin in hohen bis sehr hohen Ausbeuten isoliert werden konnten. Bei Arylaminen mit elektronenziehenden Gruppen oder *ortho*-Substituenten musste die Reaktion in einem Mikrowellenreaktor bei 130 °C durchgeführt werden, um zufriedenstellende



Reaktionsgeschwindigkeiten zu erreichen. Für Aldehyde wurden die zusätzliche Cyanierung der Carbonylfunktion und Bildung des Cyanhydrins beobachtet.

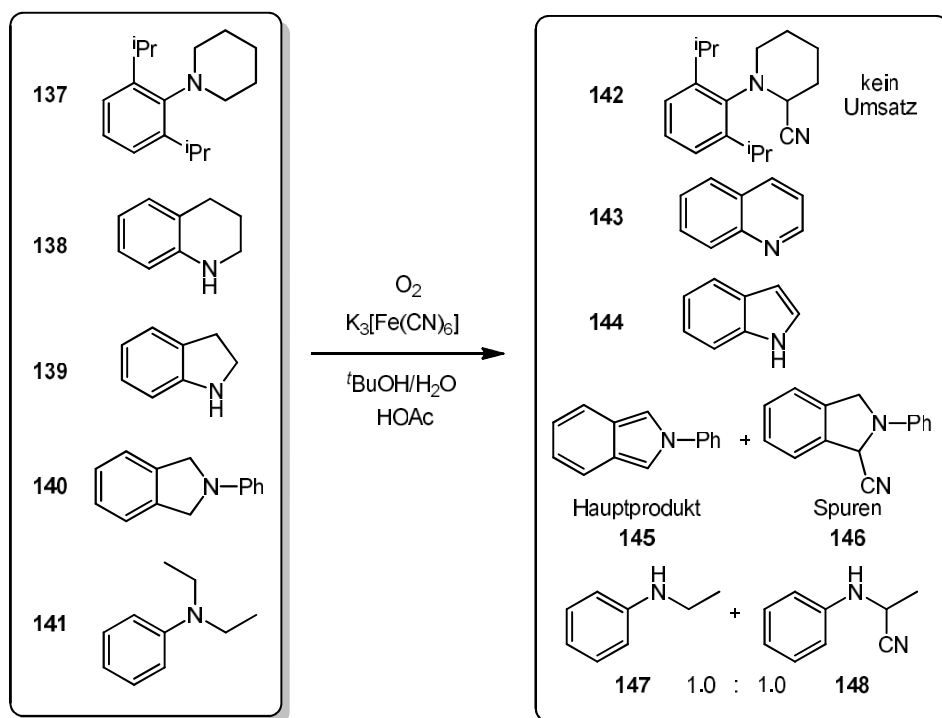


Schema 32: Synthese von Arylpyrrolidin und Arylpiperidinen aus Anilinen und 1, $\omega$ -Dibromalkanen.



Schema 33: Auflistung der Produkte mit ihren isolierten Ausbeuten, die aus Arylaminen erhalten wurden. *Reaktionsbedingungen:* Das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (1.0 Äq.) und Essigsäure (100  $\mu\text{L}$ ) wurden in Wasser/ $^t\text{BuOH}$  (1:1, 6.0 mL) unter Sauerstoffatmosphäre und Lichtausschluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen. <sup>[a]</sup>100 °C im Ölbad für 16 h. <sup>[b]</sup>Reaktionszeiten wurden nicht optimiert. <sup>[c]</sup>Mikrowellenreaktion (50 W, 130 °C, max. 18 bar) für 5 h. <sup>[d]</sup>Mikrowellenreaktion (50 W, 130 °C, max. 18 bar) für 27.5 h. <sup>[e]</sup>Gemisch aus dem Produkt und seinem Cyanhydrin, Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.<sup>302</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Bei einigen Arylaminen (**137–141**), die eingesetzt wurden, konnte nicht das gewünschte Produkt erhalten werden (Schema 34). So trat bei Aminen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten keine Reaktion ein. Sekundäre Amine, wie Tetrahydrochinolin (**138**) und Dihydroindol (**139**) wurden zugunsten der Aromatizität zu Chinolin (**143**) und Indol (**144**) oxidiert. Hier ist zu vermuten, dass die Anlagerung von Blausäure an ein Imin reversibel ist und daher ein gebildetes  $\alpha$ -Aminonitril im Rahmen einer Retro-Strecker-Reaktion wieder zerfällt. 1,3-Dihydroisoindole bilden primär das oxidierte Isoindol und das gewünschte Produkt nur in Spuren. Im Gegensatz zu dem schon aufgeführten *N,N*-Dimethylanilin (**124**), wurde bei *N,N*-Diethylanilin (**141**) ein anderes Reaktionsverhalten beobachtet. Hier trat eine oxidative Dealkylierung ein, wie sie auch von Audeh, Smith und Ofial beschrieben wurde.<sup>306-308</sup> Das gebildete *N*-Ethylanilin (**147**) wurde erneut oxidativ cyaniiert, wodurch beide Aniline als 1:1 Gemisch erhalten wurden.



Schema 34: Auflistung der eingesetzten Amine, mit denen nicht das gewünschte  $\alpha$ -Aminonitril erhalten wurde. *Reaktionsbedingungen:* Das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.),  $K_3[Fe(CN)_6]$  (1.0 Äq.) und Essigsäure (100  $\mu$ L) wurden in Wasser/ $t$ BuOH (1:1, 6.0 mL) unter Sauerstoffatmosphäre und Lichtausschluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und mittels NMR-Spektroskopie untersucht.

Mit der entwickelten Methode ist es möglich, diverse Arylamine thermisch in deren  $\alpha$ -Aminonitrile in hohen bis sehr hohen Ausbeuten zu überführen. Hierbei werden eine große Vielzahl von funktionellen Gruppen toleriert und die Prinzipien der „Grünen Chemie“, durch Verwendung von Wasser/Alkohol Gemischen als Lösungsmittel, sowie Blutlaugensalz als ungiftiger Cyanidquelle, umgesetzt.

### 3.3 Photoreaktionen mit homogenen Katalysatoren

Nach der erfolgreich entwickelten thermischen Cyanierung mit Blutlaugensalz sollte die Photokatalyse zur Umsetzung der Amine zurück in den Fokus rücken. Hierfür musste jedoch der thermische Einfluss der Lampen unter Kontrolle gebracht werden.

#### 3.3.1 Isothermer Photoreaktor

Um diesen thermischen Einfluss zu unterbinden, musste die Reaktion unter isothermen Bedingungen stattfinden. Hierfür musste ein Aufbau entwickelt werden, der in der Lage war, auch bei langen Reaktionszeiten die entwickelte Wärme suffizient abzuführen und den Operator bestmöglich vor der Lichtquelle zu schützen. Der konzipierte „isotherme Photoreaktor“ besteht aus einem in Aluminiumfolie gewickeltem Aquarium (NanoCube 10 L, Dennerle) mit einer Aussparung für die Lichtquelle, einem Wärmetauscher und einem Kryostaten (Abbildung 17). Wasser, als Kühlmittel des primären Kühlkreislaufes, wurde mit einer Aquariumpumpe (Classic 150, EHEIM) über eine Hülsenolive in den Innenraum eines Intensivkühlers gepumpt und über eine Schliffolive zurück in das Aquarium geleitet. Der sekundäre Kühlkreislauf wurde mit Isopropanol betrieben und verlief über die Kühlwasseranschlüsse des Intensivkühlers zu dem Kryostaten (RK 8 CS, Lauda).

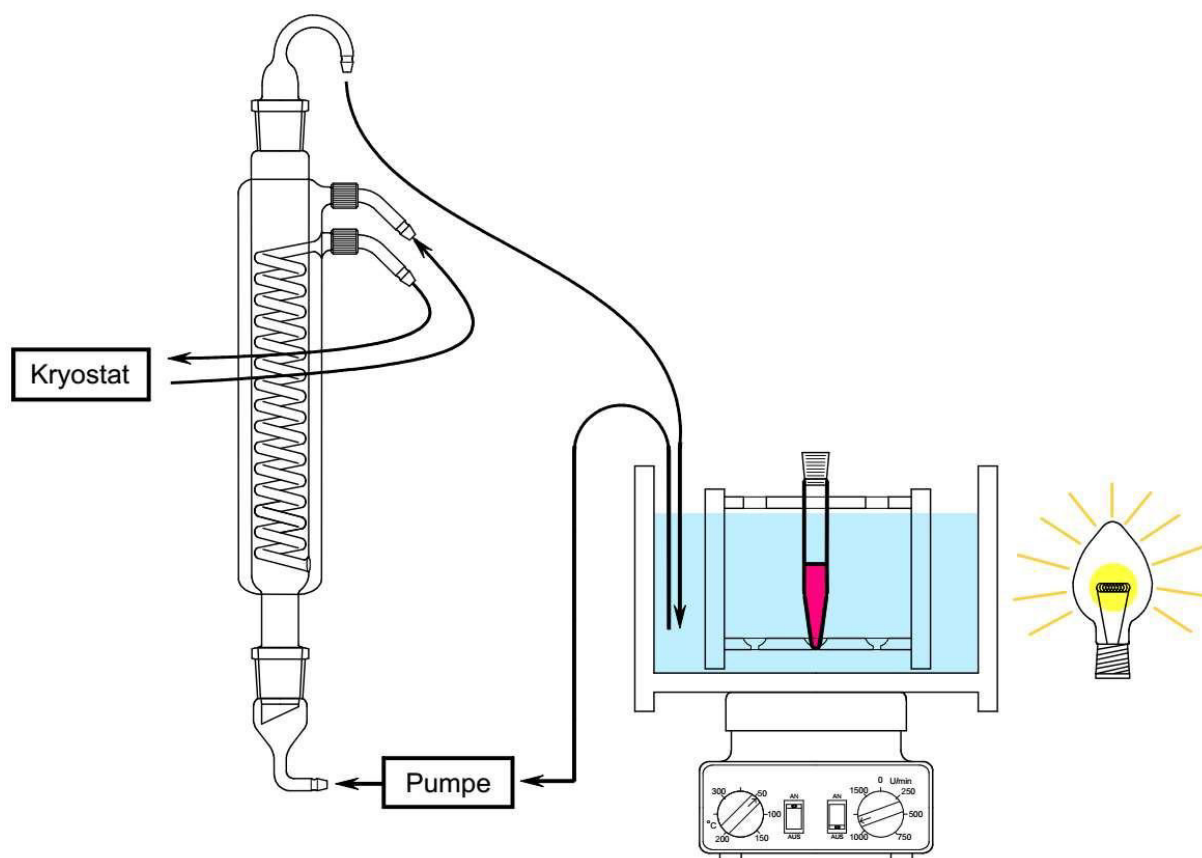


Abbildung 17: Schematischer Aufbau des isothermen Photoreaktors, bestehend aus einem Aquarium, einer Aquariumpumpe, Intensivkühler und einem Kryostaten.

Bei den ersten Tests konnte festgestellt werden, dass es aufgrund der Kontaktzeit/-fläche in dem Intensivkühler vorteilhafter ist, zwei dieser Kühler seriell zu betreiben. Der Aufbau wurde zweimal gebaut und mit einem Kryostaten betrieben. Hierbei konnte im Betrieb eine Temperatur von 20 °C bzw. 22 °C in den Aquarien gewährleistet werden, wenn der Kryostat auf 17 °C bzw. 20 °C eingestellt wurde.

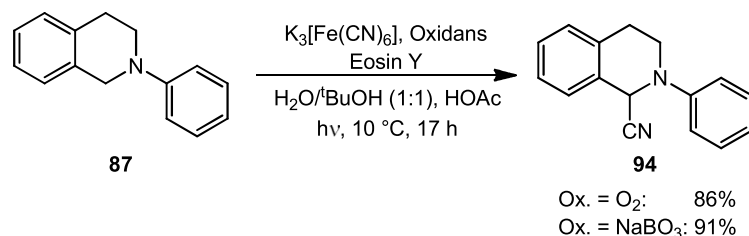
Später wurde festgestellt, dass bei schwächeren Lichtquellen, die zudem das Licht nicht fokussiert abgeben (wie bei Kompaktleuchtstofflampen) die Kühlung überflüssig ist.

### 3.3.2 Screening homogener Katalysatoren in der Photoredoxkatalyse

Nach der Etablierung eines isothermen Photoreaktors wurde dieser genutzt, um die photoinduzierte oxidative Cyanierung von Aminen mit verschiedenen Cyanidquellen zu untersuchen. In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über einige untersuchte Katalysatorsysteme gegeben und anschließend auf die erfolgreichen genauer eingegangen.

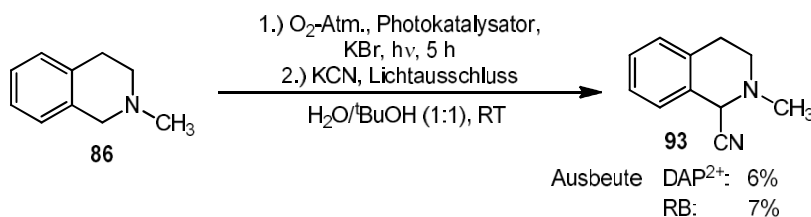
Als einfach zu oxidierendes Arylamin kann das Ph-Thich in einigen Publikationen als wichtigstes Substrat für photochemische oxidative Funktionalisierungen gefunden werden. Zur Erprobung des isothermen Systems wurden mehrere literaturbekannte Verfahren auf das Amin angewendet und mit der Literatur übereinstimmende Ausbeuten erreicht. Anschließend sollte erneut die Cyanidquelle durch das ungiftige Blutlaugensalz ersetzt werden. In einer größeren Versuchsreihe wurden in saurer Lösung unter anderem die Katalysatoren: Titandioxid Anatas Nanopartikel (**149**), Eosin Y, Bengalrosa, 9,10-Dicyanoanthracen, 9,10-Bis(phenylethynyl)anthracen (**150**), Riboflavin (**151**), Alizarin (**152**),  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$  und  $\text{DAP}^{2+}$  mit den Oxidationsmitteln Sauerstoff, Natriumperborat, Wasserstoffperoxid und ein Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplex untersucht. Aufgrund der

Löslichkeitsproblematik von Substrat und Cyanidquelle wurde analog zur thermischen Cyanierung auf ein Wasser / *tert*-Butanol-Gemisch (1:1) zurückgegriffen. Hierbei zeigte sich, dass die organischen Farbstoffe Eosin Y und Bengalrosa sowie der Komplex  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  am besten funktionieren sowie Sauerstoff und Natriumperborat die besten Oxidationsmittel sind und dass die Photolyse des Blutlaugensalzes langsamer als die Thermolyse ist, wodurch längere Reaktionszeiten benötigt wurden. Nach erfolgreicher Optimierung gelang die Cyanierung mit Eosin Y und blauem Licht in hohen Ausbeuten (Schema 35).



Schema 35: Photochemische Cyanierung von Ph-Thich mit rotem Blutlaugensalz und Eosin Y als Katalysator. *Reaktionsbedingungen*: Ph-Thich (0.478 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (1.0 Äq.), Eosin Y (5.0 mol%) und Essigsäure (100  $\mu\text{L}$ ) wurden in Wasser/*t*BuOH (1:1, 6.0 mL) gelöst und unter Sauerstoffatmosphäre oder mit Natriumperborat (5.0 Äq.) mit einer blauen LED für 5 h bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.

Die anschließende direkte Übertragung der Methode auf das Me-Thich als einfachstem Vertreter der Alkylamine schlug fehl, wodurch breitgefächerte Versuchsreihen in Zusammenarbeit mit [REDACTED] zur Oxidation von Alkylaminen durchgeführt wurden. Um die Oxidation unabhängig von der Cyanierung beurteilen zu können, wurden die Versuche in einem Zweistufenverfahren durchgeführt, bei dem initial das Amin photochemisch oxidiert und anschließend mit Kaliumcyanid cyaniert wurde. Als terminales Oxidans wurde jeweils Sauerstoff verwendet. Hierfür wurde der Gasraum des Reaktionsröhrchens mit Sauerstoff geflutet und anschließend verschlossen. Unter den getesteten Bedingungen gelang es lediglich mit  $\text{DAP}^{2+}$  und Bengalrosa die Bildung des  $\alpha$ -Aminonitrils mit geringen Umsätzen zu beobachten.

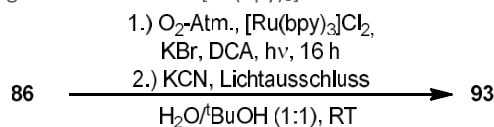


Schema 36: Photochemische Cyanierung von Me-Thich im Zweistufenverfahren. *Reaktionsbedingungen*: Me-Thich (0.478 mmol, 1.0 Äq.), KBr (2.0 Äq.) und der Katalysator (5.0 mol%) wurden in Wasser/*t*BuOH (1:1, 6.0 mL) gelöst und unter Sauerstoffatmosphäre mit einer blauen LED für 5 h bestrahlt. Kaliumcyanid (1.3 Äq.) wurde zugegeben und unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.

Neben dem hier genutzten reduktiven Quenchingzyklus gibt es, wie in der Einleitung beschrieben, auch den oxidativen Zyklus, der eine höhere Oxidationskraft des Katalysators bewirkt. Durch ein Additiv, wie DCA, konnte der Katalysator  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  im oxidativen Quenchingzyklus betrieben werden und die Bildung des  $\alpha$ -Aminonitrils von Me-Thich mit einem Umsatz von 6% beobachtet werden (Tabelle 6, Eintrag 1). Bei der Reaktion konnte eine unzureichende Löslichkeit von DCA in dem Wasser / *tert*-Butanol-Gemisch beobachtet werden, worauf Phasentransferkatalysatoren wie Natriumlaurylsulfat (NLS) und Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) zugesetzt wurden (Einträge 2 und 3). Mit Kaliumcyanid konnte die Bildung des Produktes auch im einstufigen Verfahren beobachtet werden (Eintrag 4), wohingegen die Verwendung von rotem Blutlaugensalz die Oxidation verhinderte (Eintrag 5). Dies kann

durch ein Quenchen des Triplett-Zustands des Katalysators durch ein PET oder ein EnT begründet werden (Abbildung 18). Die Verwendung von rotem Blutlaugensalz im zweistufigen Verfahren bewirkte die Bildung des Laktams (Eintrag 6). Der Einsatz anderer Quencher (DCN, TCB und Paraquat) für den oxidativen Quenchingzyklus zeigten geringere Umsätze.

Tabelle 6: Photochemische Cyanierung von Me-Thich mit  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  und DCA als oxidativer Quencher.



Eintrag	Umsatz	Anmerkung
1	6%	—
2	13%	NLS
3	17%	TBABr
4	23%	TBABr, Einstufig
5	0%	TBABr, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , Einstufig
6	0% (Laktambildung)	TBABr, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$

*Reaktionsbedingungen:* Me-Thich (478  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), KBr (3.0 Äq.),  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (8.0 mg), DCA (4.0 mg), Additiv (15 mg) und Eisessig (200  $\mu\text{L}$ ) wurden in Wasser/tBuOH (1:1, 6.0 mL) suspendiert und mit Sauerstoff gesättigt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde für 16 h mit blauem Licht bestrahlt, KCN (1.3 Äq.) zugegeben und über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Bei einer einstufigen Reaktion wurde die Cyanidquelle vor der Bestrahlung zugegeben.

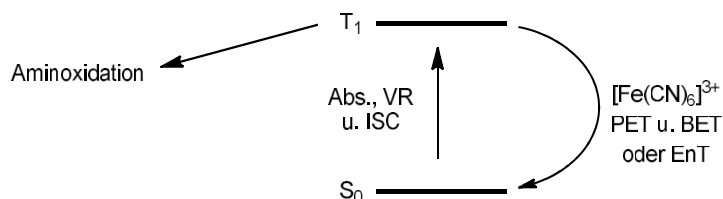
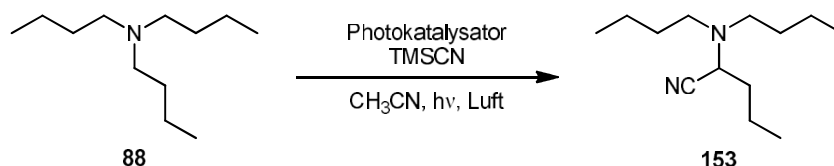


Abbildung 18: Quenchen des angeregten  $T_1$ -Zustands durch Blutlaugensalz.

In weiteren Experimenten wurde versucht, durch Parametervariation den Umsatz weiter zu erhöhen. Die Variation des Oxidationsmittels ergab, dass mit Natriumperborat in 5 h ein Umsatz von 94% erreicht werden konnte. Die Negativexperimente ohne Katalysator zeigten jedoch, dass dieses Oxidationsmittel das Me-Thich direkt oxidiert und keine Photokatalyse stattfindet. Natriumperborat ist daher als terminales Oxidans für photokatalysierte Aminoxydationen unbrauchbar.

### 3.3.3 Oxidative Cyanierung mit Bengalrosa

Im Jahr 2011 hat die Arbeitsgruppe von Prof. Tan über eine bemerkenswerte photochemische Oxidation mit Bengalrosa und Graphenoxid berichtet. Hierbei konnten neben *N*-Aryl- auch *N*-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline oxidiert und mit Trimethylsilylcyanid cyaniert werden.<sup>309</sup> Basierend auf dieser Publikation und den eigenen Ergebnissen, kamen wir zu dem Schluss, dass der Katalysator Bengalrosa für die Oxidation von Alkylaminen ein ausreichendes Redoxpotential besitzen sollte und auch mit einem milden Oxidationsmitteln wie Sauerstoff/Luft regeneriert werden kann. Da jedoch die Experimente mit einer Sauerstoffatmosphäre unzureichend waren, versuchte [REDACTED] die Reaktion in einem kontinuierlichen Luftstrom durchzuführen, um die Verfügbarkeit von Sauerstoff in der Lösung stark zu erhöhen. Diese Lufteinleitung bewirkte eine starke Erhöhung der Ausbeute und er begann, die Reaktion anhand von Tributylamin zu optimieren (Schema 37 und Tabelle 7).



Schema 37: Photochemische Cyanierung von Tributylamin.

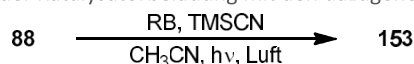
Tabelle 7: Optimierungen der Tributylamin Cyanierung mit Luftstrom.

Eintrag	Katalysator	CH <sub>3</sub> CN	TMSCN	Reaktionszeit	Ausbeute
1	Eosin Y (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	15 h	quant.
2	Rhodamin 6G (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	15 h	72%
3 <sup>[a]</sup>	DCA (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	15 h	42%
4	Bengalrosa (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	15 h	quant.
5	[Ru(bpy) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub>	5.0 mL	4.0 Äq.	15 h	57%
6	Eosin Y (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	3 h	79%
7	Bengalrosa (1.0 mol%)	5.0 mL	4.0 Äq.	3 h	90%
8	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.0 mL	2.0 Äq.	2 h	59%
9	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.0 mL	4.0 Äq.	3 h	98%
10 <sup>[b]</sup>	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.0 mL	4.0 Äq.	3 h	bis 49%
11 <sup>[c]</sup>	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.0 mL	4.0 Äq.	3 h	10%
12	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.5 mL <sup>[d]</sup>	4.0 Äq. (KCN)	3 h	64%
13 <sup>[e]</sup>	Bengalrosa (1.0 mol%)	2.0 mL	4.0 Äq.	24 h	5%
14	×	2.0 mL	4.0 Äq.	3 h	11%
15	×	2.0 mL	4.0 Äq.	6 h	38%
16	Bengalrosa (0.5 mol%)	2.0 mL	4.0 Äq.	3 h	90%

Reaktionsbedingungen und Ergebnisse von [redacted] Das Amin (210 µmol, 1.0 Äq.) und der Katalysator wurden in Acetonitril vorgelegt, anschließend mit TMSCN versetzt und unter Luftstrom mit einer 24 W CFL Lampe bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> als interner Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>UV-A. <sup>[b]</sup>Luftatmosphäre, kein Luftstrom. <sup>[c]</sup>Stickstoffstrom. <sup>[d]</sup>2.0 mL CH<sub>3</sub>CN + 0.5 mL D<sub>2</sub>O. <sup>[e]</sup>Dunkelreaktion.<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

[redacted] konnte bei den Optimierungen unter Erhalt der Ausbeuten die Reaktionszeit und das benötigte Lösungsmittel reduzieren. Zudem konnte er mit Negativexperimenten zeigen, dass Sauerstoff, Licht und Katalysator für die Reaktion notwendig sind sowie durch die Reduktion der Katalysatorbeladung herausragende *Turnover numbers* (TON) und *Turnover frequencys* (TOF) für Bengalrosa ermitteln (Tabelle 8). Wenn kein Gasstrom für die Reaktion genutzt wurde, konnte eine Abhängigkeit von Konzentration und Durchmischung beobachten werden.

Tabelle 8: Untersuchungen zur Variation der Katalysatorbeladung mit den dazugehörigen TON- und TOF-Werten.



Eintrag	Katalysatorbeladung	Ausbeute	TON <sup>[a]</sup>	TOF <sup>[b]</sup>
1	1.0	97.3 ± 0.3	85.9 ± 0.4	28.6 ± 0.1
2	0.1	86.2 ± 0.6	748 ± 7	249 ± 2
3	0.01	69.0 ± 1.6	5760 ± 17	1920 ± 6
4	0.001	45.6 ± 0.7	34267 ± 80	11422 ± 27
5	0.0001	24.7 ± 1.0	133333 ± 1100	44444 ± 367
6	0.00001	21.7 ± 2.3	1030000 ± 240000	343333 ± 80000
7	×	11.4 ± 0.1	—	—

Reaktionsbedingungen und Ergebnisse von [redacted] Tributylamin (210 µmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa wurden in Acetonitril (2.0 mL) vorgelegt, mit TMSCN (4.0 Äq.) versetzt und unter Luftstrom mit einer 24 W CFL Lampe für 3 h bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> als interner Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>TON = n(Produkt)/n(Bengalrosa) (Tabelle 7, Eintrag 13). <sup>[b]</sup>TON = n(Produkt)/(n(Bengalrosa) · 3 h) (Tabelle 7, Eintrag 13).<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

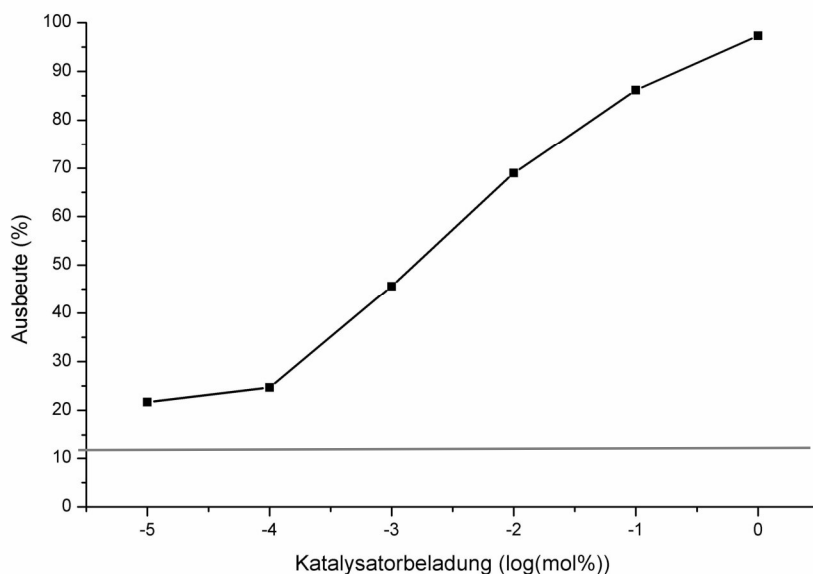
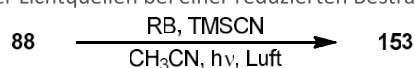


Abbildung 19: Darstellung der Ausbeute in Abhängigkeit zur Katalysatorbeladung. Mit einer grauen Gerade ist die Hintergrundreaktion ohne Katalysator dargestellt.

### Mechanismusstudien von Bengalrosa

Im Rahmen der Optimierung wurden auch Lampentests durchgeführt. So wurden neben der von [REDACTED] genutzten Energiesparlampe auch grüne, blaue LEDs und eine UV-A Lampe untersucht (Tabelle 9). Hierbei zeigte sich, dass bei Verwendung der grünen LED nur ein geringerer Umsatz stattfand. Dies war anhand des Absorptionsspektrums, welches hier ein eindeutiges Maximum hat, durchaus verwunderlich (Abbildung 20). Bengalrosa ist zudem als Triplettensensibilisator unter Bestrahlung mit grünem Licht literaturbekannt.<sup>311</sup> Bei Bestrahlung mit UV-A konnten die besten Ausbeuten erreicht werden, jedoch zeigte ein Negativexperiment, dass die UV-Strahlung auch ohne Katalysator Umsatz erzeugt (Eintrag 4). Durch Experimente mit UV-Filtern konnte [REDACTED] diesen Befund bestätigen (Tabelle 10).

Tabelle 9: Untersuchung unterschiedlicher Lichtquellen bei einer reduzierten Bestrahlungszeit.



Eintrag	Lichtquelle	Bengalrosa	Ausbeute
1	105 W CFL	✓	21%
2	105 W CFL	✗	1%
3	UV-A <sup>[a]</sup>	✓	86%
4	UV-A <sup>[a]</sup>	✗	32%
5	Blaue LED <sup>[a]</sup>	✓	50%
6	Blaue LED <sup>[a]</sup>	✗	2%
7	Grüne LED <sup>[a]</sup>	✓	36%
8	Grüne LED <sup>[a]</sup>	✗	1%

Reaktionsbedingungen: Tributylamin (210  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}\text{q.}$ ) und Bengalrosa (0.1 mol%) wurden in Acetonitril (3.0 mL) vorgelegt, anschließend mit TMSCN (4.0  $\text{\AA}\text{q.}$ ) versetzt und unter Luftstrom mit der Lichtquelle für 1 h bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>NMR-Spektroskopie und  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  als interner Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>Thermische Kontrolle im isothermen Photoreaktor.

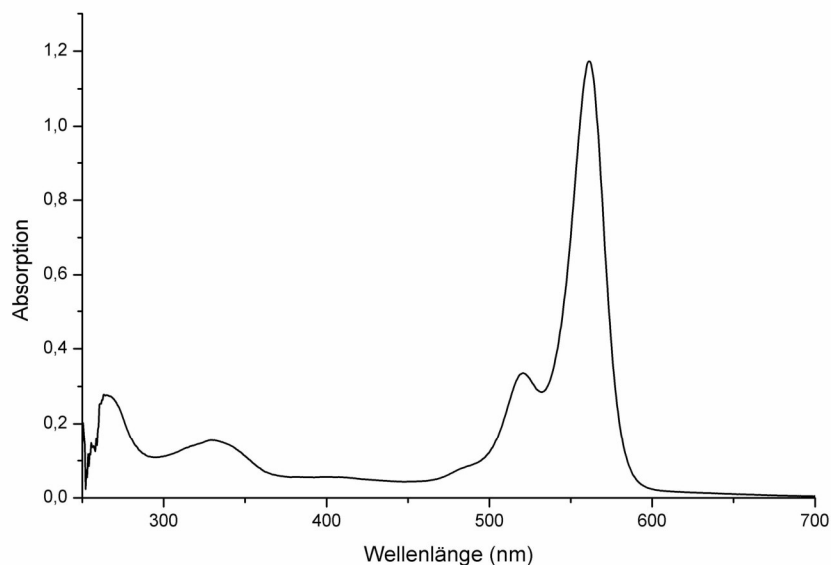
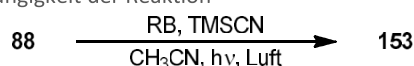


Abbildung 20: UV-VIS-Absorptionsspektrum einer 0.01 mol% Bengalrosa Lösung in Acetonitril. Zu sehen ist das deutliche Absorptionsmaximum im grünen Bereich.

Tabelle 10: Untersuchung zur UV-Unabhängigkeit der Reaktion



Eintrag	Katalysatorbeladung	UV-Filter	Ausbeute
1	0.1 mol%	×	79%
2 <sup>[a]</sup>	0.1 mol%	Glas (Abschirmung < 390 nm)	60%
3 <sup>[b]</sup>	0.1 mol%	Benzophenon	66%
4 <sup>[a]</sup>	×	Glas (Abschirmung < 390 nm)	Kein Umsatz

Reaktionsbedingungen und Ergebnisse von [redacted] Tributylamin (210  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}\text{q.}$ ) und Bengalrosa wurden in Acetonitril (2.0 mL) vorgelegt, anschließend mit TMSCN (4.0  $\text{\AA}\text{q.}$ ) versetzt und unter Luftstrom mit einer 24 W CFL Lampe für 3 h bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und die Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  und  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  als interner Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>Der Glasfilter wurde vor dem Reaktionsgefäß positioniert. <sup>[b]</sup>Eine Lösung aus Benzophenon in Ethanol (0.5 M) in einem Becherglas wurde zwischen der Lampe und dem Reaktionsgefäß platziert.

Die besten durch Bengalrosa induzierten, Ausbeuten konnte bei der Verwendung der blauen LED erreicht werden. Dies war sehr verwunderlich, da bei 462 nm keine gute Absorption des deprotonierten Katalysators vorhanden ist. Um die dennoch eintretende Katalyse mit blauem Licht zu erklären, wurde die Reaktion mittels UV-VIS-Spektroskopie untersucht. Zuerst wurde Tributylamin in Gegenwart von Bengalrosa ohne TMSCN bestrahlt. Hier war bereits eine Abnahme der grünen Absorptionsbade deutlich zu sehen (Abbildung 21). Ein Gemisch des Amins und TMSCN zeigte auch nach längerer Bestrahlung nur eine geringfügige Veränderung. Unter Bestrahlung konnte nach 900 min eine leichte Gelbfärbung beobachtet werden (Abbildung 22). Diese Gelbfärbung trat auch in Abwesenheit von Sauerstoff ein. Wurde das Amin mit Bengalrosa und TMSCN bestrahlt, so konnte eine sofortige Entfärbung der Reaktionslösung beobachtet werden. Zudem begann die Reaktionslösung im blauen Bereich stärker zu absorbieren. Der wirkliche Katalysator schien sich somit erst aus dem Präkatalysator Bengalrosa zu bilden. Wurde die entfärbte Reaktionslösung unter Lichtausschluss weiter gerührt, so kehrte die ursprüngliche Farbe wieder zurück. Bei der optimierten Reaktionsvorschrift trat diese Beobachtung nicht auf, da die Katalysatorkonzentrationen hier wesentlich höher waren.



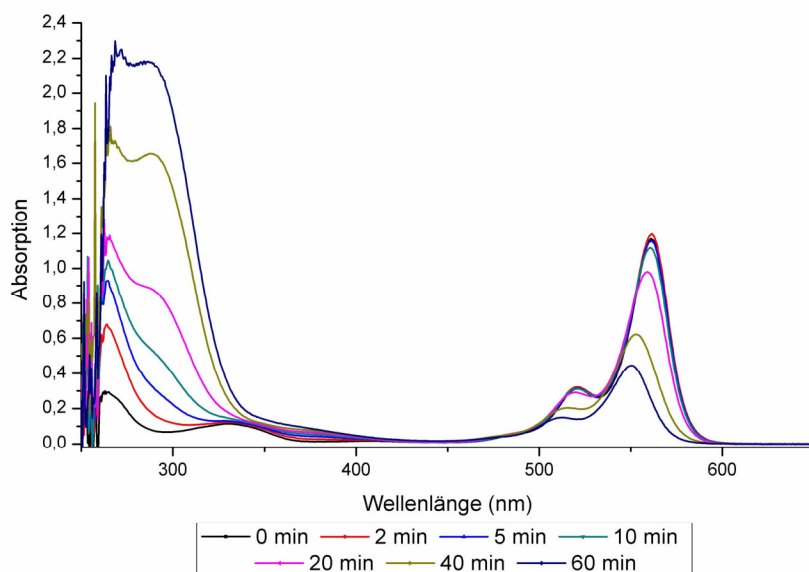


Abbildung 21: UV-VIS-Absorptionsspektrum des Amins mit Bengalrosa unter Bestrahlung mit einer blauen LED. Für die Messlösung wurden Tributylamin (210  $\mu\text{mol}$ ) und Bengalrosa in Acetonitril (2.0 mL) gelöst.

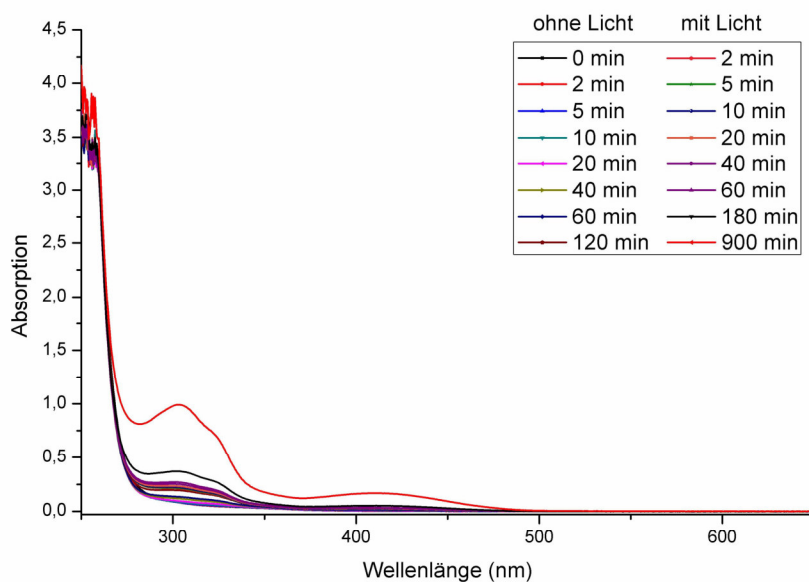


Abbildung 22: UV-VIS-Absorptionsspektrum des Amins mit TMSCN. In diesem Experiment wurde die Messlösung zuerst unter Lichtausschluss vermessen und anschließend bestrahlt. Für die Messlösung wurden Tributylamin (210  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und TMSCN (4.0 Äq.) in Acetonitril (2.0 mL) gelöst.

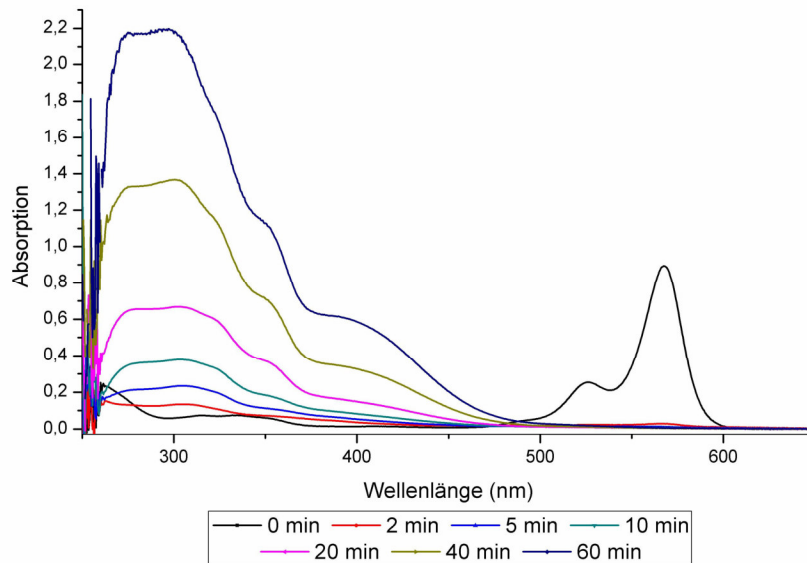
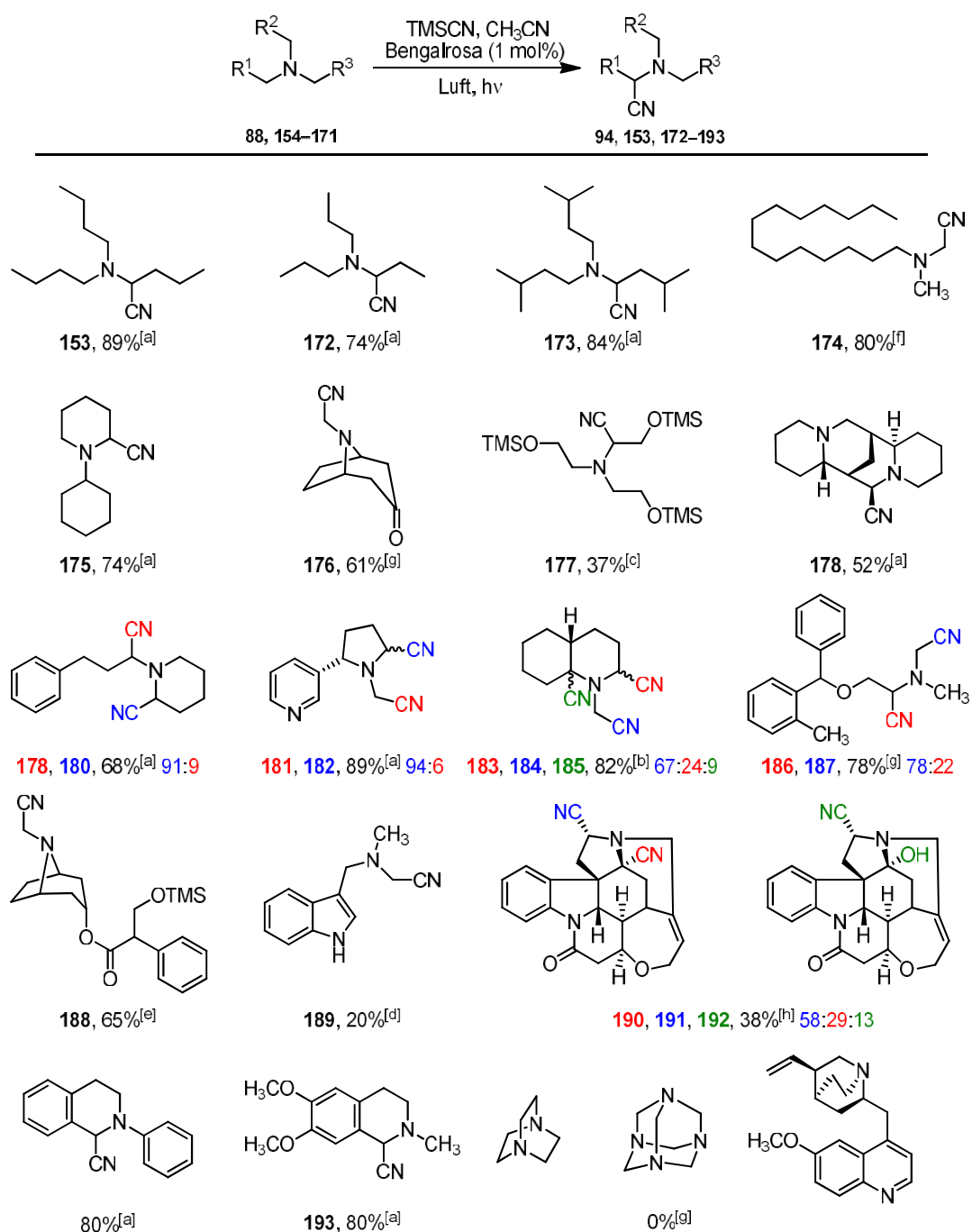


Abbildung 23: UV-VIS-Absorptionsspektrum des Amins der kompletten Reaktionslösung unter Bestrahlung. Für die Messlösung wurden Tributylamin (210  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Bengalrosa in Acetonitril (2.0 mL) gelöst und anschließend mit TMSCN (4.0 Äq.) versetzt. Die Bestrahlung erfolgte ohne Durchleiten von Luft.

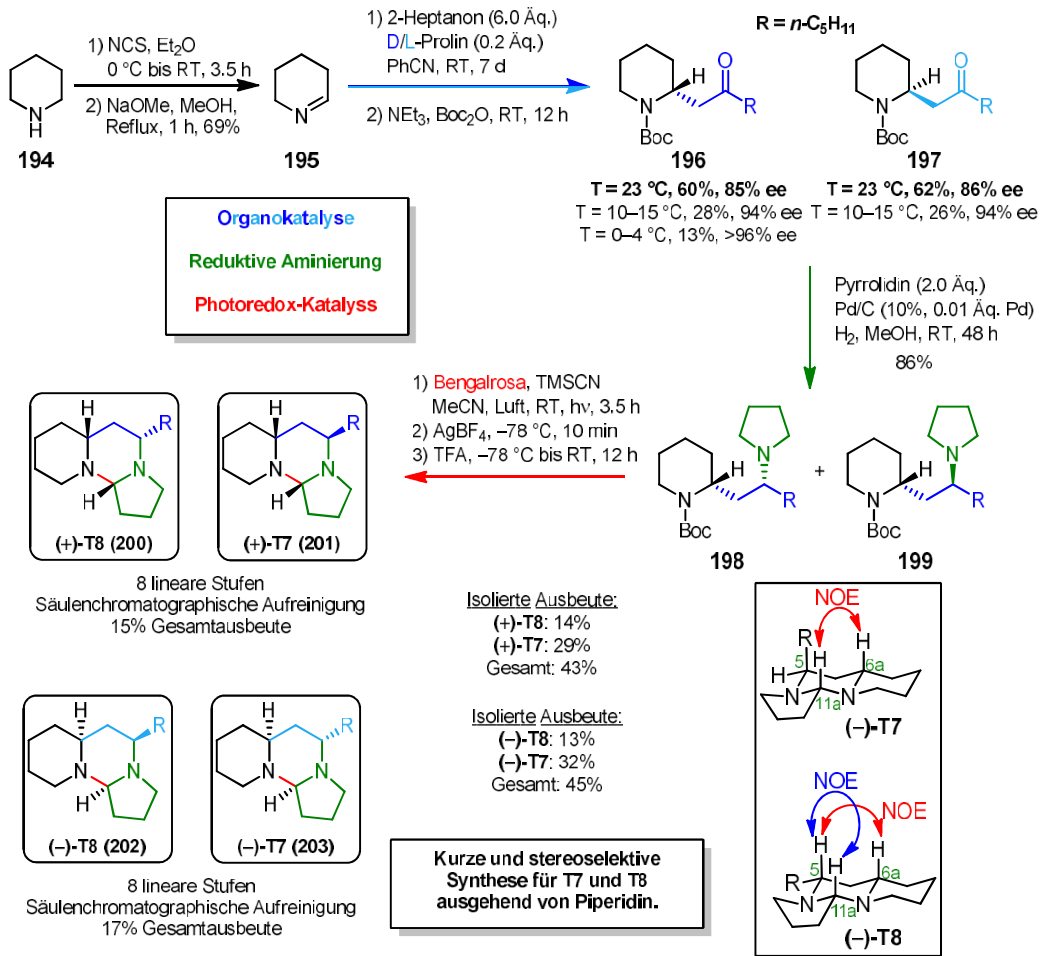
### Anwendung der Bengalrosa-Methode auf diverse Amine

In Zusammenarbeit mit [REDACTED] wurden diverse Amine und Naturstoffe mit der optimierten Methode cyaniiert (Schema 38). Hierbei konnten moderate bis sehr hohe Ausbeuten erreicht werden. Es wurde beobachtet, dass freie Hydroxylgruppen in die korrespondierenden Trimethylsilylether überführt wurden und sich bei manchen Aminen sich Regioisomere und Diastereomere bildeten. Im Rahmen der Bachelor-Arbeit von [REDACTED] konnte auch Strychnin als Vertreter komplexer Naturstoffe erfolgreich cyaniiert und charakterisiert werden.

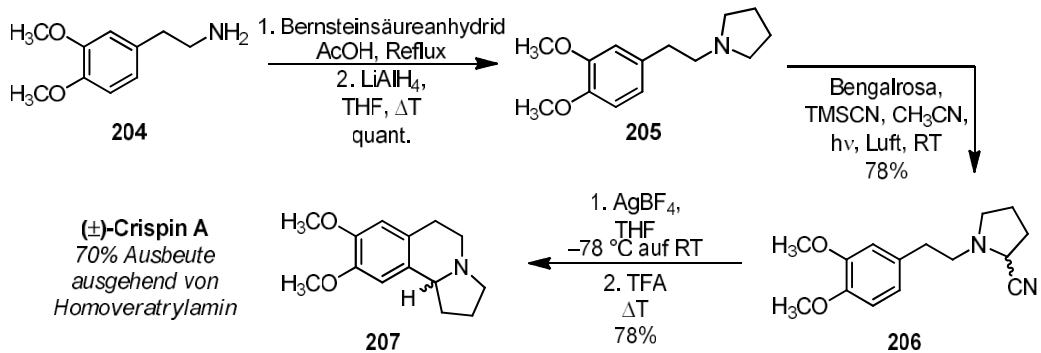
Um die Anwendbarkeit der entwickelten Bengalrosa-Methode zu untermauern, wurden anschließend von [REDACTED] und [REDACTED] der Naturstoffe ( $\pm$ )-Crispin A (**207**) und die Tetraoponerine (-)-T7, (+)-T7, (-)-T8 und (+)-T8 (**200–203**) synthetisiert (Schema 39 und Schema 40). Hierbei konnten in beiden Fällen kurze Syntheserouten mit hohen Gesamtausbeuten erreicht werden.



Schema 38: Übersicht über cyanierte Amine mit farblich markierten Positionen und isolierten Ausbeuten. Die Verhältnisse der Isomere wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt. *Reaktionsbedingungen*: Das Amin (1.0 mmol, 1.0 Äq.), Bengalrosa (1.0 mol%) und TMSCN (4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) wurden für die Reaktion genutzt und unter Luftblubbern mit einer 24 W oder 105 W CFL-Lampe bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extraktiv und säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen. <sup>[a]</sup>3 h, <sup>[b]</sup>4 h, <sup>[c]</sup>5 h, <sup>[d]</sup>15 h, <sup>[e]</sup>16 h, <sup>[f]</sup>18 h, <sup>[g]</sup>24 h, <sup>[h]</sup>48 h, <sup>[i]</sup>Kein Umsatz.<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



Schema 39: Von [redacted] durchgeführte Synthese der Tetraoponerine (–)-T7, (+)-T7, (–)-T8 und (+)-T8 ausgehend von Piperidin.<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



Schema 40: Von [redacted] durchgeführte dreistufige Synthese von (±)-Crispin A ausgehend von Homoveratrylamin.<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### 3.3.4 Oxidative Cyanierung mit $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$

Das breite Feld der photosensitiven Metallkomplexe wird in der Regel von den schwereren Homologen der Übergangsmetalle (4d oder 5d) oder den Lanthanoiden dominiert.<sup>141, 312-322</sup> Je nach Anwendungsbereich kommen hierbei direkt die elektronisch angeregten Zustände oder die Emission (für LEDs) zum Einsatz. Unabhängig von der Anwendung ist es jedoch essenziell, dass die Verbindungen einen langlebigen Emissionszustand, eine hohe Energiedifferenz zwischen dem Absorptions- und dem Emissionsmaximum sowie eine möglichst hohe Quantenausbeute haben. All diese Charakteristika erfüllen die Elemente der 3d-Reihe jedoch nur bedingt. Häufig sind 3d-Komplexe nicht in der Lage, stabile angeregte Zustände zu erreichen und diese zielgerichtet zu nutzen. Probleme mit Instabilität oder schlechter Löslichkeit kommen hinzu.<sup>323</sup> Eine jüngst aufgetauchte Klasse 3d-Übergangsmetall Luminophore oder Photokatalysatoren nutzen  $d^{10}$  Ionen wie in  $[\text{Zn}(\text{tpp})]$  (**208**),  $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{phen})]^+$  (**209**) oder  $[\text{Cu}(\text{dap})_2]^+$  (**39**) (tpp = Tetraphenylporphyrin; phen = 1,10-Phenanthrolin; dap = 2,9-Bis(*para*-anisyl)-1,10-phenanthrolin) aber auch diese Komplexe haben zum Teil sehr schlechte Quantenausbeuten und eine kurze Lebensdauer der angeregten Zustände.<sup>323</sup> [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe von [REDACTED] hat sich im Rahmen seiner Diplomarbeit und seiner Promotion mit photoaktiven Chrom(III)-Komplexen beschäftigt und einen sehr vielversprechenden  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$  Komplex (**210**) (*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-dipyridin-2-ylpyridin-2,6-diamin) synthetisiert.<sup>324</sup>

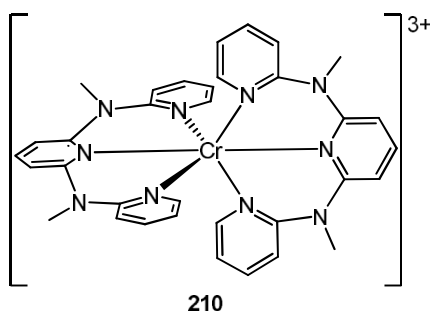


Abbildung 24:  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ -Komplex

Chrom(III), als  $3d^3$ -Metall, liegt in einem oktaedrischen Komplex mit einer Elektronenkonfiguration von  $(t_{2g})^3 (e_g)^0$  im Grundzustand in einem  ${}^4A_{2g}$ -Zustand vor und wird durch die Absorption eines Photons in den  ${}^4T_{2g}$ -Zustand überführt. Anhand des Tanabe-Sugano-Diagramms für oktaedrische  $d^3$ -Metalle wird ersichtlich, dass bei einer geringen Ligandenfeldaufspaltung der  ${}^4T_{2g}$ -Zustand der geringste energetisch angeregte Zustand ist und hiermit keine ISC in die langlebigeren Zustände  ${}^2T_{1g}$  und  ${}^2E_g$  erfolgen kann. Nur wenn die Ligandenfeldaufspaltung ( $\Delta$ ) zwischen dem  $t_{2g}$  und dem  $e_g$  sowie der nephelauxetische Effekt ausreichend groß sind (Abnahme des Racah-Parameters  $B$ ;  ${}^4T_2: \frac{E/B}{\Delta/B} \approx \text{const.}$  und annähernd unabhängig von  $B$ ;  ${}^2T_{1g}$  oder  ${}^2E_g: E \propto B$ ), kann nicht nur kein *back*-ISC mehr erfolgen, sondern sind auch die Dublettzustände energetisch am geringsten. Dies erhöht neben der Lebenszeit der Katalysatoranregung auch die Quantenausbeute. Der von [REDACTED] gewählte ddpd-Ligand ist ein starker  $\sigma$ -Donor, ein schlechter  $\pi$ -Akzeptor und orientiert sich in dem Cr-Komplex mit N–Cr–N Bindungswinkeln von fast  $90^\circ$  und  $180^\circ$  nahezu perfekt aus. Durch diese Eigenschaften bewirkt der Ligand eine hohe Aufspaltung und resultiert in den gewünschten Energien der Dublett-Zustände. Die Lebenszeit der angeregten Zustände erreichte mit  $\tau \approx 900 \mu\text{s}$  in Wasser und Acetonitril einen im Vergleich zu anderen Chrom-Komplexen einen sehr hohen Wert. Die  $\lambda_{\text{max}}$ -Werte für Absorption ( ${}^4T_2 \leftarrow {}^4A_2$ ) und Emission ( ${}^4A_2 \leftarrow {}^2T_{1g} / {}^2E_g$ ) liegen bei 435, 738 und 775 nm. Zusätzlich ist der ddpd-Ligand relativ elektronenreich, was gegenüber den  $[\text{Cr}(\text{bpy})_3]^{3+}$ - und  $[\text{Cr}(\text{tpy})_2]^{3+}$ -Komplexen bewirkt, dass die Elektronendichte am Zentralatom höher und damit ein nukleophiler Angriff von z.B. Hydroxidionen unvorteilhafter ist. Dies erhöht die Stabilität des Komplexes nicht nur unter basischen Bedingungen.

Außerdem beeinflusst die hohe Elektronendichte des Liganden das Redox-Verhalten. Während bei einer photoinduzierten Redoxreaktion der  $[\text{Cr}(\text{bpy})_3]^{3+}$ - und  $[\text{Cr}(\text{tpy})_2]^{3+}$ -Komplexe eine Reduktion des Liganden und nicht eine des Zentralatoms eintritt, findet beim  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ -Komplex eine Reduktion des Chrom(III) zum Chrom(II) statt. Dieser  $^4\text{d}$ -Zustand liegt, wie durch das Jahn-Teller-Theorem bekannt, als verzerrter Oktaeder vor, da der elektronische  $^5\text{E}_g$ -Grundzustand eine Basis für eine mehrdimensionale irreduzible Darstellung ist und diese Entartung durch eine Eigenschwingung aufgehoben wird. Dieser verzerrte Chrom(II)-Oktaeder wäre wesentlich instabiler, wodurch der Katalysator sich mit der Zeit ersetzen würde.<sup>124, 324</sup>

In einigen Experimenten konnte [REDACTED] zudem zeigen, dass die Lebenszeit ( $\tau$ ) der angeregten Duplettzustände durch die Gegenwart von Sauerstoff stark abnimmt, was für ein Quenchen der Zustände spricht (Abbildung 25). Zudem konnte die für  $^1\text{O}_2$  charakteristische Emission bei  $\lambda = 1270 \text{ nm}$  in DMF beobachtet werden.

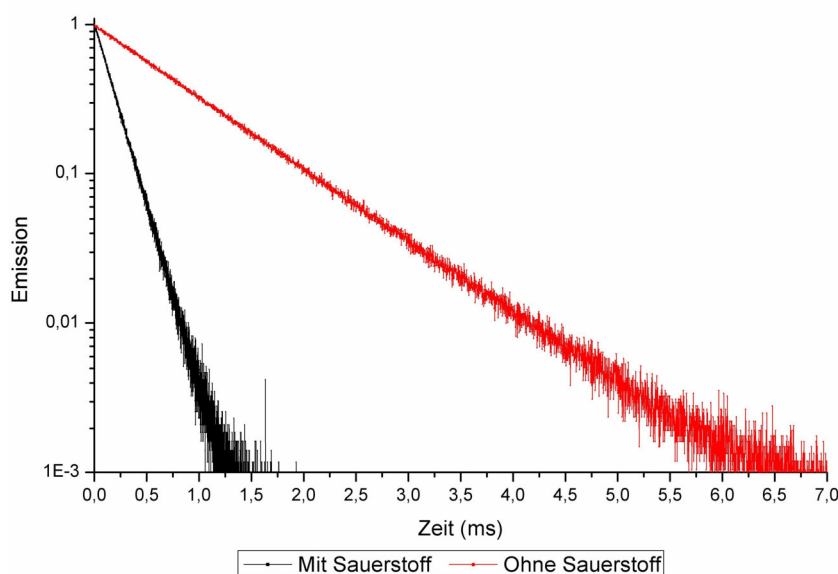


Abbildung 25: Von [REDACTED] gemessene Emissions-Abnahme Kurve von  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$  in Wasser mit und ohne Sauerstoff. Anregungswellenlänge  $435 \text{ nm}$ ; Absorptionswellenlänge  $775 \text{ nm}$ .<sup>324</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### Anwendung von $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ in der Synthese

Basierend auf diesem Quenching stellte sich die Frage, ob der  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ -Komplex auch für Photokatalyse eingesetzt werden kann und wie diese mechanistisch ablaufen würde. Im Rahmen einer Kooperation wurde zusammen mit [REDACTED] und [REDACTED] dieser Fragestellung nachgegangen. Hierbei sollte geklärt werden, ob mit dem geringen Redoxpotential  $E(^*\text{Cr}^{\text{III}}/\text{Cr}^{\text{II}}) = +0.49 \text{ V}$  des Katalysators Amine oxidiert werden können und wenn ja, ob dies über einen PET- oder EnT-Mechanismus abläuft. Basierend auf den Quenchingexperimenten von [REDACTED] könnte der  $^2\text{E}_g$ -Zustand auch als Triplettensensibilisator für einen EnT-Mechanismus genutzt werden (Abbildung 26). Trotz der hohen Oxidationskraft des  $^4\text{T}_2$ -Zustands, kommt dieser aufgrund der kurzen Lebenszeit für eine Redoxreaktion nicht in Frage.

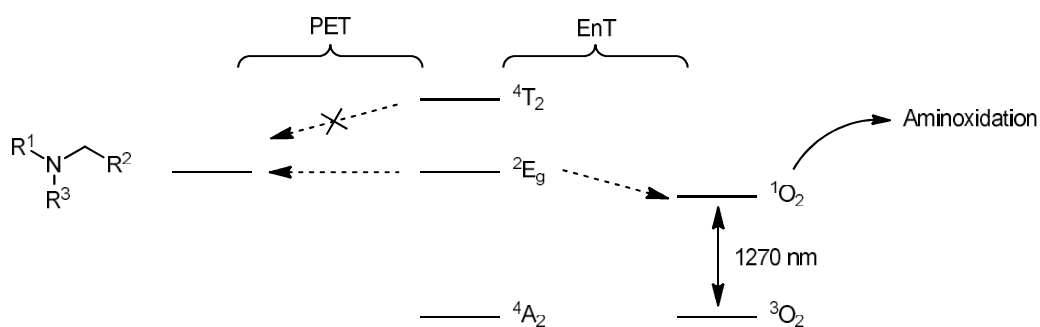


Abbildung 26: Mögliche Umsetzung des angeregten [Cr(ddpd)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup>-Komplexes in einer Aminoxidation mittels PET- oder EnT-Prozess.<sup>325</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Für die Studien wurden die Amine Tributylamin, Ph-Thich und Triethylamin gewählt, da diese von ihren Redoxpotentialen mit  $E_p = +0.38$ ,  $+0.46$  und  $+0.55$  V (gemessen von [redacted] mittels CV gegen Ferrocen) in der Nähe des berechneten Redoxpotentials des angeregten Zustandes liegen (Abbildung 27), wodurch theoretisch die Oxidation bei Tributylamin leicht exergon, bei Ph-Thich neutral und bei Triethylamin leicht endergon sein sollte.

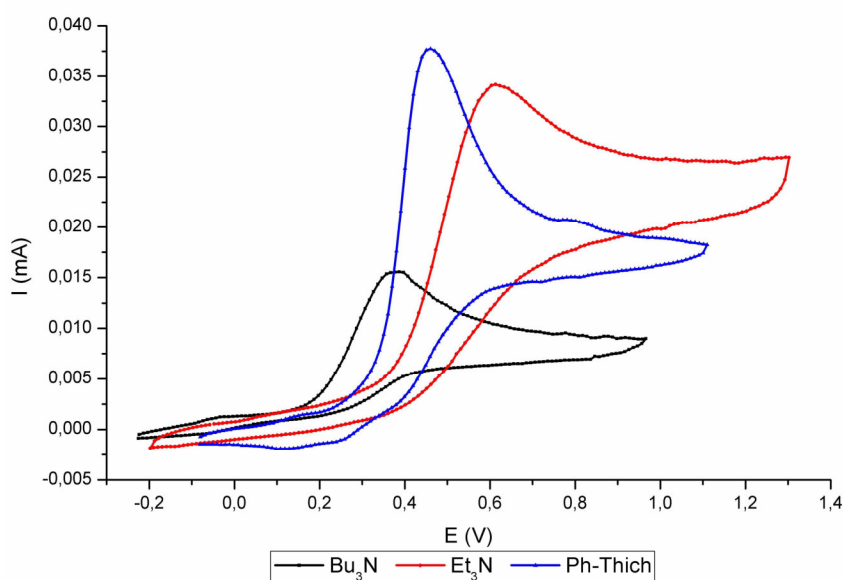
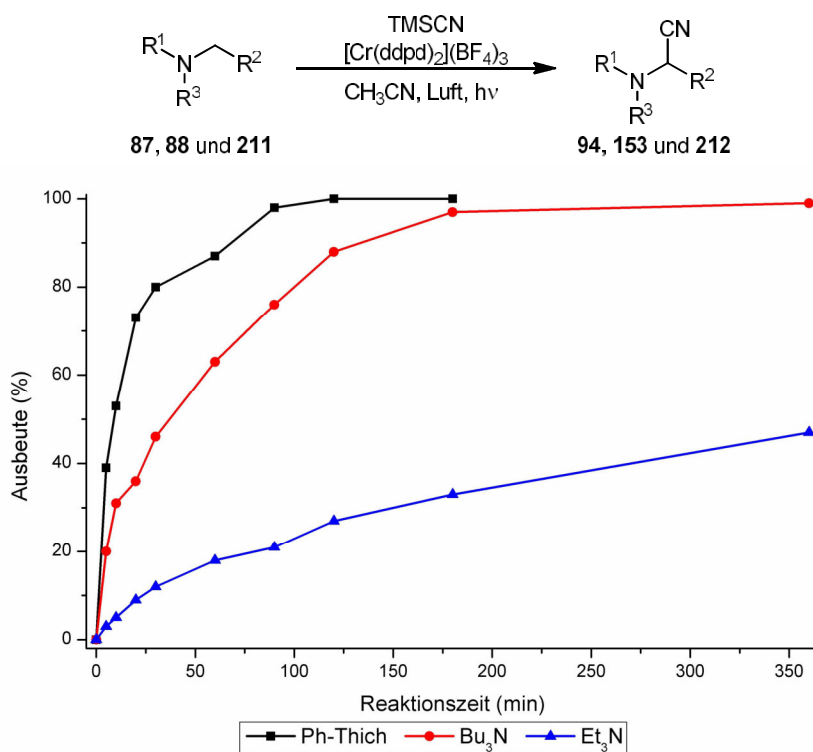


Abbildung 27: Von [redacted] gemessene Cyclovoltammetrie der drei gewählten Amine gegen Ferrocen.<sup>325</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Bei den präparativen Studien zur Oxidation der Amine mit dem Chromkomplex wurde eine Cyanierungsreaktion in Acetonitril mit Luft und Trimethylsilylcyanid gewählt. Hierbei konnten alle drei Amine umgesetzt und bei Tributylamin und Ph-Thich auch sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 28). Bei Triethylamin (**211**), das sich trotz des endergonen Vorgangs umsetzte, wurden eine langsamere Umsetzung und geringere Ausbeuten (**212**) als bei Tributylamin festgestellt, was sich teilweise durch die Flüchtigkeit von Produkt und Edukt erklären ließ (Abbildung 29). Bei den Reaktionen konnte beobachtet werden, dass bei der Verwendung des Chromkomplexes als Katalysator die Reaktion viel gezielter ablief als bei Bengalrosa. Die Roh-NMR-Spektren einer Bengalrosa katalysierten Reaktion zeigten häufig geringe Verunreinigungen, während bei dem Chrom-Komplex das Roh-NMR-Spektren keinerlei Verunreinigungen anzeigte. Um einen Einfluss der Reaktionsbedingungen auf den Komplex auszuschließen, wurden Quechingexperimente mit Trimethylsilylcyanid durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass auch bei einem 1000-fachen Überschuss an Trimethylsilylcyanid keine signifikante Quenchung des angeregten Zustandes stattfand und ein Einfluss der Cyanidquelle konnte ausgeschlossen werden kann.



Reaktionszeit	0 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min	360 min
<b>Ph-Thich</b>	0%	39%	53%	73%	80%	87%	98%	100%	100%	*
<b>Bu<sub>3</sub>N</b>	0%	20%	31%	36%	46%	63%	76%	88%	97%	99%
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	0%	3%	5%	9%	12%	18%	21%	27%	33%	47%

Abbildung 28: Oxidative Cyanierung diverser Amine mit [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub>. *Reaktionsdurchführung:* Amin (0.21 mmol), [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (1.0 mol%) und TMSCN (10.0 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol oder Pyridin als internem Standard bestimmt.

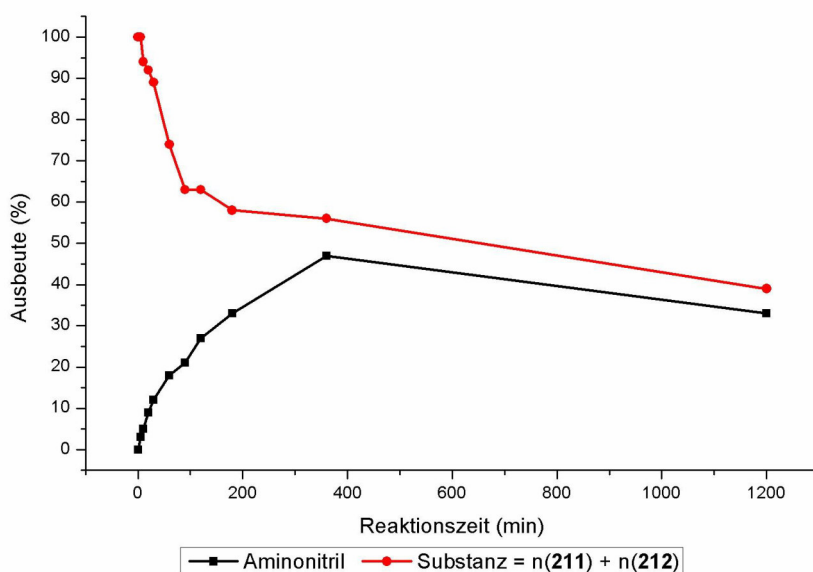
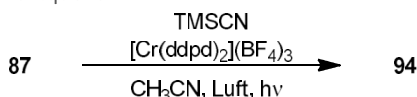


Abbildung 29: Veranschaulichung der Flüchtigkeitsproblematik bei der Umsetzung von Triethylamin. Dargestellt sind die Ausbeute von 2-(Diethylamino)propannitril (schwarz) sowie die Summe der Stoffmengen von Triethylamin und 2-(Diethylamino)propannitril (rot). Die permanente Abnahme des roten Graphen spiegelt den Verlust von Edukt und Produkt wider.



Im Folgenden wurde der Einsatz des Chromkomplexes als Katalysator in der präparativen organischen Synthese weiter untersucht. Zuerst wurden verschiedene Lichtquellen getestet (Tabelle 11). Hierbei wurde beobachtet, dass eine starke CFL-Lampe und eine blaue LED die besten Ergebnisse lieferten. Die Lampen mit einer wesentlich geringeren Leistung (25 W und 9 W) setzten das Substrat langsamer um. Trotz einer höheren Absorption im UV-Bereich, lieferte eine 440 W UV-A-Lampe im Vergleich zur blauen LED eine geringere Ausbeute. Nach weiteren Optimierungen konnten die Reinausbeuten einiger Amine bestimmt werden (Tabelle 12). Es konnte gezeigt werden, dass die Ausbeuten und die Reaktionszeiten des Chrom-Komplexes mit denen von Bengalrosa vergleichbar sind.

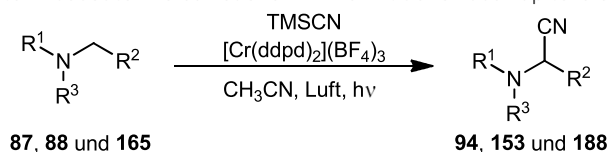
Tabelle 11: Untersuchung verschiedener Lichtquellen

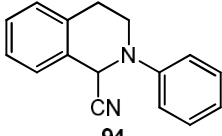
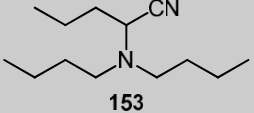
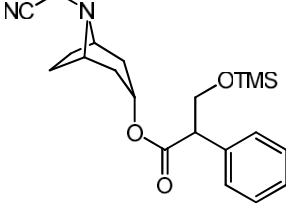


Eintrag	Lichtquelle	Ausbeute
1	105 W CFL (Dynasun)	73%
2	25 W CFL	43%
3	PL-S 9W/52/2P	42%
4	100 W blaue LED	79%
5	440 W UV-A	63%

*Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol), [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (1.0 mol%) und TMSCN (3.0 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit Lichtquelle unter kontinuierlichem Luftstrom für 30 min bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 20.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und Pyridin als internem Standard bestimmt.

Tabelle 12: Vergleich der isolierten Ausbeuten verschiedener Amine mit denen aus Kapitel 3.3.3

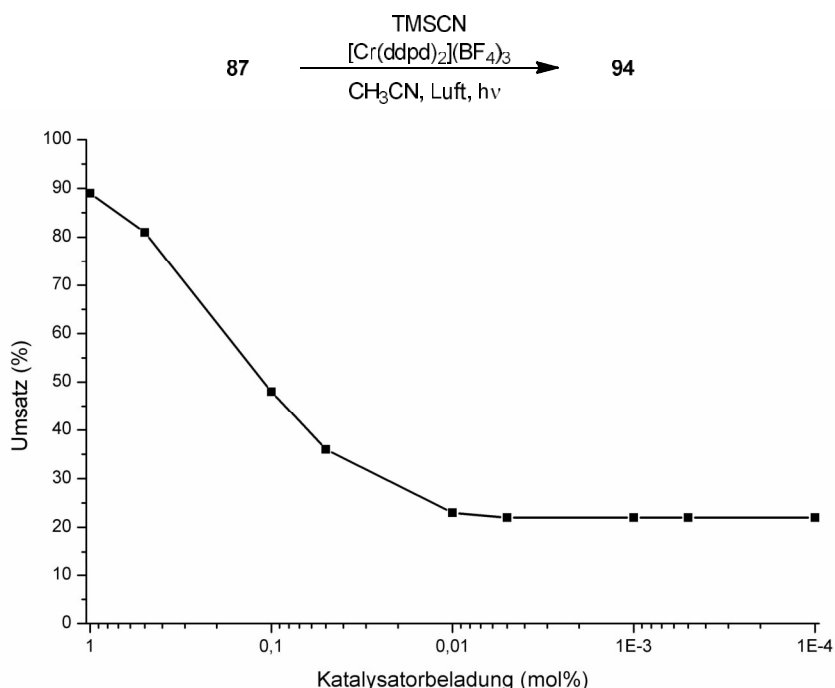


Produkt	[Cr(ddpd) <sub>2</sub> ](BF <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>		Bengalrosa	
	Ausbeute	Reaktionszeit	Ausbeute	Reaktionszeit
 <b>94</b>	87%	3 h	80%	3 h
 <b>153</b>	91%	6 h	89%	3 h
 <b>188</b>	63%	16 h	65%	18 h

*Reaktionsdurchführung:* Amin (0.21 mmol), [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (1.0 mol%) und TMSCN (3.0 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 20.0 mL) extraktiv isoliert und säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.

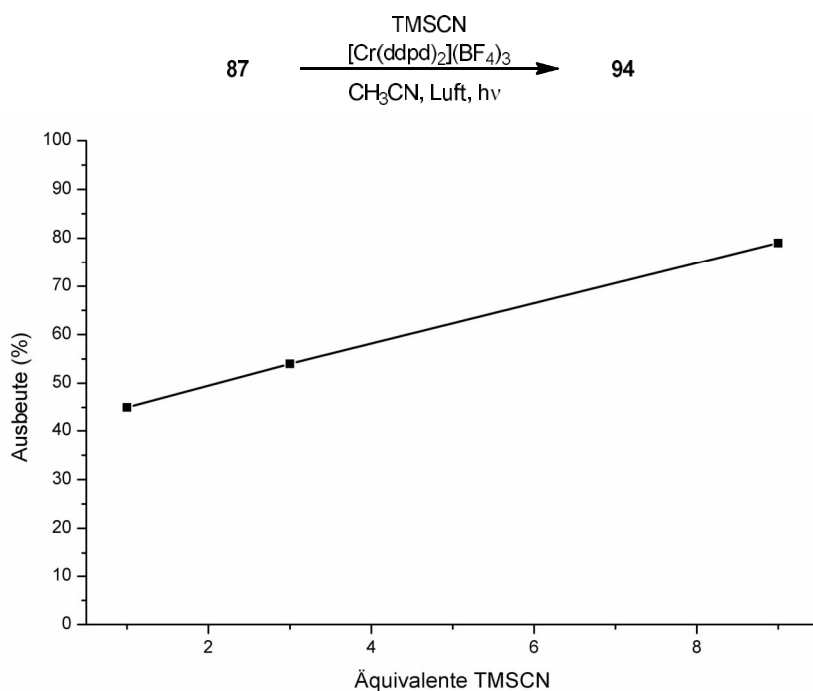
### Variation diverser Reaktionsparameter

Anschließend wurde der Einfluss weiterer Reaktionsparameter anhand der Cyanierung von Ph-Thich untersucht. Die Reduktion der Katalysatoräquivalente zeigte, dass bis zu einer Beladung von 0.05 mol% mit 36% eine deutliche Umsatzsteigerung im Vergleich zur Untergrundreaktion (22%) vorliegt (Abbildung 30). Auch ein Einfluss der TMSCN-Äquivalente auf die Reaktionsgeschwindigkeit konnte beobachtet werden (Abbildung 31). Basierend auf den „Grünen Prinzipien“ wurde auch eine mögliche Wiedergewinnung des Katalysators untersucht. Durch einen modifizierten Extraktionsprozess wurde versucht, den Verlust der geringen Katalysatormenge zu minimieren. Da jedoch keine Reinigung des extrahierten Katalysators erfolgte, reicherten sich von Zyklus zu Zyklus Reaktionsrückstände an, die auch zu einer Trübung der Reaktionslösung führten. Es konnte beobachtet werden, dass mit fortschreitenden Reaktionszyklen die Ausbeuten abnehmen, bis ab dem vierten Zyklus die Reaktion fast zum Erliegen kam (Abbildung 32).



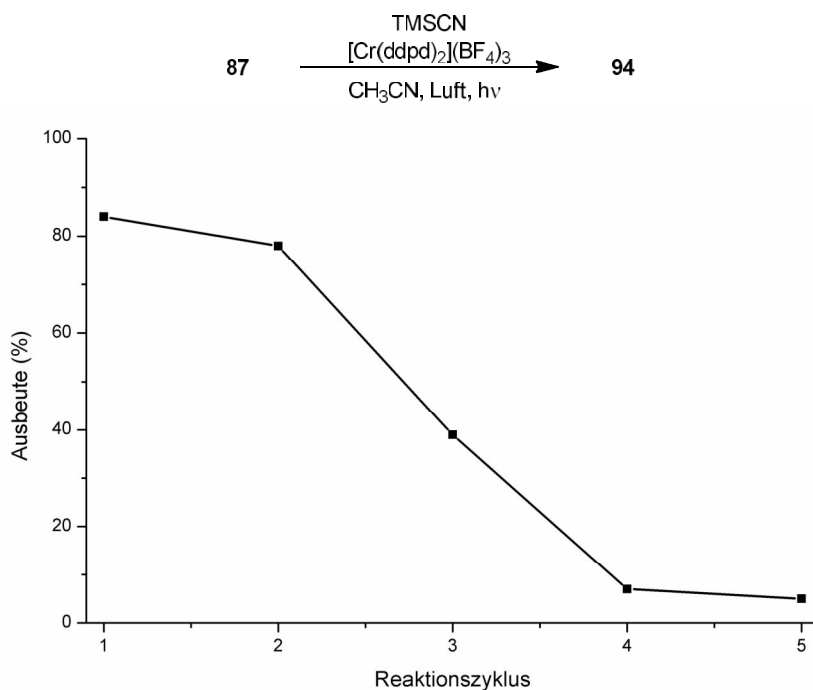
mol%	1.0	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001
<b>Umsatz</b>	89%	81%	48%	36%	23%	22%	22%	22%	22%

Abbildung 30: Einfluss der Katalysatorbeladung auf die oxidative Cyanierung von Ph-Thich. Zu erkennen ist eine katalysatorunabhängige Untergrundreaktion von 22%. *Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol, 1.0 Äq.),  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  und TMSCN (10.0 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom für 20 min bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.



Äquivalente TMSCN	1 Äq.	3 Äq.	9 Äq.
<b>Ausbeute</b>	45%	54%	80%

Abbildung 31: Einfluss der TMSCN-Äquivalente auf die oxidative Cyanierung von Ph-Thich. *Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol),  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  (1.0 mol%) und TMSCN wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom für 30 min bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  und Pyridin als internem Standard bestimmt.



Zyklus	1	2	3	4	5
<b>Ausbeute</b>	84%	78%	39%	7%	5%

Abbildung 32: Wiedergewinnung des Katalysators. *Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol),  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  (1.0 mol%) und TMSCN (3.0 Äq.) wurden in Acetonitril (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom für 2 h bestrahlt. Für die Katalysatorwiedergewinnung wurde die Reaktionslösung auf Wasser und DCM gegeben und die organische Phase zweimal mit Wasser extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte wurden gefriergetrocknet, die organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  und Pyridin als internem Standard bestimmt.

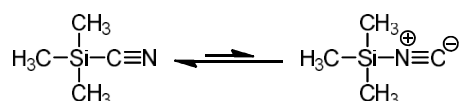
Für die ganzen Synthesen mit dem Chrom-Komplex wurde als Cyanidquelle das Trimethylsilylcyanid verwendet. Aufgrund der Toxizität und der Kosten (76.5 €/mol<sub>TMSCN</sub>,<sup>326</sup> 3.8 €/mol<sub>KCN</sub><sup>327</sup>) ist dieses Reagenz gerade für größere Ansätze nicht optimal. Daher wurde versucht diese Reaktion auch mit Kaliumcyanid durchzuführen. Aufgrund der unzureichenden Löslichkeit in Acetonitril wurde ein Acetonitril/Wasser-Gemisch gewählt (Tabelle 13). Hierbei konnte beobachtet werden, dass der Austausch der Cyanidquelle zu einem drastischen Einbruch der Reaktion führte. Dies kann durch die unterschiedliche Nukleophilie der beiden Cyanide erklärt werden. Zum einen basiert dies auf der relativ hohen Härte des Cyanidions aus Kaliumcyanid und dessen Hydrathülle in wässriger Lösung. Zum anderen liegt das weichere Trimethylsilylcyanid im Gleichgewicht mit seinem Isonitril vor (Schema 41).<sup>328, 329</sup>

Tabelle 13: Variation der Cyanidquelle und Anpassung des Lösungsmittels.

$$87 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, Luft, hv}]{\begin{array}{c} \text{TMSCN} \\ [\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3 \end{array}} 94$$

Eintrag	Cyanidquelle	Lösungsmittel	Edukt	Produkt
1	TMSCN	CH <sub>3</sub> CN	56%	44%
2	TMSCN	CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (9:1)	66%	34%
3	KCN	CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (9:1)	93%	7%

*Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol), [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (1.0 mol%) und die Cyanidquelle (3.0 Äq.) wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom für 30 min bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und Pyridin als internem Standard bestimmt.



Schema 41: Gleichgewicht von Trimethylsilylcyanid mit seinem Isonitril.

In der Literatur sind Cyanierungen mit Kalium und Natriumcyanid in organischen Lösungsmitteln unter Zusatz von Essigsäure zu finden.<sup>138, 272, 330</sup> In Anlehnung an diese Berichte wurden verschiedene Parameter variiert und die Reaktion untersucht (Tabelle 14). Hierbei konnten jedoch keine zufriedenstellenden Ausbeuten erreicht werden, weshalb Alkalicyanide für die chromkatalysierte Reaktion nicht in Frage kamen.

Tabelle 14: Optimierungen zur Verwendung von Alkalicyaniden als Cyanidquelle.

$$87 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, Luft, hv}]{\begin{array}{c} \text{TMSCN} \\ [\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3 \end{array}} 94$$

Eintrag	Lösungsmittel	Cyanidquelle	Essigsäure	Ausbeute
1	MeCN	KCN	✗	10%
2	MeCN:MeOH (1:1)	KCN	✗	4%
3	MeCN:MeOH (1:1)	KCN	✓	11%
4	MeCN:H <sub>2</sub> O (9:1)	KCN	✗	5%
5	MeCN:H <sub>2</sub> O (9:1)	KCN	✓	7%
6	MeCN:MeOH (1:1)	NaCN	✓	11%

*Reaktionsdurchführung:* Ph-Thich (0.21 mmol), [Cr(ddpd)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (1.0 mol%) und die Cyanidquelle (3.0 Äq.) wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) gelöst und mit einer 105 W CFL-Lampe unter kontinuierlichem Luftstrom für 30 min bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und Pyridin als internem Standard bestimmt.

### Weiterführende Mechanismusstudien

Bei Betrachtung der Redoxpotentiale und des Syntheseergebnisses lag die Vermutung nahe, dass die Reaktion eher über einen EnT- als über einen PET-Mechanismus verläuft. Um diese Vermutung jedoch zu bestätigen, wurden von [redacted] Stern-Volmer Plots der Amine in entgastem Acetonitril gemessen (Abbildung 33). Hierbei zeigte sich, dass die aliphatischen Amine Tributylamin ( $K_{SV} = 32.1$ ), Triethylamin ( $K_{SV} = 19.7$ ) und Atropin ( $K_{SV} = 13.2$ ) die angeregten Dublettzustände nicht signifikant quenchen, wodurch hier ein PET-Mechanismus ausgeschlossen werden kann. Das arylische und benzyliche Amin Ph-Thich, das für die einfache Oxidation bekannt ist, bewirkt eine dynamische Fluoreszenzlöschung ( $K_{SV} = 326$ ). Es lässt sich jedoch nicht erklären, ob die Quenchung selbst ein PET oder ein EnT ist, bei dem ein hypothetisches Triplettamin gebildet wird. Solch ein Triplettamin wurde jedoch in der Literatur bis jetzt nicht beschrieben.

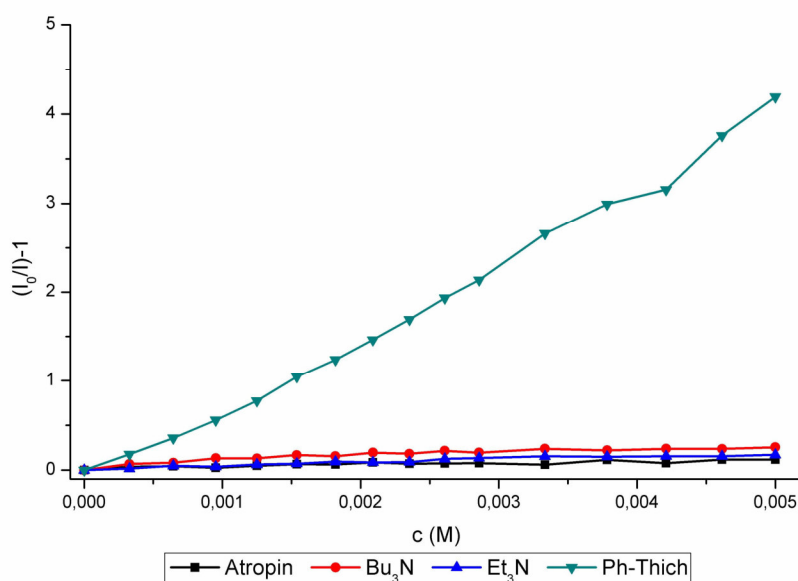


Abbildung 33: Von [redacted] gemessene Stern-Volmer Plots der genutzten Amine in entgastem Acetonitril ( $\lambda_{exc} = 435 \text{ nm}$ ).<sup>325</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Zum Ausschluss eines PETs aus dem  $^4T_{2g}$ -Zustand haben [redacted] und [redacted] Transientenabsorption von dem  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$ -Komplex in Acetonitril gemessen (Abbildung 34). Hierbei konnten die Forscher zeigen, dass der  $^4T_{2g}$ -Zustand mit einer Lebenszeit von  $\tau = 3.5 \text{ ps}$  monoexponentiell abnimmt und hierbei in den  $^2E_g$ -Zustand relaxiert (Abbildung 35). Dieser Zustand hat bei 530 nm einen Übergang, der nach TD-DFT-Berechnungen (RI-B3LYP-D3/def2-TZVPP/ZORA//RI-B3LYP-D3/def-TZVPP/J) von [redacted] ein spinerlaubter LMCT-Übergang ( $t_{2g} = \uparrow\downarrow\uparrow$ ) ist. Diese kurze Lebenszeit ist nicht ausreichend, um den  $^4T_{2g}$ -Zustand präparativ nutzen zu können. Eine Reaktion in diesem Zustand kann daher ausgeschlossen werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich festhalten, dass der  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ -Komplex nach Anregung in einen stabilen  $^2E_g$ -Zustand relaxiert und dieser durch  $^3\text{O}_2$  gequenchet wird. Der hierbei entstehende  $^1\text{O}_2$  reagiert anschließend in einem unter Ausbildung eines Charge-Transfer-Komplexes mit dem verwendeten Amin, wobei über einen ionischen Reaktionsweg das Iminiumion gebildet wird.<sup>331-336</sup>

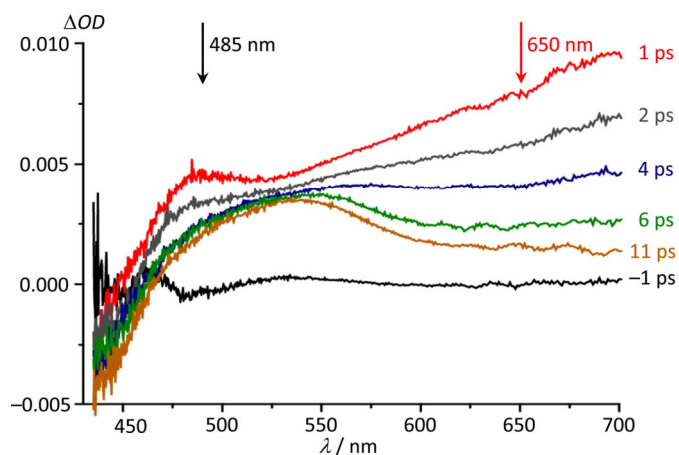


Abbildung 34: Von der Arbeitsgruppe Lochbrunner gemessene Transientenabsorptionsspektren von  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  in Acetonitril mit 440 nm Laserpulsen. Zu erkennen ist der  ${}^2E_g$ -Zustand, der bei 530 nm einen Übergang hat. Diese Graphik hat [redacted] angefertigt.<sup>325</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

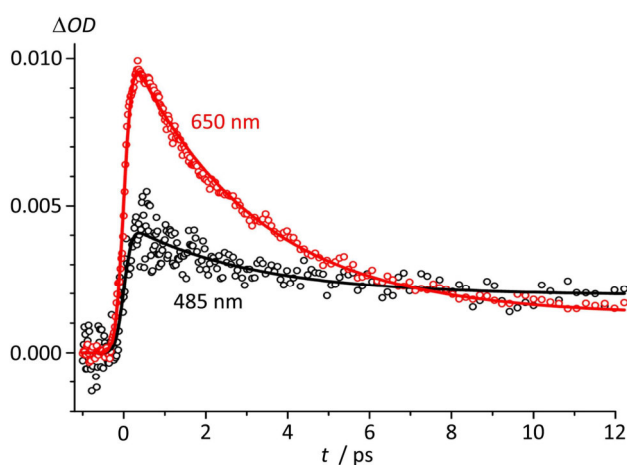
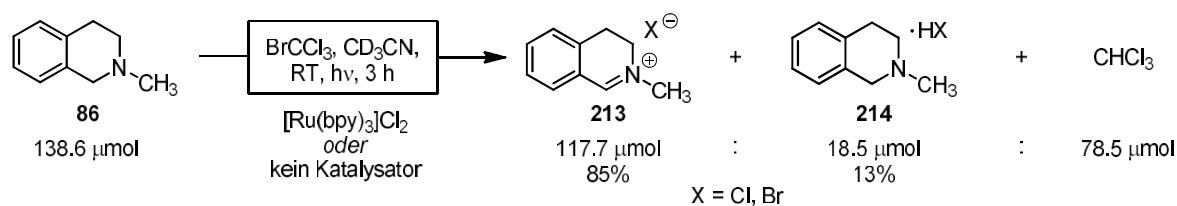


Abbildung 35: Von der Arbeitsgruppe Lochbrunner gemessene Transientenabsorptionsspektren als Funktion der *Pump-Probe Delay Time* bei 485 nm (schwarz) und bei 650 nm (rot). Diese Graphik hat [redacted] angefertigt.<sup>325</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### 3.3.5 Katalysatorfreie Photoredoxreaktionen mit $\text{BrCCl}_3$

Im Rahmen der breitgefächerten Katalysatorscreenings aus Kapitel 3.3.2 für die Oxidation von Alkylaminen wurde auch eine Kombination von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  mit Bromtrichlormethan, wie sie von der Arbeitsgruppe um Stephenson berichtet wurde, untersucht.<sup>273, 337</sup> Die beschriebenen Methoden wurden in Zusammenarbeit mit [redacted] auf das leicht zu oxidierende Alkylamin Me-Thich angewendet. Um die direkte Oxidation zu untersuchen, wurde bewusst auf den Zusatz eines Nukleophils verzichtet und in deuterierten Lösungsmitteln gearbeitet. Bei der Oxidation des Amins konnte die Bildung des Iminiumions, von Chloroform und eines unerwarteten Nebenproduktes beobachtet werden. Das Nebenprodukt konnte als die protonierte Form des Amins identifiziert werden. Um den notwendigen Einfluss des Katalysators zu untersuchen, wurde eine Negativreaktion ohne Katalysator durchgeführt. Interessanterweise wurde auch hier die Bildung der Verbindungen in der gleichen Stöchiometrie beobachtet (Schema 42).

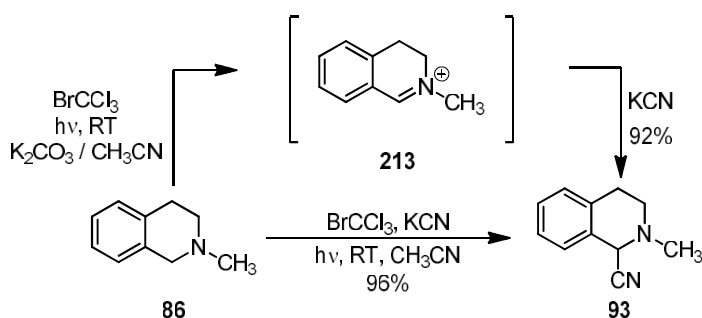


Schema 42: Photochemische Oxidation von Me-Thich mit Bromtrichlormethan. *Reaktionsdurchführung*: Unter Argonatmosphäre wurden Me-Thich (1.0 Äq) und BrCCl<sub>3</sub> (3.0 Äq.) in deuteriertem Acetonitril (1.0 mL) gelöst und mit einer CFL-Lampe bestrahlt. Die Ausbeute wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Basierend auf diesem Ergebnis ergab sich die Frage, wie Bromtrichlormethan ein aliphatisches Amin durch sichtbares Licht oxidieren kann. Die daraus resultierenden Fragestellungen wurden in enger Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] bearbeitet.

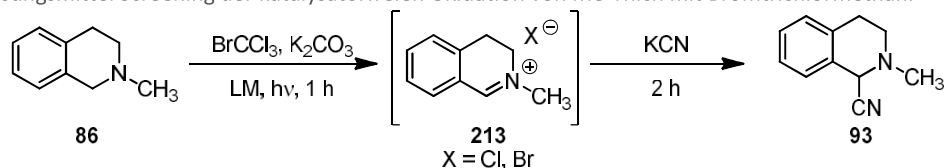
Durch die Erfahrung mit den vorangegangenen Projekten war die Vermutung naheliegend, dass die Photoreaktion mit Bromtrichlormethan durch UV-Licht verursacht wird, da Bromtrichlormethan selbst kein sichtbares Licht absorbieren kann. Die Verwendung eines UV-Filters (0.5 M ethanolsche Benzophenon Lösung – 3.0 cm) oder einer UV-freien Lichtquelle (Blaue LED  $\lambda_{\text{max}} = 462 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$ ) ergaben erstaunlicherweise jedoch das gleiche Ergebnis. Keine Reaktion wurde beobachtet bei einer Dunkelreaktion oder bei der Abwesenheit von Bromtrichlormethan. Zu diesem Zeitpunkt veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Zeitler eine katalysatorfreie Oxidation mit Bromtrichlormethan und sichtbarem Licht.<sup>339</sup> Hierbei setzte die Forschungsgruppe eine Reihe von *N*-Aryl- und *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in die korrespondierenden Iminiumionen um. Die Anwendung auf Amine, die nicht der Klasse der Tetrahydroisochinoline angehören sowie die Bildung der Hydrohalogenide wurde nicht berichtet. In der Publikation befanden sich zudem Ansätze einer mechanistischen Untersuchung, bei denen eine photoinduzierte homolytische C–Br Bindungsspaltung von Bromtrichlormethan, die Beteiligung von Trichlormethylradikalen sowie die Ausbildung eines absorbierenden Charge-Transfer-Komplexes basierend auf Bindungsdissoziationsenergien diskutiert wurden. Da diese Überlegungen nicht ausreichend mit experimentellen Daten oder quantenmechanischen Rechnungen untermauert wurden und zudem seit den 1960ern die UV-induzierte Photolyse von Charge-Transfer-Komplexen aus Polyhalomethanen und Aminen bekannt war, sollten die Mechanismusaufklärung ein fester Bestandteil des Projektes werden.<sup>340-347</sup>

Durch diverse Testansätze konnte die initiale Reaktion optimiert werden. Es zeigte sich, dass Acetonitril das geeignetste Lösungsmittel (Tabelle 15) ist und dass der Zusatz von Basen, wie Kaliumcarbonat, das Hydrohalogenid deprotoniert und eine komplette Umsetzung in das Iminiumion erreicht werden konnte. Hierdurch gelang es, das Iminiumion in größerem Maßstab zu erhalten und in der Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen einzusetzen. Die Synthese konnte einstufig und unter Basenzusatz zweistufig mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 43).



Schema 43: Ein- und zweistufigen Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen durch eine katalysatorfreie Bromtrichlormethan Oxidation. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

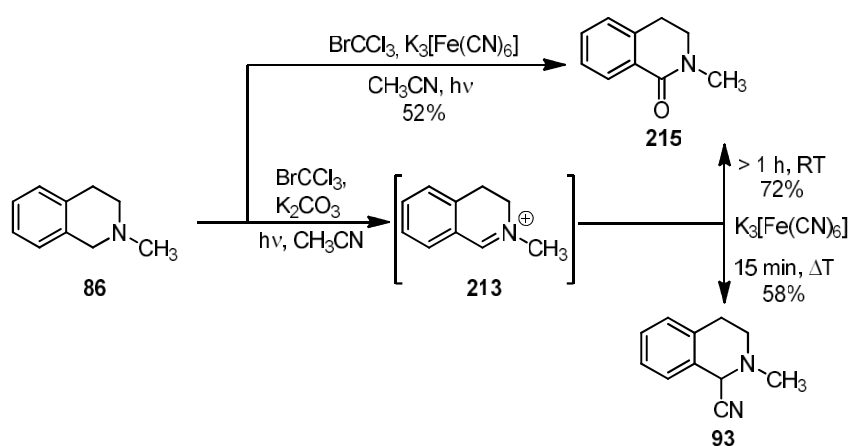
Tabelle 15: Lösungsmittel Screening der katalysatorfreien Oxidation von Me-Thich mit Bromtrichlormethan.



Eintrag	Lösungsmittel	Umsatz
1	<i>tert</i> -Butanol/Wasser (1:1)	15%
2	<i>tert</i> -Butanol	39%
3	Methanol	6%
4	Acetonitril	75%
5	Tetrahydrofuran	50%
6	Diethylether	55%
7	Chloroform	43%
7	Benzol	73%
9	Cyclohexan	56%

*Reaktionsdurchführung:* Unter Argonatmosphäre wurden Me-Thich (0.478 mmol, 1.0 Äq.)  $K_2CO_3$  (1.5 Äq.) und  $BrCCl_3$  (5.0 Äq.) in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) gelöst und mit einer blauen LED bestrahlt. Nach 1 h wurde KCN (1.3 Äq.) zugegeben und 2 h unter Lichtausschluss weitergerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels  $^1H$ -NMR bestimmt.

In dem Bestreben auch diese Reaktion unter den Anforderungen der „Grünen Chemie“ betreiben zu können, wurde die Kompatibilität exemplarisch durch den Einsatz von rotem Blutlaugensalz als Cyanidquelle veranschaulicht (Schema 44). Bei der Verwendung dieses Eisenkomplexes fiel auf, dass die Ausbeute und das gebildete Produkt empfindlich von der Reaktionsdurchführung abhängen. Wird das rote Blutlaugensalz direkt zu Beginn der Photoreaktion zugegeben, so findet eine Überoxidation zu dem 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1-on statt (**215**). Diese Bildung konnte umgangen werden, indem die Umsetzung zweistufig erfolgte. Hierbei musste die bestrahlte Lösung, zur Abtrennung der Base, filtriert und anschließend in ein verschlossenes Reaktionsgefäß, in dem zuvor eine saure wässrige Blutlaugensalzlösung bei 100 °C thermolysiert wurde, injiziert werden. Hierbei konnte das  $\alpha$ -Aminonitril mit einer Ausbeute von 58% isoliert werden. Fand eine thermische Freisetzung des Cyanids aus dem Blutlaugensalz nicht statt und wurden längere Reaktionszeiten gewählt, so wurde erneut das Laktam gebildet.

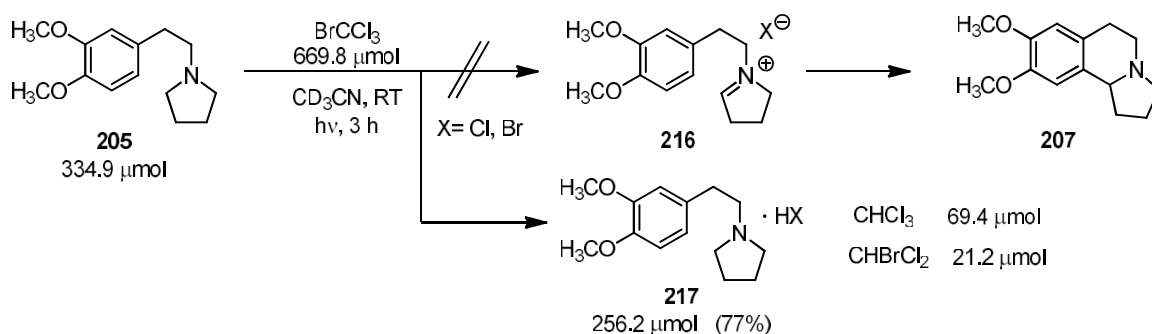


Schema 44: Verwendung von rotem Blutlaugensalz als Cyanidquelle für die Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen durch Bromtrichlormethan Oxidation. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



### Umsetzung aliphatischer Amine mit $\text{BrCCl}_3$

Nach Optimierung und Anwendung der Reaktion an Me-Thich sollte die Methode auf komplexere und nicht-Tetrahydroisochinolinsysteme übertragen werden. Basierend auf den Erkenntnissen des Bengalrosa-Projektes wurde die Synthese von Crispin A (**207**) aus 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]pyrrolidin (**205**) durch eine oxidative Zyklisierung gewählt. Nach der Bestrahlung wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  beobachtet, dass das Amin nicht oxidiert wurde, sondern sich mit einer Ausbeute von 77% das Hydrohalogenid **217** bildete (Schema 45). Zudem konnte die Bildung von Chloroform und Bromdichlormethan beobachtet werden (Abbildung 36).



Schema 45: Darstellung der gewünschten Synthese von Crispin A aus von **205**, bei der sich jedoch das Hydrohalogenid **217** bildete. *Reaktionsdurchführung:* Unter Argonatmosphäre wurde das Amin (1.0 Äq) und  $\text{BrCCl}_3$  (3.0 Äq.) in deuteriertem Acetonitril (1.0 mL) gelöst und mit einer CFL-Lampe bestrahlt. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

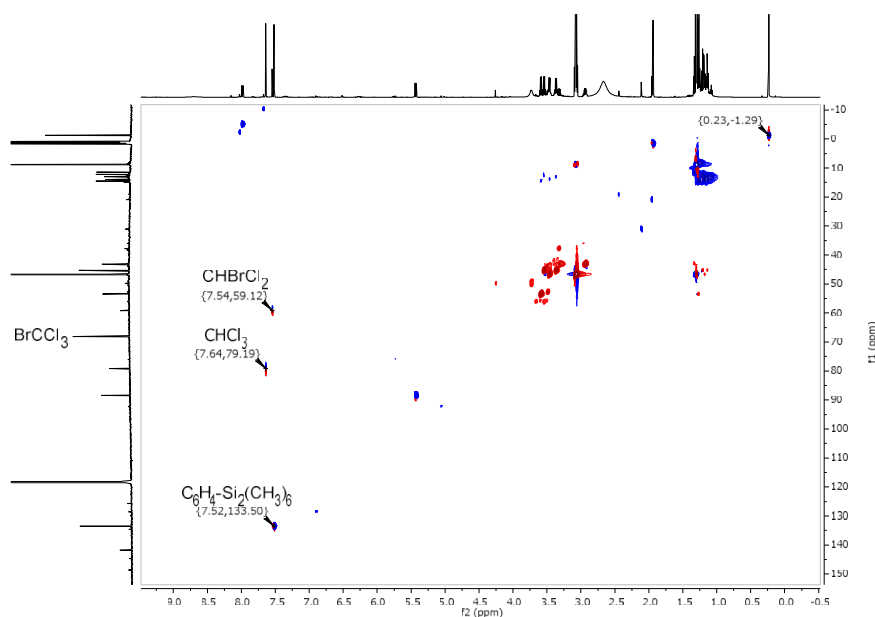
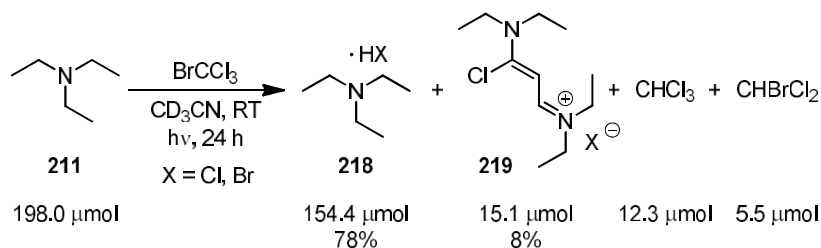


Abbildung 36: HSQC-NMR der Reaktion von **205** mit  $\text{BrCCl}_3$  in Acetonitril. Es kann die Bildung von Chloroform und Bromdichlormethan beobachtet werden. 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol wurde als interner Standard zugesetzt.

Um diesen unerwarteten Befund verstehen zu können, sollte die Reaktion an Triethylamin genauer untersucht werden. Hierbei wurde beobachtet, dass die Reaktionslösung sich innerhalb von Sekunden bernsteinfarben färbte und schlussendlich dunkelbraun wurde. In der Reaktionslösung konnten erneut primär das Hydrohalogenid sowie ein weiteres Nebenprodukt beobachtet werden. Das mit 8% gebildete Molekül konnte spektroskopisch als ein chloriertes *N,N*-Diethylvinylamin-Derivat ((*Z*)-*N*-(3-Chlor-3-(diethylamino)allyliden)-*N*-ethylethaniminiumhalogenid, **219**) charakterisiert werden. Die UV-induzierte Bildung von Hydrohalogeniden aus Triethylamin durch den Einfluss diverser Halomethane wurde bereits in den 60er Jahren beschrieben. Nicht berichtet hingegen wurde über das von uns charakterisierte Nebenprodukt.



Schema 46: Umsetzung von Triethylamin mit Bromtrichlormethan unter Bildung des Hydrohalogenids und eines Streptocyaninfarbstoffes. *Reaktionsdurchführung*: Unter Argonatmosphäre wurde Triethylamin (1.0 Äq) und  $\text{BrCCl}_3$  (3.0 Äq.) in deuteriertem Acetonitril (1.0 mL) gelöst und mit einer CFL-Lampe bestrahlt. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  und Pyridin als internem Standard bestimmt.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen, wurde eine Reihe von Experimenten durchgeführt. Zuerst konnte beobachtet werden, dass im Verlauf der Reaktion im  $^1\text{H-NMR}$  die Protonen der  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}_3$ -Gruppen sich in das Tieffeld verschieben, was durch eine Veränderung des pH-Wertes zu erklären ist (Abbildung 37). Diese pH-Änderung konnte anschließend auch in wässrigem Milieu bestätigt werden (Abbildung 38).

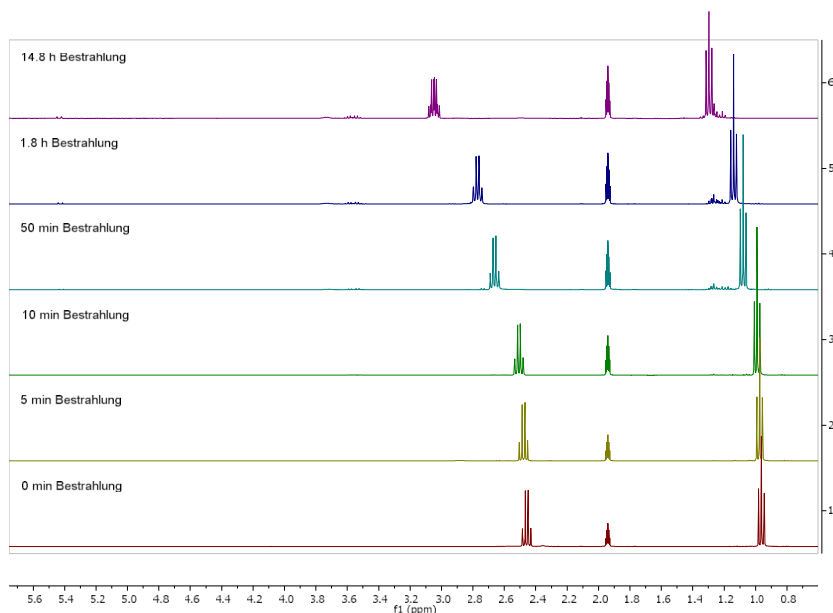


Abbildung 37: Veränderung des  $^1\text{H-NMR}$ s nach unterschiedlicher Bestrahlungszeit. Zu erkennen ist ein Tieffeldshift der  $\text{CH}_2$ -Protonen.

Betrachtet man die ermittelten Ausbeuten aus Schema 46, so fällt auf, dass aus 198.0 μmol Edukt sich Moleküle bilden, die 172.2 μmol Protonen für dessen Bildung konsumieren, welche wiederum aus der Bildung von 15.1 μmol Streptocyanin freigesetzt werden müssen. Geht man davon aus, dass die formale Oxidation durch Bromtrichlormethan mit der Bildung eines Trihalomethans und eines Äquivalents Wasserstoffhalogenid einhergeht, setzen 17.8 μmol gebildetes Trihalomethan die äquivalente Menge Protonen frei, was rechnerisch nicht zusammenpasst. Der nächste Schritt war somit, unter Ausschluss von Wasser und Luft die Reaktion durchzuführen, da Spuren von Wasser mit Bromtrichlormethan unter Bildung von Phosgen oder Kohlenstoffdioxid als Protonenquelle fungieren könnten. Hierfür wurde in einer Glovebox mit einem Young-NMR-Röhrchen und getrockneten sowie entgasten Chemikalien der Versuch wiederholt. Auch hierbei konnte der gleiche Reaktionsausgang wie zuvor beobachtet werden, wodurch Feuchtigkeit als Protonenquelle ausgeschlossen werden konnte. Auch der Einsatz von protonenfreiem Lösungsmittel ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) oder deuteriumfreiem Lösungsmittel ( $\text{CCl}_3\text{CN}$ , Abbildung 39) ergaben die gewohnte Reaktion ohne veränderte Reaktionskinetik und ohne Deuterierung des Produktes.

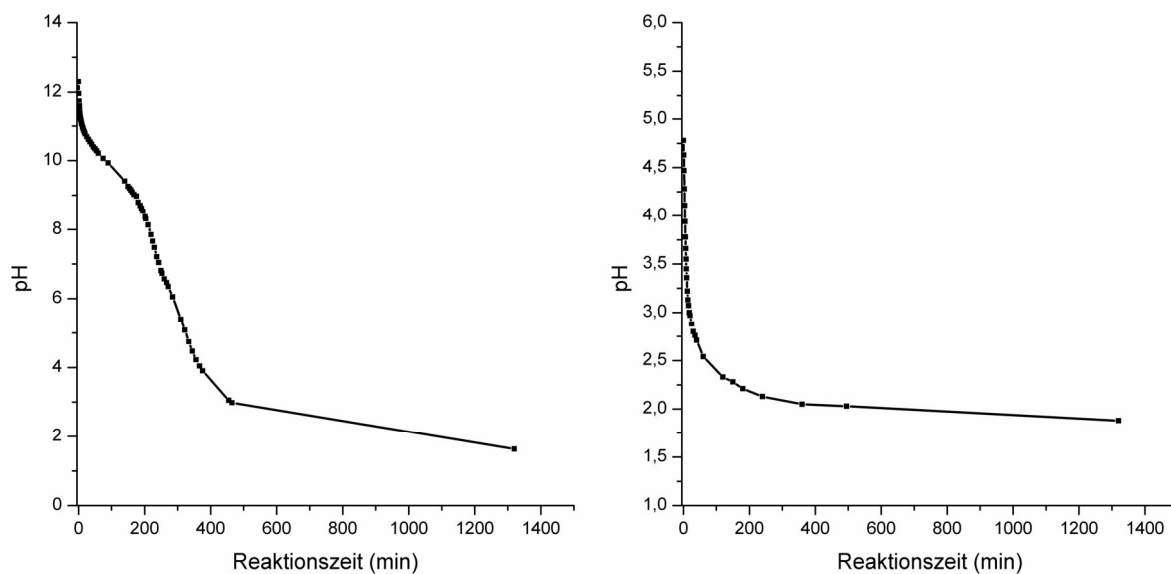


Abbildung 38: pH-Messung bei der Photoreaktion mit  $\text{BrCCl}_3$ . Dargestellt ist der pH-Wert in wässrigem Milieu in Abhängigkeit zur Bestrahlungszeit. Links: Mit Triethylamin, Rechts: Ohne Amin.

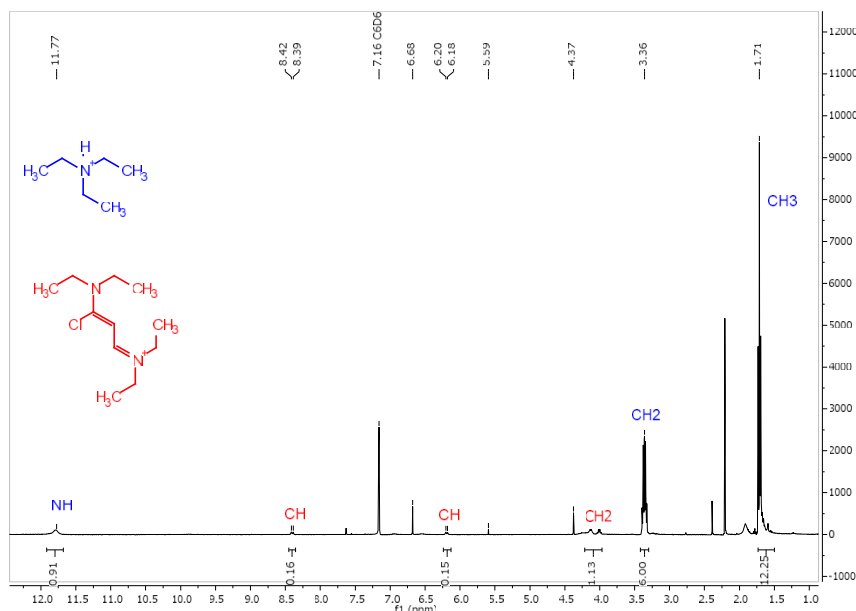


Abbildung 39: Reaktion von Triethylamin und Bromtrichlormethan in 1,1,1-Trichloracetonitril. Für die Reaktion wurde ein Koaxial-NMR-Röhrchen und Hexadeuterobenzol für den Deuteriumlock im Inlet verwendet.

Basierend auf den Ausschlussreaktionen blieb nur die Konsequenz, dass das Amin selbst durch Überoxidation als Protonenquelle dient, die nicht zwangsläufig von der Trihalomethan-Bildung abhängig ist.

Um die Lichtabhängigkeit der Reaktion zu beweisen und eine radikalische Kettenreaktion auszuschließen, wurden Hell/Dunkel-Experimente durchgeführt (Abbildung 40). Hierbei konnte eine bestrahlungsabhängige Reaktionskinetik, insbesondere an der Verschiebung des N–H-Protons, beobachtet werden. Zudem sind links in Abbildung 41 die Integralverhältnisse von gebildetem Streptocyanin zu dem Lösungsmittel-Signal dargestellt, was die Lichtabhängigkeit des Reaktionsfortschritts veranschaulicht. Rechts in Abbildung 41 sind die Integralverhältnisse aus der Summe aus 2 x Streptocyanin (= umgesetztes Triethylamin) und dem Triethylamin zu dem Lösungsmittel-Signal dargestellt. Hierbei ist eine konstante Abnahme ( $\approx 7\%$ ) zu erkennen, was für eine Überoxidation des Triethylamins spricht und der Beweis für die Protonenquelle ist.

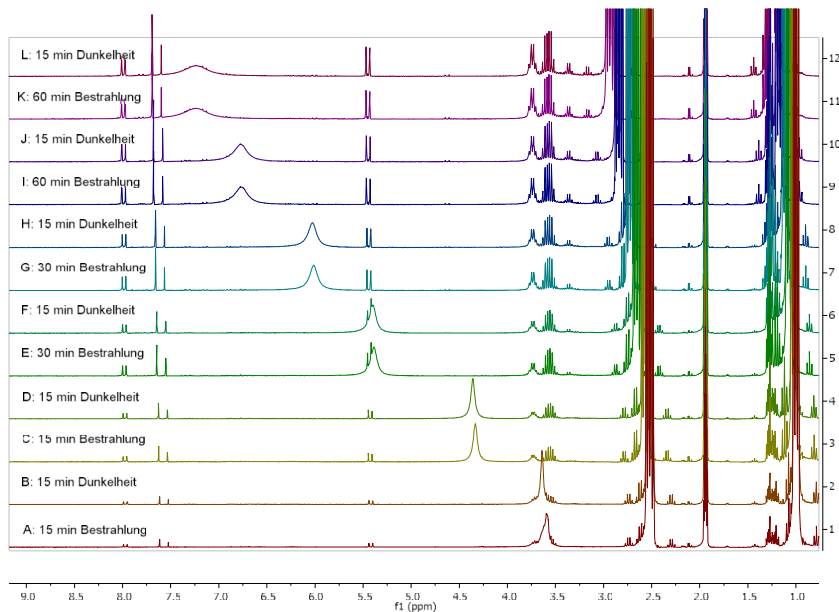


Abbildung 40: Reaktion von Triethylamin und Bromtrichlormethan in deuteriertem Acetonitril. Hierbei wurde die Reaktion abwechselnd bestrahlt und unter Ausschluss von Licht ruhen gelassen. Zu beobachten ist eine bestrahlungsabhängige Reaktionskinetik.

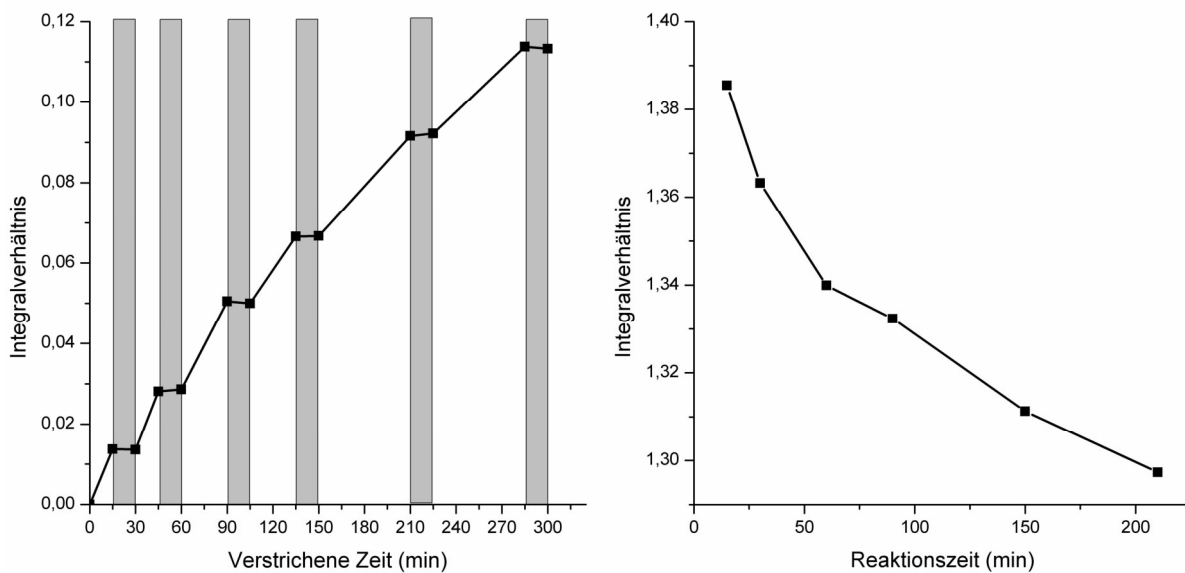
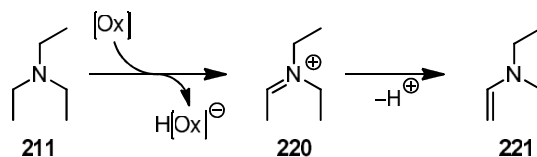


Abbildung 41: Links: Darstellung des Integralverhältnisses von gebildetem Streptocyanin zu dem Lösungsmittel-Signal. Rechts: Darstellung des Integralverhältnisses der Summe aus 2 · Streptocyanin und dem Triethylamin zu dem Lösungsmittel-Signal.

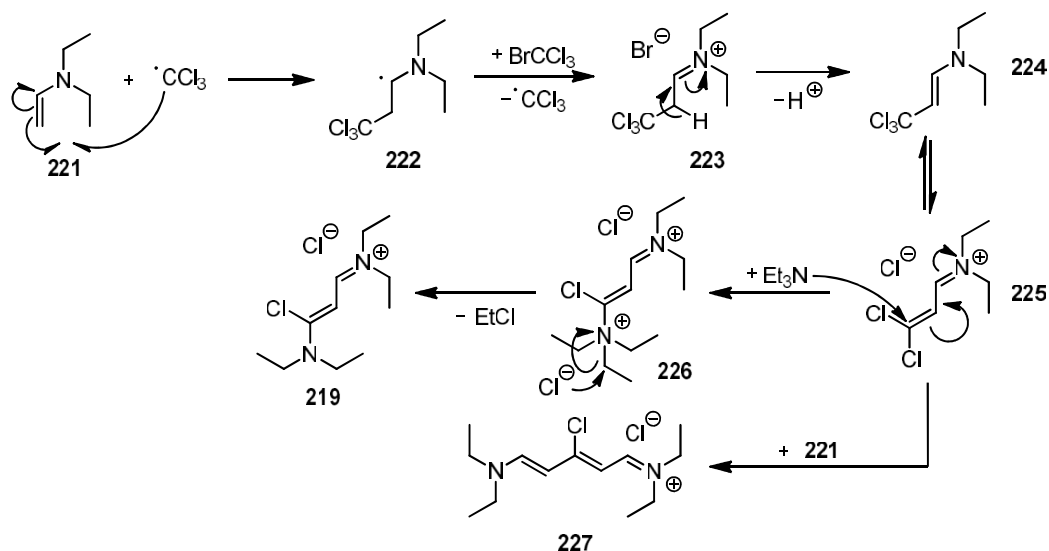
### Mechanismusstudien und -rechnungen

Es ist anzunehmen, dass bei der Oxidation des Amins sich zuerst ein Iminiumion ausbildet, welches wiederum durch Deprotonierung in ein Enamin überführt werden kann (Schema 47). Dieses Enamin besitzt aufgrund der Konjugation ein höher liegendes HOMO und ist damit einfacher zu oxidieren.



Schema 47: Bildung eines Enamins durch Oxidation und Deprotonierung eines aliphatischen Amins.

Basieren auf der Enamin-Bildung und der Anwesenheit von Trichlormethylradikalen in der Reaktionslösung lässt sich die Ausbildung des Cyaninfarbstoffes mechanistisch erklären (Schema 48). Hierbei greift das elektrophile Trichlormethylradikal das Enamin *n*-ständig unter Ausbildung des sekundären Radikals **222** an. Dieses kann durch Bromtrichlormethan erneut oxidiert werden und bildet nach Deprotonierung erneut das Enamin **224** aus. Durch Abspaltung eines Chlorids entsteht das Viehesalz-Derivat **225**, welches anschließend von einem Nukleophil angegriffen werden kann und hierbei das Streptocyanin **219** oder höhere Homologe (**227**) ausbildet.



Schema 48: Vermuteter Reaktionsmechanismus zur Ausbildung von Streptocyanin-Derivaten ausgehend von *N,N*-Diethylethenamin.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Eine analoge Reaktion wurde auch kürzlich von der Arbeitsgruppe um Bach berichtet. Hierbei konnten sie zeigen, dass sich Hünig's Base (Diisopropylethylamin/DIPEA) unter Bestrahlung ( $\lambda > 380$  nm) in Gegenwart von Dichlormethan in Cyaninfarbstoffe umsetzt.<sup>348</sup> Bei einem Vergleich der beiden Reaktionen konnten wir beobachten, dass Bromtrichlormethan sich wesentlich schneller umsetzt (Abbildung 42) und im Gegensatz zu Hünig's Base die chlorierten Cyaninfarbstoffe gebildet werden. Das UV-VIS-Spektrum eines bestrahlten Reaktionsgemisches ist mit dem von Prof. Bach publizierten vergleichbar. Hierbei konnte er zeigen, dass die unterschiedlichen Absorptionsmaxima durch die Anwesenheit verschiedener höherer Cyaninhomologe zu erklären sind. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in unserem Fall auch höhere Homologe gebildet wurden (Abbildung 43).

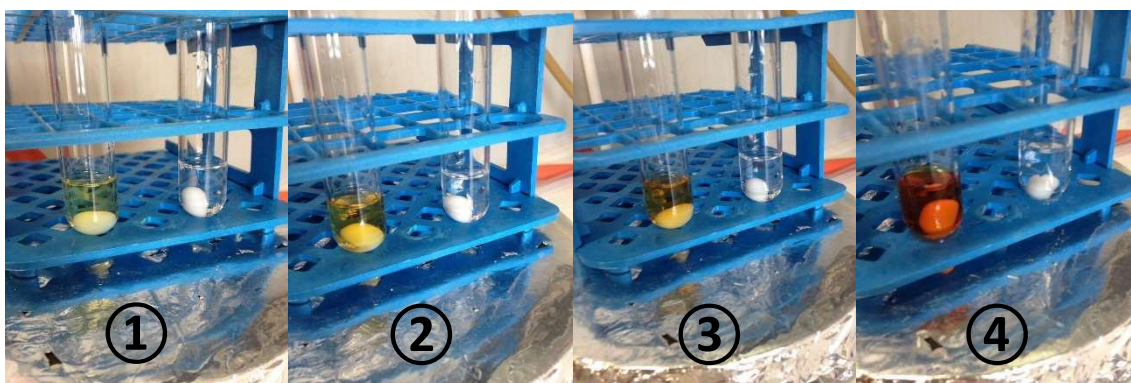


Abbildung 42: Veränderung einer Acetonitrillösung mit Triethylamin und Bromtrichlormethan (linkes Röhrchen) oder Dichlormethan (rechtes Röhrchen) durch Bestrahlung. Hierbei wurden die Lösungen dem Raumlicht ausgesetzt für ① = 3 min, ② = 6 min, ③ = 10 min oder zusätzlich mit einer blauen LED bestrahlt für ④ = 3 min.

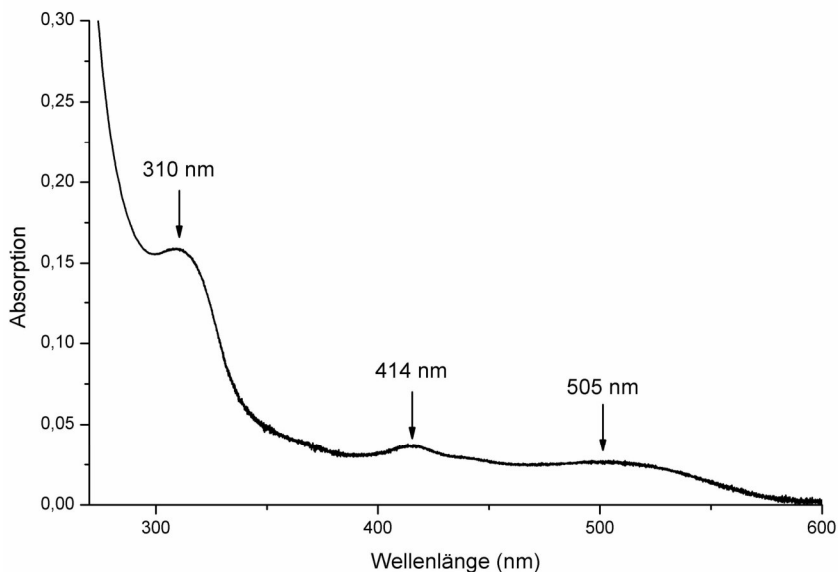


Abbildung 43: Absorptionsspektrum einer bestrahlten  $\text{Et}_3\text{N}/\text{BrCCl}_3$ -Acetonitrillösung.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Trotz diverser Experimente ist es noch unklar, wie die Reaktion mechanistisch genau abläuft und was die lichtabsorbierende Komponente ist. Um dies zu klären, wurden quantenmechanische Rechnungen von [REDACTED] durchgeführt. Hierbei wählte er Trimethylamin als einfachstes Modellsubstrat und untersuchte dessen photoinduzierte Oxidation mit Bromtrichlormethan basierend auf dem Theorielevel UM062X/6-31++G(3df,2pd)/DMF(MeCN)//UM062X/6-311+G(2d,p)/SMD(MeCN). Die für eine Absorption denkbaren Konstrukte sind die reinen Edukte, ein, wie von Frau Zeitler vermuteter, CT-Komplex (Charge-Transfer) oder ein durch eine nukleophile Substitution entstandenes *N*-Bromammoniumion, wessen Bildung aufgrund der hohen benötigten Energie unwahrscheinlich ist. [REDACTED] berechnete u.a. für diese Verbindungen die  $S_1 \leftarrow S_0$  Übergänge mittels TD-DFT, wobei er *hybrid, long-range-corrected hybrid* und *double-hybrid density functionals* sowie *relativistic corrections* verwendete (Tabelle 16 und Tabelle 17).

Die Berechnungen zeigten, dass keine der drei in Frage kommenden Verbindungen in der Lage ist, sichtbares Licht zu absorbieren. Für Bromtrichlormethan ließe sich auch eine verbreiterte Absorptionsbande, die in den sichtbaren Bereich ragt, nicht rechtfertigen, da der molare Extinktionskoeffizient bei 365,5 nm nur noch bei  $0,02 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  liegt.<sup>349</sup> Dass eine verbreiterte Absorptionsbande bei dem CT-Komplex hingegen für die bei 462 nm induzierte Reaktion verantwortlich ist, ist immer noch unwahrscheinlich, kann aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da der molare Extinktionskoeffizient bei 350 nm noch bei  $3,0 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  liegt.<sup>340</sup> Die einzig plausible Verbindung, die blaues Licht absorbieren kann, wäre somit elementares Brom.<sup>350</sup> [REDACTED] berechnete, dass die beiden Bromradikale unter leicht endergonen Bedingungen (+4,9 kcal/mol) erneut elementares Brom und ein Trichlormethylradikal bilden können. Ebenso können unter leicht exergonen Bedingungen (–9,2 kcal/mol) Bromradikale in Gegenwart eines Amins von Chloroform ein Wasserstoffatom abstrahieren (Schema 49). Diese Bildung von Brom und dessen photoinduzierte homolytische Spaltung bewirkt nominell eine exponentielle Vervielfältigung der Radikale (Schema 50).



Tabelle 16: Von [redacted] mit TD-DFT berechnete Absorptionsmaxima für den  $S_1 \leftarrow S_0$  Übergang.

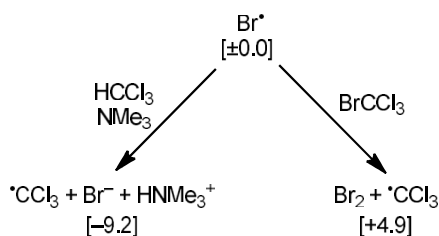
Molekül	TD-B3LYP/6-	TD-PBE1PBE/6-	TD-M062X/6-
	311++G(3df,2pd)/SMD(M eCN)	311++G(3df,2pd)/SMD(M eCN)	311++G(3df,2pd)/SMD(M eCN)
$\text{Br}_2^{[a]}$	456 nm	441 nm	452 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{Br}_2$	348 nm	337 nm	329 nm
$\text{Me}_3\text{NBr}^+$	281 nm	275 nm	278 nm
$\text{BrCCl}_3^{[b]}$	253 nm	244 nm	238 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{BrCCl}_3$	297 nm	282 nm	241 nm
	TD-CAM-B3LYP/6-	TD-LC- $\omega$ PBE/6-	TD- $\omega$ B97XD/6-
	311++G(3df,2pd)/SMD(M eCN)	311++G(3df,2pd)/SMD(MeCN)	311++G(3df,2pd)/SMD(MeCN)
$\text{Br}_2^{[a]}$	440 nm	416 nm	430 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{Br}_2$	327 nm	308 nm	324 nm
$\text{Me}_3\text{NBr}^+$	277 nm	272 nm	274 nm
$\text{BrCCl}_3^{[b]}$	238 nm	226 nm	237 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{BrCCl}_3$	237 nm	207 nm	234 nm
	TD-B2GP-PLYP/def2-	TD-B2GP-PLYP/def2-	TD-B2GP-PLYP/def2-
	TZVPP/SMD(MeCN)	TZVPP/SMD(MeCN)/ZORA	QZVPP(-g,-f)/SMD(MeCN)/ZORA
$\text{Br}_2^{[a]}$	395 nm	405 nm	410 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{Br}_2$	300 nm	304 nm	306 nm
$\text{Me}_3\text{NBr}^+$	267 nm	269 nm	270 nm
$\text{BrCCl}_3^{[b]}$	229 nm	230 nm	234 nm
$\text{Me}_3\text{N}-\text{BrCCl}_3$	212 nm	211 nm	215 nm

<sup>[a]</sup>Literatur: 415 nm.<sup>350</sup> <sup>[b]</sup>Literatur: 251 nm.<sup>349</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.<sup>338</sup>

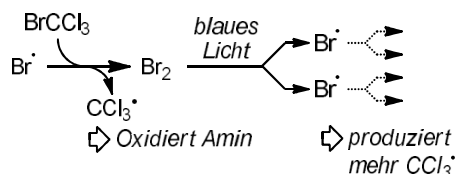
Tabelle 17: Von [redacted] *ab-initio* berechnete Absorptionsmaxima für den  $S_1 \leftarrow S_0$  Übergang.

Molekül	CIS(D)/aug-	CIS(D)/aug-	EOM-CCSD/aug-	EOM-CCSD/aug-
	cc-pVDZ/	cc-pVTZ/	cc-pVDZ/	cc-pVTZ/
	SMD(MeCN)	SMD(MeCN)	SMD(MeCN)	SMD(MeCN)
$\text{Br}_2^{[a]}$	380	379	383	382
$\text{Me}_3\text{N}-\text{Br}_2$	273	278	284	288
$\text{Me}_3\text{NBr}^+$	259	263	259	260
$\text{BrCCl}_3^{[b]}$	224	226	222	223
$\text{Me}_3\text{N}-\text{BrCCl}_3$	202	205	216	— <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Literatur: 415 nm.<sup>350</sup> <sup>[b]</sup>Literatur: 251 nm.<sup>349</sup> <sup>[c]</sup>Rechnung zu komplex. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.<sup>338</sup>



Schema 49: Mögliche Folgereaktionen von Bromradikalen unter Ausbildung von Trichlormethylradikalen und ihre Energien in kcal/mol.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

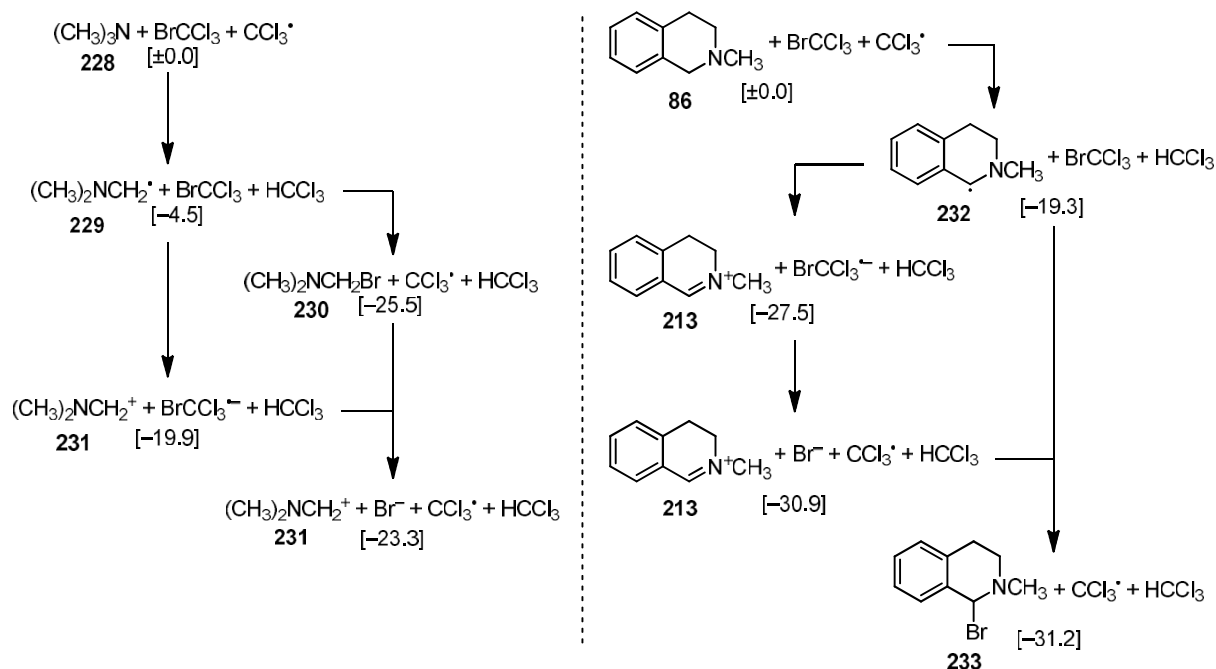


Schema 50: Photoinduzierte Vervielfältigung der nominellen Radikale.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Analog zu der Vorgehensweise der Zeitler-Gruppe haben wir zeigen, dass der initiale Reaktionsstart nicht durch Verunreinigungen wie z.B. Brom zustande kommt. Daher wurden Testreaktionen durchgeführt, in denen nur frisch unter Lichtausschluss und Schutzgas destilliertes Bromtrichlormethan und Amin verwendet wurden. Hierbei konnte der gleiche Reaktionsausgang beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich für die Lichtabsorption bei der Bromtrichlormethan-Reaktion sagen, dass mit großer Sicherheit Spuren von elementarem Brom nötig sind und nach einer homolytischen Spaltung und Reaktion mit Bromtrichlormethan eine Vervielfältigung der Radikale bewirken. Alle anderen denkbaren Spezies absorbieren nicht ausreichend bei 462 nm. Was die initiale Radikal- oder Brombildung bewirkt, bleibt weiter ungeklärt, da so weit möglich Verunreinigungen ausgeschlossen werden konnten.

Durch die Identifizierung der lichtabsorbierenden Spezies und dem Wissen, dass es sich bei dieser Reaktion um einen radikalischen Prozess handeln muss, gelang es [REDACTED] durch quantenmechanische Rechnungen die exergonen Einzelschritte der Reaktion zu identifizieren (Schema 51). Er fand heraus, dass sowohl für Trimethylamin als auch für Me-Thich der initiale Schritt eine  $\alpha$ -H-Abstraktion unter Bildung von Chloroform und einem  $\alpha$ -Aminoradikal sein muss. Dieses kann mit Bromtrichlormethan entweder über eine stufenweise Umsetzung, bei der zuerst das Bromtrichlormethan reduziert und dann Bromid freigesetzt wird, oder durch Übertragung eines Bromradikals geschehen. Das oxidierte Amin kann hierbei sowohl kovalent an Brom gebunden sein, als Kontaktionenpaar oder ionisch vorliegen. Wie aus dem Mechanismus zu erkennen ist, bleibt das Trichlormethylradikal formal erhalten, wodurch eine Kettenreaktion einsetzt, die den schnellen Reaktionsablauf auch ohne große Konzentrationen an elementarem Brom erklärt.



Schema 51: Radikalische Kettenreaktion basierend auf Trichlormethylradikalen an den Substraten links: Trimethylamin und rechts: Me-Thich. Die Energien sind in kcal/mol angegeben. „ $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{Br}$ “ ist als Kontaktionenpaar anzusehen. Theorielevel:



UM062X/6-31++G(3df,2pd)/DMF(MeCN)//UM062X/6-311+G(2d,p)/SMD(MeCN).<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

In der Publikation von Prof. Zeitler wurde die Bromtrichlormethan-Reaktion an 5-Hexenol in einer Kharasch-Reaktion angewendet.<sup>339</sup> Hierbei beobachteten sie die Ausbildung des 5-Brom-7,7,7-trichlorheptanols (Ausbeute 92%), was einen initialen Angriff eines Trichlormethylradikals beweist und damit mit dem von [REDACTED] berechneten Mechanismus übereinstimmt.

#### Anwendung der katalysatorfreien $\text{BrCCl}_3$ -Reaktion in der Synthese

Nachdem der Reaktionsmechanismus aufgeklärt und die lichtabsorbierende Spezies identifiziert werden konnte, sollte versucht werden, diese bis dahin unkontrollierte Reaktion für die präparative Chemie interessant zu machen. In Anlehnung an die zuvor genutzte Akkumulierung des Iminiumions zur Cyanierung von Me-Thich wurde in die Reaktion von Triethylamin mit Bromtrichlormethan Kaliumcarbonat gegeben. Hierbei konnte man beobachten, dass keine Protonierung des Triethylamins stattfand und der Streptocyaninfarbstoff sich hingegen anreichert (Abbildung 44; ①). In unserem mechanistischen Vorschlag muss zur Bildung dieses Farbstoffes zuerst ein Enamin gebildet werden. Um diese These zu erhärten, wurde Trimethylamin (**228**) in der Reaktion eingesetzt. Bei der Reaktion konnte weder die für Triethylamin typisch Braunfärbung noch die Bildung des Farbstoffs beobachtet werden. Hingegen zeigte das NMR die zu erwartende Ausbildung des *N,N*-Dimethylmethaniminium Bromides (**231**). Durch den Zusatz eines Nucleophils wie Kaliumcyanid, konnte bei Triethylamin das gebildete Iminiumion abgefangen und ein quantitativer Umsatz in das 2-(*N,N*-Diethyl)-propannitril (**234**) beobachtet werden (Abbildung 44; ③). Hierbei blieb erneut eine Verfärbung der Reaktionslösung aus. Aufgrund des Siedepunktes des Produktes wurde die Reaktion erneut mit Tributylamin durchgeführt, wobei das  $\alpha$ -Aminonitril mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden konnte. In Schema 52 ist eine Übersicht der durchgeführten Reaktionen dargestellt.

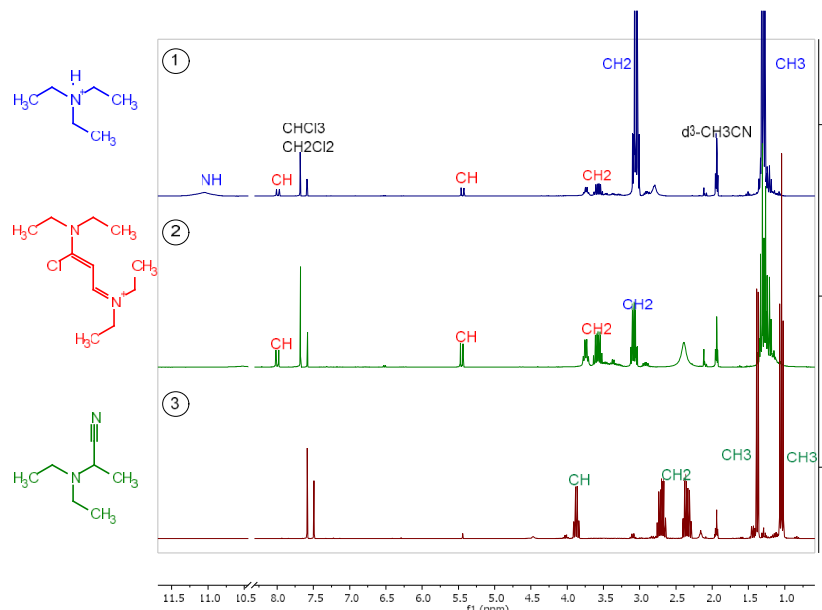
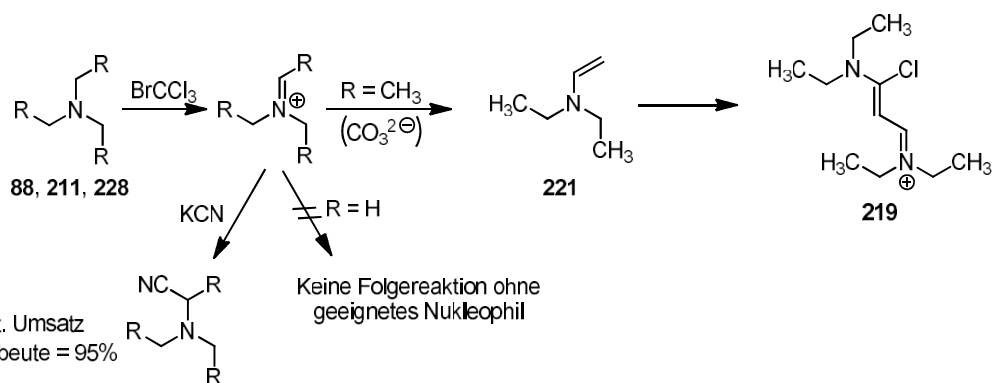


Abbildung 44:  $^1\text{H}$ -NMR der Bromtrichlormethan Oxidation von Triethylamin in deuteriertem Acetonitril. ① kein Zusatz, ② Zusatz von Kaliumcarbonat und ③ Zusatz von Kaliumcyanid.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



Schema 52: Zusammenfassung der durchgeführten Reaktionen. Die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Reinsubstanz.<sup>338</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine katalysatorfreie Oxidation von Aminen gefunden und untersucht wurde. Hierbei konnte nicht nur der Mechanismus aufgeklärt, sondern auch die lichtabsorbierende Spezies und die Protonenquelle identifiziert werden. Zusätzlich gelang es, die Reaktion synthetisch nutzbar zu machen und nur durch Kaliumcyanid und Bromtrichlormethan  $\alpha$ -Aminonitrile in sehr hoher Ausbeute (95%) zu erhalten.

### 3.3.6 Cyanierung elektronenarmer Amine

Bei den bisherigen Reaktionen wurden entweder einfach zu oxidierende Aryl- oder Alkylamine, die von Natur aus elektronenreich/basisch sind, verwendet. An diesem Punkt stellte sich die Frage, wie stark eine photochemische Oxidation werden kann und ab welchem Punkt sich ein elektronenarmer Stickstoff nicht mehr oxidieren lässt. Hierbei sollte explizit eine Photoreaktion untersucht werden, die über die Oxidation des Stickstoffs und nicht, wie bei Benzophenon, über eine Wasserstoffabstraktion in  $\alpha$ -Position verläuft. Um eine genaue Untersuchung zu ermöglichen, wurden erneut einige Organostickstoffverbindungen ausgewählt und nach ihrer Elektronendichte sortiert (Abbildung 45).

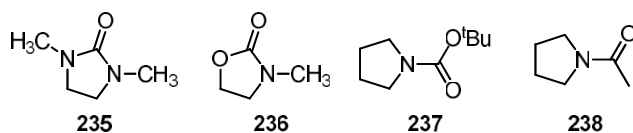


Abbildung 45: Elektronenarme Organostickstoffverbindungen, die für Oxidationsstudien ausgesucht wurden.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde das 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on (**235**) mit der zuvor entwickelten Photooxidation mit Bengalrosa umgesetzt. Hierbei konnte weder eine Oxidation, noch, durch den Zusatz von TMSCN, eine oxidative Cyanierung beobachtet werden. Die thermische Cyanierung mit Blutlaugensalz in mikrowellenunterstützten Reaktion zeigte wie zu erwarten auch keine Oxidation. Bei weiteren Oxidationsversuchen mit stark oxidierenden Photokatalysatoren konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden. Es zeigte sich, dass die Substrate entweder nicht oder unselektiv reagierten. So konnte z.B. mit dem Fukuzumi-Acrinium-Katalysator das 1-(Pyrrolidin-1-yl)ethanon (**238**) nicht umgesetzt und das 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on (**235**) nur oxidativ zersetzt werden.

Am Max Planck Institut für Polymerforschung in Mainz beschäftigt sich die Forschungsgruppe von Herrn Dr. Kai Zhang (Arbeitskreis Prof. Dr. Katharina Landfester) mit organischen Polymeren, die für die Photokatalyse eingesetzt werden. Hierbei gelang der Arbeitsgruppe durch verschiedene poröse Polymere neben der Oxidation von Alkoholen, Thiolen<sup>131, 351</sup> und Aminen<sup>352-354</sup> auch die Oxidation von Aromaten.<sup>355</sup> Die Katalysatoren, die auf einem 2,1,3-Benzothiadiazol-Gerüst basieren, zeigten hierbei sehr gute Resultate. Im Rahmen einer Kooperation sollten die von der Arbeitsgruppe um Herrn Zhang

entwickelten Katalysatoren in weiteren Oxidationen untersucht werden. Um eine nötige Makrostruktur zu beweisen, wurden das Monomer 1,3-Bis(phenylethynyl)-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol (**239**, Abbildung 46) sowie zwei seiner porösen Polymere in Testreaktionen eingesetzt.

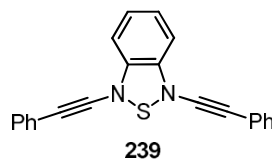
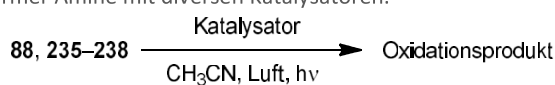


Abbildung 46: Struktur des Monomers 1,3-Bis(phenylethynyl)-1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol.

Die Reaktionen ergaben, dass normale aliphatische tertiäre Amine, wie Tributylamin, sich komplett zersetzten und die elektronenärmeren Substrate sich nicht umsetzten (Tabelle 18). Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurde das Projekt beendet.

Tabelle 18: Oxidation elektronenarmer Amine mit diversen Katalysatoren.

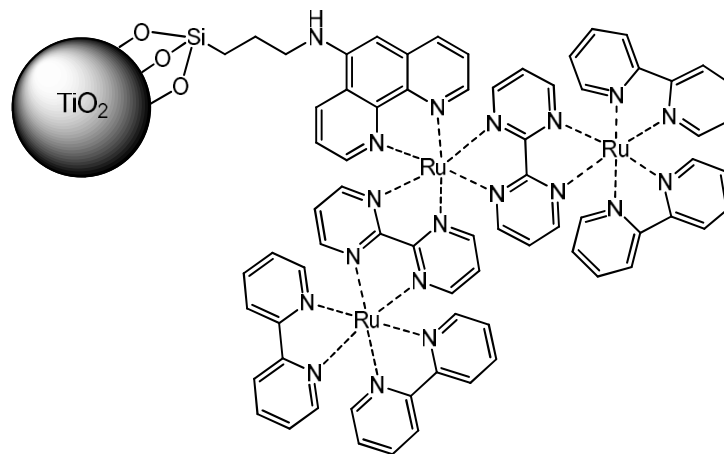


Eintrag	„Amin“	Katalysator	Ausbeute	Anmerkung
1	235	RB	x	TMSCN
2	235	RB	x	
3	235	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	x	
4	235	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	x	Mikrowelle
5	235	Fukuzumi-Acrinium	Zersetzung	
6	238	Fukuzumi-Acrinium	x	
7	88	239	Zersetzung	
8	88	Polymer 1	Zersetzung	
9	88	Polymer 2	Zersetzung	
10	235	239	x	
11	235	Polymer 1	x	
12	235	Polymer 2	x	
13	236	239	x	
14	236	Polymer 1	x	
15	236	Polymer 2	x	
16	237	239	x	
17	237	Polymer 1	x	
18	237	Polymer 2	x	
19	238	239	x	
20	238	Polymer 1	x	
21	238	Polymer 2	x	

*Reaktionsbedingungen:* Das Amin (0.20 mmol, 1.0 Äq.) und der Katalysator (1.0 mg) wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert / gelöst, unter einem konstanten Luftstrom 3 h mit 105 W CFL-Lampe bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Für Eintrag 3 und 4 wurde die in Kapitel 3.2 genutzte Methode mit rotem Blutlaugensalz (1.0 Äq.) in <sup>1</sup>BuOH:H<sub>2</sub>O (6.0 mL) und Essigsäure (200 µL) verwendet.

### 3.4 Photoreaktionen mit heterogenen Katalysatoren

Neben der homogenen Photoredoxkatalyse gibt es in den letzten Jahren immer mehr Arbeitsgruppen, die sich mit der heterogenen Katalyse befassen. Ein Vorteil von heterogenen Katalysatoren ist ihre einfachere Reisolation und Wiederverwendung durch Filtration oder Fixierung. Da die eigentliche Reaktion an der Phasengrenze zwischen dem Katalysator und der Reaktionslösung abläuft, korrespondiert die Reaktionsgeschwindigkeit mit der in der Reaktion verfügbaren aktiven Oberfläche. Um große Katalysatorbeladungen zu vermeiden, werden häufig aufgrund des Oberflächen-Volumenverhältnisses, Nanopartikel (NP) verwendet. Hierbei haben sich gerade die Oxide der Übergangsmetalle (insbesondere von Titan) als vielversprechend herausgestellt. Titandioxidnanopartikel haben mit einer Bandlücke von  $> 3.2$  eV gute Redoxeigenschaften,<sup>356</sup> müssen jedoch mit UV-Licht angeregt werden ( $\approx 240\text{--}320$  nm).<sup>138, 356</sup> Diese Absorption kann durch Funktionalisierung der Oberfläche oder Dotierung variiert werden.<sup>136, 137</sup> Im Jahr 2014 hat die Arbeitsgruppe um Frau Suman L. Jain Titandioxidnanopartikel mit Silyllinkern versehen und an diese Ruthenium-Polyazin-Komplexe gebunden (Abbildung 47).<sup>138</sup> Diese Funktionalisierung verschob das Absorptionsspektrum in den sichtbaren Bereich (480 nm M $\rightarrow$ L) und ermöglichte TiO<sub>2</sub>-basierte Photoredoxreaktionen ohne den Einsatz von UV-Strahlung. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sie mit ihren Partikeln Amine mit Sauerstoff in die entsprechenden  $\alpha$ -Aminonitrile umsetzen konnte. Hierbei konnten diverse Alkylaniline, Ph-Thich und Benzylamine umgesetzt werden. Rein aliphatische Amine wie Tributylamin konnten nicht oxidiert werden. Diese Ergebnisse zeigten, wie durch Funktionalisierung der Einsatzbereich von TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln und das Substratspektrum von Ruthenium-Polyazin-Komplexen z.B. [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> erweitert werden kann.



240

Abbildung 47: Schematische Darstellung eines Ruthenium-Polyazin-Titandioxid-Nanopartikels aus der Arbeitsgruppe Jain.

#### Riboflavin als Anker für TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel

Durch obige Arbeit erkannten wir das Potential in der Nanopartikelfunktionalisierung und begannen mit einem Forschungsprojekt. Hierbei sollten die verwendeten Anker erneut den ökonomischen und ökologischen Grundsätzen der „Grünen Chemie“ gerecht werden. Eine in der Natur vorkommende Substanzgruppe sind die Flavine. Diese stark farbigen Verbindungen kommen unter anderem in Vitamin B<sub>2</sub> und Flavoproteinen vor und können kostengünstig isoliert werden. Aufgrund der elektronischen Struktur wurden Flavine als vielversprechende Startpunkte für die Partikelfunktionalisierung gewählt. Kommerziell erhältliche Anatas-Titandioxid-Nanopartikel wurden mit den Flavinen Riboflavin (Riv) und Flavinmononukleotid (FMN) umgesetzt. Hierbei gelang die Funktionalisierung mit FMN, wobei hellgelbe

FMN-Nanopartikel (FMN-TiO<sub>2</sub>, **242**) erhalten wurden (Abbildung 48). Riboflavin konnte nicht erfolgreich an die Partikel angebracht werden.

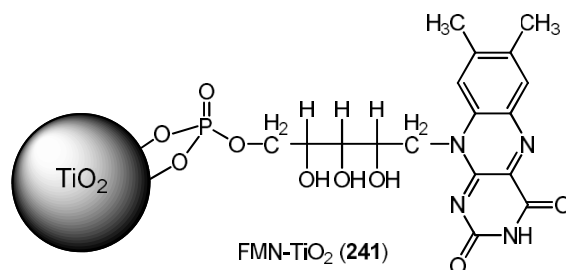
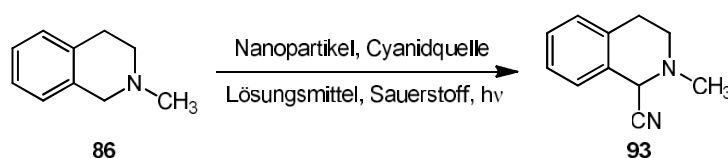


Abbildung 48: Schematische Darstellung der synthetisierten FMN-Nanopartikel.

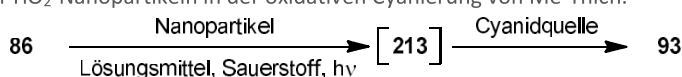
Die funktionalisierten Partikel sollten nun auf ihre Fähigkeit zur Aminoxidation getestet und den nicht funktionalisierten Partikeln gegenübergestellt werden. Das aliphatische Me-Thich wurde aufgrund der leichten Oxidierbarkeit für das Benchmark-System gewählt (Schema 53).

In Tabelle 19 sind die Resultate der ersten Cyanierungsreaktionen mit TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln abgebildet. Es wurden wässrige *tert*-Butanol-Lösungen mit Kaliumcyanid oder rotem Blutlaugensalz als Cyanidquelle verwendet und die Reaktionslösung mit UV-A bestrahlt. Ohne Partikel oder mit unfunktionalisierten TiO<sub>2</sub>-Partikeln konnte das  $\alpha$ -Aminonitril in Spuren erhalten werden (Einträge 1 und 2). Unter Verwendung der FMN-Partikel konnte photochemisch ein Umsatz von 29% erreicht werden (Eintrag 4), die Dunkelreaktion bei erhöhter Temperatur zeigte keinen Umsatz (Eintrag 5). Die Verwendung von rotem Blutlaugensalz verlief auch im zweistufigen Verfahren erfolglos (Einträge 3, 6 und 7). Die Verwendung des zuvor in anderen Projekten genutzten Acetonitril/Trimethylsilylcyanid-Systems ergab einen Umsatz von 41%.



Schema 53: Cyanierung von Me-Thich als Benchmark-System für TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel.

Tabelle 19: Anwendung von TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in der oxidativen Cyanierung von Me-Thich.

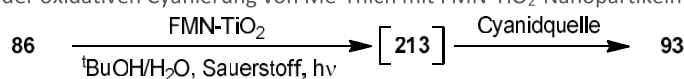


Eintrag	Partikel	System	Umsatz	Bemerkung
1	×	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	Spuren	
2	TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	Spuren	
3	TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	0%	
4	FMN-TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	29%	
5	FMN-TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	0%	Kein Licht, 100 °C
6	FMN-TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	0%	Einstufig <sup>[b]</sup>
7	FMN-TiO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	20% (Laktam) <sup>[a]</sup>	
8	FMN-TiO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	41%	Ohne HOAc, Einstufig <sup>[b]</sup>

Reaktionsbedingungen: Me-Thich (0.478 mmol), KBr (2.0 Äq.) und Nanopartikel (11 mg) wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) mit Eisessig (200  $\mu$ L) suspendiert und die Lösung mit Sauerstoff gesättigt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 5 h mit UV-A bestrahlt, mit der Cyanidquelle (1.0 Äq.) versetzt und 2 h unter Lichtausschluss gerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. <sup>[a]</sup>Kein  $\alpha$ -Aminonitril. <sup>[b]</sup>Die Cyanidquelle wurde zu Beginn der Reaktion zugegeben.

Nach ersten Erfolgen mit den FMN-Partikeln wurde versucht, die Reaktion weiter zu optimieren. Hierbei wurden die Reaktionszeit, die Katalysatorbeladung und ein Säureadditiv variiert (Tabelle 20). Jedoch gelang es hierbei leider nicht, den Umsatz zu erhöhen. Die Nutzung von Natriumperborat als terminalem Oxidans ergab, wie auch in Kapitel 3.3.2 beobachtet, höhere Ausbeuten, die jedoch größtenteils auf höhere Untergrundreaktionen zurückzuführen waren. Generell konnte bei allen Reaktionen ein starkes Ausbleichen der Partikel beobachtet werden. Die zu Beginn der Reaktion sonnengelben Partikel fluoreszierten unter der UV-A Strahlung hellgelb. Mit fortschreitender Reaktionszeit blichen Farbe und Fluoreszenz aus, sodass nach ca. 30 min die Partikel nur noch schwach gelb waren. Es wurde davon ausgegangen, dass der Flavinanker durch die Reaktion abgebaut wurde und die Partikel für diese Synthese nicht stabil genug waren.

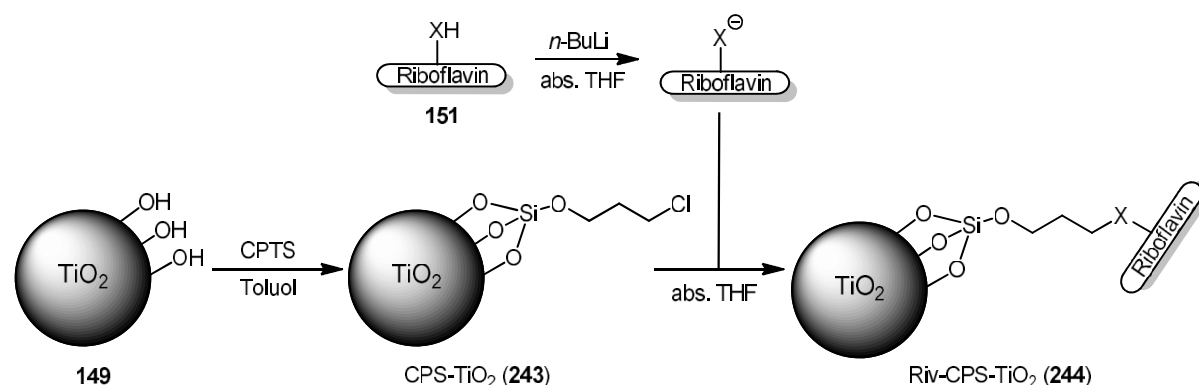
Tabelle 20: Optimierungen der oxidativen Cyanierung von Me-Thich mit FMN-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln



Eintrag	Reaktionszeit	Säure	Katalysator- menge	Oxidations- mittel	Umsatz
1	2.5 h	HOAc	11 mg	O <sub>2</sub>	28%
2	5 h	HOAc	11 mg	O <sub>2</sub>	22%
3	5 h	HOAc	33 mg	O <sub>2</sub>	19%
4	5 h	HCl	11 mg	O <sub>2</sub>	0%

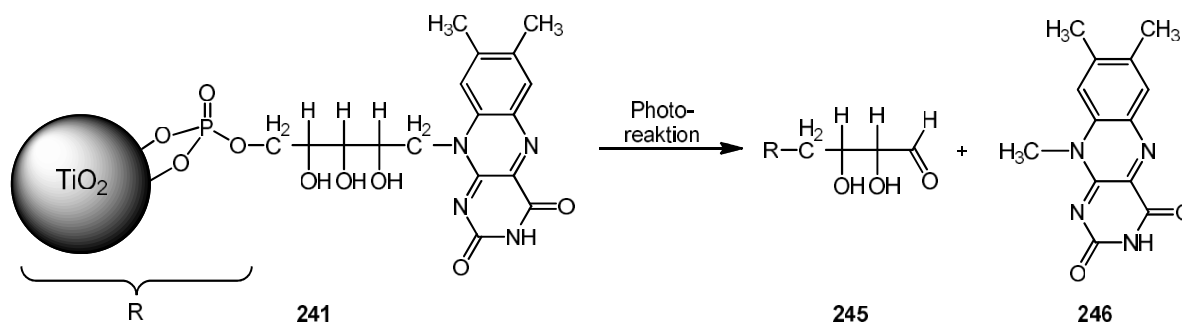
*Reaktionsbedingungen:* Me-Thich (0.478 mmol, 1.0 Äq.), KBr (2.0 Äq.), das Additiv (200 µL) und FMN-TiO<sub>2</sub> Nanopartikel wurden in H<sub>2</sub>O/<sup>t</sup>BuOH (1:1, 6.0 mL) suspendiert und die Lösung mit Sauerstoff gesättigt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde mit UV-A bestrahlt, mit der Cyanidquelle (1.0 Äq.) versetzt und 2 h unter Lichtausschluss gerührt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

Um auszuschließen, dass die Entfärbung der Partikel durch eine Abspaltung des kompletten FMN-Gerüsts im Sinne einer Hydrolyse zustande kommt, wurde auf einen stabileren Silylanker zurückgegriffen.<sup>138</sup> Durch Umsetzung der Titandioxid-Nanopartikel mit (3-Chlorpropyl)-Trimethoxysilan (CPTS, **242**) konnten (3-Chlorpropyl)-Silikat-Partikel (CPS-TiO<sub>2</sub>, **243**) erhalten werden. Diese wurden anschließend in einer Substitution mit Riboflavin modifiziert (Schema 54), wobei gelbe Riv-CPS-Partikel (**244**) erhalten wurden.



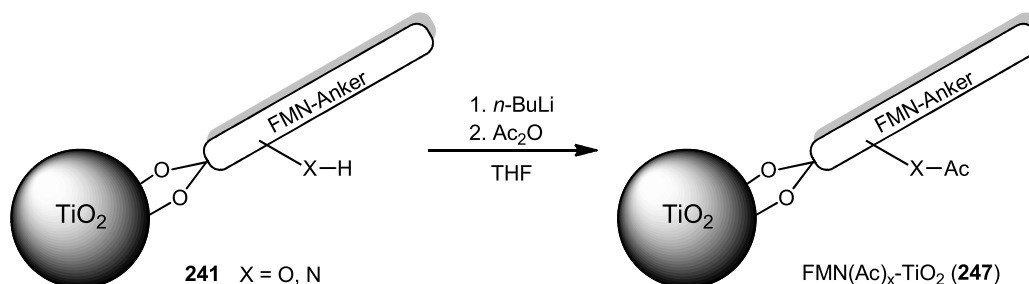
Schema 54: Synthese von Riv-CPS-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel

Bei der Verwendung der Riv-CPS-Partikel in der Benchmark-Reaktion konnten ein Umsatz von 18% sowie ein ähnliches Verhalten beobachtet werden. Ebenso wie bei den FMN-Partikeln traten eine Entfärbung und eine Reduktion der Fluoreszenz ein. Da damit die Bindung zwischen dem Partikel und dem Anker nicht die instabile Stelle des Katalysators zu sein schien, wurde ein Zerfall des Riboflavingerüsts selbst vermutet. Unter Betrachtung der Struktur war anzunehmen, dass die Entfärbung sich durch eine photochemisch induzierte Abspaltung des Flavingerüsts **246** hätte ereignen können (Schema 55).



Schema 55: Mögliche Zersetzung der FMN-Partikel unter Verlust des Flavingerüsts.

Um diese Reaktion zu unterbinden, sollten die OH-Gruppen mit Schutzgruppen (SG) versehen werden (Schema 56). Hierbei wurden die Partikel mit *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit Essigsäureanhydrid versetzt. An welchen Positionen sich die Schutzgruppen befinden konnte nicht genau definiert werden. Die so erhaltenen acetylgeschützten FMN(Ac)<sub>x</sub>-Partikel (**247**) besaßen die gleiche hellgelbe Farbe wie vor der Prozedur, woraus geschlossen werden konnte, dass das Flavingerüst unverändert war. Anschließend wurden die FMN(Ac)<sub>x</sub>-Partikel in der Benchmark-Reaktion eingesetzt. Hierbei fiel auf, dass sich die Partikel mit fortschreitender Reaktionszeit nicht entfärben und auch die Fluoreszenz unter UV-A Strahlung anhält. Jedoch konnte nur ein Umsatz von 4% beobachtet werden, wodurch klar wurde, dass die FMN(Ac)<sub>x</sub>-Partikel nicht mehr katalytisch aktiv waren. Die freien OH-Gruppen scheinen demnach essenziell für den Elektronentransport vom Flavin zum Partikel zu sein. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden die Flavine als ungeeignete Partikelanker eingestuft.



Schema 56: Acetylschätzung der FMN-Partikel mit Essigsäureanhydrid.

### Untersuchung anderer Ankersysteme

Im Arbeitskreis von [REDACTED] hat sich [REDACTED] im Rahmen seiner Dissertation mit der Synthese, Funktionalisierung und Anwendung von TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in organisch-anorganischen Nanokompositen beschäftigt. Hierbei synthetisierte er verschiedene mit Ölsäure funktionalisierte Titandioxid-Nanopartikel. Durch geeignete Substitutionen konnte er die Ölsäure durch beliebige Anker ersetzen. Im Bestreben, mit funktionalisierten TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln im sichtbaren Licht Photoredoxkatalyse zu betreiben, wurde eine Kooperation mit [REDACTED] und [REDACTED] gestartet. Hierbei wurden drei zu Verfügung stehende TiO<sub>2</sub>-Partikel (OA-TiO<sub>2</sub>, TMAH-TiO<sub>2</sub> und Tiron-TiO<sub>2</sub>; Abbildung 49) in der Benchmark-Reaktion getestet. Die Ölsäure-Partikel (OA-TiO<sub>2</sub>, **248**) wurden von [REDACTED] aus Titanium(IV)butoxid nach einem literaturbekanntem Verfahren hergestellt<sup>357</sup> und durch anschließende Substitution des Ankers weiter funktionalisiert.

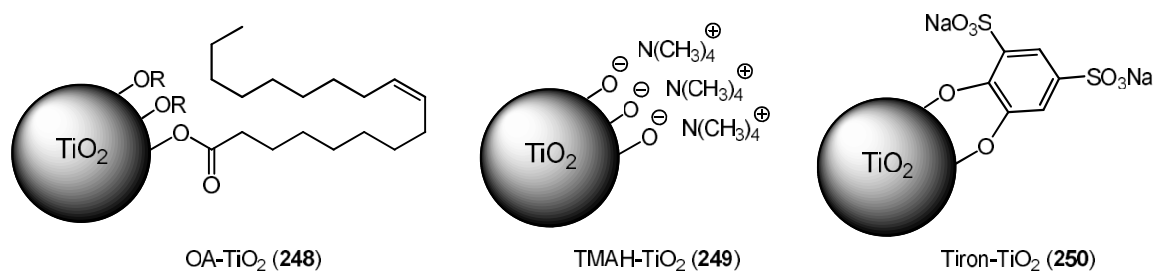


Abbildung 49: Schematische Darstellung der Ölsäure-, Tetramethylammonium-, und Tiron-Titandioxid-Nanopartikel.

Um eine möglichst breite Testreihe zu erhalten, wurden die Partikel unter Verwendung von Kaliumcyanid und Trimethylsilylcyanid als Cyanidquelle eingesetzt (Tabelle 21). Die OA-TiO<sub>2</sub>-Partikel zeigten unter UV-A Bestrahlung mit beiden Cyanidquellen keinen Umsatz (Einträge 1 und 2). Durch Verwendung der Tetramethylammonium-Partikel (TMAH-TiO<sub>2</sub>, **249**) konnten Umsätze von 5% und 35% erreicht werden (Einträge 3 und 4). Eine wichtige Beobachtung war, dass die Partikel unter der Bestrahlung stabil zu sein schienen, da keine Verfärbung oder erkennbare Veränderung der Morphologie stattfand. Die roten Tiron-Partikel (**250**) wurden mit verschiedenen Lichtquellen bestrahlt (Einträge 5 bis 12), um deren Einsatzbereich auch im sichtbaren Licht zu untersuchen. Es zeigte sich, dass unter Verwendung von UV-A und blauem Licht gute Ausbeuten erreicht werden konnten und keine Veränderung der Partikel auftrat. Die Katalysegeschwindigkeit der Tiron-Partikel war aber noch nicht zufriedenstellend, weshalb nach anderen Ankern gesucht wurde.

Tabelle 21: Übersicht über die Anwendung der Titandioxid-Nanopartikel in der Benchmark-Reaktion.

$86 \xrightarrow[\text{Lösungsmittel, Sauerstoff, hv}]{\text{Nanopartikel, Cyanidquelle}} 93$				
Eintrag	Partikel	Lichtquelle	System	Umsatz
1	OA-TiO <sub>2</sub>	UV-A	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	0%
2	OA-TiO <sub>2</sub>	UV-A	MTBE, TMSCN	0% <sup>[a]</sup>
3	TMAH-TiO <sub>2</sub>	UV-A	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	5%
4	TMAH-TiO <sub>2</sub>	UV-A	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	35%
5	Tiron-TiO <sub>2</sub>	UV-A	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	4%
6	Tiron-TiO <sub>2</sub>	UV-A	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	46%
7	Tiron-TiO <sub>2</sub>	Blau	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	1%
8	Tiron-TiO <sub>2</sub>	Blau	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	48%
9	Tiron-TiO <sub>2</sub>	Grün	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	< 1%
10	Tiron-TiO <sub>2</sub>	Grün	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	11%
11	Tiron-TiO <sub>2</sub>	CFL	H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH, KCN	< 1%
12	Tiron-TiO <sub>2</sub>	CFL	CH <sub>3</sub> CN, TMSCN	6%

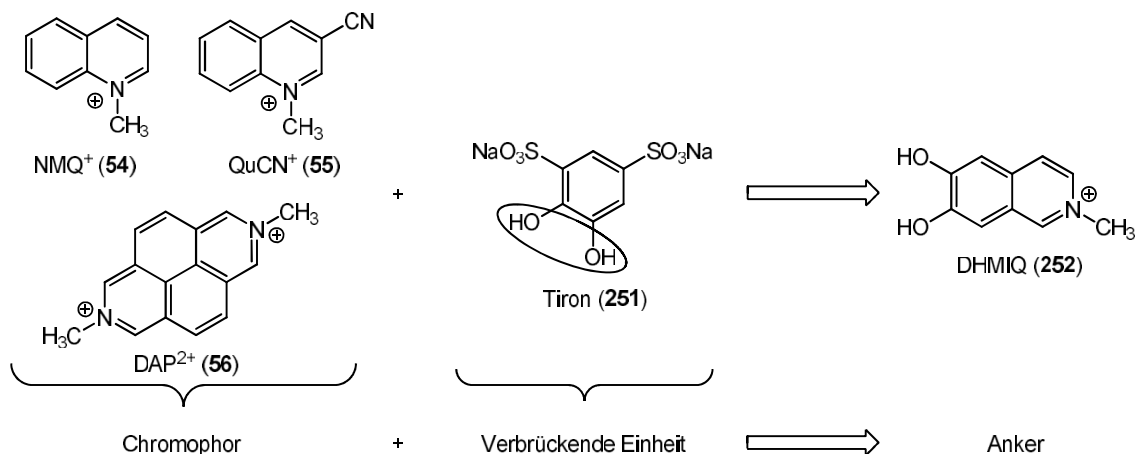
Reaktionsbedingungen: Me-Thich (0.478 mmol, 1.0 Äq.), die Cyanidquelle (1.3 Äq.) und FMN-TiO<sub>2</sub> Nanopartikel (11 mg) wurden in dem entsprechenden Lösungsmittel (6.0 mL) suspendiert und die Lösung mit Sauerstoff gesättigt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 3 h mit der entsprechenden Lichtquelle bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan oder Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. <sup>[a]</sup>Zersetzung der Nanopartikel.

### DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel

Eine der grundlegenden Anforderung an organische Photokatalysatoren ist, wie in der Einleitung genauer beschrieben, die Absorption bei einer möglichst hohen Wellenlänge. Häufig kann dies durch ein ausgedehntes  $\pi$ -System, elektronenziehende/-schiebende Effekte oder Ladungen erreicht werden. *N*-Alkylchinolinium-Ionen wie NMQ<sup>+</sup> oder QuCN<sup>+</sup> sind stark oxidierende Photokatalysatoren, die zur Oxidation von Aromaten genutzt werden können. Aufgrund eines energetisch sehr hoch liegenden S<sub>1</sub>-Zustands absorbiert das Molekül jedoch nur UV-Licht (315–350 nm).<sup>143</sup> Um die Absorption in Richtung



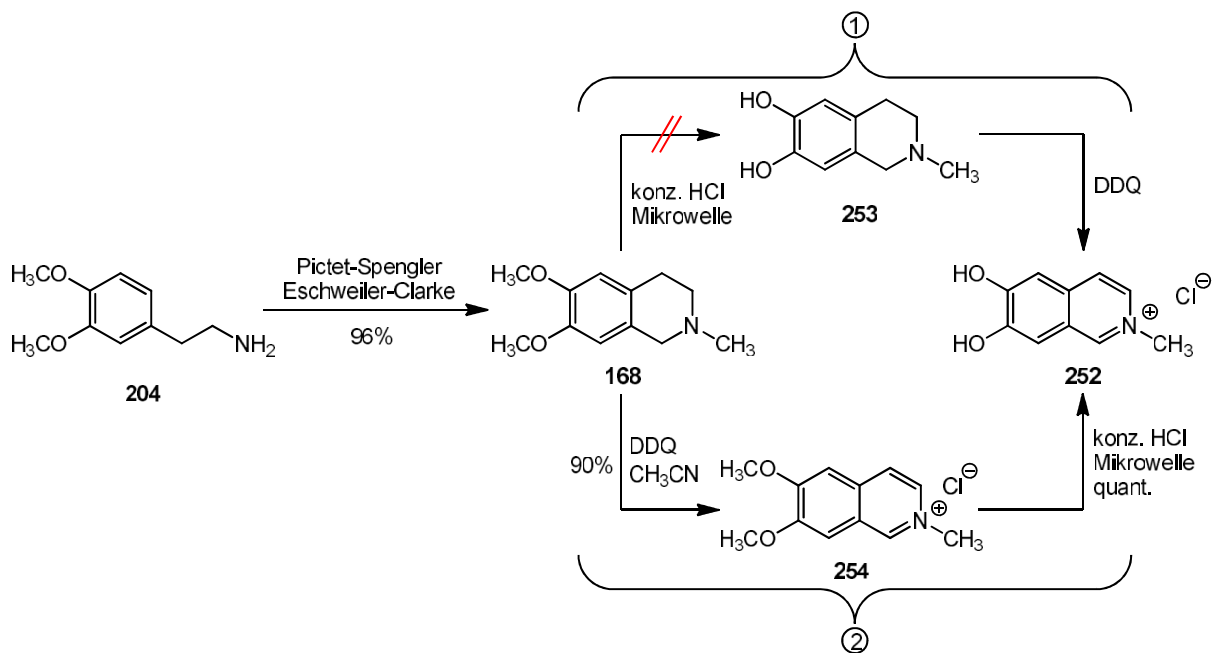
des sichtbaren Lichts zu verschieben, sind entweder größere  $\pi$ -Systeme, wie bei  $\text{DAP}^{2+}$ , oder eine Wechselwirkung zu anderen elektronischen Systemen wie Halbleiterpartikeln nötig. Die Verknüpfung eines solchen Chinolinium-Ankers könnte analog zu dem Tiron über Hydroxyl-Gruppen erfolgen.<sup>358</sup> Aufgrund der Syntheseerfahrung mit Isochinolingerüsten wurde das 6,7-Dihydroxy-2-methylisochinolin-2-ium-Ion (DHMIQ, **251**) als potentieller Anker angesehen (Schema 57). Das  $\pi$ -System ist im Vergleich zu  $\text{NMQ}^+$  elektronenreicher, was zu geringeren HOMO/LUMO Abständen und einer geringeren Reaktivität gegenüber Nukleophilen oder Radikalen führt.



Schema 57: Entwicklung des DHMIQ-Ankers basierend auf den Chinolinium-Katalysatoren.

DHMIQ sollte in einer 3-stufigen Reaktion ausgehend von Homoveratrylamin (**204**) synthetisiert werden

(Schema 58). Durch eine Pictet-Spengler & Eschweiler-Clarke gekoppelte Reaktion konnte 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**168**) in sehr hohen Ausbeuten erhalten werden. Die weiteren Reaktionsschritte sind die Oxidation des Tetrahydroisochinolinsystems sowie die Methyletherspaltung. Zuerst wurde Route ① untersucht. Die Spaltung der Methylether mit konz. Salzsäure in der Mikrowelle in das entsprechende 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6,7-diol Hydrochlorid verlief quantitativ. Die anschließende Oxidation fand jedoch nachweislich nicht an dem Hydrochlorid statt, wodurch das Amin aus seinem Salz befreit werden musste. Neutralisationsversuche ergaben, dass sich hierbei die Lösung braun färbte und ein weißer, faseriger, unlöslicher Feststoff ausfiel. Zum Ausschluss eines pH-Effekts wurde das Hydrochlorid in folgende Lösungen gegeben: Ges. Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid (pH = 12.3), Phosphatpuffer (pH = 6.9) und Phosphatpuffer (pH = 7.1). Je nach pH-Wert traten die Färbung und Feststoffbildung unterschiedlich schnell ein. Versuchte Extraktionen schlugen fehl. Bei Verwendung von Wasser oder einem Natriumacetat/Essigsäure-Puffer (pH = 4.7) trat keine Verfärbung ein, jedoch konnte auch kein Amin extrahiert werden. Um eine ungewünschte Oxidation des elektronenreichen Systems zu untersuchen, wurde das Amin mit entgaster Natriumhydrogencarbonat-Lösung in einem Scheidetrichter mit Schutzgasanschluss neutralisiert. Hierbei traten weder eine Verfärbung der Lösung noch eine Feststoffbildung ein und das Amin konnte exemplarisch extrahiert werden (das Auftragen der Lösung auf eine DC-Platte zeigte eine UV-Absorption). Wurde in die entgaste neutralisierte Lösung vor der Extraktion Druckluft eingeleitet, so färbte sich die Lösung erneut braun und der faserige Feststoff fiel aus. Die Bildung des ungewünschten Feststoffs ist somit auf eine unkontrollierte Oxidation zurückzuführen. Um diese Problematik zu umgehen, wurde die Reaktionsroute ② untersucht. Die Oxidation mit DDQ verlief mit einer Reaktionszeit von sieben Tagen relativ langsam, ergab aber das Produkt in sehr hohen Ausbeuten. Die folgende Methyletherspaltung in der Mikrowelle verlief quantitativ, wodurch der gewünschte DHMIQ-Anker erhalten wurde.



Schema 58: Dreistufige Synthese des DHMIQ-Liganden ausgehend von Homoveratrylamin mit einer isolierten Gesamtausbeute von 86%.

Durch Substitution der Ölsäure der OA-TiO<sub>2</sub> mit dem DHMIQ-Anker konnte [REDACTED] die DHMIQ-Partikel (DHMIQ-TiO<sub>2</sub>, **255**) erhalten (Abbildung 50). Die Partikelgröße mit 7.6±1.0 nm blieb durch die Funktionalisierung konstant und es trat keine Agglomeration auf. Die Substitution der Ölsäure sowie Rückstände konnten per <sup>1</sup>H-NMR beobachtet werden (Abbildung 51).

[REDACTED] führte zusätzlich weitere Analysen der Partikel durch. UV-VIS-Absorptionsmessungen zeigten, dass die Absorption durch den gebundenen Partikel-Anker-Komplex sich zu längeren Wellenlängen hin verschiebt, was die gelbe Farbe und eine eventuelle Katalysefähigkeit mit sichtbarem Licht erklären würde (Abbildung 52). Mittels thermogravimetrischer Analyse konnte eine Beladung des Partikels mit dem Anker an der Oberfläche von 11.62% festgestellt werden (Abbildung 53). Durch Bestimmung des Zeta-Potentials, das elektrische Potential eines in Suspension bewegenden Partikels an der Abscherschicht, konnte eine kovalente Bindung des Liganden an den Partikel bestätigt werden (+39.2 mV). Des Weiteren konnten bei HSQC-Messungen keine Resonanzen zwischen den aromatischen Wasserstoffen und den entsprechenden Kohlenstoffen gefunden werden. Dies bedeutet, dass der DHMIQ starr auf der Partikeloberfläche gebunden vorliegt und über keine freie Drehbarkeit verfügt, was für die Resonanz nötig wäre. Dies belegt zusätzlich die kovalente Bindung und schließt ein Kontaktpaar aus. Fluoreszenzmessungen zeigten eine von der Anregungswellenlänge abhängige Fluoreszenz bei 435 nm, die von dem DHMIQ-Anker zu kommen scheint (Abbildung 54).

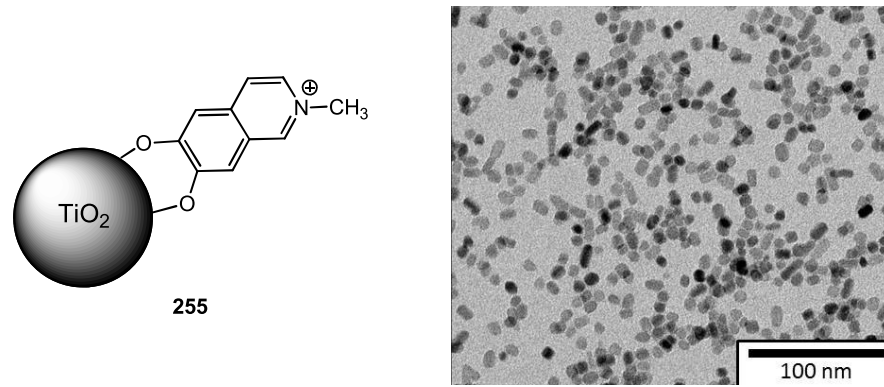


Abbildung 50: Links: Schematische Darstellung der synthetisierten DHMIQ- $\text{TiO}_2$ -Nanopartikel. Rechts: Von [REDACTED] gemessene TEM der DHMIQ-Partikel.

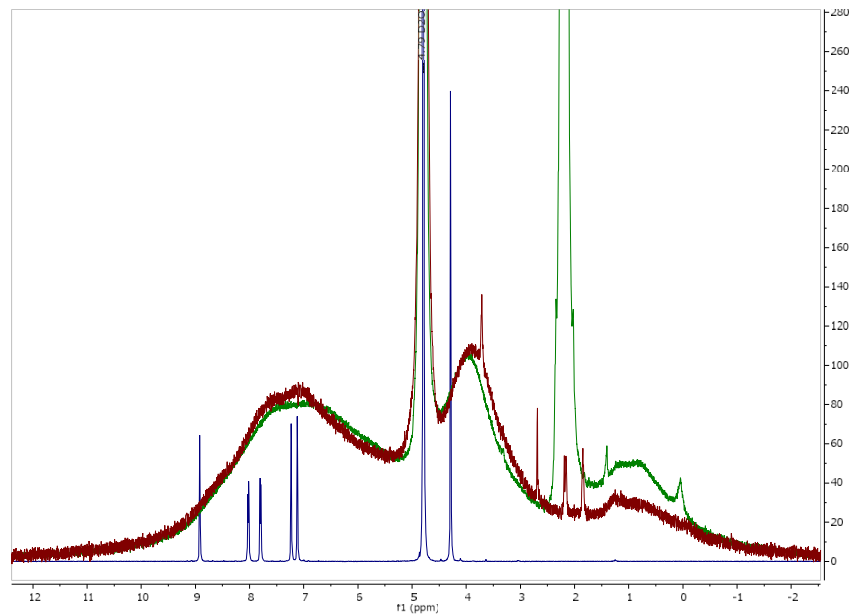


Abbildung 51: Von [REDACTED] gemessenes  $^1\text{H-NMR}$  in  $\text{D}_2\text{O}$  des Liganden (blau), von teilsubstituierten  $\text{TiO}_2$ -Partikeln mit Resten von Ölsäure (grün) und komplett substituierte Partikel (rot).

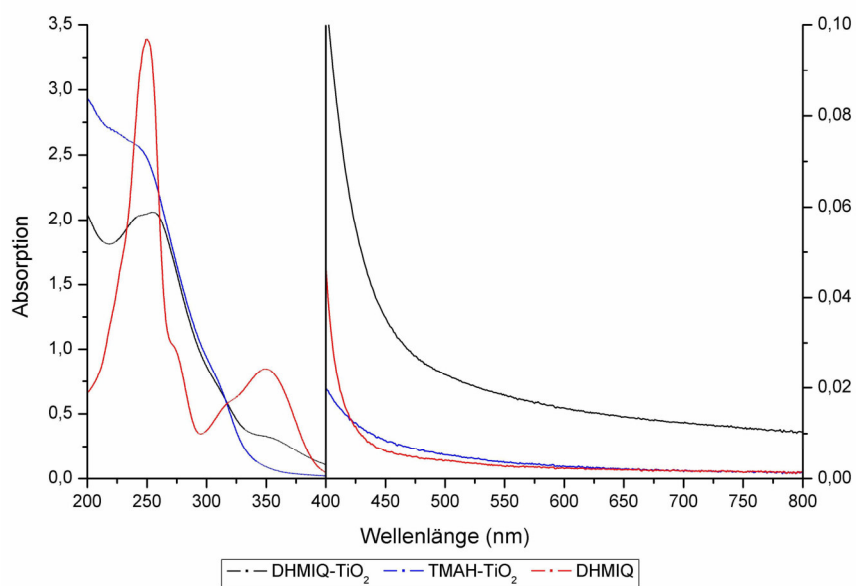


Abbildung 52: Von [REDACTED] gemessenes UV-VIS-Absorptionsspektrum verschiedener  $\text{TiO}_2$ -Partikel und des freien Liganden. Zu erkennen ist eine durch die Funktionalisierung entstandene breite Absorptionsbande >410 nm.

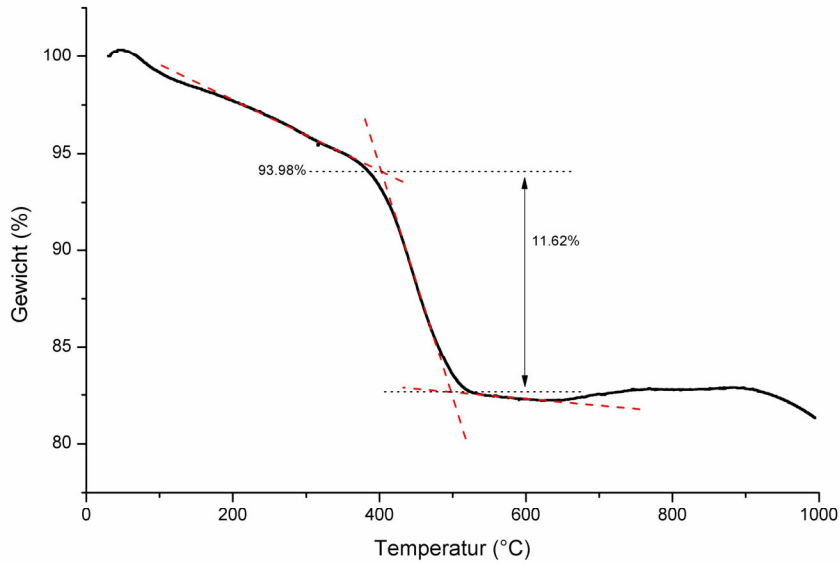


Abbildung 53: Von [REDACTED] gemessene thermogravimetrische Analyse.

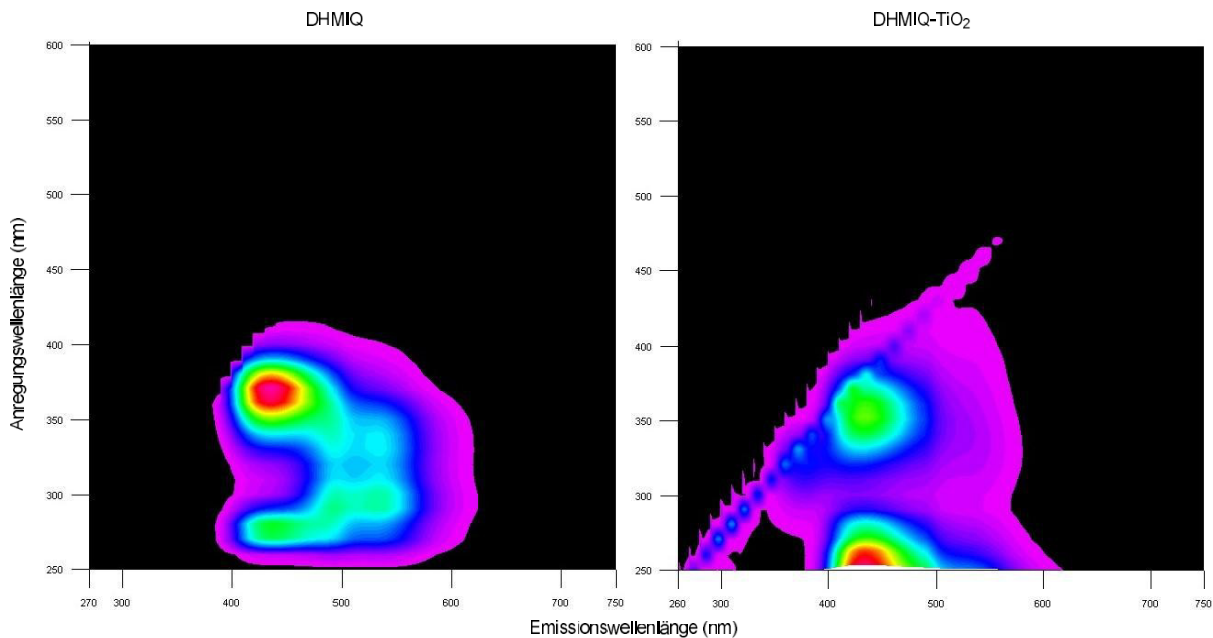
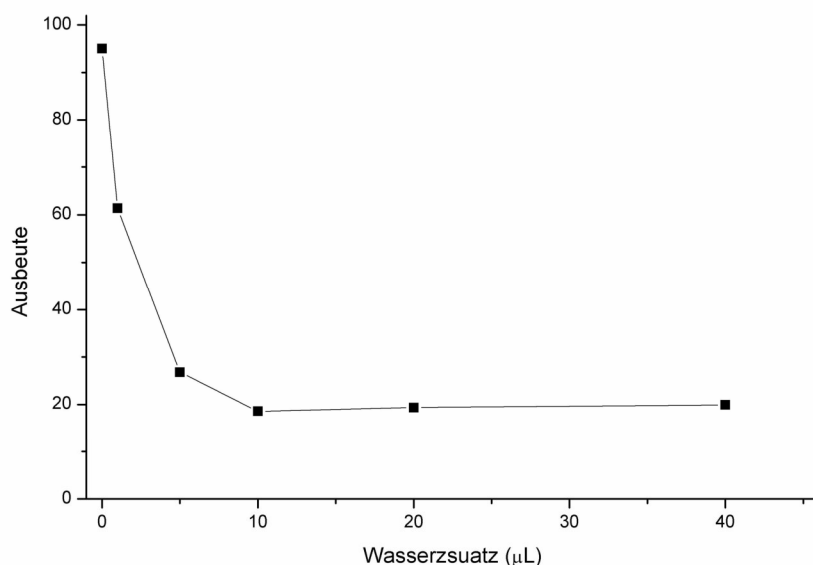
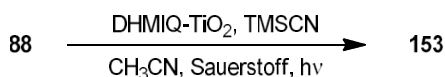


Abbildung 54: 2D-Fluoreszenzspektrum von DHMIQ und DHMIQ-TiO<sub>2</sub>.

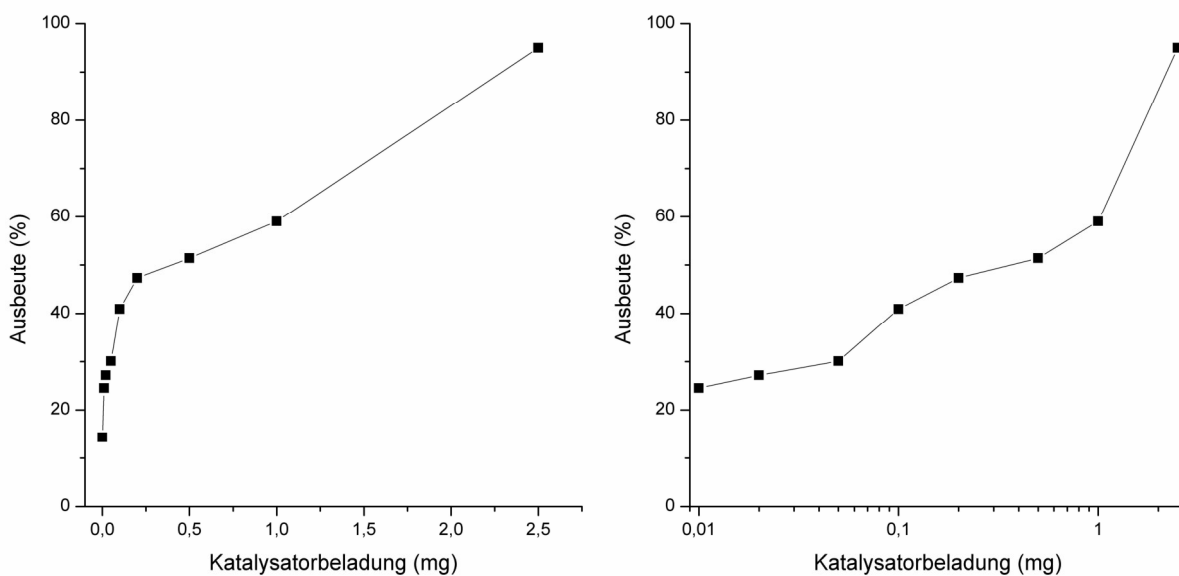
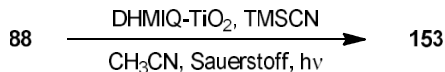
### Einsatz von DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikeln in der Benchmark-Reaktion

Die synthetisierten DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel wurden in der Benchmark-Reaktion eingesetzt, wobei die Ausbeuten zum Teil zwischen 20% und >90% fluktuierten. Nach einigen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die katalytischen Eigenschaften der Partikel stark vom Wassergehalt in der Reaktionslösung abhängt. Durch Lyophilisieren der wässrigen Reaktionslösung konnten wasserfreie Partikel erhalten werden, die in der Benchmark-Reaktion fast quantitative Ausbeuten ergaben. Durch die gezielte Zusage von Wasser konnte dessen Abhängigkeit veranschaulicht werden (Abbildung 55). [REDACTED] konnte durch dynamischer Lichtstreuung (DLS) zeigen, dass die DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel in wässriger Lösung Agglomerate mit einer großen Hydrathülle ausbilden. Der gemittelte hydrodynamische Radius beträgt 37.78 nm und ist demnach fast fünfmal so groß wie die Partikel selbst. Ebenso wurden Untersuchungen zur Katalysatorbeladung durchgeführt (Abbildung 56). Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen Katalysatorbeladung und Ausbeute beobachtet werden.



Wasserzusatz	0.0 µL	1.0 µL	5.0 µL	10.0 µL	20.0 µL	40.0 µL
Ausbeute	95%	61%	27%	19%	19%	20%

Abbildung 55: Einfluss von Wasser auf die Katalysefähigkeit der DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel. *Reaktionsbedingungen:* Bu<sub>3</sub>N (0.239 mmol, 1.0 Äq.), trockene DHMIQ-TiO<sub>2</sub> (2.5 mg) und Wasser wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 3 h mit blauem Licht bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.



Beladung	2.5 mg	1.0 mg	0.5 mg	0.2 mg	0.1 mg	0.05 mg	0.02 mg	0.01 mg	0.0 mg
Ausbeute	95%	59%	51%	47%	41%	30%	27%	25%	14%

Abbildung 56: Untersuchungen zur Katalysatorbeladung. *Links:* Dezimale Darstellung. *Rechts:* Logarithmische Darstellung. *Reaktionsbedingungen:* Bu<sub>3</sub>N (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und DHMIQ-TiO<sub>2</sub> wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 3 h mit blauem Licht bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Die Vorteile von heterogenen Katalysatoren sind die einfache Abtrennung und Wiederverwertung. Um dies auch mit den entwickelten Nanopartikeln zu demonstrieren, wurde der Katalysator durch Zentrifugation abgetrennt und erneut eingesetzt. Hierbei konnte selbst im vierten Katalysezyklus noch eine Ausbeute von 82% erreicht werden (Tabelle 22). In zusätzlichen Experimenten konnten die Notwendigkeit von Licht, der Einfluss der Temperaturen und der Einsatz des freien Liganden untersucht werden (Tabelle 23). Hierbei zeigte sich, dass Licht für die Reaktion notwendig ist und dass auch Temperatur von 100 °C keine Katalyse der Partikel hervorrufen (Einträge 1 bis 6). Die eingesetzte Ligandenmenge richtete sich nach der Menge an eingesetzten Partikeln und deren Beladung mit Liganden. Hierbei konnte beobachtet werden, dass der DHMIQ-Ligand auch bei geringen Konzentrationen unter Bestrahlung mit blauem Licht noch katalytisch aktiv ist.

Tabelle 22: Wiederverwendung des Katalysators.

$$88 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, Sauerstoff, hv}]{\text{DHMIQ-TiO}_2, \text{TMSCN}} 153$$

Zyklen	1	2	3	4
Ausbeute	95%	92%	87%	82%

*Reaktionsbedingungen:* Bu<sub>3</sub>N (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und DHMIQ-TiO<sub>2</sub> (2.5 mg) wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 3 h mit blauem Licht bestrahlt und bei -9 °C und 4700 upm für 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und der Rückstand in Acetonitril (4.0 mL) aufgenommen. Die Waschprozedur wurde zweimal wiederholt, bevor die Partikel erneut eingesetzt wurden. Die vereinten Acetonitrilphasen wurden auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

Tabelle 23: Zusätzliche Experimente mit DHMIQ-TiO<sub>2</sub>.
$$88 \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, Sauerstoff, hv}]{\text{DHMIQ-TiO}_2, \text{TMSCN}} 153$$

Eintrag	Anmerkung	Ausbeute
1	Ohne Licht <sup>[a]</sup>	>1%
2	Ohne Licht <sup>[a]</sup> , 16 h	6%
3	Ohne Licht, 50 °C	2%
4	Ohne Licht, 100 °C	9%
5	Ohne Licht & ohne Katalysator, 50 °C	2%
6	Ohne Licht & ohne Katalysator, 100 °C	12%
7	2.00 mg Ligand <sup>[b]</sup>	53%
8	0.29 mg Ligand (= 0.57 mol%)	84%
9	0.06 mg Ligand (= 0.12 mol%)	80%
10	0.29 mg Ligand (= 0.57 mol%) + TMA-TiO <sub>2</sub> (2.2 mg)	62%

*Reaktionsbedingungen:* Wenn nicht anders angegeben, wurden Bu<sub>3</sub>N (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und DHMIQ-TiO<sub>2</sub> (2.5 mg) in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde 3 h mit blauem Licht bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>Das Reaktionsröhrchen wurde in Aluminiumfolie gewickelt und vor die Lichtquelle gestellt. <sup>[b]</sup>Dispersion/unvollständig gelöst.

Diese katalytische Aktivität des Liganden kann erklärt werden, wenn man das Absorptionsspektrum vergrößert (Abbildung 52, Seite 77). Hierbei ist zu sehen, dass DHMIQ bei 460 nm noch eine geringe Absorption aufweist. Die Absorption der TiO<sub>2</sub>-DHMIQ-Partikel hingegen fällt vom blauen (450 nm) zum infraroten Licht (800 nm) nur geringfügig ab (Faktor 3.3). Basierend auf dieser Erkenntnis wurden verschiedene Lichtquellen untersucht und diese dem freien Liganden, den OA-TiO<sub>2</sub>-Partikeln sowie den TMA-TiO<sub>2</sub>-Partikeln gegenübergestellt (Tabelle 24). Hierbei wurde beobachtet, dass, während die Katalyse bei dem Liganden nur mit blauem Licht zufriedenstellend funktionierte, die Partikel mit grünem Licht sehr hohe sowie mit gelbem und rotem Licht hohe Ausbeuten nach einer fixen Reaktionszeit von 3 h erreichten. Die Verwendung von energiearmem rotem Licht ist für die Photokatalyse eine Rarität.

Es sind nur wenige Berichte mit einer begrenzten Anwendungen in der Literatur zu finden, die dies mit Methylenblau,<sup>359</sup> speziellen Porphyrin-Komplexen,<sup>360</sup> supramolekularen Komplexen<sup>361</sup> oder dotierten Nanopartikeln<sup>362</sup> erreichten. Aufgrund der breiten Absorption wurde zusätzlich auch Infrarotstrahlung als Photonenquelle für die Katalyse untersucht. Bemerkenswerterweise sind die Partikel auch bei einer Wellenlänge von 730 nm und 850 nm noch katalytisch aktiv, was bis jetzt nur von einer radikalischen Polymerisation mit Bacteriochlorophyll A<sup>363</sup>, einer oxidativen Degradation von 2,4-Dichlorphenol mit Libethenit<sup>364</sup> oder von mit Ytterbium und Thulium dotierten Yttrium-Nanopartikeln (NaYF<sub>4</sub>), die durch *up-conversion* aus NIR katalytisch nutzbares UV machen,<sup>365-367</sup> bekannt ist.

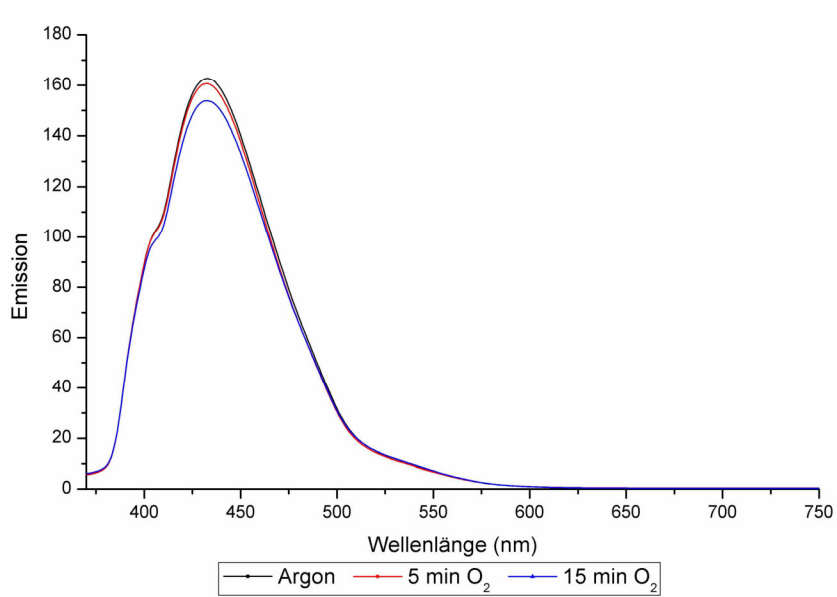
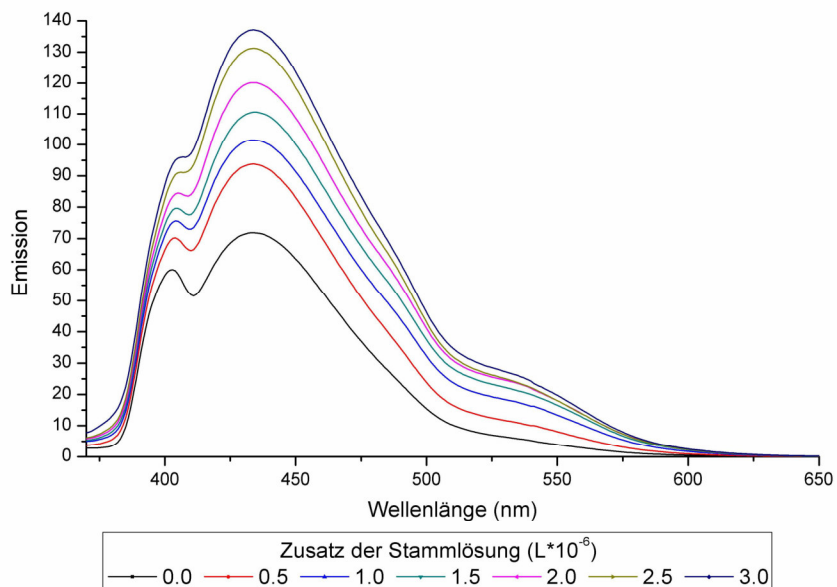
Tabelle 24: Variation der Lichtquelle.

88	$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, Sauerstoff, } h\nu]{\text{Katalysator, TMSCN}}$	153
----	--	-----

Lichtquelle	LED blau 1 462 nm, 100 W	LED blau 2 ~460 nm, ~60 W	LED grün 520 nm, 100 W	LED gelb 592 nm, 52 W
OA-TiO <sub>2</sub>	43% <sup>[a]</sup>	Nicht getestet	13% <sup>[a]</sup>	<1% <sup>[a]</sup>
TMA-TiO <sub>2</sub>	4% <sup>[a]</sup>	Nicht getestet	2% <sup>[a]</sup>	✗
DHMIQ-TiO <sub>2</sub>	96% <sup>isoliert</sup>	96%	93% <sup>[a]</sup>	56% <sup>[a]</sup>
Ligand	84% <sup>[a]</sup>	77% <sup>[a]</sup>	22% <sup>[a]</sup>	2% <sup>[a]</sup>
Hintergrund	15% <sup>[a]</sup>	20% <sup>[a]</sup>	3% <sup>[a]</sup>	✗
Lichtquelle	LED rot ~635 nm, 67 W	LED IR 730 nm, 51 W	LED IR 850 nm, 3.7 W	
OA-TiO <sub>2</sub>	✗	✗	Nicht getestet	
TMA-TiO <sub>2</sub>	✗	✗	Nicht getestet	
DHMIQ-TiO <sub>2</sub>	43% <sup>[a]</sup>	19% <sup>[a]</sup> /61% <sup>[a, b]</sup> /90% <sup>[d]</sup>	2% <sup>[a]</sup> /12% <sup>[a, c]</sup>	
Ligand	<1% <sup>[a]</sup>	✗	✗	
Hintergrund	✗	✗	✗	

*Reaktionsbedingungen:* Bu<sub>3</sub>N (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und DHMIQ-TiO<sub>2</sub> (2.5 mg) wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Sofern nicht anders angegeben, wurde das verschlossene Reaktionsgefäß 3 h mit der entsprechenden Lichtquelle bestrahlt. Das Rohprodukt wurde aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert und die Ausbeute mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt. <sup>[a]</sup>Unvollständige Reaktion. <sup>[b]</sup>14 h Reaktionszeit. <sup>[c]</sup>16 h Reaktionszeit. <sup>[d]</sup>62 h Reaktionszeit.

Abschließend stellte sich analog zu den vorherigen Kapiteln die Frage, ob der Reaktionsmechanismus der DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel über einen PET oder einen EnT unter Bildung von Singulett-Sauerstoff verläuft. Im Gegensatz zu den in Kapitel 3.3 untersuchten Katalysatoren konnten bei DHMIQ-TiO<sub>2</sub> vergleichbare Reaktionsgeschwindigkeiten ohne die Verwendung eines Sauerstoff- / Luftstroms beobachtet werden. Diese Tatsache zeigte, dass es sich bei dem Aufeinandertreffen von Sauerstoff und Katalysator, wie bei der thermischen Cyanierung aus Kapitel 3.2, nicht um den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt handelt. Ein PET mit initialer Oxidation des Amins ist auch aufgrund der Elektronenaufnahmekapazität des Leitungsbands nicht unwahrscheinlich. Bei Quenchingexperimenten konnte zusätzlich gezeigt werden, dass die Fluoreszenz nicht durch Sauerstoff (Abbildung 57), jedoch durch Tributylamin beeinflusst wird (Abbildung 58). Hierbei war es jedoch atypisch, dass kein Quenching sondern eine Fluoreszenzverstärkung zu beobachten war und der Stern-Volmer-Plot daher eine negative Steigung aufwies (Abbildung 59).

Abbildung 57: Fluoreszenzquenching von DHMIQ-TiO<sub>2</sub> mit Sauerstoff ( $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$ ).Abbildung 58: Fluoreszenzquenching von DHMIQ-TiO<sub>2</sub> mit Tributylamin unter Argonatmosphäre ( $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$ ).



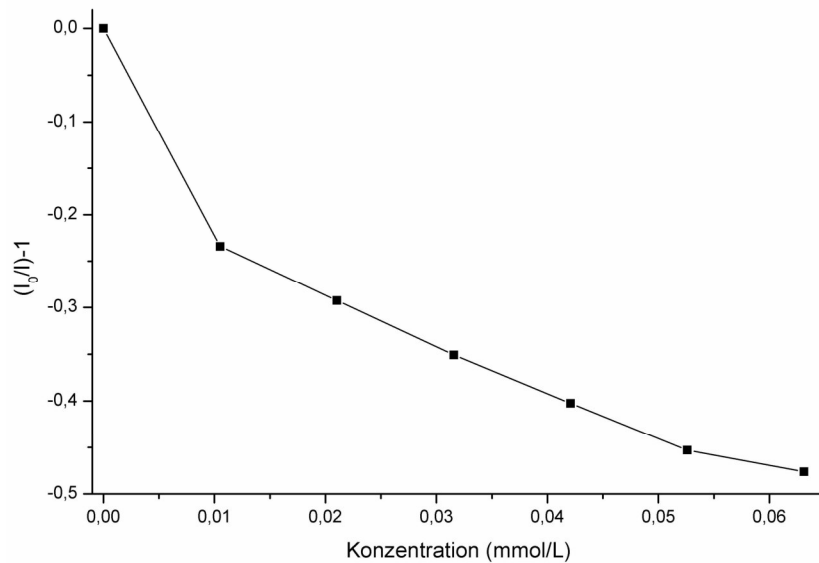
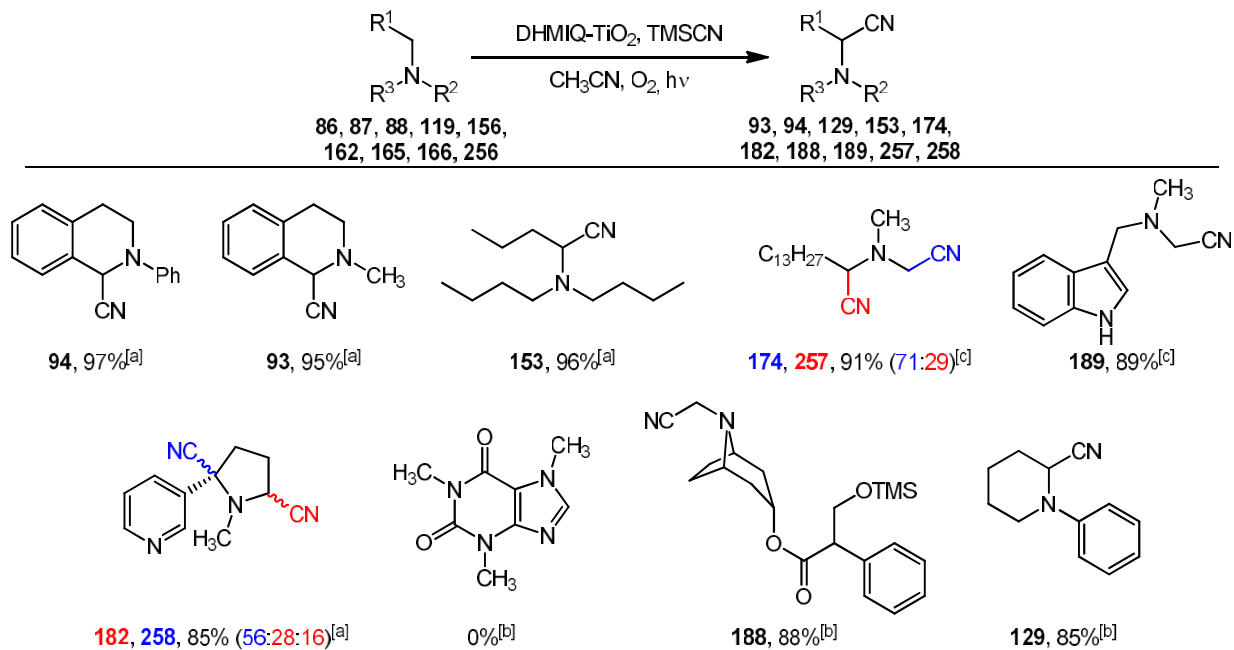


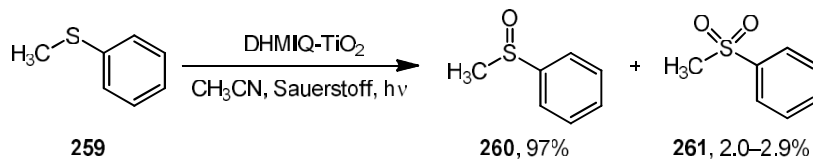
Abbildung 59: Stern-Volmer-Plot der Fluoreszenz von DHMIQ-TiO<sub>2</sub> unter Zugabe von Tributylamin ( $\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 435 \text{ nm}$ ).

#### DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel in der organischen Synthese

Nach den Optimierungen und Katalysatorstudien wurde eine Serie von Aminen mit den Partikeln umgesetzt (Schema 59). Hierbei konnten sehr hohe Ausbeuten bei angepassten Reaktionszeiten erreicht werden. Gegenüber den Ergebnissen der Bengalrosa-Reaktionen sind teilweise andere Produkte zu erkennen. So wurde bei Dimethyl-tetradecylamin neben dem bekannten [Tetradecyl(methyl)amino]acetonitril auch das 2-(Dimethylamino)pentadecanenitril gebildet. Bei Nikotin konnte zu über 50% die Cyanierung in  $\alpha$ -Stellung zum Pyridin beobachtet werden. Dies steht im direkten Kontrast zu den Reaktionen mit Bengalrosa. Hier konnte zu 94% eine Cyanierung der Methylgruppe beobachtet werden. Zusätzlich zu der Cyanierungsreaktion wurde auch die Oxidation von Thioethern untersucht (Schema 60). Es konnte beobachtet werden, dass die Oxidation von Thioanisol nicht das Sulfon, sondern primär das Sulfoxid bildet.



Schema 59: Anwendung der DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel in einer oxidativen Cyanierung diverser Amine. *Reaktionsbedingungen:* Das Amin (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und trockene DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel (2.5 mg) wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert, mit Sauerstoff gesättigt und TMSCN (3.0 Äq.) hinzugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde mit blauem Licht bestrahlt und das Rohprodukt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extraktiv isoliert. Nach säulenchromatographischen Reinigung konnte das Produkt isoliert werden. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen. <sup>[a]</sup>3 h. <sup>[b]</sup>16 h. <sup>[c]</sup>24 h.



Schema 60: Anwendung der DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel in einer Oxidation von Thioanisol. *Reaktionsbedingungen:* Thioanisol (0.239 mmol, 1.0 Äq.) und trockene DHMIQ-TiO<sub>2</sub>-Partikel (2.5 mg) wurden in Acetonitril (4.0 mL) suspendiert und mit Sauerstoff gesättigt. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde mit blauem Licht für 24 h bestrahlt und die Partikel in einer Zentrifuge (5 min, 4700 upm) sedimentiert. Der Überstand wurde abgenommen und die Partikel zweimal mit Acetonitril (2.0 mL) gewaschen. Die vereinten Acetonitrilphasen wurden vorsichtig im Vakuum eingedunstet und die Masse des isolierten Produktes gravimetrisch bestimmt. Das Verhältnis von Sulfoxid und Sulfon wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt und die Ausbeute hiermit berechnet.

### 3.5 Universelle ungiftige Cyanidquellen

Cyanid zählt zu den wichtigsten Bausteinen der organischen Synthese und findet sowohl im Labor als auch in der Industrie eine breite Anwendung. Aufgrund der Toxizität gibt es immer wieder Bemühungen ungiftige Cyanidquellen für die Synthese zu verwenden. Neben dem in Kapitel 3.2 verwendeten Blutlaugensalz wurden in der Einleitung diverse andere Lösungsansätze präsentiert. Diese Verfahren haben jedoch den Nachteil, dass sie für spezielle Reaktionen entwickelt und optimiert wurden, wodurch ein universeller Einsatz der jeweiligen Quelle in anderen Cyanierungsreaktionen meist nicht möglich ist. In diesem Kapitel wird die Entwicklung einer universellen ungiftigen Cyanidquelle präsentiert.

Dieses Projekt besteht unter anderem aus Teilprojekten, die in den Bachelor-Arbeiten von [REDACTED] und [REDACTED] sowie in der Modularbeit von [REDACTED] bearbeitet wurden.

### 3.6.1 Universelle Cyanierungsapparatur

Für die Freisetzung von Cyanid aus diversen Quellen sind häufig spezielle Reaktionsbedingungen nötig, die sich unglücklicherweise nicht beliebig mit einer Synthese kombinieren lassen. Durch eine räumliche Entkoppelung in ein cyanid-produzierendes und -konsumierendes System, könnten Reaktionsbedingungen beliebig variiert werden, ohne dass eine wechselseitige Beeinflussung eintritt. Aufgrund eines Siedepunktes von 26 °C könnte das in einem ersten Reaktionsgefäß produzierte Cyanid aus einer sauren Lösung mit einem Trägergas ausgetrieben und in die cyanidkonsumierende Lösung eingeleitet werden. Ist die Cyanidfreisetzung hierbei langsam und kontrolliert, so sind zudem die Mengen an „freier Blausäure“ gering und das Sicherheitsrisiko minimal. Der entworfene Aufbau ist in Abbildung 60 dargestellt. Hierbei wird ein Trägergas wie Stickstoff, Luft oder Sauerstoff in das cyaniderzeugende System ① eingeleitet. Versuche zeigten, dass der Typ des Trägergases keinen Einfluss auf die Reaktion hat. Die Einleitung kann, je nach Korrosivität der Lösung, durch eine Metallkanüle oder, wie in der Abbildung dargestellt, durch eine Pasteur-Pipette erfolgen. Ein oxidierendes Reaktionsmedium in ① kann nachweislich, durch Oxidation der Metallkanüle, Metallionen freisetzen, welche wiederum mit dem Cyanid wechselwirken und die gewünschte Freisetzung behindern. Das Trägergas nimmt beim Durchströmen der Lösung vorhandene Blausäure auf und transportiert diese in das cyanidkonsumierende System ②. Für einige Experimente musste die Freisetzung von Kohlenstoffdioxid nachgewiesen werden. In diesem Fall wurde seriell noch ein Gefäß mit ges. Calciumhydroxid-Lösung geschaltet.

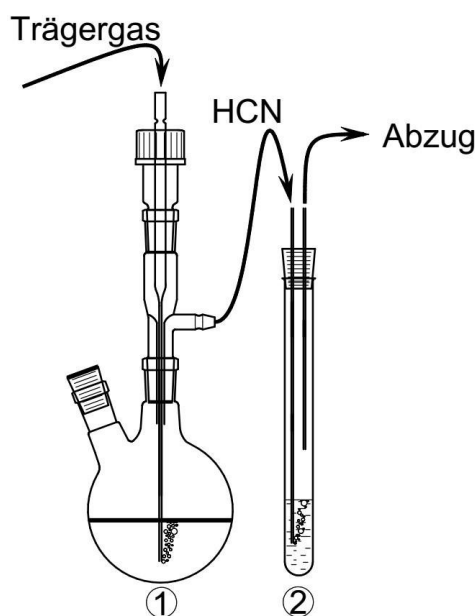
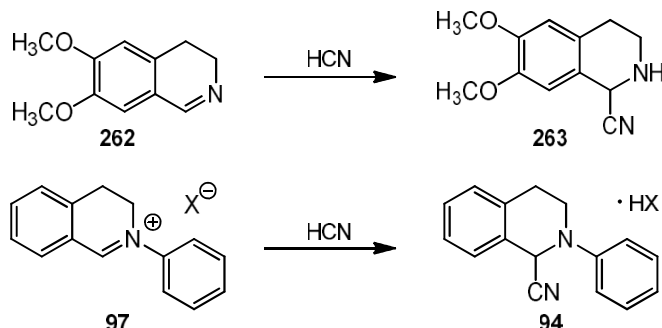


Abbildung 60: Schematischer Aufbau des Cyanideinleitungssystems mit räumlicher Trennung des cyaniderzeugenden und cyanidkonsumierenden Systems. Hier ist im System ① die Gaseinleitung mit einer Pasteurpipette dargestellt.

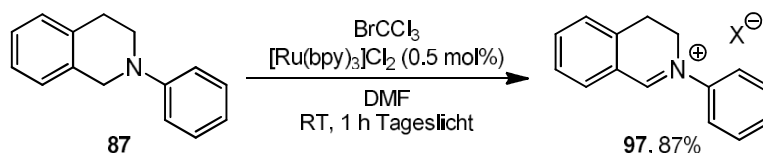
### 3.6.2 Cyanid-Nachweissystem

Um die zu untersuchenden Cyanidquellen zu evaluieren, musste ein System gefunden werden, mit dem es möglich war die Cyanidfreisetzung qualitativ und quantitativ zu messen. Da bei diesem Projekt ein System entwickelt werden sollte, das für eine Vielzahl von Reaktionen eingesetzt werden kann, wurde beschlossen eine chemische Reaktion als Benchmark-System zu nutzen. Aufgrund der Erfahrung mit  $\alpha$ -Aminonitrilen wurde eine Addition von Cyanid an Imine/Iminiumionen gewählt. Um trotz der hohen Reaktivität eine zufriedenstellende Handhabbarkeit des Indikators zu erreichen, wurde ein 3,4-Dihydroisochinolin-Gerüst gewählt (Schema 61). 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**262**) wurde aus Homoveratrylamin durch eine Bischler-Napieralski-Reaktion erhalten. 2-Phenyl-3,4-

dihydroisochinoliniumbromid (**97**) konnte durch Oxidation von 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**86**) mit Bromtrichlormethan und Tris(bipyridin)ruthenium(II)chlorid in Dimethylformamid erhalten werden (Schema 62). Auch wenn, wie in Kapitel 3.3 beschrieben, Bromtrichlormethan ohne zusätzlichen Katalysator Amine oxidieren kann, wurde hier einer verwendet. Es konnte beobachtet werden, dass mit Katalysator eine schnellere Reaktion und sauberere Kristallisation des Produktes stattfand.



Schema 61: Addition von Blausäure an Imine und Iminiumionen als Benchmarksystem zur Evaluierung einer Cyanidquelle.



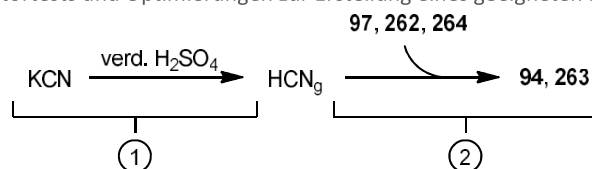
Schema 62: Synthese von **97** durch Oxidation von Ph-Thich mit  $\text{BrCCl}_3$  und  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ .<sup>273</sup>

Um die Indikatoren auf ihre Funktion zu testen, wurde der beschriebene Aufbau mit Kanülen in beiden Systemen genutzt. In Gefäß ① wurde eine 1.0 M wässrige Kaliumcyanid-Lösung (2.0 mL) und in Gefäß ② der Indikator (0.17 mmol) in Acetonitril (3.0 mL) vorgelegt. Die Gefäße wurden in die Apparatur eingesetzt und der Gasstrom gestartet. Der Cyanidtransport wurde durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure gestartet. Nach 3 h wurde die Gaseinleitung beendet und das  $\alpha$ -Aminonitril isoliert.

In Tabelle 25 sind die Resultate der Indikatortests und Optimierungen aufgelistet. Für 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (Eintrag 1) konnte beobachtet werden, dass die Reaktion reversibel ist und die Aufarbeitung von Gefäß ② einen Einfluss auf die Ausbeute hat. Es konnten bei gleichen Reaktions- und unterschiedlichen Aufarbeitungsbedingungen Ausbeuten zwischen 40% und 70% erreicht werden. **97** hingegen stellte sich als geeignetes Indikatorsystem heraus. In Acetonitril konnte eine Ausbeute von 84% erreicht werden (Eintrag 2). Zusätzlich wurden verschiedene Lösungsmittel (Wasser, Methanol, Wasser/Methanol-Gemische, Ethanol, Essigsäurethylester oder Isopropanol) getestet, die jedoch, in Bezug auf Löslichkeit oder Nebenprodukte, dem Acetonitril unterlegen waren. Bei der Addition des Cyanids an **97** bildet sich Bromwasserstoffsäure, was mit einem messbaren pH-Wechsel einhergeht. Der pH-Wert fällt von ca. 6 auf 2. Unter diesen sauren Bedingungen könnte das gebildete Aminonitril wieder zerfallen oder die weitere Bildung verhindert werden. Bei der Untersuchung diverser Basenadditive (Einträge 3 bis 5) wurde beobachtet, dass diese zu einer Reduktion der Ausbeute oder zur Bildung des Laktams führten. Der Zusatz von 1.0 M Natriumhydroxid-Lösung bewirkte sogar die ausschließliche Bildung des Halbaminals (Eintrag 6). Ein zweistufiges Verfahren, bei dem die Blausäure zuerst in der Natriumhydroxid-Lösung akkumuliert und nach der Gaseinleitung das Iminiumbromid zugegeben wurde, erreichte eine Ausbeute von 69% (Eintrag 7). Durch Umsalzen des Bromids mit Silbertriflat konnte quantitativ das 2-Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumtriflat (**264**) erhalten werden. Hiermit gelang eine Ausbeute von 78% ohne Additive (Eintrag 8). Diese Optimierungen zeigten, dass 2-Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid ohne Additive der beste Indikator für das Benchmark-System ist. Da mit dem System und Kaliumcyanid nur Ausbeuten im Bereich 80–85% erreicht werden konnten, sind die später getesteten Cyanidquellen mit Ausbeuten in einer vergleichbaren Größenordnung als wirkungsvoll anzusehen.

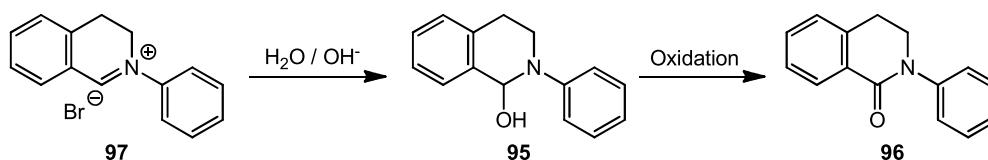
Das bei der Reaktion nicht umgesetzte Iminiumsalz **97** addierte bei der Aufarbeitung Wasser und bildete hierbei das Halbaminal **95**. Je nach Reaktionsbedingungen konnte dieser Vorgang, an den sich noch eine weitere Oxidation zu dem Laktam **96** anschließen kann, auch während der Gaseinleitung passieren (Schema 63). Das isolierte Rohprodukt wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  analysiert, wobei durch Integration ein Verhältnis von  $\alpha$ -Aminonitril und Halbaminal erhalten wurde (Abbildung 61).

Tabelle 25: Resultate der Indikatortests und Optimierungen zur Erstellung eines geeigneten Benchmark-Systems.



Eintrag	Indikator	Ausbeute	Additiv/ Anmerkungen
1	262	40–70% (263)	Addition ist reversibel
2	97	84% (94)	–
3	97	41% (94)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.0 Äq.)
4	97	66% (94)	$\text{K}_3\text{PO}_4$ (4.0 Äq.)
5	97	53% (94)	DABCO (18.8 Äq.)
6	97	0% (94)	1.0 M NaOH (4.0 mL)
7	97	69% (94)	HCN wurde in 1.0 M NaOH (4.0 mL) akkumuliert und der Indikator nach erfolgter Einleitung zugegeben.
8	264	78% (94)	–

*Reaktionsbedingungen:* In Gefäß ① wurde eine 1.0 M wässrige Kaliumcyanid-Lösung (2.0 mL) und in Gefäß ② der Indikator (0.17 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (3.0 mL) vorgelegt. Der Trägergasstrom wurde gestartet und die Cyanidlösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Nach 3 h wurde das Gefäß ② mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (9.0 mL) versetzt und das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 8.0 mL) extraktiv isoliert. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.



Schema 63: Wasseraddition an **97**, wodurch das Halbaminal und durch Folgeoxidation das Laktam gebildet wurden.

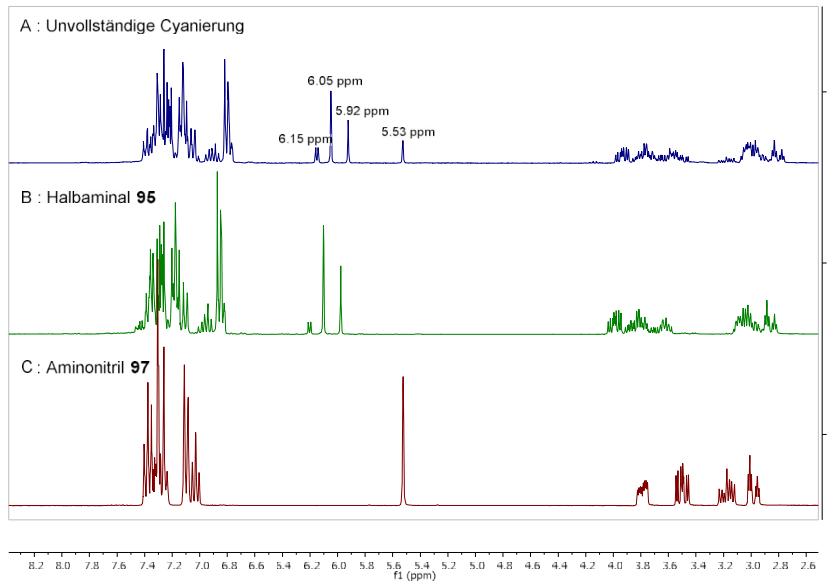
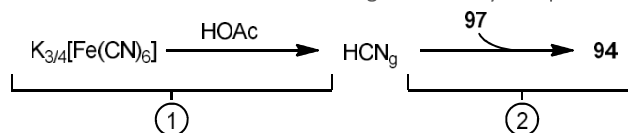


Abbildung 61:  $^1\text{H}$ -NMR der aufgearbeiteten Indikatorlösung für die Fälle: Teilweise Cyanierung (A), vollständige Bildung des Halbaminials (B) und komplette Cyanierung (C). Das Halbaminial tritt in NMR-Spektren mit mehreren Signalsätzen im  $^1\text{H}$ -NMR auf, sich möglicherweise durch verschiedene Konformere deuten lassen.

### 3.6.3 Ferri- & Ferrocyanide als Cyanidquelle

Nach dem erfolgreichen Einsatz von Blutlaugensalz als Cyanidquelle (siehe Kapitel 3.2) wurde dieses auch als erste Cyanidquelle in System ① untersucht. Wie schon erwähnt, ist bekannt, dass diese Eisenkomplexe unter höheren Temperaturen oder unter Bestrahlung labil sind. Daher wurde versucht, Blausäure unter verschiedenen Reaktionsbedingungen aus Blutlaugensalz freizusetzen (Tabelle 26). Bei dem ersten Experiment wurde rotes Blutlaugensalz in Gegenwart von Wasser und Essigsäure 3 h auf  $85\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt. Hierbei konnte das  $\alpha$ -Aminonitril mit einer Ausbeute von 42% isoliert werden (Eintrag 1). Die Bestrahlung mit einer Energiesparlampe über 16 h führte zu geringen Ausbeuten von 18% und 9% für das in Kapitel 3.2 benutzte *tert*-Butanol/Wasser Gemisch (Einträge 2 und 3). Bei der „thermischen Cyanierung mit Blutlaugensalz“ wurde beobachtet, dass die Cyanidfreisetzung durch die simultane Präsenz von rotem und gelbem Blutlaugensalz und die dadurch initiierte Berlinerblau Bildung zustande kommt. Da bei der Problemstellung in diesem Kapitel kein Redoxsystem vorliegt und keine Reduktion von rotem in gelbes Blutlaugensalz erfolgen kann, wurde bei den folgenden Reaktionen ein stöchiometrisch korrektes Verhältnis (4:3) der beiden Oxidationsstufen gewählt. Dieses Gemisch zeigte mit 82% die größte Ausbeute, welche mit der Effizienz der Kaliumcyanid-Lösung gleich gesetzt werden konnte (Eintrag 4). Die Reduktion der Äquivalente verringerte die Ausbeute (Einträge 5 und 6). Bei weiteren Optimierung wurde 1.0 Äq. der Cyanidquelle genutzt und andere Parameter variiert. Die doppelte Menge an Essigsäure wirkte sich negativ auf die Reaktion aus (Eintrag 7). Die Erhöhung der Gaskontaktzeit durch ein größeres Lösungsmittelvolumen im Indikatorsystem, ebenso wie die Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA), erhöhten die Ausbeuten leicht (Einträge 8 und 9). Abschließend wurde erneut die photoinduzierte Dehydrocyanierung an dem Blutlaugensalzgemisch untersucht. Hierbei konnte jedoch auch durch Wellenlängenvariation keine vergleichbare Ausbeute erreicht werden (Einträge 10 bis 12).

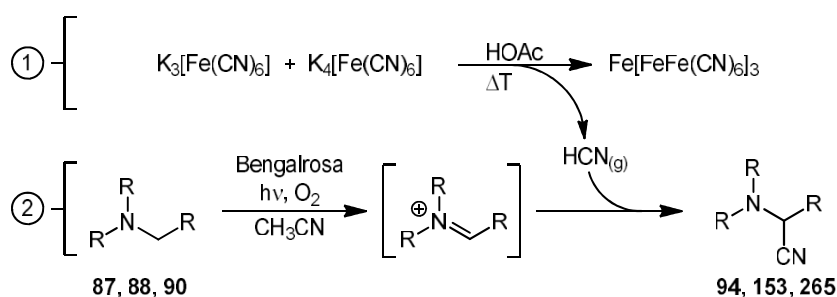
Tabelle 26: Resultate der Experimente über den Einsatz von Blutlaugensalz als Cyanidquelle.



Eintrag	Cyanidquelle	Bedingungen	Zusatz	Ausbeute von 94
1	3.0 Äq. <sup>[a]</sup>	$\Delta T$	—	42%
2	3.0 Äq. <sup>[a]</sup>	h $\nu$ – 105 W CFL	—	18%
3	3.0 Äq. <sup>[a]</sup>	h $\nu$ – 105 W CFL	<sup>t</sup> BuOH (3.0 mL)	9%
4	3.0 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$	—	82% <sup>[c]</sup>
5	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$	—	42%
6	0.5 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$	—	42%
7	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$	2 x HOAc	36%
8	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$ , 9.0 mL Acetonitril	—	54%
9	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	$\Delta T$	TFA (0.25 mL)	47%
10	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	h $\nu$ – 100 W blaue LED	—	10%
11	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	h $\nu$ – 105 W CFL	—	14%
12	1.0 Äq. <sup>[b]</sup>	h $\nu$ – 400 W UV-A	—	5%

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß **②** durchgeführt. In Gefäß **①** wurde die Cyanidquelle in Wasser (3.0 mL) gelöst und mit Essigsäure (0.25 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 h auf 85 °C erhitzt oder für 16 h isotherm bei RT bestrahlt. Die Blausäure wurde durch ein Trägergas (O<sub>2</sub>) in **②** transferiert und das Produkt nach der Einleitung aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. <sup>[a]</sup>K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], <sup>[b]</sup>K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] und K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] Verhältnis 4:3. <sup>[c]</sup>**94** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert.

Die optimierten Bedingungen (Eintrag 4) wurden anschließend genutzt, um in einer Tandemreaktion Amine direkt umzusetzen. Hierbei wurde in Gefäß **②** das Amin vorgelegt und während der Cyanidfreisetzung mit Bengalrosa und Sauerstoff unter Bestrahlung oxidiert. Hierbei konnten für Ph-Thich, Tributylamin und Atropin moderate Ausbeuten nach säulenchromatographischer Aufreinigung erreicht werden (Schema 64 und Tabelle 27).



Schema 64: Kombination einer Photooxidation einesamins mit Blutlaugensalz als Cyanidquelle zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen.

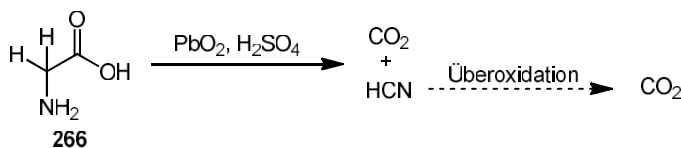
Tabelle 27: Oxidative Cyanierung verschiedener Amine in einer Tandemreaktion mit Blutlaugensalz als Cyanidquelle.

Amin	Ausbeute
Ph-Thich	28% <sup>[a]</sup> (94)
Tributylamin	22% <sup>[a]</sup> (153)
Atropin	22% <sup>[a]</sup> (265)

*Reaktionsbedingungen:* Im Gefäß ① wurden rotes (105 mg, 0.32 mmol, 1.7 Äq.) und gelbes Blutlaugensalz-trihydrat (102 mg, 0.24 mmol, 1.3 Äq.) in Wasser (3.0 mL) gelöst und mit Eisessig (250 µL) versetzt. Im Gefäß ② wurde das Amin (0.18 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (2.0 mol%) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst. Beide Reaktionsgefäße wurden gemäß der beschriebenen Apparatur aufgebaut und das Gefäß ① für 3 h auf 85 °C erhitzt. Das Gefäß ② mit einer 105 W CFL-Lampe bestrahlt und mit Druckluft als Trägergas (O<sub>2</sub>) die freigesetzte Blausäure transportiert. Nach der Reaktion wurde das Rohprodukt der Reaktion im Gefäß ② aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (9.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 8.0 mL) extraktiv isoliert. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen. <sup>[a]</sup>Reaktionszeiten wurden nicht optimiert.

### 3.6.4 Glycin als Cyanidquelle

In der Bestrebung, Cyanidquellen zugänglich zu machen, die einfach aus der Natur bezogen werden können, wurden diverse stickstoffhaltige Moleküle in Erwägung gezogen. Schlussendlich wurden Aminosäuren für dieses Projekt ausgewählt. Bereits im Jahre 1865 beschrieben Hartmann und Kraut die oxidative Decarboxylierung von Glycin (**266**) unter Freisetzung von Blausäure.<sup>368</sup> Hierbei setzten sie die Aminosäure mit Bleidioxid in konzentrierter Schwefelsäure um. Es wurde dort bereits von der Balance zwischen der gewünschten Reaktion und einer Überoxidation berichtet (Schema 65).

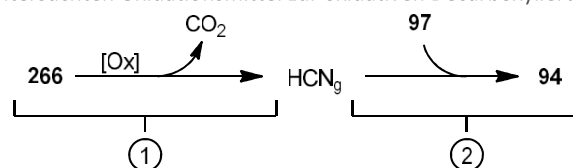
Schema 65: Oxidation von Glycin unter Bildung von Blausäure nach Hartmann und Kraut.<sup>368</sup>

Basierend auf dieser Veröffentlichung wurde zuerst versucht, Blausäure mit Bleiperoxid aus Glycin freizusetzen. Hierbei wurde die bereits erwähnte seriell geschaltete Calciumhydroxid-Lösung als Nachweis für Kohlenstoffdioxid verwendet. Aufgrund der starken Oxidationsmittel musste der Aufbau mit Pasteurpipette gewählt werden. In Tabelle 28 sind die Ergebnisse der untersuchten Oxidationsmittel aufgelistet. Mit den von Kraut und Hartmann publizierten Bedingungen konnten Spuren an  $\alpha$ -Aminonitril beobachtet werden. Aufgrund eines sehr intensiven CO<sub>2</sub>-Nachweises wurde auf eine dominante Überoxidation geschlossen, welche die geringe Ausbeute erklärt (Eintrag 1). Die Verwendung oxidierender Säuren wie Schwefelsäure und Salpetersäure führte weder zu einem Umsatz, noch zur CO<sub>2</sub>-Bildung (Einträge 2 und 3). Als kostengünstiges und einfach zugängliches Oxidationsmittel wurden mehrere Versuche mit Wasserstoffperoxid durchgeführt. Während ohne die Verwendung von Zusätzen keine CO<sub>2</sub>-Bildung beobachtet werden konnte, schlug die Kalkprobe mit den Zusätzen Schwefelsäure, Ruthenium(III)chlorid, Eisen(II)sulfat, 2,2,2-Trifluorethanol und 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol an (Einträge 4 bis 9). Jedoch konnten lediglich bei Zusatz von Schwefelsäure Spuren des  $\alpha$ -Aminonitrils nachgewiesen werden. Als zusätzliche Wasserstoffperoxidquelle wurde das Harstoff-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Addukt untersucht, welches jedoch zur Oxidation nicht im Stande war (Eintrag 10). Das durch Anderson und Kochi bekannte Oxidationsmittel Silber(II), das in situ durch Umsetzen von Silber(I)ionen mit Ammoniumperoxodisulat zugänglich ist,<sup>369</sup> oxidierte Glycin unselektiv und es konnte kein  $\alpha$ -Aminonitril erhalten werden (Eintrag 11). Zusätzlich wurde Sauerstoff als terminales Oxidans untersucht, wobei auf Photoredoxkatalyse zurückgegriffen wurde. Unter dem Einsatz verschiedener oxidierender Katalysatoren, wie Fukuzumi-Acrinium, Rhodamin B und Methylenblau, konnten weder eine Oxidation von Glycin mit positiver Kalkprobe noch das Aminonitril beobachtet werden (Einträge 12 bis 14). Die nächste Gruppe an untersuchten Oxidationsmitteln waren weitere Peroxoverbindungen wie



Peroxoessigsäure, 3-Chlorperbenzoesäure, *tert*-Butylhydroperoxid und Natriumperborat (Einträge 15 bis 18). Bei allen Oxidationsmitteln schlug die Kalkprobe an und bei der Verwendung von 3-Chlorperbenzoesäure konnte das  $\alpha$ -Aminonitril mit einer Ausbeute von 3% erhalten werden.

Tabelle 28: Übersicht über die untersuchten Oxidationsmittel zur oxidativen Decarboxylierung von Glycin.



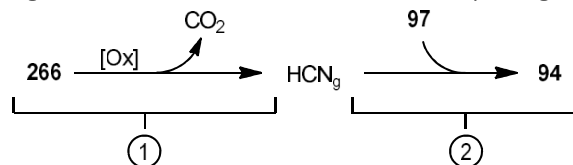
Eintrag	Oxidationsmittel	CO <sub>2</sub> -Bildung	Ausbeute von 94	Anmerkung
1	PbO <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	✓	Spuren	Kein Lösungsmittel <sup>[a]</sup>
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	✗	—	100 °C <sup>[a]</sup>
3	HNO <sub>3</sub>	✗	—	100 °C <sup>[a]</sup>
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	✗	—	80 °C <sup>[a]</sup>
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	✓	Spuren	
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / RuCl <sub>3</sub>	✓	—	40 °C
7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / FeSO <sub>4</sub>	✓	—	40 °C
8	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / 2,2,2-Trifluorethanol	✓	—	80 °C
9	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	✓	—	80 °C
10	Harnstoff · H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	✗	—	80 °C <sup>[a]</sup>
11	Ag <sup>+</sup> / (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	✓	—	
12	O <sub>2</sub>	✗	—	Fukuzumi-Acridinium
13	O <sub>2</sub>	✗	—	Rhodamin B
14	O <sub>2</sub>	✗	—	Methylenblau
15	AcOOH	✓	—	80 °C <sup>[a]</sup>
16	<i>m</i> -CPBA	✓	3%	12 h, 60 °C
17	<sup>t</sup> BuOOH	✓	—	6 h, 60 °C
18	NaBO <sub>3</sub>	✓	—	12 h, 60 °C

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß **2** durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß **1** wurden Glycin (10 Äq.) und das Additiv in Wasser (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur das Oxidationsmittel zugegeben. Über einen Zeitraum von 3 h mit einem Trägergas (O<sub>2</sub>) die entstandene Blausäure aus Gefäß **1** in Gefäß **2** transferiert. Wenn keine CO<sub>2</sub>-Entwicklung beobachtet wurde, wurde die Reaktionstemperatur von Gefäß **1** um 20 °C erhöht und erneut 3 h Trägergas durch die Apparatur geleitet. Nach beendeter Reaktion wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. <sup>[a]</sup>20.0 Äq. Glycin.

Eine weitere wichtige Gruppe an Oxidationsmitteln, die auch im Alltag Anwendung finden, sind Chlorverbindungen. Im Jahre 1983 beschrieben Gowad et al. die oxidative Decarboxylierung von Glycin mit Chloramin T<sup>370</sup> und in 2004 berichteten Hiegel et al. und De Luca et al. über die Verwendung von Trichlorisocyanursäure (TCC) unter basischen Bedingungen für die Oxidation von Aminosäuren, um die korrespondierenden Nitrile zu erhalten.<sup>371, 372</sup> Unter Verwendung dieser reaktiven Chlorverbindungen konnte die Freisetzung von Blausäure aus Glycin und die Isolation des  $\alpha$ -Aminonitrils erreicht werden (Tabelle 29). Hierbei sind jeweils pro Eintrag die relativen Verhältnisse zwischen dem  $\alpha$ -Aminonitril (**94**) und Halbarninal (**95**) aufgelistet. Zu Beginn wurde analog zu Gowad et al. Chloramin T verwendet (Eintrag 1). Hierbei konnte ein Verhältnis von Produkt zu Halbarninal von 1.0 zu 1.8 erreicht werden. Die Verwendung von Natriumhypochlorit und der katalytische Einsatz von Tosylamin (TsNH<sub>2</sub>) zur in situ-Generierung von Chloramin T ergaben auch bei höheren Temperaturen nur unbefriedigende

Verhältnisse (Einträge 2 und 3). Bei dem Einsatz von Trichlorisocyanursäure konnte neben der schlechten Löslichkeit des Oxidationsmittels auch die Zersetzung des als Indikator genutzten Iminiumbromids beobachtet werden (Eintrag 4). Die wasserlösliche Alternative Natriumdichlorisocyanurat (NaDCC) ergab gerade beim Zusatz einer starken Säure ein sehr gutes Verhältnis von  $\alpha$ -Aminonitril zu Halbaminal von 1.0 zu 0.2 (Einträge 5 und 6). Der Einsatz eines Natriumacetat/Essigsäure Puffers sowie höhere Reaktionstemperaturen wirkten sich negativ auf das Verhältnis aus (Einträge 7 bis 9).

Tabelle 29: Übersicht der chlorhaltigen Oxidationsmittel zur oxidativen Decarboxylierung von Glycin.



Eintrag	Oxidationsmittel	Additiv	Reaktionsbedingungen	Verhältnis 94:95 <sup>[a]</sup>
1	Chloramin T (15 Äq.)	–	8 h, RT	1.0 : 1.8
2	NaOCl-Lösung (47 Äq.)	–	4 h, 60 °C	1.0 : 26.2
3	NaOCl-Lösung (66 Äq.)	TsNH <sub>2</sub>	4 h, 60 °C	Spuren
4	TCC (6 Äq.)	HClO <sub>4</sub> (1.0 Äq.)	4 h, RT	Zersetzung
5	NaDCC (10 Äq.)	–	3 h, RT	1.0 : 0.6
6	NaDCC (10 Äq.)	HClO <sub>4</sub> (1.0 Äq.)	4 h, RT	1.0 : 0.2
7	NaDCC (10 Äq.)	NaOAc/HOAc Puffersystem (pH = pks)	4 h, RT	1.0 : 1.8
8	NaDCC (10 Äq.)	–	3 h, 60 °C	1.0 : 0.9
9	NaDCC (10 Äq.)	–	2 h, 80 °C	1.0 : 18.6

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit 97 (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß ② durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß ① wurden Glycin (10 Äq.) und das Additiv in Wasser (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur das Oxidationsmittel zugegeben. Mit einem Trägergas (O<sub>2</sub>) wurde die entstandene Blausäure von Gefäß ① in Gefäß ② transferiert und nach beendeter Reaktion das Rohprodukt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. <sup>[a]</sup>Das angegebene Verhältnis von  $\alpha$ -Aminonitril (94) zu Halbaminal (95) wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR durch Integration bestimmt.

Bei allen in Tabelle 29 aufgelisteten Einträgen, bei denen Chloramin T oder Natriumdichlorisocyanurat verwendet wurden, konnte ein unerwartetes, jedoch wiederkehrendes NMR-Muster im Bereich von 5.5–6.6 ppm beobachtet werden (Abbildung 62). Zu erkennen ist, wie z.B. bei Eintrag 1, dass im Verhältnis zur Referenz mehrere Dupletts und Singulets auftauchen. Es wurde angenommen dass durch den Einsatz der chlorbasierten Oxidationsmittel eine reaktive sowie flüchtige Chlorspezies von ① in ② wandert und das Indikatorsystem beeinflusst. Es war daher nicht möglich, Umsätze bzw. Ausbeuten von Halbaminal zu Aminonitril zu bestimmen und es konnte nur deren NMR-ermitteltes Verhältnis ermittelt werden. Diese Zersetzung des Iminiumions wirkte sich negativ auf die Messung der Cyanidmenge und auf die Güte der Methode zur Cyanidfreisetzung aus.

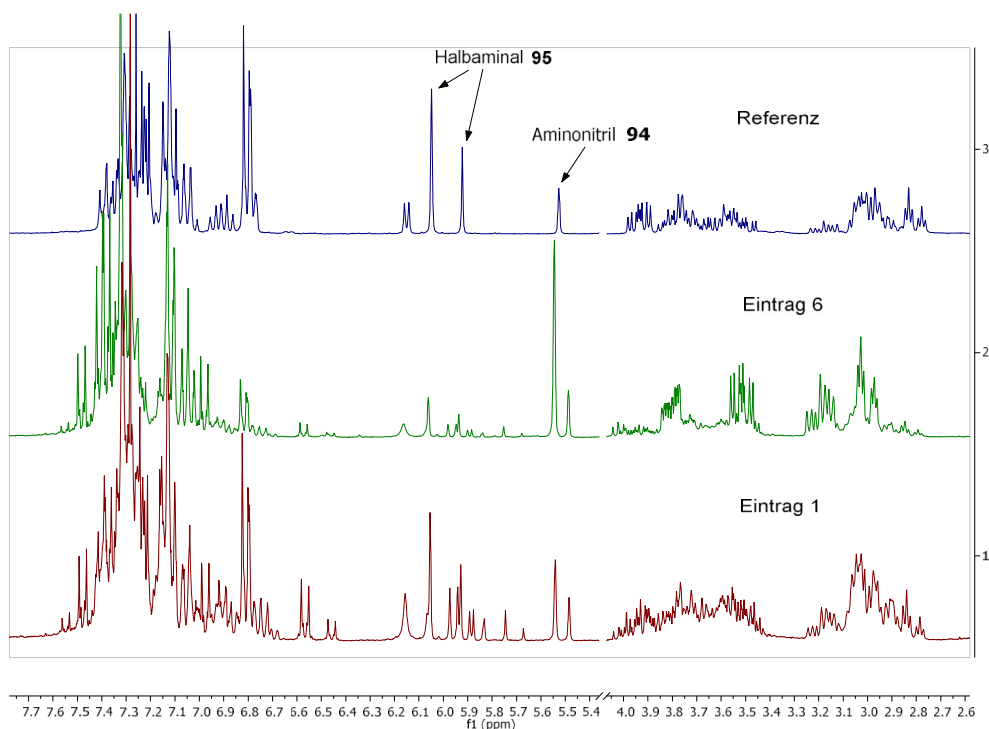


Abbildung 62: Wiederkehrendes Zerfallsmuster bei Verwendung von NaDCC und Chloramin T zur oxidativen Decarboxylierung  $^1\text{H}$ -NMR Spektren Einträge 1 und 6 aus Tabelle 29 und A) aus Abbildung 61 als Referenz.

Um den Grund der Iminiumionzersetzung zu finden und um diese zu unterbinden, musste versucht werden, die Chlorspezies zu identifizieren. In der Literatur sind verschiedene Chlorverbindungen bekannt, die, abhängig von dem Reaktionsmedium, die Oxidationszustände durch Disproportionierung wechseln können (Tabelle 30). In einer Reihe von Experimenten wurde das Iminiumbromid den verschiedenen Oxidationsstufen des Chlors ausgesetzt (Abbildung 63). Hierbei wurde entweder das mit Stickstoff verdünnte Gas direkt in ② eingeleitet oder der gewohnte Aufbau mit Stickstoff als Trägergas verwendet und in ① eine entsprechende Salzlösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die Oxidationszustände  $-I$  und  $+VIII$  (Einträge 5 und 6) zeigten hierbei keine Zersetzung des Iminiums. Dies kann damit begründet werden, dass Salzsäure nicht oxidierend wirkt und das Perchloration unter den Bedingungen nicht ausreichend protoniert bzw. mit einem Siedebereich von ca.  $130\text{ }^\circ\text{C}$  nicht übergeht. Die Oxidationszustände  $+III$  und  $+IV$  (Einträge 3 und 4) ergaben ein anderes Zersetzungsmuster bei  $5\text{ ppm}$  und  $8\text{ ppm}$ . Chlordioxid wurde durch Umsetzung von festem Kaliumchlorat mit konzentrierter Schwefelsäure erhalten und mit Stickstoff in die Iminiumionlösung eingeleitet. Auch Chlorgas (Eintrag 7) ergab ein anderes als das in Abbildung 62 beschriebene Zerfallsmuster. Das Ansäuern einer Kaliumchlorat-Lösung (Eintrag 8) zeigte final das beobachtete Zersetzungsmuster. Hydrogenhypochlorit (Eintrag 2) zeigte Spuren des beobachteten Zersetzungsmusters, was auf die bekannte Disproportionierung von Hydrogenhypochlorit in Chlorsäure und Salzsäure zurückzuführen ist.<sup>3</sup>

Tabelle 30: Oxidationsstufen von Chlor, die stabil genug sind um für die Iminiumionzersetzung infrage zu kommen.

Oxidationsstufe	Verbindung	pK <sub>a</sub>	Siedepunkt	Anmerkung
- I	HCl	- 6.2	- 85.0 °C	
0	Cl <sub>2</sub>		- 34.6 °C	
+ I	HOCl	7.54		Nur in Wasser stabil
+ III	HClO <sub>2</sub>	1.97		Schnelle Zersetzung
+ IV	ClO <sub>2</sub>		11 °C	
+ V	HClO <sub>3</sub>	- 2.7		Zersetzung
+ VIII	HClO <sub>4</sub>	- 10	130 °C	

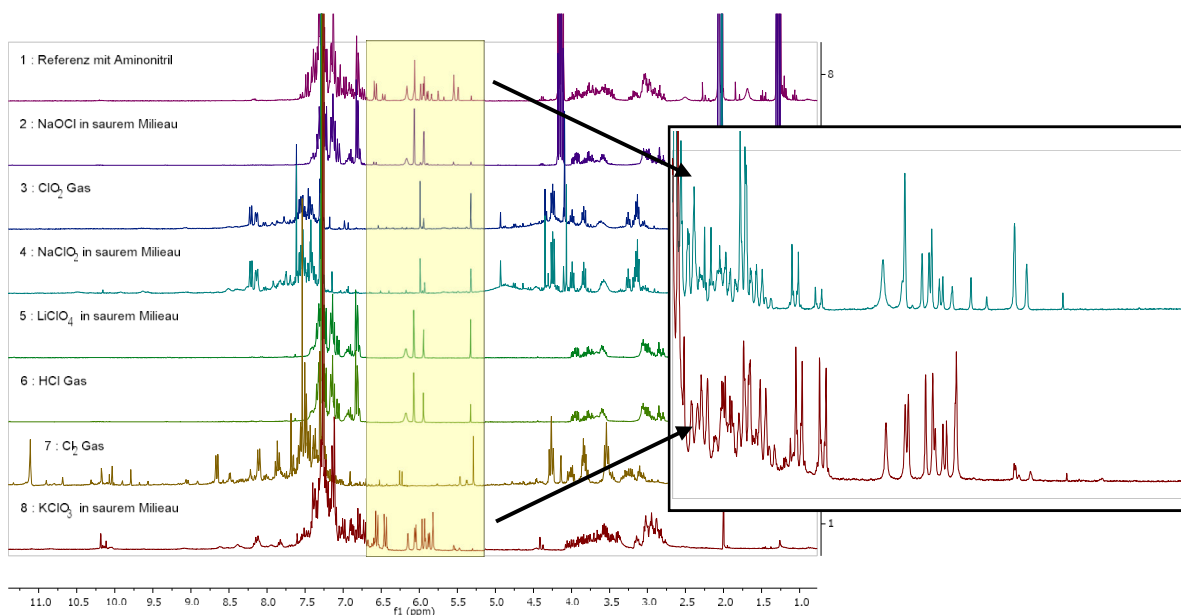
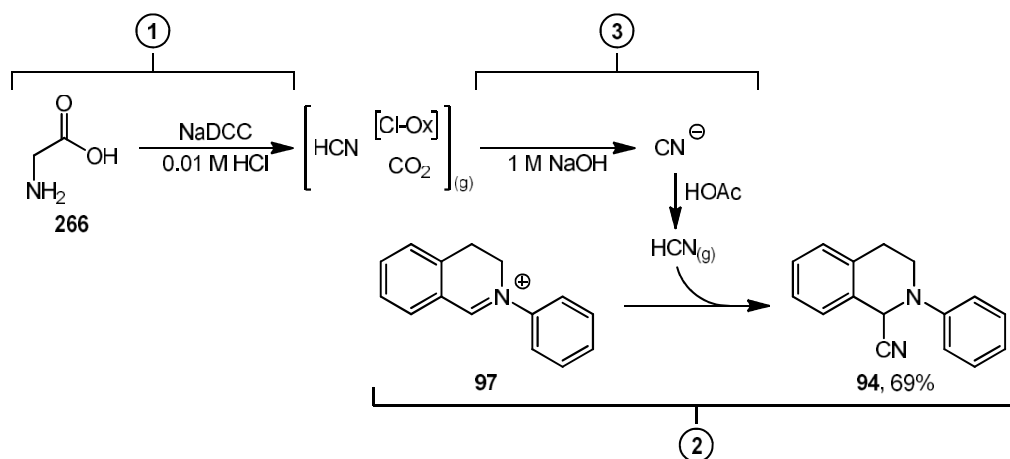


Abbildung 63: <sup>1</sup>H-NMR-Übersicht nach der Behandlung des Iminiumbromids (**97**) mit verschiedenen Chlorspezies. *Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß **2** durchgeführt. In Gefäß **1** wurden für die Einträge 2, 4, 5 und 8 das Salz (10 Äq.) in Wasser (3.0 mL) gelöst in den Aufbau eingesetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die Chlorspezies wurde mit einem Stickstoffstrom über 3 h in **2** transportiert. Für Eintrag 3 wurde Kaliumchlorat (50 Äq.) im Gefäß **1** vorgelegt, in den Aufbau eingesetzt und mit einem Tropftrichter konz. Schwefelsäure zugetropft. Das entstehende Chlordioxid wurde mit Stickstoff transportiert. Für Eintrag 6 wurde Stickstoff durch konz. Salzsäure (50 mL) geleitet. Für Eintrag 7 wurde eine Chlorgasflasche an die Apparatur angeschlossen minimal geöffnet und der Gasstrom mit Stickstoff verdünnt. Nach beendeter Reaktion das Rohprodukt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie analysiert.

Um die Problematik der Zersetzung des Iminiumbromids zu umgehen, wurde versucht, das Cyanid von der reaktiven Chlorspezies abzutrennen. Dies gelang schließlich dadurch, dass beide Substanzen in einem dritten Gefäß (**3**) mit 0.1 M Natriumhydroxidlösung (10.0 mL) aufgefangen und in einem zweiten Schritt durch vorsichtiges Ansäuern das Cyanid als Blausäure ausgetrieben wurde. Über dieses zweistufige Verfahren konnte eine isolierte Ausbeute von 69% des  $\alpha$ -Aminonitrils **94** mit Glycin als Cyanidquelle erhalten werden (Schema 66).

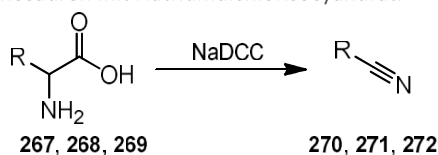


Schema 66: Einsatz von Glycin als Cyanidquelle zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen.

### 3.6.5 Cyanhydrine als Cyanidquelle

Nachdem es mit Glycin als Cyanidquelle geschafft wurde, ein  $\alpha$ -Aminonitril in hoher Ausbeute zu erhalten, sollte im nächsten Schritt versucht werden, weitere Aminosäuren als Cyanidquellen zu erschließen. Bei der Behandlung ausgewählter Aminosäuren mit Natriumdichlorioscyanursäure bilden sich übereinstimmend mit der Literatur die entsprechenden Nitrile. Dies konnte anhand der Oxidation von Valin (Val, **267**), Phenylalanin (Phe, **268**) und Alanin (Ala, **269**) bestätigt werden (Tabelle 31). Das entstandene Benzylcyanid (**271**) wurde exemplarisch isoliert und charakterisiert.

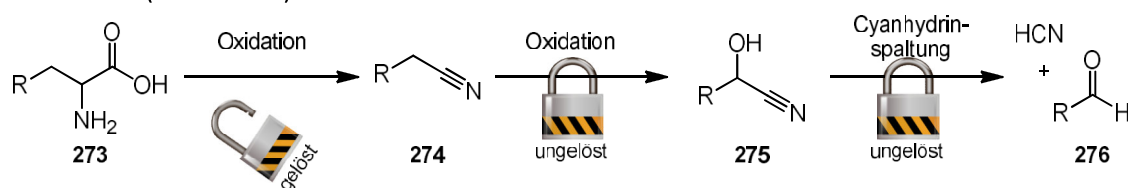
Tabelle 31: Oxidation ausgewählter Aminosäuren mit Natriumdichlorioscyanurat.



Aminosäure	Umsatz
Valin	85%
Phenylalanin	74% (52%) <sup>[a]</sup>
Alanin	93%

*Reaktionsbedingungen:* Die Aminosäure (0.103 mmol, 1.0 Äq.) wurde in deuteriertem Wasser (1.0 mL) gelöst und Natriumdichlorioscyanurat (1.1 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde für 3 h gerührt und der Feststoff mittels Zentrifuge (5 min, 4700 upm) sedimentiert. Der Überstand wurde in ein NMR-Röhrchen überführt und der Umsatz mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt. <sup>[a]</sup>Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung (Ansatzgröße: 0.503 mmol).

Unglücklicherweise ist in der Literatur kein Verfahren zu finden, bei dem aus einem Nitril das Cyanid abgespalten wird. Mit einer C–CN Dissoziationsenergie von 133 kcal/mol für Acetonitril, ist die zu brechende Bindung sehr stabil. Der favorisierte Ansatz war die Oxidation des Nitrils **274** zu dem Cyanhydrin **275** mit anschließender Spaltung, wodurch der Aldehyd **276** und die Blausäure erhalten werden sollten (Schema 67).



Schema 67: Mehrstufige Freisetzung von Blausäure aus Aminosäuren durch oxidative Decarboxylierung mit anschließender Spaltung des intermediär gebildeten Cyanhydrins. Mit Natriumdichlorioscyanurat konnte die Umsetzung von Aminosäuren in die Nitrile bereits erreicht werden. Die Oxidation und Spaltung des Cyanhydrins ist ungelöst.

Generell finden Cyanhydrine in Umpolungsreaktionen Anwendung und werden durch Umsetzung eines Aldehyds mit Cyanidionen in einem sauren Milieu erhalten. Dieses Carbonyl-Cyanhydrin-Gleichgewicht basiert daher stark auf dem pH-Wert und der Temperatur. Das Gleichgewicht liegt bei dem benötigten sauren pH-Wert auf der Seite des Cyanhydrins. Wodurch die Spaltung des Cyanhydrins unter diesen pH-Werten nicht favorisiert und eine Methode auch in der Literatur nicht zu finden ist.

Bei den ersten Versuchen wurde Acetoncyanhydrin (**277**) als Substrat genutzt, da Cyanhydrine aus Ketonen instabiler sind als solche aus Aldehyden. Hiermit sollte zuerst eine Methode gefunden werden, die anschließend auf ein Cyanhydrin aus einem Aldehyd übertragen werden kann. Das Cyanidion ist in der Koordinationschemie als sehr guter Ligand bekannt, was durch die starke  $\sigma$ -Hinbindung und eine sehr gute  $\pi$ -Rückbindung zustande kommt. Dieses Verhalten ist auch an der Position von Cyanid in der spektrochemischen Reihe zu erkennen. Es ist daher naheliegend, dass Übergangsmetalle in der Lage sein könnten, unter sauren Bedingungen das Cyanhydrin zu spalten und koordinativ Cyanid an sich zu binden. Hierfür wurden Metalle, von denen Cyanokomplexe bekannt sind, ausgewählt und die Absorptionsspektren vor (schwarz) und nach Zugabe (rot) von Acetoncyanhydrin sowie nach einer Standzeit von drei Tagen (blau) gemessen (Abbildung 64). Hierbei wurde auf die Reduktion der Cyanhydrinabsorption sowie auf eine Verschiebung der charakteristischen Metallbande geachtet. Durch eine Koordination eines stärker aufspaltenden Liganden wie Cyanid werden die Metallbanden zu kürzeren Wellenlängen hin verschoben. Beide Effekte konnten sehr deutlich bei Mangan(II), Chrom(II) und Kobalt(II) beobachtet werden. Eine Reduktion der Cyanhydrinabsorption konnte zudem bei Kupfer(II), Nickel(II) und Zink(II) beobachtet werden.

Durch die UV-VIS-Experimente konnte eine Auswahl an potentiell geeigneten Übergangsmetallen getroffen werden. Jedoch sagt der Abbau von Cyanhydrin durch die Metalle nichts über die Cyanidfreisetzung aus, da die Bildung der M-CN Bindung unter den Bedingungen auch irreversibel sein kann. Hierfür wurde eine Reihe von Experimenten durchgeführt, in denen die Metalle mit Acetoncyanhydrin in der Benchmark-Reaktion umgesetzt wurden. Es war zu vermuten, dass die Fähigkeit einen starkbinden Liganden wieder freizulassen von der Ligandensphäre, also den anderen Liganden, beeinflussbar ist. Daher wurden die Metallsalze sowohl als Chloride als auch als Acetate eingesetzt. In Tabelle 32 sind die Resultate dieser Experimente aufgelistet. Hierbei zeigte sich, dass ohne Metallzusatz keine guten Ausbeuten erzielt werden konnten (Einträge 1 und 2). Ebenso zeigte sich, dass bei Verwendung der Acetate wesentlich bessere Ausbeuten als mit den Chloriden erreicht werden konnten. Die Verwendung eines Chloridsalzes und der Zusatz von Essigsäure veränderte die Ausbeute nicht. Die beste Ausbeute mit 59% konnte mit Mangan(II)acetat erreicht werden (Eintrag 7). Die verhältnismäßig schlechten Ausbeuten mit Kupfer können dadurch begründet werden, dass Kupfer(II)cyanid in Kupfer(I)cyanid und Dicyan zerfällt.<sup>3</sup>

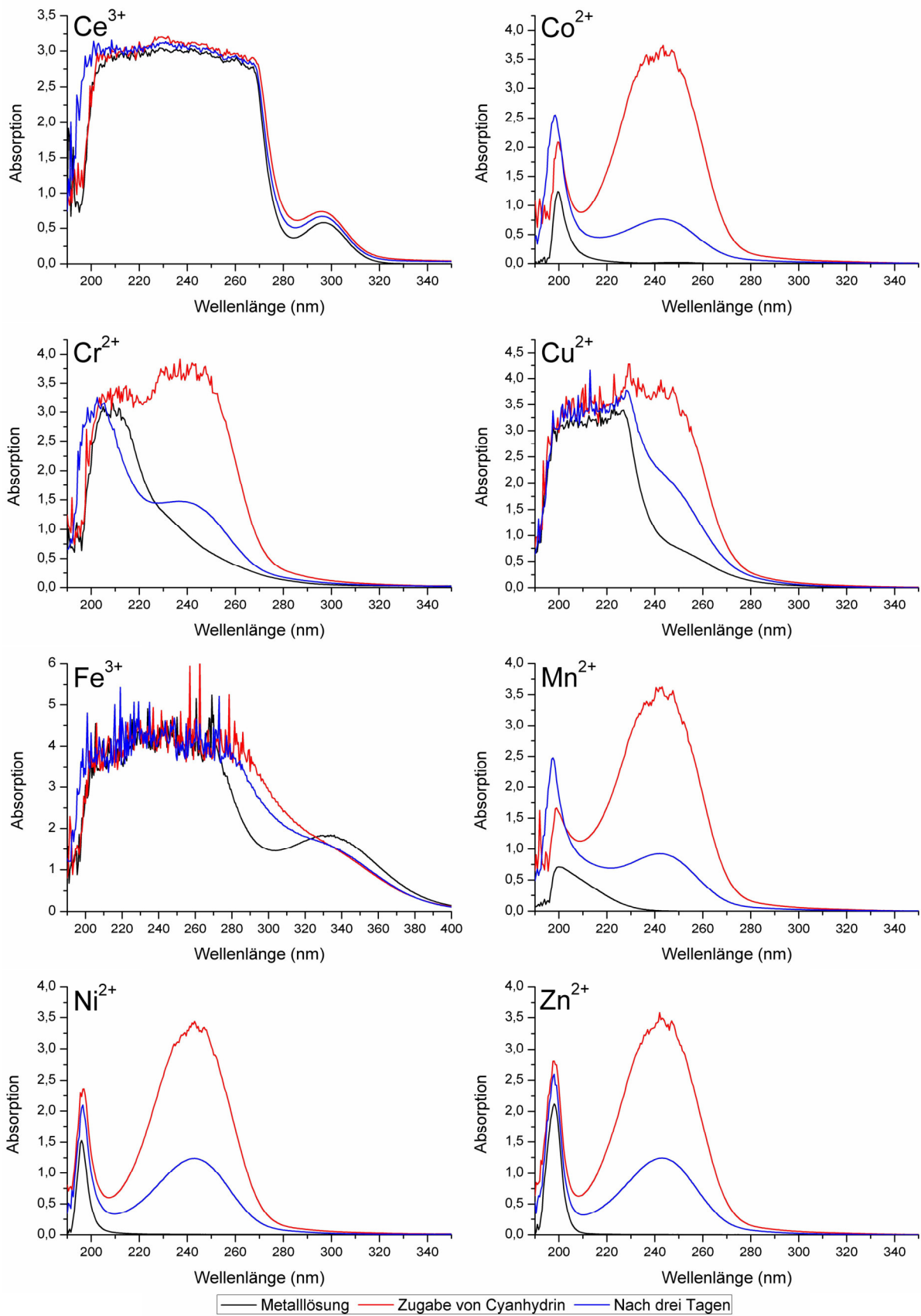
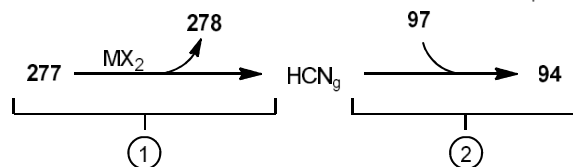


Abbildung 64: UV-VIS-Absorptionsspektren der Reaktion von Cer(III), Kobalt(II), Chrom(II), Kupfer(II), Eisen(III), Mangan(II), Nickel(II) und Zink(II)salzen mit Acetoncyanhydrin. Eine Spatelspitze des Metallsalzes wurde in 0.01 M HCl-Lösung (2.0 mL) (schwarzes Spektrum). Acetoncyanhydrin (100  $\mu$ L) wurde hinzugegeben (rotes Spektrum). Nach drei Tagen blaues Spektrum.

Tabelle 32: Übersicht über den Einsatz verschiedener Metallacetate und -chloride zur Spaltung von Acetoncyanhydrin.



Eintrag	Metallion	Ausbeute von 94	
		M(OAc) <sub>2</sub>	MCl <sub>2</sub>
1	x	5%	
2	x (85 °C)	13%	
3	Cu <sup>2+</sup>	3%	7%
4	Ni <sup>2+</sup>	22%	4%
5	Zn <sup>2+</sup>	41%	4%
6	Co <sup>2+</sup>	33%	7%
7	Mn <sup>2+</sup>	59%	4%
8	Cr <sup>2+</sup>	9%	3%
9	Pd <sup>2+</sup>	5%	3%

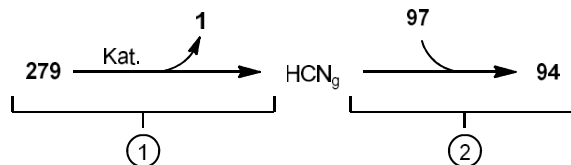
*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß **②** durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß **①** wurden Acetoncyanhydrin (7.4 Äq.) und Additiv (6 mol% bezogen **277**) in 0.01 M HCl-Lösung (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (Stickstoff) gestartet. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. **277**: Acetoncyanhydrin; **278**: Aceton.

Nachdem Mangan als geeignetes Übergangsmetall identifiziert wurde, sollte die für Acetoncyanhydrin gefundene Reaktion auf ein Aldehyd-Cyanhydrin übertragen werden. Als geeignetes Substrat wurde Lactonitril (**279**) ausgewählt. Bei der Anwendung der Prozedur konnten für Mangan(II)chlorid nur Spuren und für Mangan(II)acetat nur 6% Umsatz erreicht werden (Tabelle 33; Einträge 1 und 2). Nachdem der Einfluss des Gegenions / der Ligandensphäre zur Abspaltung des Cyanids erkannt wurde, wurden diverse Mangankomplexe für die Synthese eingesetzt, um die Umsätze mit Lactonitril zu erhöhen. Mit den 2,2'-Bipyridinyl-, Acetylaceton- oder dem eisenanalogen Bis(η<sup>5</sup>-cyclopentadienyl)-Komplexen sowie dem Jacobson-Katalysator konnten keine guten Umsätze erreicht werden (Einträge 4 bis 7). Teilweise waren die Komplexe in dem wässrigen Medium nicht suffizient löslich. Durch die Verwendung von Kaliumhexacyanomangan(II) hingegen konnte ein Umsatz von 51% erreicht werden, weshalb weitere Optimierungen erfolgten.

Die mit K<sub>4</sub>[Mn(CN)<sub>6</sub>] durchgeführten Optimierungen sind in Tabelle 34 aufgelistet. Hierbei wurde das Mangan in den Oxidationsstufen (II) und (III) eingesetzt. Letztere kann durch Einleiten von Luft in eine wässrige Hexacyanomangan(II)-Lösung erhalten werden. Bei den Reaktionen konnte gezeigt werden, dass K<sub>4</sub>[Mn(CN)<sub>6</sub>] katalytisch aktiv ist, da eine Reduktion der Katalysatorbeladung um den Faktor 10 den Umsatz nur auf 30% herabsetzte (Eintrag 2). Die Verwendung des Mn(III)-Komplexes beeinflusst die Reaktion nicht (Einträge 3 und 4). In der Literatur ist die Umwandlung von Hexacyanomangan(III) unter oxidativen Bedingungen in Braunstein bekannt,<sup>3</sup> weswegen dieses als Negativprobe für die Reaktion eingesetzt wurde (Eintrag 5). Hierbei konnte ein Umsatz von 2% beobachtet werden. Da sich jedoch bei Verwendung der Cyanokomplexe auch in Abwesenheit des Lactonitrils eine teilweise Umsetzung des Iminiumbromids **97** zum α-Aminonitril **94** zeigte, war zu befürchten, dass sich die Komplexe langsam zersetzen. Letztes steht im Widerspruch zum eigentlichen Ziel, ausschließlich Aminosäuren als Cyanidquelle zu nutzen.



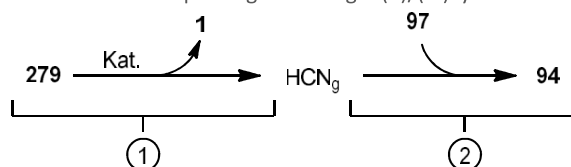
Tabelle 33: Übersicht über den Einsatz verschiedener Mangan(II)salze zur Spaltung von Lactonitril.



Eintrag	Katalysator	Anmerkung	Umsatz in 94
1	MnCl <sub>2</sub>		Spuren
2	Mn(OAc) <sub>2</sub>		6%
3	MnCl <sub>2</sub>	20 µL HOAc	Spuren
4	Mn(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>		1%
5	Mn(acac) <sub>3</sub>		8%
6	Jacobson-Katalysator		Spuren
7	Ferrocen		Spuren
8	K <sub>4</sub> [Mn(CN) <sub>6</sub> ]		51%

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß ② durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß ① wurden **279** (7.4 Äq.) und Additiv (6 mol% bezogen auf **279**) in 0.01 M HCl-Lösung (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR aus dem Verhältnis von **94** zu **95** bestimmt.

Tabelle 34: Optimierungsreaktionen zur Lactonitrilspaltung mit Mangan(II)/(III)cyaniden.

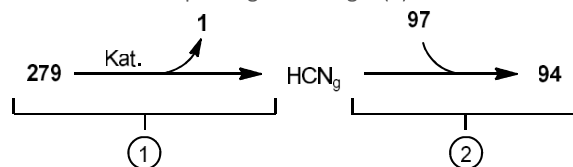


Eintrag	Katalysator	Anmerkung	Umsatz in 94
1	K <sub>4</sub> [Mn(CN) <sub>6</sub> ]	Tabelle 33 Eintrag 8	51%
2	K <sub>4</sub> [Mn(CN) <sub>6</sub> ]	1/10 Katalysator (0.6 mol%)	30%
3	K <sub>4</sub> [Mn(CN) <sub>6</sub> ]	Initiale Oxidation zu Mn <sup>3+</sup>	50%
4	K <sub>3</sub> [Mn(CN) <sub>6</sub> ]		52%
5	MnO <sub>2</sub>		2%

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß ② durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß ① wurden **279** (7.4 Äq.) und Additiv (6 mol% bezogen auf **279**) in 0.01 M HCl-Lösung (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Die Umsätze wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR aus dem Verhältnis von **94** zu **95** bestimmt.

Da [Mn(CN)<sub>6</sub>]<sup>x+</sup>-Komplexe nicht ausreichend stabil waren und eine Freisetzung des gebundenen Cyanids nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die Reaktion mit dem Mangan(II)acetat optimiert (Tabelle 35). Eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 16 h konnte die Ausbeute auf 23% steigern, wohingegen sich ein geringerer pH-Wert negativ auswirkte (Einträge 1 und 2). Da Cyanhydrine auch bei höheren Temperaturen labil werden (vgl. Tabelle 32 Eintrag 2), wurde die Reaktion bei 85 °C durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 81% erreicht werden konnte (Eintrag 3). Die Reaktionsbedingungen für eine saure Cyanhydrinspaltung waren hiermit ausreichend optimiert, um weiter fortzufahren. Da die Cyanhydrine unter oxidativen Bedingungen aus Nitrilen erzeugt werden sollten, wurde zusätzlich der Einfluss eines starken Oxidationsmittels auf die Reaktion untersucht, der sich als vernachlässigbar herausstellte (Eintrag 4).

Tabelle 35: Optimierungsreaktionen zur Lactonitrilspaltung mit Mangan(II)acetat.

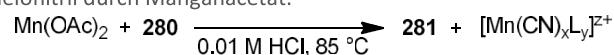


Eintrag	Anmerkung	Ausbeute von 94
1	Reaktionszeit = 16 h	23%
2	pH = 1 (0.1 M HCl)	2%
3	85 °C	81% <sup>[a]</sup>
4	85 °C; (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	71%

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in ② durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß ① wurden **279** (7.4 Äq.) und Mn(OAc)<sub>2</sub> (6 mol% bezogen auf **279**) in 0.01 M HCl-Lösung (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. <sup>[a]</sup>**94** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert und die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Reinsubstanz.

Durch Umsetzung von Mandelonitril (**280**) mit Mangan(II)acetat konnte zusätzlich das Ausmaß der Cyanhydrinspaltung veranschaulicht werden. So konnte nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 85 °C Mangan(II)acetat die Umsetzung zum Benzaldehyd (**281**) auf 59% steigern. Das Cyanhydrin-Aldehyd-Paar wurde aufgrund der Extrahierbarkeit aus wässrigen Lösungen gewählt.

Tabelle 36: Spaltung von Mandelonitril durch Manganacetat.

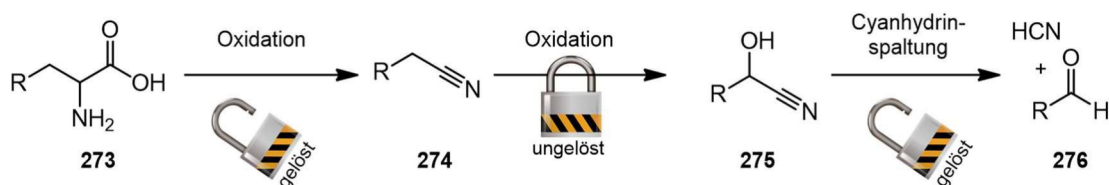


Eintrag	Mn(OAc) <sub>2</sub>	Umsatz
1	x	2%
2	✓	59% (23%) <sup>[a]</sup>

*Reaktionsbedingungen:* In einem Reaktionsröhrchen wurden **280** (0.5 mmol, 1.0 Äq.) und für Eintrag 2 das Mn(OAc)<sub>2</sub> (1.5 Äq.) in 0.01 M HCl-Lösung (5.0 mL) gelöst und für 3 h auf 85 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde das Rohprodukt mit Chloroform (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz aus dem Verhältnis von **280** zu **281** mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. <sup>[a]</sup>Der gebildete Benzaldehyd wurde destillativ isoliert und die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Reinsubstanz.

### 3.6.6 Nitrile als Cyanidquelle

Das verbleibende Kettenglied in der Verwendung von Aminsäuren als Cyanidquelle ist die Oxidation der erhaltenen Nitrile zum korrespondierenden Cyanhydrin (siehe Schema 68). In der Literatur sind einige Verfahren zur Oxidation von Nitrilen unter Bildung des Cyanhydrins bekannt, so berichteten im 1976 Vedejs et al. die Oxidation mit Molybdänperoxid (MoO<sub>5</sub>·Py·HMPTA)<sup>373</sup> und 2012 Dinca et al. mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) und Ferrocenium Hexafluorophosphat.<sup>374</sup> Zusätzlich berichteten 2015 Sugiura et al. die lichtinduzierte Oxidation von Benzylnitrilen unter Erhalt von Oxo(aryl)acetonitril, wobei das Cyanhydrin als Zwischenprodukt identifiziert wurde.<sup>375</sup> Alle diese Systeme waren jedoch für die Ansprüche der „Grünen Chemie“ in Hinblick auf Toxizität, Abfallentsorgung, Kosten oder Atomökonomie nicht ausreichend, wodurch nach eigenen Alternativen gesucht wurde.<sup>376</sup>



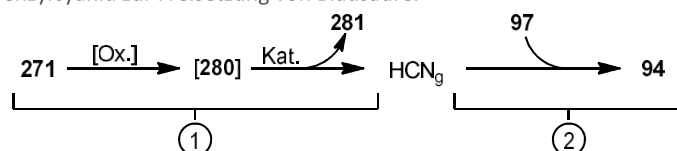
Schema 68: Mehrstufige Freisetzung von Blausäure aus Aminosäuren durch oxidative Decarboxylierung mit anschließender Spaltung des intermediär gebildeten Cyanhydrins. Mit Natriumdichlorisocyanurat konnte die Umsetzung von Aminosäuren in die Nitrile sowie die Spaltung von Cyanhydrinen im sauren mit Mangan(II)acetat bereits erreicht werden. Lediglich die Oxidation des Nitrils ist ungelöst.

Bei der oxidativen Decarboxylierung von Phenylalanin bildet sich Benzylcyanid (**271**). Dieses Nitril sollte aufgrund der zu oxidierenden Benzylgruppe einfacher in das Cyanhydrin **280** überführbar sein, als andere aliphatische Nitrile. Für alle folgenden Oxidationsexperimente wurde daher Benzylcyanid verwendet. Alle durchgeführten Oxidationsversuche sind in Tabelle 37 aufgelistet. Hierbei wurde versucht, die Oxidation mit den gängigen Oxidationsmitteln Wasserstoffperoxid und Sauerstoff zu erreichen. Hierbei wurden aktivierende Additive, wie 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol oder Übergangsmetalle, verwendet. Bei der Verwendung von reinem 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol in Kombination mit Mangan(II)salzen konnte weder mit Sauerstoff noch mit Wasserstoffperoxid das  $\alpha$ -Aminonitril erhalten werden (Einträge 1 bis 7). Durch die Verwendung von Kupfer(II)salzen in Kombination mit Wasserstoffperoxid konnte eine Ausbeute von 4% und mit dem Alkoholzusatz von 9% erreicht werden (Einträge 8 bis 10). Basierend auf Lehrbüchern<sup>3</sup> wurde vermutet, dass sich bei der Reaktion in situ  $\text{Cu}^{3+}$ -Ionen bilden könnten, die für die Oxidation verantwortlich sind. Diese Oxidationsstufe ist jedoch unter den verwendeten Bedingungen instabil. Es wurde beschrieben, dass Verbindungen wie Periodsäure und Tellursäure in der Lage sind,  $\text{Cu}^{3+}$ -Ionen stabilisierend zu chelatisieren.<sup>3</sup> Hierbei konnte jedoch kein Anstieg der Ausbeute beobachtet werden (Einträge 11 bis 14), weswegen das Oxidationsmittel gewechselt wurde. Bei der Verwendung von Ammoniumperoxodisulfat konnte gerade bei höheren Temperaturen (60 °C) die Ausbeute gesteigert werden (Einträge 15 bis 18). Hierbei zeigte sich Mangan erneut als geeignetes Übergangsmetall, weswegen weitere Optimierungen durchgeführt wurden. Durch die Verdopplung der Äquivalente konnte die Ausbeute auf 35% und durch eine Temperaturerhöhung auf 85 °C auf 67% gesteigert werden (Einträge 19 und 20).

Bei den bisherigen Reaktionen wurde aufgrund der erhöhten Reaktivität immer Benzylcyanid (**271**) verwendet. Im nächsten Schritt musste die entwickelte Methode auf ein unreaktiveres Nitril übertragen werden. Hierfür wurden 4-Chlorbutannitril (**282**) und Acetonitril (**272**) gewählt (Tabelle 38). Bei beiden Nitrilen konnte das  $\alpha$ -Aminonitril **94** in moderaten Ausbeuten (22% und 39%) erhalten werden (Einträge 1 und 2). Im Bestreben Acetonitril als Cyanidquelle zugänglich zu machen, sollte die Reaktion weiter optimiert werden. Die portionsweise Zugabe des Oxidans beeinflusste die Ausbeute nicht (Eintrag 3). Die Erhöhung der Acetonitrilmenge ermöglichte eine zufriedenstellende Ausbeute von 62%. Es wurde vermutet, dass die Flüchtigkeit des Nitrils für die geringere Ausbeute verantwortlich war.

Neben der Synthese von **94** mit der gebildeten Blausäure, wurde zusätzlich ein MQuant™ Cyanid-Test von Merck KGaA bezogen und das aus Acetonitril gebildete Cyanid nachgewiesen (Abbildung 65). Ebenso konnte die oxidative Bildung von Mandelonitril aus Benzylcyanid mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie gezeigt werden (Tabelle 39 und Abbildung 66).

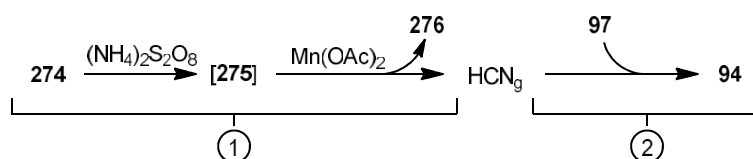
Tabelle 37: Oxidation von Benzylcyanid zur Freisetzung von Blausäure.



Eintrag	Oxidationsmittel	Additiv / Anmerkung	Ausbeute von 94
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	—
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	—
4	O <sub>2</sub>	Mn <sup>2+</sup>	—
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Mn <sup>2+</sup>	—
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Mn <sup>2+</sup> ; 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	—
7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Mn <sup>2+</sup> ; 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	—
8	O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup>	—
9	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup>	4%
10	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup> ; 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	9%
11	O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup> ; Periodsäure	—
12	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup> ; Periodsäure	6%
13	O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup> ; Tellursäure	—
14	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cu <sup>2+</sup> ; Tellursäure	4%
15	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Cu <sup>2+</sup>	3%
16	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Mn <sup>2+</sup>	5%
17	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Cu <sup>2+</sup> ; 60 °C	7%
18	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Mn <sup>2+</sup> ; 60 °C	17%
19	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Mn <sup>2+</sup> ; 60 °C; 2 x Oxidationsmittel	35%
20	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> )	Mn <sup>2+</sup> ; 85 °C	67% <sup>[a]</sup>

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Acetonitril (3.0 mL) in Gefäß **②** durchgeführt. In Gefäß **①** wurden **271** (9.4 Äq.), das Oxidationsmittel (9.4 Äq.) und das Additiv (6 mol% bezogen auf **271**) in 0.1 M HCl-Lösung (3.0 mL) gelöst und nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet. Nach 3 h wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. <sup>[a]</sup>**94** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert und die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Reinsubstanz. **280**: Hydroxy(phenyl)acetonitril; **281**: Benzaldehyd.

Tabelle 38: Untersuchung aliphatischer Nitrile in der Mangan(II)acetat katalysierten Oxidation mit nachgeschalteter Spaltung des Cyanhydrins.



Eintrag	Nitril (Äq.)	Anmerkung	Ausbeute von 94
1	4-Chlorbutannitril		22%
2	Acetonitril		39%
3	Acetonitril	Oxidans wurde in vier Portionen zugegeben	41%
4	Acetonitril (111 Äq. = 1.0 mL)		62% <sup>[a]</sup>

*Reaktionsbedingungen:* Alle Reaktionen wurden mit dem beschriebenen Aufbau mit **97** (0.17 mmol) und Acetonitril (3.0 mL) in **②** durchgeführt. Im cyaniderzeugenden Gefäß **①** wurden das Nitril (9.4 Äq.), das Ammoniumperoxodisulfat (9.4 Äq.) und Mangan(II)acetat (6 mol% bezogen auf das Nitril) in Wasser (3.0 mL) gelöst, nach dem Einsetzen in die Apparatur der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet und **①** auf 85 °C erhitzt. Nach 3 h wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Das Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen, die Zusammensetzung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und die Ausbeute berechnet. <sup>[a]</sup>**94** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert und die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die isolierte Reinsubstanz.

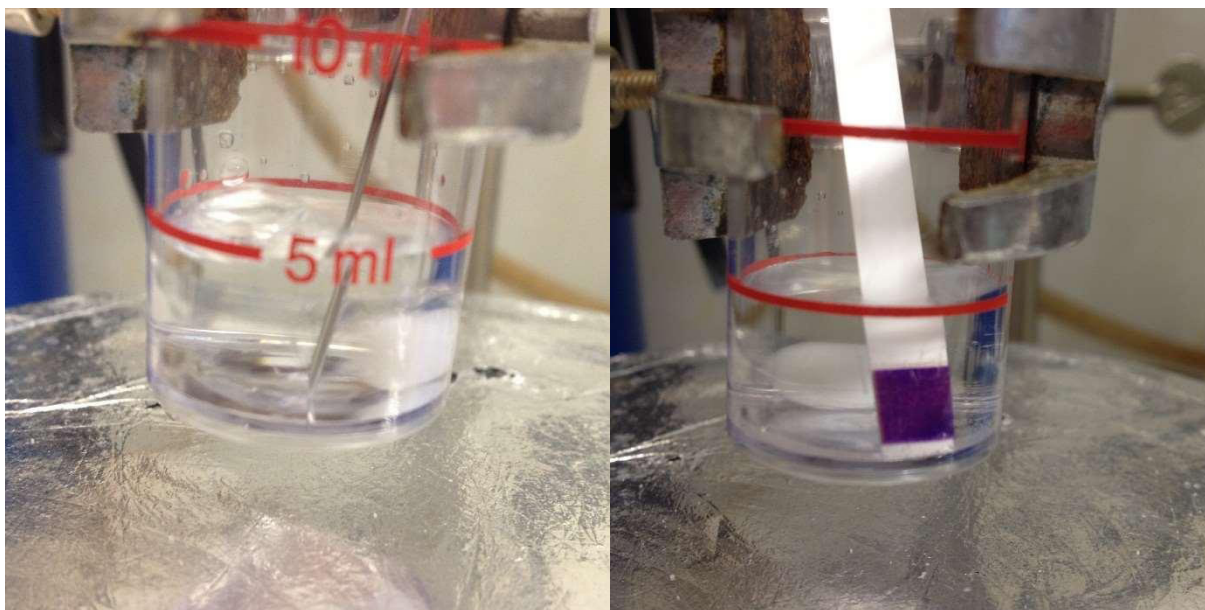


Abbildung 65: MQuant™ Cyanid-Test von Merck KGaA. Blausäure wurde aus Acetonitril hergestellt (Tabelle 38, Eintrag 2) und in das Gefäß des Cyanid-Test-Kits mit dest. Wasser (5.0 mL) überführt.

Tabelle 39: Oxidation von Benzylcyanid mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ .

Substanz	$^1\text{H-NMR}$	$^1\text{H-NMR}$ Literatur
Benzylcyanid	3.76 (s) in $\text{CDCl}_3$	3.92 (s) in $\text{D}_2\text{O}$ <sup>377</sup> 3.70 (s) in $\text{CDCl}_3$ <sup>378</sup>
Mandelonitril	5.57 (s) in $\text{CDCl}_3$	5.57 in $\text{CDCl}_3$ <sup>379</sup>

*Reaktionsdurchführung:* Benzylcyanid (0.2 mmol, 1.0 Äq.) und  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (1.0 Äq.) wurden in 0.01 M HCl-Lösung (2.0 mL) für 3 h erhitzt. Nach der Reaktion wurde das Rohprodukt mit Chloroform (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert und in ein NMR-Röhrchen überführt.

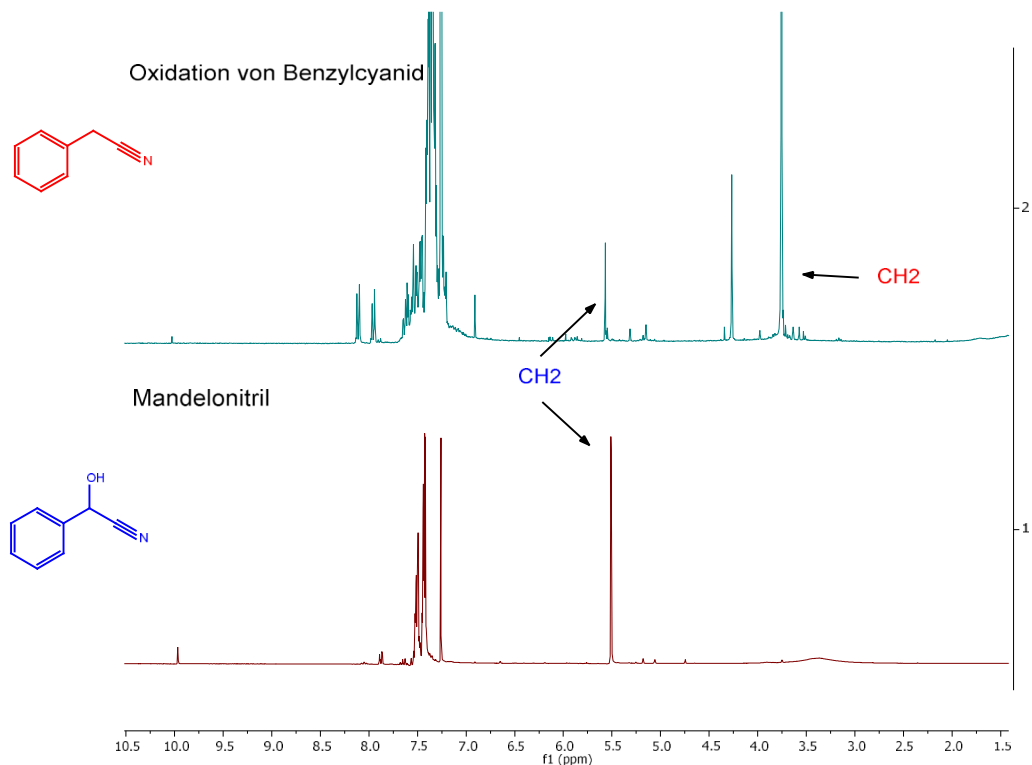
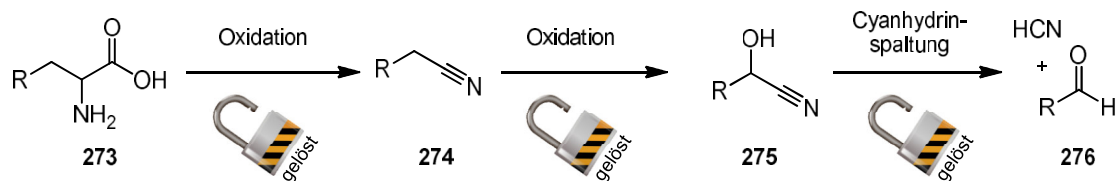


Abbildung 66:  $^1\text{H-NMR}$ s der Oxidation von Benzylcyanid und kommerziell erworbenen Mandelonitril.

### 3.6.7 Aminosäuren als Cyanidquelle

Durch die erfolgreiche Oxidation von aliphatischen Nitrilen zu den korrespondierenden Cyanhydrinen sind alle Schritte der mehrstufigen Freisetzung von Blausäure aus Aminosäuren bekannt (Schema 69).

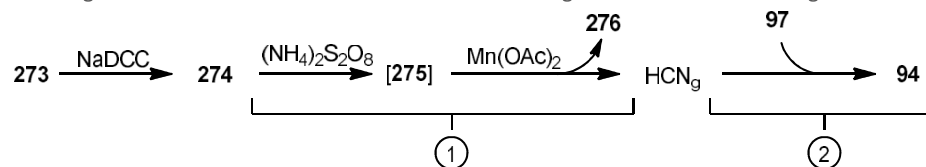


Schema 69: Mehrstufige Freisetzung von Blausäure aus Aminosäuren durch oxidative Decarboxylierung mit anschließender Spaltung des intermediär gebildeten Cyanhydrins. Alle drei Reaktionsschritte wurden einzeln optimiert, wodurch der Einsatz diverser Aminosäuren als Cyanidquelle ermöglicht wird.

Im nächsten Abschnitt wurde versucht, aus jeweils allen Aminosäuren über das mehrstufige Verfahren Blausäure freizusetzen (Tabelle 40). Hierbei wurde zuerst die jeweilige Aminosäure in verd. Salzsäure mit Natriumdichlorisocyanurat umgesetzt. Mit Ausnahme von Prolin und Boc-Phenylalanin, konnte bei allen Aminosäuren die Bildung von Kohlenstoffdioxid beobachtet werden. Wurden diese Lösungen anschließend direkt mit Mangan(II)acetat und Ammoniumperoxodisulfat umgesetzt, so konnten geringe Ausbeuten sowie die Zersetzung des Iminiumions beobachtet werden. Aufgrund der leichten Flüchtigkeit der meisten Nitrile, konnte die reaktive Chlorspezies nicht mit einem Gasstrom ausgetrieben werden. In diesem Fall trat sonst fast keine Bildung des  $\alpha$ -Aminonitrils ein. Um die entwickelte Methode so ungiftig/ungefährlich wie möglich zu halten, wurde bewusst auf die Einleitung in verd. Natronlauge, wie sie bei Glycin angewendet wurde, verzichtet. Stattdessen wurde die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat- oder ges. Natriumchlorid-Lösung (für Glutamat und Aspartat) verdünnt und mit Dichlormethan oder Diethylether (für Serin und Threonin) extrahiert. Das isolierte Nitril wurde erneut in 0.01 M Salzsäure aufgenommen und gemäß Tabelle 37 Eintrag 20 mit Ammoniumperoxodisulfat in Gegenwart von Mangan(II)acetat oxidiert. Hierbei konnte das  $\alpha$ -Aminonitril in teilweise moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Es ist anzunehmen, dass der kritische Schritt bei der Blausäurefreisetzung die Abtrennung des Nitrils von der reaktiven Chlorspezies ist. Deutlich wird dies an der Ausbeute von Alanin im Vergleich zu Acetonitril. Es war anzunehmen, dass bei größeren Ansätzen oder weiteren Optimierungen die Ausbeute noch erhöht werden könnte.

Um die Notwendigkeit aller Reaktanten des mehrstufigen Verfahrens zu überprüfen, wurden Negativexperimente unter Ausschluss jeweils einer Schlüsselchemikalie durchgeführt (Tabelle 41). Hierbei wurden signifikante Ausbeuteneinbrüche beobachtet.

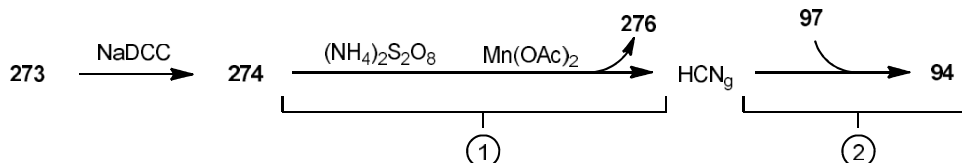
Tabelle 40: Anwendung der Aminosäuren in der entwickelten mehrstufigen Blausäure-Freisetzung.



Aminosäure	CO <sub>2</sub>	Ausbeute von 94	Aminosäure	CO <sub>2</sub>	Ausbeute von 94
Ala	✓	1%	Lys	✓	3%
Arg	✓	4%	Met	✓	1%
Asn	✓	16%	Phe	✓	25%
Asp	✓	1%	Boc-Phe	✗	—
Cys	✓	Spuren	Pro	✗	—
Gln	✓	3%	Ser	✓	4%
Glu	✓	5%	Thr	✓	57%
His	✓	3%	Trp	✓	3%
Ile	✓	25%	Tyr	✓	13%
Leu	✓	4%	Val	✓	2%

*Reaktionsbedingungen:* Für alle Reaktionen wurde die Aminosäure (1.60 mmol, 9.4 Äq.) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde für 3 h stark gerührt, anschließend in ges. Natriumhydrogencarbonat- oder Natriumchlorid-Lösung (für Glutamat und Aspartat) (5.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan oder Diethylether (für Serin und Threonin) (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden vorsichtig im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit Mangan(II)acetat (6 mol% bezogen auf die Aminosäure) und Ammoniumperoxodisulfat (365.1 mg, 1.60 mmol, 9.4 Äq.) versetzt ① genutzt. In ② wurde 97 (0.17 mmol) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst. Beide Gefäße wurden in die Apparatur eingesetzt, der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet und ① auf 85 °C erhitzt. Nach 3 h wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert und säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.

Tabelle 41: Cyanidfreisetzung aus Isoleucin unter Ausschluss jeweils einer Schlüsselchemikalie.



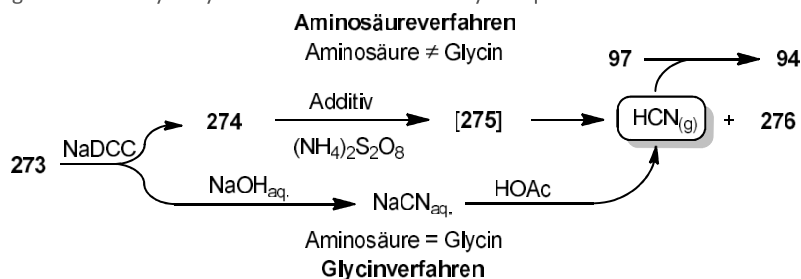
Eintrag	Ausschluss von	Ausbeute von 94
1 (Tabelle 40, Ile)	✗	25%
2	NaDCC	4%
3	Mn(OAc) <sub>2</sub>	1%
4	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	✗

*Reaktionsbedingungen:* Für Eintrag 1 wurden in ① Isoleucin (1.60 mmol, 9.4 Äq.), Mangan(II)acetat (6 mol% bezogen auf die Aminosäure) und Ammoniumperoxodisulfat (365.1 mg, 1.60 mmol, 9.4 Äq.) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst. Für die Einträge 2 und 3 wurde Isoleucin (1.60 mmol, 9.4 Äq.) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde für 3 h stark gerührt, anschließend in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden vorsichtig im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit Mangan(II)acetat (6 mol%) und Ammoniumperoxodisulfat (365.1 mg, 1.60 mmol, 9.4 Äq.) versetzt ① genutzt. In ② wurden das 97 (0.17 mmol) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst. Beide Gefäße wurden in die Apparatur eingesetzt, der Trägergasstrom (N<sub>2</sub>) gestartet und ① auf 85 °C erhitzt. Nach 3 h wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.

### 3.6.7 Proteinhydrolysate als Cyanidquelle

Um die Anwendbarkeit der entwickelten Methode auf aminosäurehaltige Biomasse zu veranschaulichen, wurden verschiedene Proteinhydrolysate unterschiedlicher Herstellern erworben und als Cyanidquelle eingesetzt (Tabelle 42). Hierbei zeigte sich, dass die Ergebnisse je nach Hersteller stark schwankten. So konnte mit einem Kollagenhydrolysat der Firma Manako (Eintrag 1), das neben Prolin und Hydroxyprolin zu großen Teilen aus Glycin besteht, kein cyaniertes Produkt erhalten werden. Mit einem Extrakt einiger essenzieller Aminosäuren (Leu, Val, Ile, Lys, Phe, Thr, Met, Trp) der Firma Aportha konnte über das Aminosäureverfahren 28% Ausbeute erreicht werden (Eintrag 2). Ein Aminosäureaufschluss aus Seide der Firma Biorigins ergab 8% bzw. 17% Ausbeute bei Verwendung des reinen Glycin- bzw. eines modifizierten Aminosäureverfahrens (Einträge 3 und 4). Nichtaufgeschlossenes Proteinextrakt aus Erbsen (Eintrag 5) führte zu keiner Produktbildung.

Tabelle 42: Anwendung von Proteinhydrolysaten und –extrakten als Cyanidquelle.



Eintrag	Aminosäurequelle	Ausbeute von 94	Prozedur
1	Kollagenhydrolysat (Manako)	—	Glycinverfahren
2	Multi Essential Amino Pattern Natural (Aportha)	28%	Aminosäureverfahren
3	Silk Amino Acid (Biorigins)	8%	Glycinverfahren
4	Silk Amino Acid (Biorigins)	17%	Aminosäureverfahren <sup>[a]</sup>
5	Pea Protein (Dragon Superfoods)	—	Aminosäureverfahren

**Reaktionsbedingungen:** *Glycinverfahren:* Der Proteinaufschluss (197 mg, 1.16 mmol/mmol) wurde in ① in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Die freiwerdende Blausäure wurde über ein Zeitraum von 3 h in 1.0 M Natronlauge (3.0 mL) gesammelt. Durch Ansäuern mit Eisessig wurde das Cyanid wieder freigesetzt und in ②, indem zuvor das 97 (0.17 mmol) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst wurde, über ein Zeitraum von 3 h eingeleitet. *Aminosäureverfahren:* Der Proteinaufschluss (197 mg, 1.16 mmol/mmol) wurde in ① analog zu der Vorschrift in Tabelle 40 für Threonin mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Diethylether umgesetzt. Die Einleitung des Cyanids erfolgte in ②, indem zuvor das 97 (0.17 mmol) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst wurde. Nach beendeter Gaseinleitung wurde das Produkt aus einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz.



## 3.6 Photoreaktionen in Mikroreaktoren

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Umsetzung der Photochemie in kontinuierlichen Flussmikroreaktoren. Hierbei wird sowohl auf die Konzipierung der Reaktoren als auch auf die durchgeführten Reaktionen eingegangen.

### 3.6.1 „Photoflow“

Die Geschwindigkeit von Photoreaktionen hängt neben der Molekulardynamik (dem Treffen der Reaktionspartner) auch maßgeblich von der Anzahl an Photonen, welche der Katalysator absorbieren kann sowie von dessen Fähigkeit, die aufgenommene Energie umzuwandeln und zu übertragen, ab. Das Lambert-Beer'sche Gesetz (Formel 7) beschreibt die Absorption von Photonen einer spezifischen Wellenlänge ( $E_\lambda$ ) und setzt diese in Relation zu der spezifischen Absorptionsfähigkeit ( $\epsilon_\lambda$ ) des Katalysators, dessen Konzentration ( $c$ ) und der Strecke ( $d$ ), die ein Lichtstrahl durch die Lösung wandern muss.

$$E_\lambda = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I_1} \right) = \epsilon_\lambda \cdot c \cdot d$$

Formel 11: Lambert-Beer'sches Gesetz

Photokatalysatoren, die in der Regel eine hohe spezifische Absorptionsfähigkeit ( $\epsilon_\lambda$ ) besitzen, absorbieren bereits nach einer kurzen Strecke ein Großteil der Photonen. Dies führt dazu, dass bei größeren Reaktionsgefäßen die Photoreaktion nur im glaswandnahen Bereich abläuft und im Inneren durch die Totalabsorption keine Photonen mehr zur Verfügung stehen. Wird daher die Strecke des Lichtstrahls reduziert, so steht dem Katalysator eine höhere durchschnittliche Photonendichte zur Verfügung und die Katalysegeschwindigkeit steigt. Praktisch kann dies durch den Einsatz von Kapillarreaktoren realisiert werden. In der Literatur ist der Einsatz dieser Reaktoren, auch in Kombination mit einem kontinuierlichen Fluss-Modus, bereits häufig erfolgreich eingesetzt worden.<sup>380-</sup>

<sup>393</sup> In Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] wurde ein auf unsere Anforderungen zugeschnittenes Reaktordesign entwickelt und gebaut (Abbildung 67). Ein zylindrisches Metallgestell, in das eine chemikalienresistente und transparente Fluorethylpropylen-Kapillare (FEP, 25.0 m Länge, 1.59 mm AD., 1.00 mm ID.) eingesetzt wurde, wurde auf einen Metallsockel montiert, auf dem ein G23-Gewinde sitzt. Durch den Sockel können je nach Reaktionswahl Leuchtstoffröhren mit spezifischen Lichtspektren eingesetzt werden (Tabelle 43). Auf den lichtenthaltenden Aufbau wird ein Metallzylinder samt Deckel gesetzt, um das Licht zu reflektieren und den Betreiber vor der Lichtexposition zu schützen. Der Metallsockel besitzt zudem einen Stickstoffanschluss, durch den Stickstoff in das Innere strömen kann. Hierdurch kann zum einen entstandene Wärme abgeführt und zum anderen eine Schutzgasatmosphäre hergestellt werden.



Abbildung 67: Links und Mitte: Design des Reaktors. Rechts: Fertiger Reaktor.

Tabelle 43: In den Photofluss-Reaktor einsetzbare Lampen mit G23-Gewinde.

Lampe	Spektrum	Bemerkung
TUV PL-S 9W/2P	ca. 250 nm	Fernes UV (UV-C)
Narrowband PL-S 9W/01	ca. 310–320 nm	Mittleres UV (UV-B)
Broadband PL-S 9W/12	ca. 280–350 nm	Mittleres UV (breitbandig)
PL-S 9W UV-A/2P	ca. 350–400 nm	Nahes UV (UV-A)
PL-S 9W/52/2P	ca. 410–510 nm	Blau
PL-S 9W/840/2P	ca. 410–720 nm	Vis

Die Enden der FEP-Kapillare wurden mit Metallanschlüssen der Firma Hy-Lok D (Oyten, Deutschland) verbunden und die Reaktionslösungen durch HSW-ECO Luer Lock (1.60 x 35 mm) Kanülen mit Spritzenpumpen (Aladdin — AL300 & AL4000 von World Precision Instruments Germany) eingeleitet. Durch den Einsatz eines geeigneten T-Stücks (CTA-Union Tee) konnte ein Flüssig/Gas Taylor-Fluss erreicht werden (Abbildung 68).



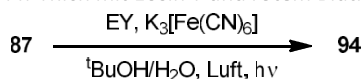
Abbildung 68: Durch ein CTA-Union Tee generierter Taylor-Fluss

### Rotes Blutlaugensalz als Cyanidquelle im Kapillarreaktor

Am Fraunhofer-Institut in Mainz-Hechtsheim beschäftigt sich [REDACTED] mit der Anwendung der Mikroprozessertechnik in der Photoredoxkatalyse. Im Rahmen einer Kooperation sollte die Anwendung der photoinduzierten oxidativen Cyanierung von tertiären Aminen in kontinuierlichen Kapillarflussreaktoren untersucht werden. Der Einsatz von rotem Blutlaugensalz als Cyanidquelle stand hierbei im Fokus der Forschung.

Analog zu der allgemeinen Vorgehensweise wurde zu Beginn die Prozedur an Ph-Thich untersucht. Basierend auf Ergebnissen in Kapitel 3.3.2 wurde Eosin Y als vielversprechender Photokatalysator für eine potentielle Kombination mit Blutlaugensalz ausgewählt. Eine 10 mM Stammlösung mit rotem Blutlaugensalz wurde hergestellt und für eine Reihe von Testreaktionen verwendet (Tabelle 44). Als erstes wurde die Cyanierung in einem Fallfilmreaktor (600  $\mu\text{m}$  x 200  $\mu\text{m}$ ) untersucht. Analog zu den Ergebnissen aus Kapitel 3.3.3 wurde festgestellt, dass die Verwendung einer Lichtquelle, die zum Absorptionsmaximum von Eosin Y passt, keinen befriedigenden Umsatz erbrachte (Einträge 1 und 3). Kaltweißes Licht zeigte im Fallfilmreaktor einen geringen Umsatz. Da hier die Verweilzeit nicht beliebig erhöht werden konnte, wurde anschließend ein Kapillarreaktor verwendet. Hier ergab blaues Licht nach einer Verweilzeit von 20 min ein Umsatz von ca. 28%, welcher durch längere Reaktionszeiten maximiert werden konnte (Einträge 4 und 5). Ob das blaue Licht, wie bei Bengalrosa, von einer anderen Eosin Y-Katalysatorspezies oder von dem Eisenkomplex selbst absorbiert wurde, wurde hier nicht weiter untersucht. Während der Reaktion konnte die Bildung von unlöslichem Berliner Blau beobachtet werden, welches mit fortschreitendem Reaktorbetrieb die Kapillare verstopfte. Die Bildung des Laktams konnte in keinem Fall beobachtet werden. Es gelang somit, durch Verwendung von kontinuierlichen Flussreaktoren die Reaktionszeiten erheblich zu verkürzen und Blutlaugensalz photochemisch als Cyanidquelle einzusetzen.

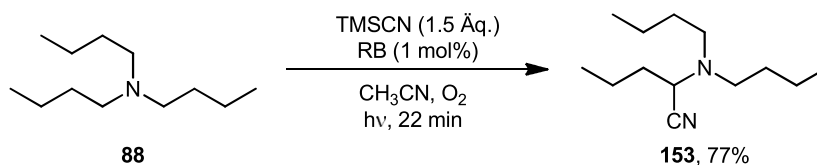
Tabelle 44: Photoinduzierte Cyanierung von Ph-Thich mit Eosin Y und rotem Blutlaugensalz.



Eintrag	Reaktor	Lichtquelle	Reaktionszeit	Umsatz
1	Fallfilmreaktor	Grün	0.1 mL/min	—
2	Fallfilmreaktor	Kaltweiß	0.1 mL/min	gering
3	Kapillarreaktor	Grün	20 min	—
4	Kapillarreaktor	Blau	20 min	ca. 28%
5	Kapillarreaktor	Blau	80 min	100%

*Reaktionsdurchführung:* Die Reaktion wurde im Fallfilmreaktor im Gegenstrommodus (0.1 mL/min Lösung, 100 mL/min Luft) und im Kapillarreaktor mit einem Taylor-Flow mit synthetischer Luft durchgeführt. Stammlösung: Ph-Thich (4.18 mg/mL, 1.0 Äq.) und Eosin Y (2.5 mol%) wurden im Wasserbad in *tert*-Butanol gelöst und mit einer wässrigen Lösung vereint, die aus  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (6.58 mg/mL, 1.0 Äq.) und Eisessig (33 mL/mL) in Wasser bestand. Die Stammlösung wurde unter Licht- und Sauerstoffausschluss gelagert. Die bestrahlte Lösung (3.0 mL) wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die Umsatzbestimmung wurde mittels kalibrierter HPLC durchgeführt.

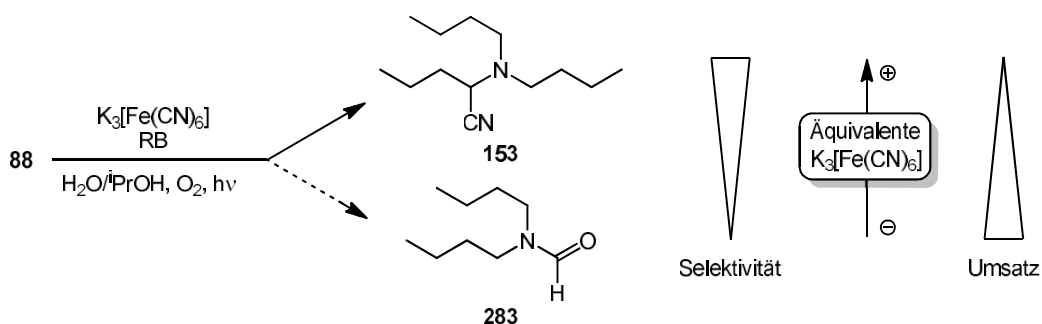
Basierend auf diesen Ergebnissen versuchte [REDACTED] im Rahmen seiner Masterarbeit das rote Blutlaugensalz auf für die Umsetzung des aliphatischen Tributylamins einzusetzen. Hierfür übertrug er initial die Reaktionsbedingungen aus Kapitel 3.3.3 auf einen Kapillarreaktor. Nach einigen Optimierungen gelang es ihm das  $\alpha$ -Aminonitril mit einer Ausbeute von 77% nach 22 min Reaktionszeit zu erhalten (Schema 70). Hierbei betrieb er den Kapillarreaktor zyklisch und konnte gegenüber den Bedingungen aus Kapitel 3.3.3 auch die Äquivalente von Trimethylsilylcyanid auf 1.5 Äq. reduzieren.



Schema 70: Cyanierung von Tributylamin im zyklisch betriebenen Kapillarreaktor.

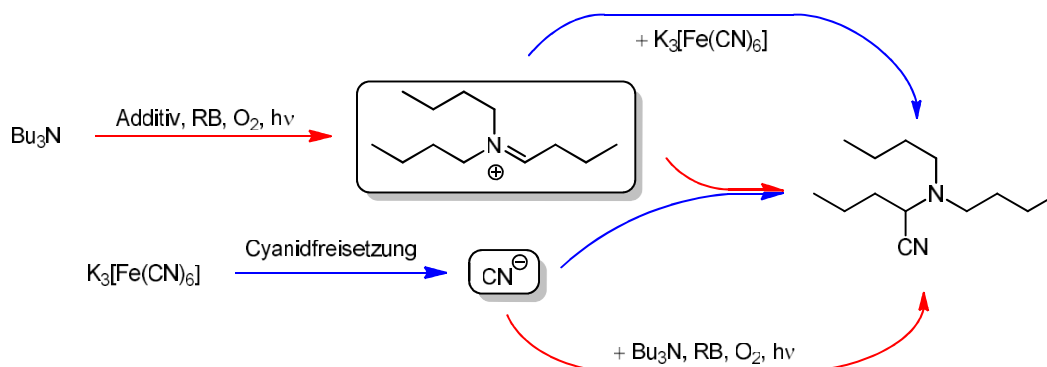
Anschließend versuchte [REDACTED] das Trimethylsilylcyanid durch rotes Blutlaugensalz zu ersetzen. Hierbei konzentrierte er sich auf die Photolyse des Komplexes und nicht auf dessen Thermolyse. Ziel war es, simultan durch Bestrahlung die Aminoxidation und Cyanidfreisetzung zu initiieren. In einigen Testreaktionen verfolgte [REDACTED] zuerst die Photolyse des Komplexes per UV-VIS-Spektroskopie und variierte diverse Parameter, wie Bestrahlungszeit, Wellenlänge, Konzentration und pH-Wert. Um definierte Cyanidäquivalente ermitteln zu können, war von Interesse unter welchen Bedingungen sich der Komplex in Eisenhydroxid oder unlösliches Berliner Blau umsetzte.

Um eine Löslichkeit aller Komponenten zu ermöglichen, verwendete er ein dem Kapitel 3.2. analoges Lösungsmittelsystem aus Wasser und Isopropanol. Bei dieser Versuchsreihe stellte er fest, dass die Äquivalente an rotem Blutlaugensalz einen starken Einfluss auf den Ausgang der Reaktion haben (Schema 71). Geringe Äquivalente an Blutlaugensalz bewirkten einen höheren Umsatz (bis 20%) des Amins, jedoch ein ungünstigeres Verhältnis von  $\alpha$ -Aminonitril zu hydrolysiertem Abbauprodukt des oxidierten Amins (Formamid). Hohe Äquivalente an Blutlaugensalz minimieren zwar die Bildung von Nebenprodukten, verlangsamten jedoch die Reaktion, was theoretisch durch ein Quenchen des angeregten Photokatalysators erklärt werden könnte (siehe Kapitel 3.3.2). Nach einer Reihe von Optimierungen gelang es [REDACTED] das  $\alpha$ -Aminonitril unter Verwendung von Blutlaugensalz mit einer Ausbeute von 28% zu erhalten.



Schema 71: Einfluss der Äquivalente von rotem Blutlaugensalz auf die Reaktion.

Zur Steigerung der Ausbeute könnte, wie es auch in Kapitel 3.3.5 beschrieben wurde, eine Entkopplung von Cyanidfreisetzung und Oxidation hilfreich sein. Hierbei wären die in Schema 72 abgebildeten Wege möglich.



Schema 72: Mögliche Entkopplung von Oxidation (rot) und Cyanidfreisetzung (blau).

In Kapitel 3.3.5 wurde bereits der Einsatz von Blutlaugensalz zur Cyanierung von Me-Thich untersucht. Es wurde beobachtet, dass der Zusatz des Eisenkomplexes nach der Oxidation zur Bildung des Laktams führt. [REDACTED] konnte diesen Befund für Tributylamin bestätigen und konzentrierte sich daher auf den unteren Weg. Hierbei photolysierte er das rote Blutlaugensalz und nutzte die filtrierte, cyanidhaltige Lösung als wässrigen Lösungsmittelbestandteil für die Eosin Y-Oxidation. Es gelang [REDACTED] mit diesem Vorgehen, Umsätze von bis zu 65% zu erreichen. Aufgrund von Blutlaugensalzresten in der wässrigen Lösung konnte er jedoch nicht die Bildung von Nebenprodukten unterbinden.

### 3.6.2 „Sunflow“

Durch die Anwendung von Mikroreaktoren für Photoreaktionen konnte gezeigt werden, dass in Kapillaren die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch zunimmt, wodurch diese Reaktionen für industrielle Anwendungen noch attraktiver werden. Werden diese Methoden erneut von den Gesichtspunkten der grünen Chemie aus betrachtet, so könnte argumentiert werden, dass die „*Photoflow*“-Reaktoren noch Lampen benötigen, die Strom verbrauchen. Die ultimative grüne Photoreaktion wäre somit eine, die ausschließlich die Sonne als Energiequelle nutzt. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts haben Giacomo Luigi Ciamician, Max Dennstedt und Günther Otto Schenk Sonnenlicht für photochemische Reaktionen im kleinen und großen Maßstab genutzt und damit den Grundstein für weitere Forschung gelegt.<sup>125, 394, 395</sup> Gerade im Hinblick auf die großtechnische Anwendung von Sonnenlicht wurden über die Jahre viele Makroreaktoren konzipiert, um die Nutzung des Sonnenlichtes effektiver zu gestalten. Hierbei haben sich vier grundlegende Konzepte zur Fokussierung des Sonnenlichts durchgesetzt: Die parabolischen Wannen-, die parabolischen Schüssel- und die Flachbettreaktoren sowie solare Öfen.<sup>125, 396</sup> Die bekanntesten Reaktoren der beiden parabolischen Konzepte sind der „*compound parabolic collector*“ (CPC)<sup>397</sup> und der „*solar synthesis of fine chemicals*“ (SOLFIN)-Reaktor.<sup>398</sup> Diese Reaktoren bestehen aus in großen, parabolischen Spiegeln eingelassenen Röhren, durch welche die Reaktionslösung gepumpt wird. Aufgrund hoher Reaktionszeiten werden diese Reaktoren in einem zirkulierenden Modus betrieben, wobei die Lösung zwischen den Röhren und einem Reservoir in einem Kreislauf gepumpt wird. Dies kann bei empfindlichen Produkten zur Zersetzung und Minderung der Ausbeute führen. Ebenso stellen die hohen Reaktionszeiten, aufgrund des Tag-Nacht-Zyklus, keine effiziente Nutzung der Sonnenstunden da. Für viele Forschungsgruppen oder Firmen ist zudem die finanzielle Investition zur Anschaffung eines Makroflussreaktors nicht tragbar.

Ziel dieses Forschungsprojekts war es, einen kostengünstigen Photoreaktor zu entwerfen, mit dem höhere Reaktionsgeschwindigkeiten durch Mikrokapillaren möglich sind und diesen anhand einiger Beispiele der Photoredoxkatalyse zu testen. Im Jahr 2015 konnten Kim et al. zeigen, dass radikalische Bromierungen von Toluolderivaten in FEP-Kapillaren unter Sonnenstrahlung sehr kurze Reaktionszeiten benötigen.<sup>399</sup>

Der gebaute „*Sunflow*“-Reaktor besteht aus einer 25 m FEP-Kapillare (AD = 1.59 mm, ID = 1.0 mm), die in einen Vollierendraht gewebt wurde. Zur Erhöhung der Stabilität und Standfestigkeit wurde das Drahtgestell an eine Holzplatte genagelt und der Aufbau zum aufrechten Stand an Stativstangen befestigt. An die Kapillare wurden Hy-Lok D Anschlüsse angebracht und diese an Norm-Ject Spritzen angeschlossen. Die Kosten für den kompletten Aufbau des „*Sunflow*“-Reaktors betragen 80 € (Abbildung 69).

Das „*Sunflow*“-Konzept und der gebaute Reaktor wurden anhand einiger im AK [REDACTED] entwickelter Beispiele der Photoredoxkatalyse und der Photochemie getestet.





Abbildung 69: Der betriebene „Sunflow“-Reaktor im Taylor-Fluss-Modus. In dem Aufbau sind deutlich die parallel gewebten Kapillaren zu erkennen.

### C–C Kupplung mit Benzophenon<sup>400</sup>

Die erste untersuchte Reaktion war eine UV-A induzierte C–C Kupplung mit Benzophenon, die von [REDACTED] entwickelt wurde. Hierbei wurde über eine H-Abstraktion Tetrahydrofuran an 2-Chlorbenzoxazol gekuppelt. Die erhaltenen Ausbeuten in Abhängigkeit zur der Reaktionszeit sind in Abbildung 70 dargestellt.

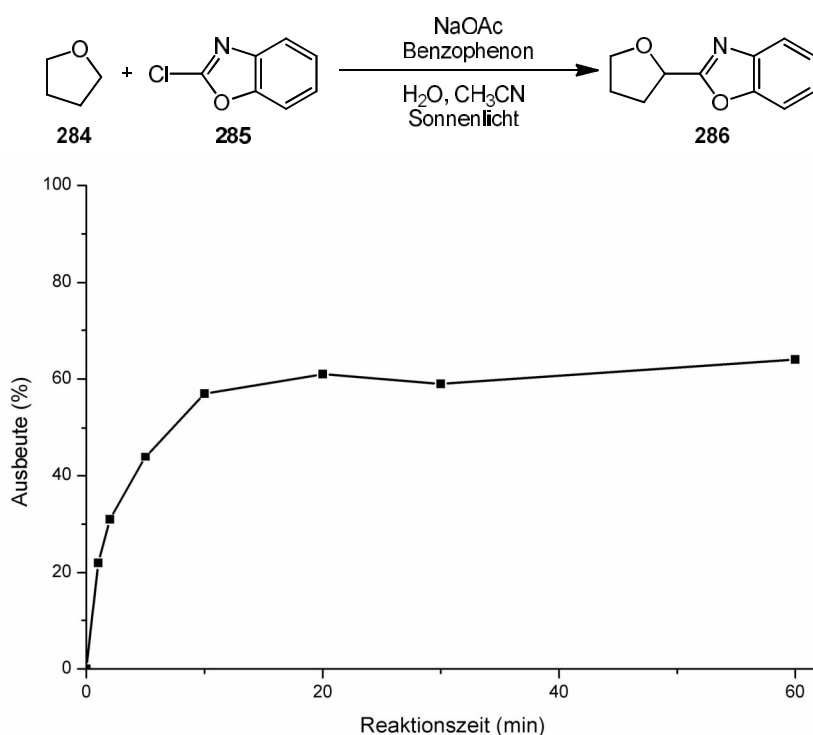
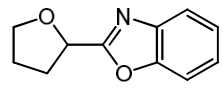
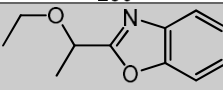
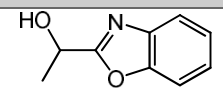
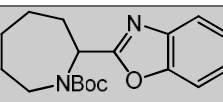


Abbildung 70: Kinetikstudie der C–C Kupplung von THF an 2-Chlorbenzoxazol mit Benzophenon im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, wurde in den argongefluteten Reaktor injiziert (5.0 mL) und nach der gewünschten Reaktionszeit wieder entnommen. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingedampft und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR und 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Die Reaktion zeigte im „Sunflow“-Reaktor eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit und erreichte nach etwa 20 min ein Ausbeutenplateau, das nahe bei der Literaturausbeute mit einer Reaktionszeit von 24 h liegt.<sup>400</sup> Anhand der ermittelten Reaktionszeiten wurden verschiedene Substrate mit der Methode im kontinuierlichen Fluss umgesetzt (Tabelle 45).

Tabelle 45: Auflistung der synthetisierten Produkte im kontinuierlichen Fluss-Modus mit einem Vergleich von Ausbeuten und Reaktionszeiten.

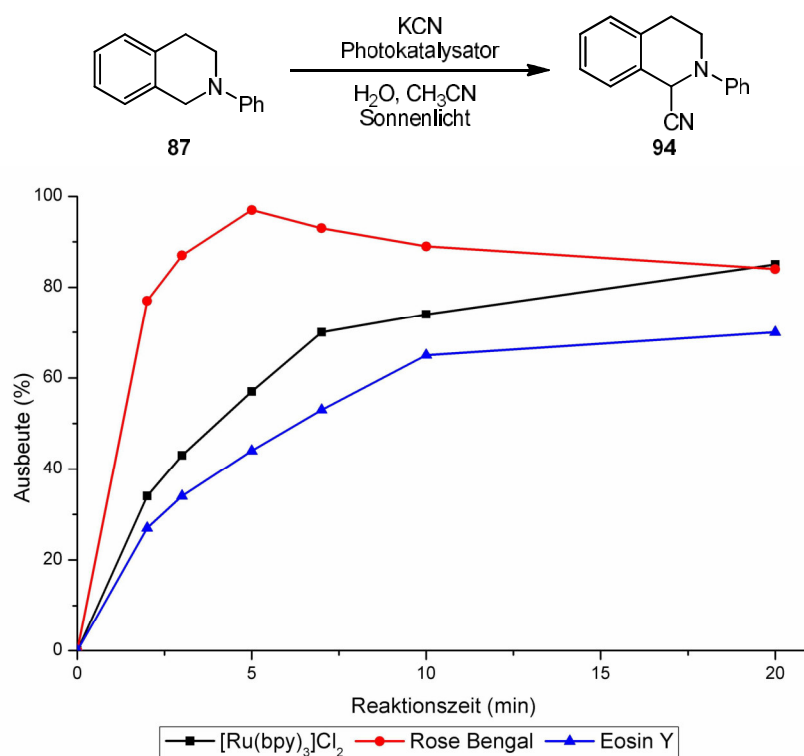
Produkt	„Sunflow“		Literatur <sup>400</sup>	
	Ausbeute	Reaktionszeit	Ausbeute	Reaktionszeit
 286	68%	20 min	70%	1440 min
 287	59%	30 min	68%	1440 min
 288	54%	30 min	59%	1440 min
 289	38%	30 min	74%	2160 min

*Reaktionsbedingungen:* Von jedem Substrat wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben hergestellt. Die Lösung wurde in den argongefluteten Reaktor mit einer fixen Verweilzeit gepumpt und die nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (12.0 mL) wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Chloroform (30.0 mL) aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut eingeeengt. Für THF wurde ein Aliquot (20.0 mL) in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### Oxidative Cyanierung von Aminen

Die nächste untersuchte Reaktion sollte sichtbares Licht für die Katalyse nutzen. Es wurde eine oxidative Photocyanierung von Ph-Thich mit den Katalysatoren Tris(2,2'-bipyridyl)dichlorruthenium(II), Bengalrosa und Eosin Y gewählt. Aufgrund der Kosten von Trimethylsilylcyanid, wurden die Reaktionen mit Kaliumcyanid und einem Wasser/Acetonitril-Gemisch als Lösungsmittel durchgeführt (Abbildung 71).

Es konnte beobachtet werden, dass auch bei dieser Reaktion das „Sunflow“-Konzept eine starke Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkte. Bengalrosa stellte sich hierbei als Katalysator mit der schnellsten Umsatzrate heraus. Da das gebildete  $\alpha$ -Aminonitril kein stabiles Molekül ist, neigt es bei zu langen Reaktionszeiten zur Zersetzung, was zu einer abfallenden Ausbeute führte. Besonders deutlich wurde dies anhand des Verhältnisses von Ausbeute zu Umsatz, welches in Abbildung 72 gezeigt ist.



Reaktionszeit	0 min	2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min
<b>[Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub></b>	0%	34%	43%	57%	70%	74%	85%
<b>Bengalrosa</b>	0%	77%	87%	97%	93%	89%	84%
<b>Eosin Y</b>	0%	27%	34%	44%	53%	65%	70%

Abbildung 71: Kinetikstudie der oxidativen Photocyanierung von Ph-Thich mit verschiedenen Katalysatoren im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Für jeden Katalysator wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, angefertigt und im Taylor-Flow mit Sauerstoff als Oxidationsmittel ( $V_{\text{O}_2}:V_{\text{Stamm}} = 2:1$ ) durch den Reaktor gepumpt. Die Lösung wurde nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingengt und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit Pyridin als internem Standard bestimmt.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

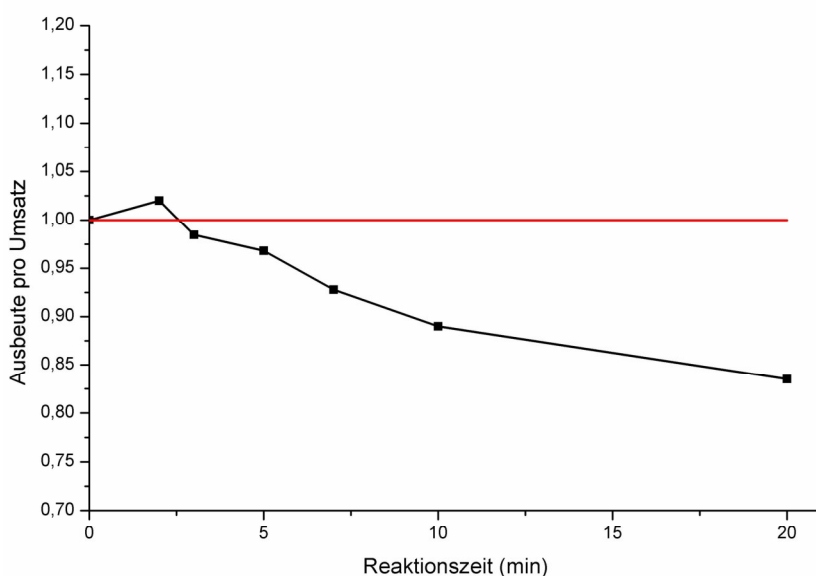
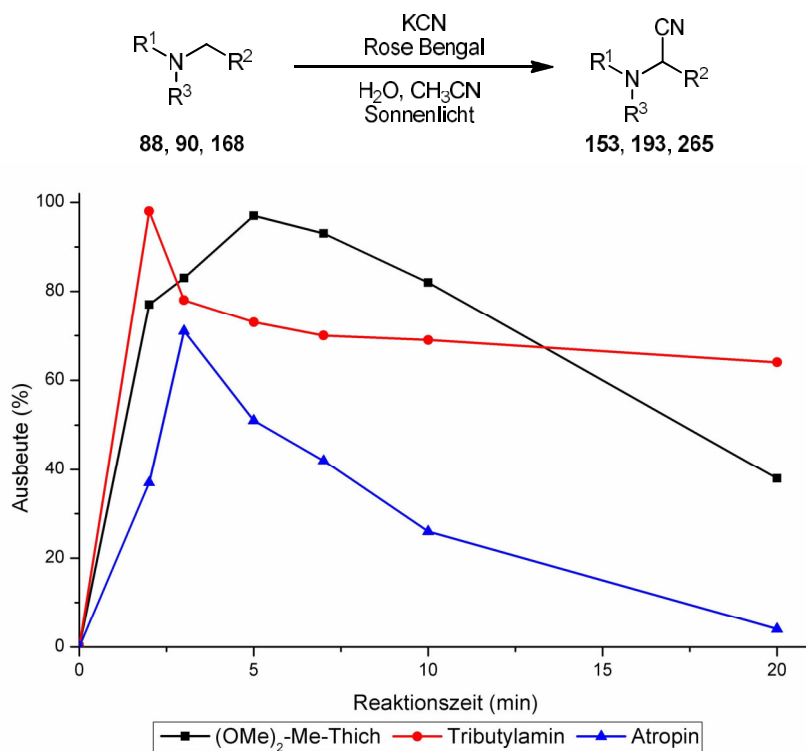


Abbildung 72: Darstellung des Quotienten von Ausbeute und Umsatz in Abhängigkeit von der Zeit bei der oxidativen Cyanierung von Ph-Thich mit Bengalrosa im „Sunflow“-Reaktor. Beide Werte wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit Pyridin als internem Standard bestimmt.



Das bei dem Katalysatorvergleich, als am besten herausgestellte, Bengalrosa wurde anschließend für aliphatische Amine verwendet (Abbildung 73). Hierbei zeigten sich erneut sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeiten und das  $\alpha$ -Aminonitril wurde in Minuten umgesetzt. Im Gegensatz zu den Batch-Reaktionen mit Bengalrosa fiel auf, dass die nicht-benzylischen Amine schneller umgesetzt wurden. Die isolierten Ausbeuten für die entsprechend optimierten Reaktionszeiten sind in Tabelle 46 zusammengefasst.

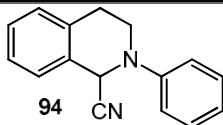
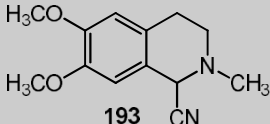
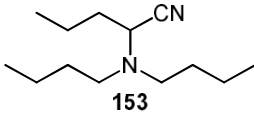
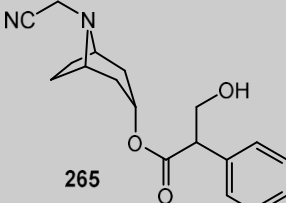


Reaktionszeit	0 min	2 min	3 min	5 min	7 min	10 min	20 min
<b>Tributylamin</b>	0%	98%	78%	73%	70%	69%	64%
<b>(OMe)<sub>2</sub>-Me-Thich</b>	0%	77%	83%	97%	93%	82%	38%
<b>Atropin</b>	0%	37	71	51	42%	26%	4%

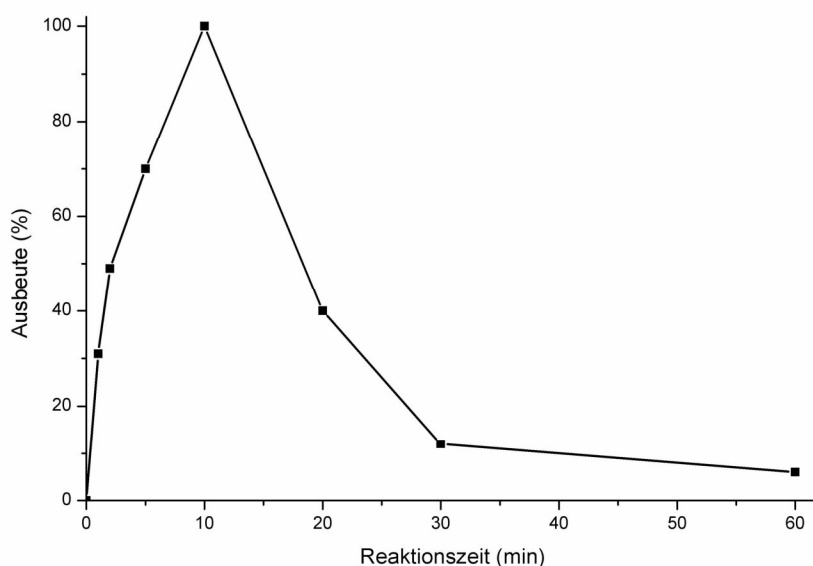
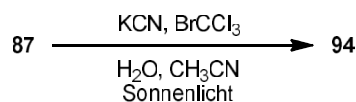
Abbildung 73: Kinetikstudie der oxidativen Photocyanierung diverser Amine mit Bengalrosa im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Für jedes Amin wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, angefertigt und im Taylor-Flow mit Sauerstoff als Oxidationsmittel ( $V_{\text{O}_2}:V_{\text{Stamm}} = 2:1$ ) durch den Reaktor gepumpt. Die Lösung wurde nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingedunstet und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit Pyridin als internem Standard bestimmt.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Basierend auf den Erkenntnissen mit der katalysatorfreien  $\text{BrCCl}_3$  Cyanierung (Kapitel 3.3.5) wurde auch Ph-Thich mit  $\text{BrCCl}_3$  als Oxidationsmittel im „Sunflow“-Reaktor umgesetzt (Abbildung 74). Die bei diesem Mechanismus auftretenden reaktiven Intermediate bewirken einen schnellen Abbau des Produktes nach komplettem Umsatz des Eduktes. Die isolierte Ausbeute nach einer Reaktionszeit von 10 min betrug 99%.

Tabelle 46: Auflistung der synthetisierten Produkte mit einem Vergleich von Ausbeuten und Reaktionszeiten.

Produkt	„Sunflow“		Batch — Kapitel 3.3.3	
	Ausbeute	Reaktionszeit	Ausbeute	Reaktionszeit
 94	93%	5 min	80%	180 min
 193	97%	5 min	80%	180 min
 153	94%	2 min	89%	180 min
 265	73%	3 min	65% <sup>[a]</sup>	960 min

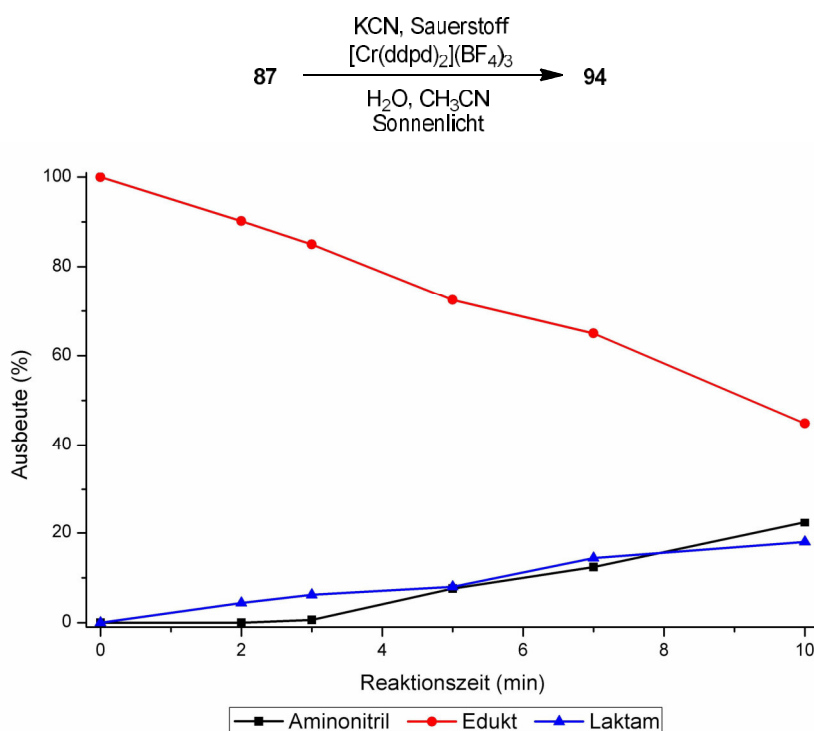
*Reaktionsbedingungen:* Von jedem Substrat wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben hergestellt. Die Lösung wurde in den argongefluteten Reaktor mit einer fixen Verweilzeit gepumpt und die nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (5.0–24.3 mL) wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0–40.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 5.0–15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch (Kieselgel oder basisches Aluminiumoxid) gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen. <sup>[a]</sup>Produkt wurde als TMS-geschützter Alkohol isoliert.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



Reaktionszeit	0 min	2 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
Ausbeute	0%	31%	49%	70%	99%	40%	12%	6%

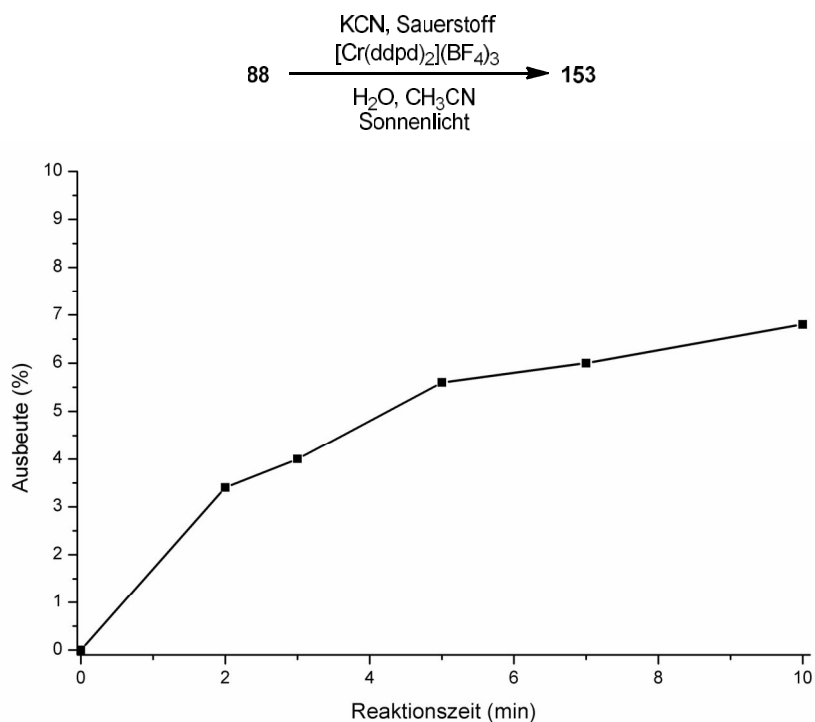
Abbildung 74: Kinetikstudie der oxidativen Photocyanierung von Ph-Thich mit Bromtrichloromethan im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Für jedes Amin wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, angefertigt, in den argongefluteten Reaktor injiziert (5.0 mL) und nach der gewünschten Reaktionszeit wieder entnommen. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingengt und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR mit Pyridin als internem Standard bestimmt. <sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Im Kapitel 3.3.4 wurde der Einsatz von  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  als Photoredoxkatalysator diskutiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass dieses Katalysatorsystem nicht mit Kaliumcyanid als Cyanidquelle funktioniert. Aufgrund der „Sunflow“-Ergebnisse wurde versucht, durch die höheren Reaktionsgeschwindigkeiten auch Kaliumcyanid als Cyanidquelle nutzbar zu machen. Hierfür wurden Ph-Thich und Tributylamin im „Sunflow“-Reaktor cyanidiert (Abbildung 75 und Abbildung 76). Es wurde beobachtet, dass bei der Verwendung von Kaliumcyanid erneut die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch einbrach und dass bei Ph-Thich neben dem gewünschten  $\alpha$ -Aminonitril auch das korrespondierende Laktam in nahezu äquimolaren Mengen gebildet wurde.



Reaktionszeit	0 min	2 min	3 min	5 min	7 min	10 min
$\alpha$ -Aminonitril	0%	0%	1%	8%	12%	22%
Edukt	0%	90%	85%	73%	65%	45%
Laktam	0%	4%	6%	8%	14%	18%

Abbildung 75: Kinetikstudie der oxidativen Photocyanierung von Ph-Thich mit  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Es wurde eine Stammlösung angefertigt und im Taylor-Flow mit Sauerstoff als Oxidationsmittel ( $V_{\text{O}_2}:V_{\text{Stamm}} = 2:1$ ) durch den Reaktor gepumpt. Die Lösung wurde nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingedunstet und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeuten wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit Pyridin als internem Standard bestimmt.

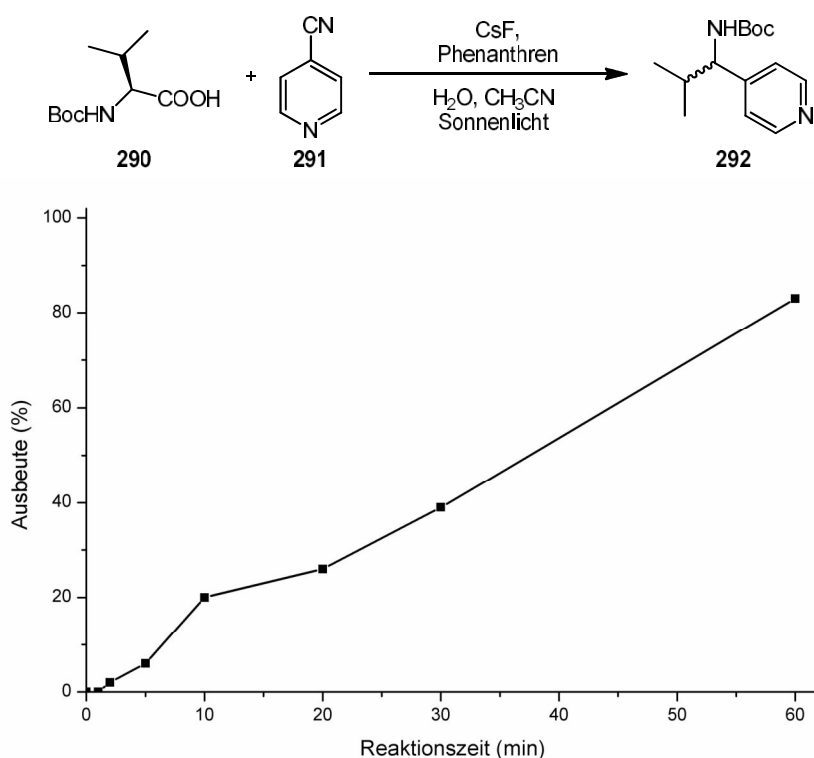


Reaktionszeit	0 min	2 min	3 min	5 min	7 min	10 min
Ausbeute an 153	0%	3.4%	4.0%	5.6%	6.0%	6.8%

Abbildung 76: Kinetikstudie der oxidativen Photocyanierung von Tributylamin mit  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Es wurde eine Stammlösung angefertigt und im Taylor-Flow mit Sauerstoff als Oxidationsmittel ( $V_{\text{O}_2}:V_{\text{Stamm}} = 2:1$ ) durch den Reaktor gepumpt. Die Lösung wurde nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde im Vakuum eingedunstet und in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  mit Pyridin als internem Standard bestimmt.

### Minisci-Kreuzkupplung mit Phenanthren<sup>402</sup>

Um die Anwendbarkeit des kompletten solaren Spektrums zu demonstrieren, wurde eine UV-B induzierte Minisci-Kreuzkupplung mit Phenanthren als Beispielreaktion gewählt. Bei dieser von [REDACTED] stammenden Reaktion findet eine lichtinduzierte Decarboxylierung statt, durch die ein Alkylradikal generiert wurde, welches anschließend in einer *ipso*-Substitution am aromatischen Nitril eintritt. Auf diese Weise werden die entsprechenden alkylierten Pyridine erhalten. (Abbildung 77).

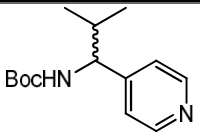
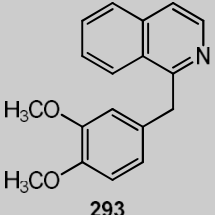
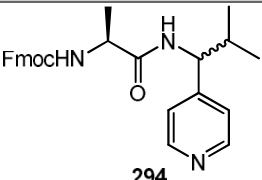


Reaktionszeit	0 min	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Ausbeute	0%	0%	2%	6%	20%	26%	39%	83%	83%

Abbildung 77: Kinetikstudie der Phenanthren katalysierten Minisci-Kreuzkupplung von 4-Cyanopyridin und *Boc*-Valin im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen*: Es wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, angefertigt, in den argongefluteten Reaktor injiziert (5.0 mL) und nach der gewünschten Reaktionszeit mit einer Spritze wieder entnommen. Ein Aliquot (0.5 mL) wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Nach einer Reaktionszeit von 60 min konnte eine mit der Literatur vergleichbare Ausbeute erreicht werden. Aufgrund des geringen Anteils der UV-B Strahlung am solaren Spektrum ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Absorption der raren Photonen. Die Reaktion entwickelt hierdurch eine Kinetik 0. Ordnung. Im Gegensatz dazu ist der UV-A Photonenfluss hoch genug um für die C–C Kupplung mit Phenanthren nicht geschwindigkeitsbestimmend zu sein (Abbildung 70 auf Seite 112). Basierend auf der Kinetikstudie wurden verschiedene Substrate umgesetzt und die isolierten Ausbeuten bestimmt (Tabelle 47).

Tabelle 47: Auflistung der synthetisierten Produkte mit einem Vergleich von Ausbeuten und Reaktionszeiten

Produkt	„Sunflow“		Literatur <sup>402</sup>	
	Ausbeute	Reaktionszeit	Ausbeute	Reaktionszeit
 292	79%	60 min	79%	1440 min
 293	62%	60 min	80%	1440 min
 294	45%	60 min	55%	1440 min

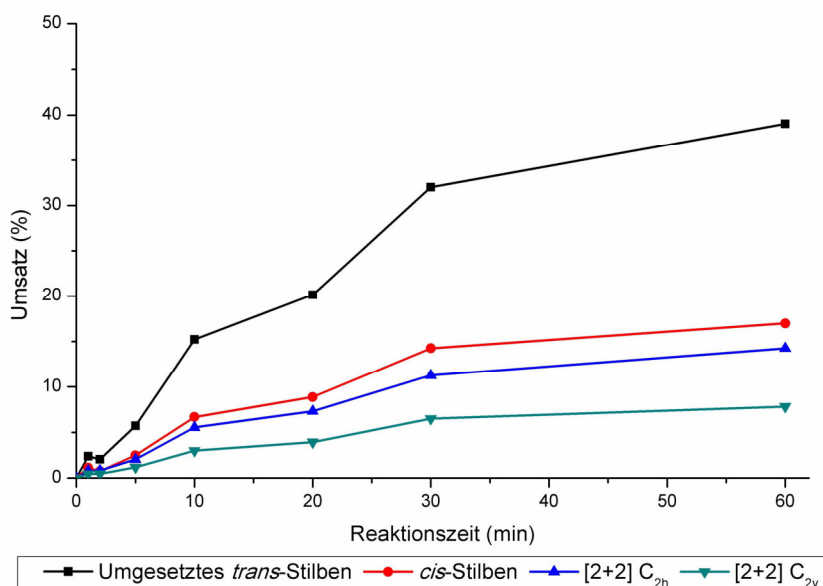
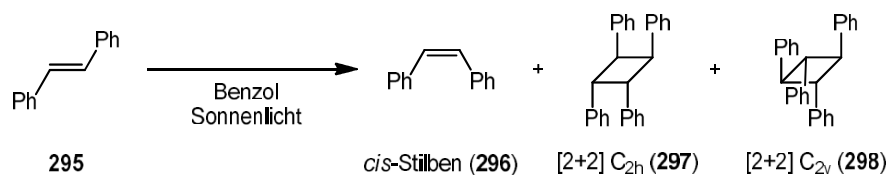
*Reaktionsbedingungen:* Von jedem Substrat wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben hergestellt. Die Lösung wurde in den argongefluteten Reaktor mit einer fixen Verweilzeit gepumpt und nach der Bestrahlung in einem in Aluminiumfolie gewickelten Kolben gesammelt. Ein Aliquot (14.0–20.0 mL) wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0–40.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 15–20.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch von Phenanthren (Kieselgel, Cyclohexan, Methanol zum Eluieren) befreit und säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.<sup>401</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

### [2+2] Cycloaddition von Stilben

Nach der erfolgreichen Anwendung des „Sunflow“-Konzeptes auf die Photoredoxkatalyse in verschiedenen Wellenlängenbereichen sollten zusätzlich nichtkatalytische photochemische Reaktionen untersucht werden. Hierfür wurde zuerst die [2+2]-Cycloaddition von Stilben untersucht (Abbildung 78). Hierbei konnte beobachtet werden, wie sich das *trans*-Stilben umsetzt und hierbei neben der Isomerisierung in das *cis*-Stilben auch die [2+2]-Addukte (C<sub>2h</sub> und C<sub>2v</sub>) gebildet wurden. Auch hier waren die Reaktionsgeschwindigkeiten höher als die in der Literatur (24–1440 h).<sup>403-405</sup>

### Fazit

Mit den Resultaten in diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Kapillarsystemen vorteilhaft für photochemische Reaktionen ist. Hierbei können Reaktionszeiten stark gesenkt werden und Ausbeuten bei geringeren Reaktantenüberschüssen erreicht werden. Die Verwendung von Sonnenlicht durch Einsatz des entworfenen Reaktors konnte diesen Effekt noch weiter erhöhen. So gelang es, in wenigen Minuten Ausbeuten zu erreichen, die in der Literatur erst nach mehreren Stunden erzielt werden konnten. Durch den gewählten Aufbau ist die Konstruktion des „Sunflow“-Reaktors kostengünstig und ermöglicht die Nutzung des kompletten solaren Spektrums.



Reaktionszeit	0 min	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
Umsatz v. <i>trans</i> -Stilben	0%	2.4%	2.0%	5.7%	15.2%	20.1%	32.0%	39.1%
<i>cis</i> -Silben	0%	1.1%	0.8%	2.5%	6.7%	8.9%	14.2%	17.0%
[2+2] C <sub>2h</sub>	0%	0.8%	0.8%	2.0%	5.5%	7.3%	11.3%	14.2%
[2+2] C <sub>2v</sub>	0%	0.5%	0.5%	1.2%	3.0%	3.9%	6.5%	7.8%

Abbildung 78: Kinetikstudie der photoinduzierten [2+2]-Cycloaddition Stilben im „Sunflow“-Reaktor. *Reaktionsbedingungen:* Es wurde eine Stammlösung, wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben, angefertigt, in den argongefluteten Reaktor injiziert (5.0 mL) und nach der gewünschten Reaktionszeit mit einer Spritze wieder entnommen. Ein Aliquot (0.5 mL) im Vakuum eingengt und der Rückstand in deuteriertem Chloroform aufgenommen. Die Ausbeute wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard bestimmt.

### 3.7 Postfunktionalisierung von $\alpha$ -Aminonitrilen

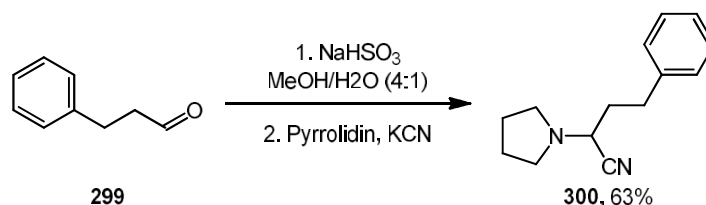
$\alpha$ -Aminonitrile sind, wie schon in der Einleitung beschrieben, eine interessante Substanzklasse, da sie viele Reaktionsmodi besitzen. Jedoch ist diese Substanzklasse noch nicht komplett erforscht und es gibt Modi zu denen keine oder nur sehr wenig Literatur zu finden ist. Dieser Abschnitt beinhaltet die Projekte, die sich mit Folgereaktionen von synthetisierten  $\alpha$ -Aminonitrilen und ihren Derivaten befassen.

#### 3.7.1 Oxidation von $\alpha$ -Aminonitrilen

Am häufigsten werden  $\alpha$ -Aminonitrile mit Nucleophilen nach Decyanierung oder mit Elektrophilen nach Deprotonierung umgesetzt. Neben der selteneren Reduktion zu  $\beta$ -Aminoaminen ist die Oxidation unbekannt. Im Rahmen der Bachelor-Arbeit von [REDACTED] sollte daher die Oxidation von  $\alpha$ -Aminonitrilen genauer untersucht werden.

Bei vorherigen Synthesen von  $\alpha$ -Aminonitrilen konnte bei leicht zu oxidierenden Aminen, wie dem Ph-Thich, bereits eine Überoxidation unter Bildung des Laktams beobachtet werden. Bei allen nicht-Thich-basierenden oder aliphatischen Aminen konnten weder diese Überoxidation, noch die Bildung von  $\alpha$ -Aminodinitrilen beobachtet werden. Diese Substanzklasse wurde erstmals in den 70er Jahren von Tkaczynski et al. aus sekundären Aminonitrilen und Carbonsäurechloriden oder -anhydriden hergestellt und war bislang anders nicht zugänglich.<sup>406, 407</sup>

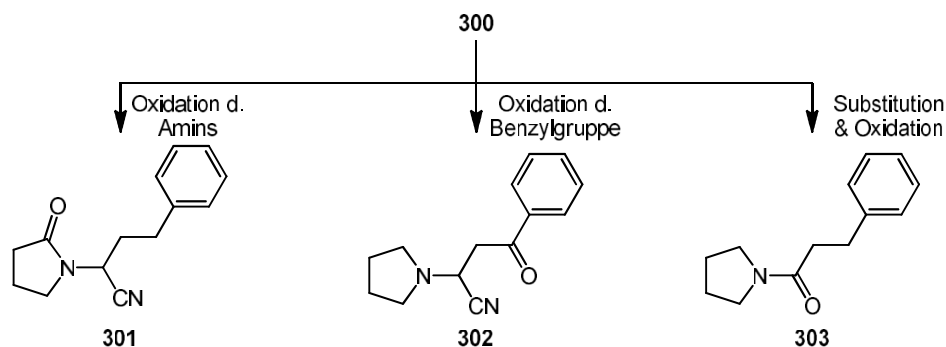
Für dieses Projekt wurde daher ein nicht-Thich-basiertes, aber zyklisches und aliphatisches Amin als Benchmark-System gewählt und dessen Oxidation untersucht. 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butannitril (Ph-PyCN, **300**) entsprach diesen Anforderungen und besaß neben einer geringen Flüchtigkeit auch eine gute UV-Detektierbarkeit durch den Phenylring. Das Ph-PyCN wurde in Anlehnung an die entwickelte Synthese von [REDACTED] hergestellt (Schema 73) und verläuft analog zu einer Strecker-Synthese vom Typ Knoevenagel–Bucherer, wobei nach der Bildung des Aminonitrils keine Hydrolyse folgt.<sup>408</sup>



Schema 73: Synthese von Ph-PyCN aus 3-Phenylpropanal, Pyrrolidin und KCN.

Um durchgeführte Oxidationen von Ph-PyCN zu interpretieren, mussten oxidierbare Positionen identifiziert werden. Aufgrund der im Vergleich zu Methylgruppen höhere Oxidierbarkeit von Alkoholen, ist anzunehmen, dass die Oxidation nicht auf der Stufe des Alkohols stehen bleibt sondern Carbonylverbindungen als Produkte erhalten werden. Mögliche Oxidationsprodukte sind in Schema 74 dargestellt. Eine Möglichkeit ist, dass die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in  $\alpha'$ -Position unter Bildung eines  $\alpha$ -Amidonitrils **301** oxidiert wird. Neben der Oxidation der Benzylgruppe (**302**), kann auch die Substitution des Nitrils unter Bildung des  $\alpha$ -Aminoalkohols stattfinden, welches anschließend zu dem entsprechenden Amid oxidiert wird (**303**).

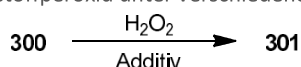




Schema 74: Mögliche Produkte einer Oxidation von Ph-PyCN.

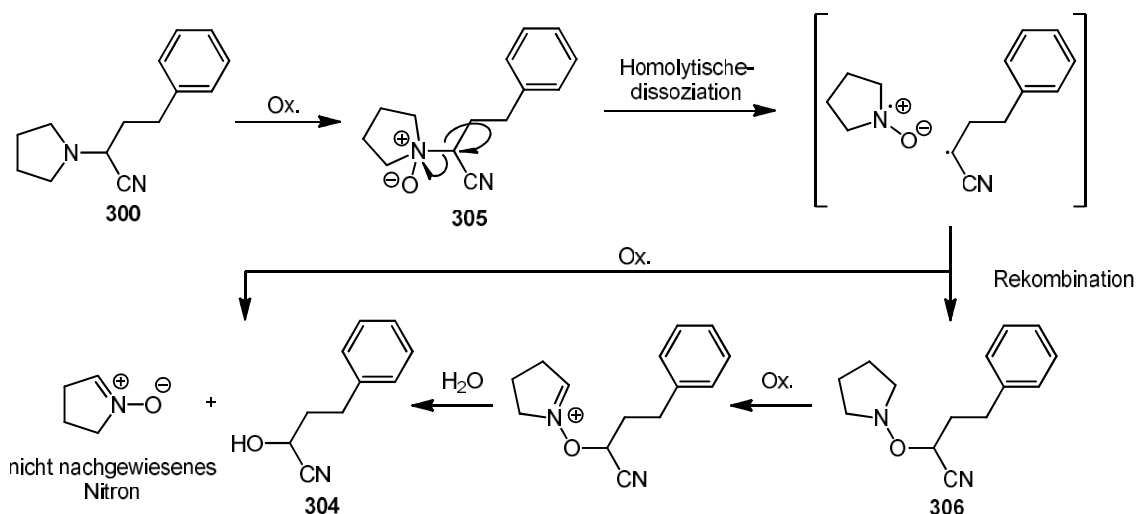
Zur Wahl eines geeigneten Oxidationsmittels musste die Oxidierbarkeit des  $\alpha$ -Aminonitrils eingestuft werden. Basierend auf der elektronischen Struktur wurde das  $\alpha$ -Aminonitril als schwer oxidierbar mit einer Oxidierbarkeit zwischen einem tertiären aliphatischen Amin und einem Amid eingeordnet.

Als günstiges und gut zu handhabendes Oxidationsmittel wurden die Experimente mit Wasserstoffperoxid begonnen (Tabelle 48). Zuerst wurde 1.0 Äq. Wasserstoffperoxid sowohl bei Raumtemperatur, als auch bei 70 °C eingesetzt. Hierbei konnte kein Umsatz beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Die Erhöhung der Äquivalente bewirkte eine unspezifische Zersetzung des Eduktes (Eintrag 3). Die Verwendung von 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropanol (HIFP) als Aktivator zeigte hingegen keinen Effekt (Eintrag 4). Im nächsten Schritt wurden Schwefelsäure, Eisen(II)sulfat und Kupfer(II)sulfat als Additive eingesetzt (Einträge 5 bis 7). Durch die Bildung der Peroxoschwefelsäure konnte ein kompletter Umsatz beobachtet werden. Hierbei konnte 2-Hydroxy-4-phenylbutannitril (**304**) in einer Ausbeute von 15% isoliert werden. Es wurde vermutet, dass das Cyanhydrin in einer oxidativen Homolyse in zwei Radikale zerfällt, die dann entweder direkt oder nach einer Rekombination ([1,2]-Meisenheimer-Umlagerung, **306**) weiter oxidiert wurden (Schema 75). Das entsprechend gebildete Nitron konnte jedoch nicht beobachtet werden. Es ist nicht anzunehmen, dass die Reaktion über eine retro-Strecker-Reaktion mit Anlagerung des Cyanids an den Aldehyd läuft, da das Cyanhydrin kein reguläres Nebenprodukt ist. Die Verwendung des Fenton Reagenzes (Eisen(II)sulfat als Additiv) sowie von Kupfer(II)sulfat führte zu einer teilweisen Umsetzung, bei der Spuren von 2-Hydroxy-4-phenylbutannitril nachgewiesen wurden (Einträge 6 und 7). Mit dem Addukt von Wasserstoffperoxid und Harnstoff konnte kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 8). Basieren auf diesen Ergebnissen wurde Wasserstoffperoxid als ungeeignetes Oxidationsmittel eingestuft und nach Alternativen gesucht.

Tabelle 48:  $\alpha$ -Aminonitriloxidation mit Wasserstoffperoxid unter verschiedenen Bedingungen.

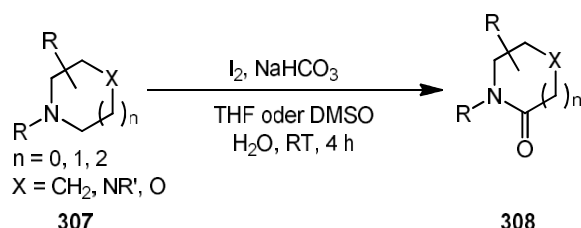
Eintrag	Oxidationsmittel	Additiv	Reaktions-temperatur	Umsatz	Bemerkungen
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.0 Äq.)	×	RT	—	
2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.0 Äq.)	×	70 °C	—	
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3.0 Äq.)	×	70 °C	✓	Zersetzung
4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.0 Äq.)	HIFP (0.3 Äq.)	70 °C	—	
5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3.0 Äq.)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.3 Äq.)	70 °C	✓	Cyanhydrin (15%) <sup>[a]</sup>
6	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3.0 Äq.)	FeSO <sub>4</sub> (6 mol%)	70 °C	Teilweise	Spuren d. Cyanhydrins
7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3.0 Äq.)	CuSO <sub>4</sub> (6 mol%)	70 °C	Teilweise	Spuren d. Cyanhydrins
8	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·Urea (3.0 Äq.)	×	70 °C	—	

*Reaktionsbedingungen:* Zu einer Lösung aus **300** (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq) in einem Lösemittelgemisch aus DMSO (3.0 mL) und H<sub>2</sub>O (1.0 mL) wurden Wasserstoffperoxid (88.4 mg, 0.78 mmol, 3.0 Äq) und das Additiv zugegeben. Nach 24 h Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. <sup>[a]</sup>Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die angegebene Ausbeute wurde isoliert.



Schema 75: Bildung von 2-Hydroxy-4-phenylbutannitril aus 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butannitril.

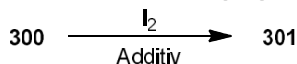
In der Literatur sind Methoden beschrieben, mit denen zyklische tertiäre Amine mit Iod zu Lactamen oxidiert werden (Schema 76).<sup>409</sup>



Schema 76: Oxidation von zyklischen tertiären Aminen mit Iod nach Griffiths et al..

In Anlehnung an diese Literatur wurden Oxidationsversuche mit Iod durchgeführt (Tabelle 49). Bei Verwendung des Protokolls von Griffiths et al. konnte eine komplette Zersetzung des Eduktes beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Die Reduktion der Äquivalente an Oxidationsmittel und Base brachte die Reaktion zum Erliegen (Eintrag 3). Es wurde auch versucht, Iod katalytisch einzusetzen und es durch Einleiten von Sauerstoff zu elementarem Iod zu oxidieren. Auch diese Reaktion zeigte keinen Umsatz (Eintrag 4).

Tabelle 49:  $\alpha$ -Aminonitriloxidation mit Iod unter verschiedenen Bedingungen.

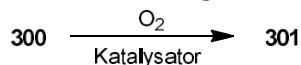


Eintrag	Oxidationsmittel	NaHCO <sub>3</sub>	Lösungsmittel (2.5 : 1.0)	Reaktionszeit	Umsatz	Bemerkung
1	I <sub>2</sub> (7.5 Äq.)	10.0 Äq.	THF / H <sub>2</sub> O	4 h	✓	Zersetzung
2	I <sub>2</sub> (7.5 Äq.)	10.0 Äq.	DMSO / H <sub>2</sub> O	4 h	✓	Zersetzung
3	I <sub>2</sub> (4.0 Äq.)	6.0 Äq.	DMSO / H <sub>2</sub> O	4 h	—	
4	O <sub>2</sub> / HI (10 mol%) <sup>[a]</sup>	×	DMSO / H <sub>2</sub> O	24 h	—	

*Reaktionsbedingungen:* Zu einer Suspension aus **300** (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.), Natriumhydrogencarbonat in dem Lösungsmittel (5.0 mL) wurde Iod zugegeben. Nach der Reaktion wurde die Suspension auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gegeben, das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR analysiert.

<sup>[a]</sup>Katalytischer Einsatz von Iodwasserstoffsäure und Einleiten von Sauerstoff während der Reaktion.

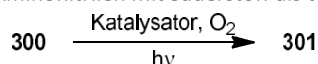
Nachdem mit Iod keine geeignete Oxidation erreicht wurde, wurde elementarer Sauerstoff als Oxidationsmittel ausgewählt. Sauerstoff kann durch eine Vielzahl von Katalysatoren aktiviert und für als terminales Oxidans genutzt werden (Tabelle 50).<sup>410</sup> Hier konnte jedoch weder bei der Verwendung von Platin noch mit AIBN als Radikalquelle ein Umsatz beobachtet werden.

Tabelle 50:  $\alpha$ -Aminonitriloxidation mit Sauerstoff unter Verwendung verschiedener Katalysatorsysteme.

Eintrag	Katalysator	Reaktionszeit	Lösungsmittel	Umsatz	Bemerkung
1	PtO <sub>2</sub>	24 h	DMSO / H <sub>2</sub> O	—	
2	Pt auf Aktivkohle	24 h	H <sub>2</sub> O	—	
3	Pt auf Aktivkohle	24 h	DMSO / H <sub>2</sub> O	—	
4	PtCl <sub>2</sub>	24 h	DMSO / H <sub>2</sub> O	—	
5	AIBN (1 mol%) <sup>[a]</sup>	24 h		—	T = 70 °C

*Reaktionsbedingungen:* In eine Suspension aus **300** (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) und dem Katalysator in dem entsprechenden Lösungsmittel (5.0 mL) wurde Sauerstoff für 24 h eingeleitet. Nach beendeter Reaktion wurde die Suspension auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gegeben, das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR analysiert. <sup>[a]</sup>Die Reaktionslösung wurde unter Sauerstoffeinleitung auf 70 °C erhitzt.

Eine weitere Option, Sauerstoff als terminales Oxidans zu verwenden, ist der Einsatz von Photokatalyse. Hierbei kann Sauerstoff in Singulett-Sauerstoff überführt oder zur Regeneration von Katalysatoren eingesetzt werden (Tabelle 52). Zuerst wurde Benzophenon verwendet, da diese Verbindung als H-Abstraktor für unreaktive Amine bekannt ist (Eintrag 1). Die Oxidationskraft ist jedoch hoch und bewirkte eine Zersetzung des Eduktes. Weitere Katalysatoren wurden in Abhängigkeit von ihrem Redoxpotential ausgewählt. Bengalrosa als milder Katalysator und Triplettensensibilisator konnte das  $\alpha$ -Aminonitril nicht umsetzen (Eintrag 2). Dies entsprach jedoch den Erwartungen, da mit Bengalrosa keine  $\alpha,\alpha$ - oder  $\alpha,\alpha'$ -Aminodinitrile bei vorherigen Projekten beobachtet wurden. DCA das mit  $E^{T1} = 0.90$  V ein höheres Redoxpotential als Bengalrosa besitzt, erreichte ebenso keinen Umsatz. Anthrachinon hingegen bewirkte mit einem Potential von mit  $E^{T1} = 1.77$  V eine komplette Zersetzung des Eduktes (Einträge 3 und 4). Bei DCN, das stärker oxidierend als DCA ist, kam es zu einer langsamen Umsetzung des Eduktes. Jedoch trat keine selektive Oxidation ein und die Bildung mehrerer Substanzen wurde beobachtet (Eintrag 5). Die photochemische Oxidation wurde basierend auf diesen Ergebnissen als unzureichend eingestuft.

Tabelle 51: Photochemische Oxidation von  $\alpha$ -Aminonitrilen mit Sauerstoff als terminalem Oxidans.

Eintrag	Katalysator	Redoxpotential $E^{T1}$	Umsatz	Bemerkung
1	BP (1.0 Äq)	+ 1.28 V	✓	Zersetzung
2	RB (10 mol%)	+ 0.81 V	—	
3	AQ (10 mol%)	+ 1.77 V	✓	Zersetzung
4	DCA (10 mol%)	+ 0.90 V	—	
5	DCN (10 mol%)	+ 1.14 V	✓	Unselektiv

*Reaktionsbedingungen:* In eine Lösung aus **300** (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq), dem Katalysator in DMSO/Wasser oder Acetonitril (5.0 mL) wurde unter Sauerstoffstrom für 3 h bestrahlt. Nach beendeter Reaktion wurde das Rohprodukt aus einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR analysiert.

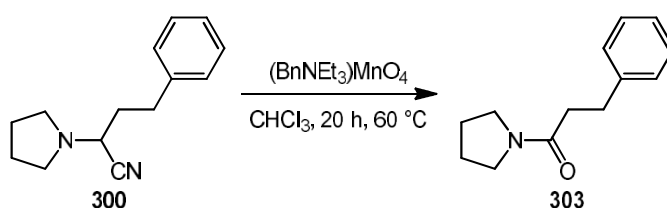
In der Literatur sind diverse organische und anorganische Oxidationsmittel zu finden, die reaktive Radikale oder Kationen besitzen bzw. diese für die Oxidation nutzen. Einige von diesen wurden untersucht (Tabelle 52). Bei erhöhter Temperatur konnte das Edukt mit Ammoniumperoxodisulfat umgesetzt werden (Eintrag 1). Hierbei fand analog zu der Peroxoschwefelsäure die Bildung von 2-Hydroxy-4-phenylbutannitril statt. Reaktive Chloroxidansien wie Natriumhypochlorit oder Natriumdichlorisocyanurat führten zu einer kompletten Zersetzung des Eduktes (Einträge 2 und 3). Bei

der Verwendung von Natriumperborat und 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon wurde kein Umsatz erhalten, wohingegen bei Phthaloylperoxid (PPO) eine komplette Zersetzung beobachtet werden konnte (Einträge 4 bis 6). Die Umsetzung mit Phthaloylperoxid sowie dessen Synthese aus Phthalsäuredichlorid und Natriumpercarbonat wurde nach einer Vorschrift von Changxia et al. durchgeführt.<sup>411</sup> Es ist bekannt, dass H-Abstraktionen mit *N*-oxyl-Radikalen für Oxidationsreaktionen genutzt werden können. Diese Radikale können durch Umsetzen von *N*-Hydroxyphtalimid (NHPI) mit Sauerstoff in Gegenwart von Cobaltsalzen erhalten werden. In Anlehnung an Minisci et al. wurde dieses Oxidationsmittel getestet.<sup>412</sup> Hierbei konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 7). Auch Permanganate finden in der organischen Chemie als starke Oxidationsmittel z.B. zur Synthese von Benzoessäurederivaten Anwendung. Die Verwendung von Kaliumpermanganat bewirkte eine teilweise Umsetzung ohne dass identifizierbare Produkte gebildet wurden (Eintrag 8). Bei der Reaktion wurde die Löslichkeit des Permanganats in dem unpolaren Lösungsmittel als problematisch eingestuft, weshalb  $(\text{BnNEt}_3)\text{MnO}_4$  als besser lösliche Alternative hergestellt wurde.<sup>413</sup> Bei der Verwendung von  $(\text{BnNEt}_3)\text{MnO}_4$  konnte die Bildung von 3-Phenyl-(pyrrolidinyl)propanon (**303**) beobachtet werden (Eintrag 9, Schema 77).

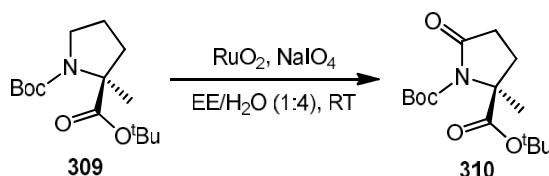
Tabelle 52:  $\alpha$ -Aminonitriloxidation mit diversen Oxidationsmitteln.

300 $\xrightarrow{\text{Ox.}}$ 301				
Eintrag	Oxidationsmittel	Reaktionsbedingung	Umsatz	Bemerkung
1	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8^{[\text{a}]}$	85 °C / 24 h <sup>[b]</sup>	✓	Cyanhydrin
2	$\text{NaOCl}^{[\text{a}]}$	RT / 20 h <sup>[b]</sup>	✓	Zersetzung
3	$\text{NaDCC}^{[\text{a}]}$	RT / 20 h <sup>[b]</sup>	✓	Zersetzung
4	$\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}^{[\text{a}]}$	RT / 24 h <sup>[b]</sup>	—	
5	PPO <sup>[c]</sup>	RT / 24 h <sup>[d]</sup>	✓	Zersetzung
6	DDQ <sup>[a]</sup>	RT / 6 h <sup>[e]</sup>	—	
7	NHPI, $\text{Co}(\text{OAc})_2$ , $\text{O}_2$	80 °C / 4 h <sup>[b]</sup>	—	
8	$\text{KMnO}_4^{[\text{c}]}$	50 °C / 16 h <sup>[f]</sup>	✓	Zersetzung
9	$(\text{BnNEt}_3)\text{MnO}_4^{[\text{c}]}$	50 °C / 16 h <sup>[g]</sup>	✓	<b>303</b>

*Reaktionsbedingungen:* In dem entsprechenden Lösungsmittel wurde **300** (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq) gelöst und das Oxidationsmittel und Additiv zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Rohprodukt aus einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR analysiert. <sup>[a]</sup>3.0 Äq.. <sup>[b]</sup>DMSO/H<sub>2</sub>O (2.5:1). <sup>[c]</sup>2.0 Äq.. <sup>[d]</sup>Hexafluorisopropanol. <sup>[e]</sup>Acetonitril. <sup>[f]</sup>DCM. <sup>[g]</sup>Chloroform.

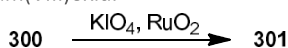
Schema 77: Bildung von 3-Phenyl-(pyrrolidinyl)propanon durch Oxidation mit  $(\text{BnNEt}_3)\text{MnO}_4$ .

In den Arbeiten von Hamed et al. wurden Boc-geschützte Amine (**309**) mit Rutheniumtetroxid in die Boc-geschützte Amide (**310**) überführt. (Schema 78).<sup>414</sup> Ruthenium in der Oxidationsstufe +VIII ist ebenso wie Osmium(VIII)oxid in der organischen Synthese als starkes, selektives Oxidationsmittel bekannt. Die Ruthenium(VIII)oxid Spezies wird aufgrund der Flüchtigkeit und Reaktivität in situ aus Ruthenium(IV)oxid und Periodaten erzeugt.



Schema 78: Oxidation eines Boc-Amins mit Ru(VIII)oxid.

Die Prozedur von Hamed et al. wurde auf das  $\alpha$ -Aminonitril (**300**) übertragen (Tabelle 53). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Shift des  $\alpha$ -Wasserstoffs-Signals von 3.68 ppm auf 5.11 ppm beobachtet werden. Mittels präparativer HPLC konnte das gewünschte 2-(2-Oxopyrrolidinyl)-4-phenylbutannitril (**301**) mit einer Ausbeute von 19% isoliert werden (Eintrag 1). Durch Optimierung der Aufreinigung konnte auf die präparative HPLC verzichtet werden und das reine Produkt säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 35% isoliert werden (Eintrag 2). In dem Bestreben, die Reaktion weiter zu optimieren, wurde die Katalysatorbeladung auf 3.0 mol% reduziert. Hierbei konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 47% isoliert werden (Eintrag 3). Ein anderes, aus der Literatur bekanntes Lösungsmittelgemisch aus Tetrachlormethan, Acetonitril und Wasser, ebenso wie die Verwendung von Rutheniumtrichlorid, bewirkte die Zersetzung des Eduktes und es konnte kein Produkt isoliert werden (Einträge 4 und 5). Der Verzicht auf das Ruthenium(IV)oxids ergab keinen Umsatz und das Edukt wurde zurückerhalten (Eintrag 6).

Tabelle 53:  $\alpha$ -Aminonitriloxidation mit Ruthenium(VIII)oxid.

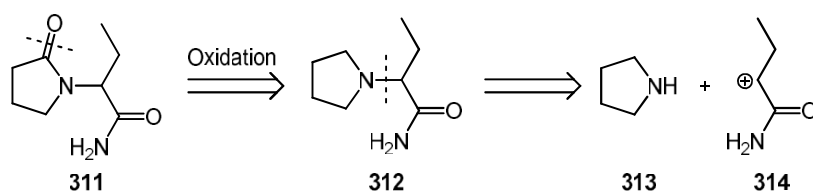
Eintrag	Katalysatorbeladung	Lösungsmittel	Umsatz	Ausbeute
1	26 mol%	EE, H <sub>2</sub> O	✓	19% <sup>[a]</sup>
2	26 mol%	EE, H <sub>2</sub> O	✓	35%
3	3 mol%	EE, H <sub>2</sub> O	✓	47%
4	3 mol%	CCl <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O	✓	Zersetzung
5	3 mol% <sup>[b]</sup>	EE, H <sub>2</sub> O	✓	Spuren
6	×	EE, H <sub>2</sub> O	—	—

*Reaktionsbedingungen:* Wenn nicht anders beschrieben wurde in Ethylacetat (1.0 mL) wurde 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butannitril (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq), RuO<sub>2</sub> suspendiert und 10.0 %ige Kaliumperiodat-Lösung (2.0 mL) zugesetzt und im verschlossenen Gefäß die Suspension für 48 h stark gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte mit Isopropanol (1.0 mL) versetzt und 30 min gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser (10.0 mL) gewaschen über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierte Reinsubstanz. <sup>[a]</sup>Aufreinigung mittels präparativer HPLC. <sup>[b]</sup>Verwendung von RuCl<sub>3</sub>.

Mit der erfolgreichen Oxidation von 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butannitril zum 2-(2-Oxopyrrolidinyl)-4-phenylbutannitril durch Ruthenium(VIII)oxid war das Ziel der Bachelorarbeit von [REDACTED] erreicht.

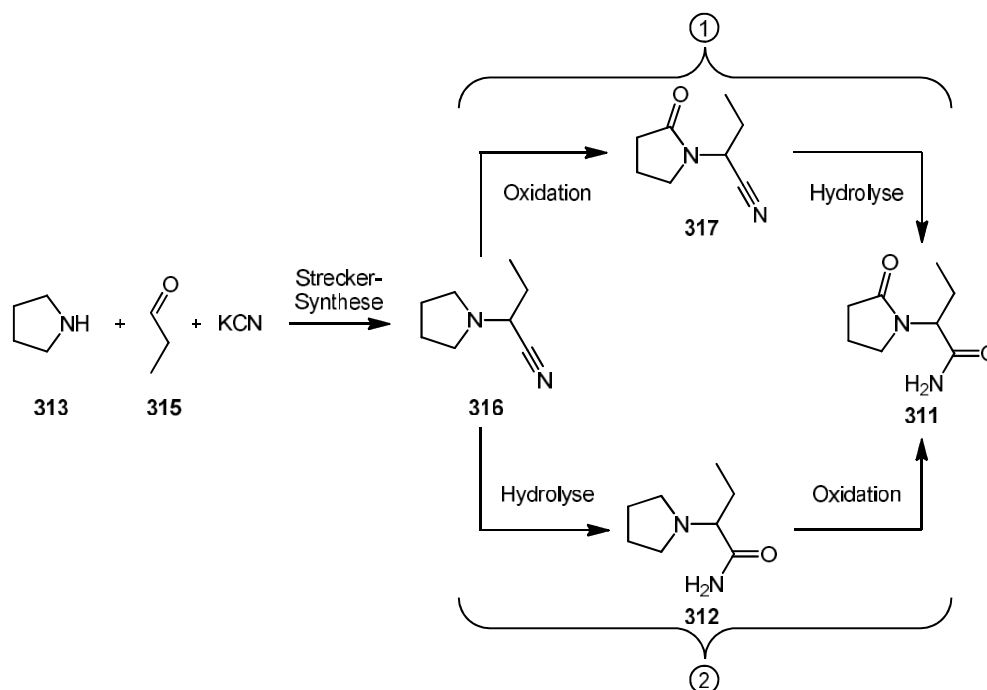
### 3.7.2 Oxidation von $\alpha$ -Aminoamiden und Synthese von Etiracetam

Im Rahmen einer Kooperation mit der Firma Pharmazell aus Raubling und dem Austrian Centre of Industrial Biotechnology aus Graz, sollte eine neue und kürzere Syntheseroute von Etiracetam (**311**, Racemat von Levetiracetam) gefunden werden. Levetiracetam ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antiepileptika und darf bei fokalen Anfällen verschrieben werden, wobei es an SV2A Vesikelproteine bindet und die Glutamatfreisetzung reduziert.<sup>415</sup> Retrosynthetische Betrachtungen lassen den Schluss zu, dass die schnellste Syntheseroute eine Addition eines Butansäureamid-Synthons (**314**) an Pyrrolidin (**313**) mit anschließender Oxidation ist (Schema 79).



Schema 79: Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese von *rac*-Levetiracetam.

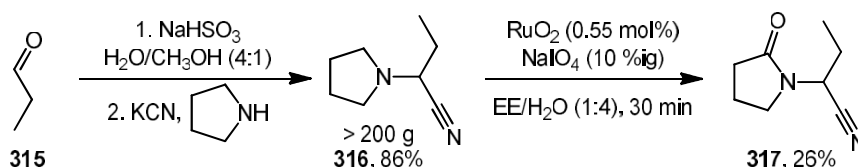
Plant man die Synthese ausgehend von Pyrrolidin (**313**), Propanal (**315**) und Kaliumcyanid, so besteht sie aus drei Stufen, die in zwei verschiedenen Reihenfolgen durchgeführt werden können (Schema 80). Das nach der Streckersynthese erhaltene 2-(Pyrrolidinyl)butannitril muss in  $\alpha'$ -Position oxidiert und die Nitrilgruppe hydrolysiert werden.



Schema 80: Syntheschema von *rac*-Levetiracetam ausgehend von Pyrrolidin, Propanal und Kaliumcyanid.

### Oxidation mit Rutheniumtetroxid

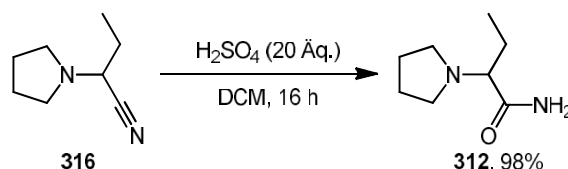
Die Synthese des  $\alpha$ -Aminonitrils und dessen Oxidation (Syntheseroute ①) wurden analog zu Kapitel 3.7.1 durchgeführt. Bei der Synthese des 2-(Pyrrolidinyl)butannitrils (**316**) konnte dieses destillativ mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Es gelang zudem den Maßstab auf über 200 g isoliertes **316** zu erhöhen. Die anschließende Oxidation wurde mehrfach optimiert. Es gelang die Katalysatorbeladung auf 0.55 mol% und die Reaktionszeit auf 30 min zu reduzieren. Leider konnte jedoch **317** trotz der Optimierungen nur in einer Ausbeute von 26% isoliert werden. Diese geringe Ausbeute lässt sich mit der Flüchtigkeit begründen, da **317** beim Einengen verloren gegangen ist. Zudem wurde beobachtet, dass die Extraktion von Produkt und Edukt aus den wässrigen Phasen aufgrund der Polarität langwierig und ineffizient war.



Schema 81: Synthese von 2-(Pyrrolidinyl)butannitril und Oxidation zum 2-(2-Oxopyrrolidinyl)butannitril.

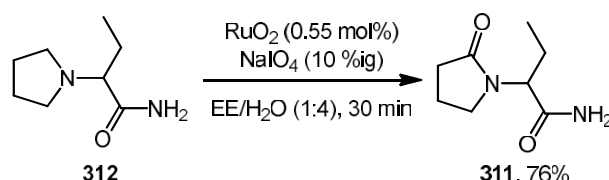
Um die Flüchtigkeitsproblematik zu umgehen, wurde die Syntheseroute ② gewählt. Hierbei sollte **316** zuerst durch Hydrolyse in das 2-(Pyrrolidinyl)butanamid (**312**) überführt werden. In der Literatur sind

Vorschriften zur Hydrolyse von Nitrilen unter sauren und basischen Reaktionsbedingungen zu finden. Zuerst wurde die basische Hydrolyse mit Kaliumcarbonat und Wasserstoffperoxid in Dimethylsulfoxid, Methanol oder Acetonitril untersucht. Trotz Optimierung, konnte das Hydrolyseprodukt **312** bei Dimethylsulfoxid nur mit 14% und bei Methanol nur mit 25% Ausbeute isoliert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die saure Hydrolyse untersucht. In Anlehnung an die Arbeiten von Stotani et al. wurde diese in Dichlormethan mit einem Überschuss an Schwefelsäure durchgeführt.<sup>6</sup> Hierbei konnten auch in Multigramm-Ansätzen Ausbeuten von 96%–98% erreicht werden (Schema 82). Das 2-(Pyrrolidinyl)butanamid (**312**) kristallisierte nach der Aufarbeitung in leicht gelblichen Nadeln aus, wodurch das Flüchtigkeitsproblem der Syntheseroute ① unterbunden wurde.



Schema 82: Synthese von 2-(Pyrrolidinyl)butanamid durch Hydrolyse aus 2-(Pyrrolidinyl)butannitrils.

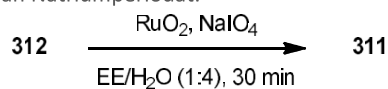
Im Anschluss wurde das 2-(Pyrrolidinyl)butanamid mit Ruthenium(VIII)oxid oxidiert (Schema 83). Hierbei wurden direkt die optimierten Reaktionsbedingungen verwendet und es konnte das Produkt mit einer Ausbeute von bis zu 76% erhalten werden.



Schema 83: Synthese von Levetiracetam durch Oxidation von 2-(Pyrrolidinyl)butanamid.

Um die Wirtschaftlichkeit der Reaktion zu optimieren, mussten die Stoffmengen an Natriumperiodat, der teuersten Komponente, reduziert werden (Tabelle 54). Hierbei wurden bei einer Versuchsreihe die Äquivalente variiert und der Umsatz bestimmt. Bei 5.2 Äq. und 2.6 Äq. fand ein kompletter Umsatz statt (Einträge 1 und 2). Eine weitere Verminderung resultierte in dem Einbruch des Umsatzes auf ca. 11% für 1.04 Äq.. Unter Verwendung der 5%igen Natriumperiodatlösung konnte das Laktam auch mit 76% isoliert werden.

Tabelle 54: Variation der Massenprozentage an Natriumperiodat.



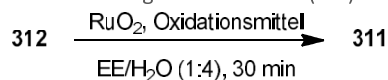
Eintrag	Massenprozentage von NaIO <sub>4</sub>	Umsatz
1	10 %ig (≈ 5.2 Äq.)	Komplett
2	5 %ig (≈ 2.6 Äq.)	Komplett
3	2 %ig (≈ 1.04 Äq.)	≈11%

*Reaktionsbedingungen:* **312** (0.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Ultraschallbad in Ethylacetat (2.5 mL) gelöst und mit RuO<sub>2</sub> (0.55 mol%) sowie NaIO<sub>4</sub>-Lösung (5.0 mL) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde umgehend verschlossen und die Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Isopropanol (1.0 mL) gequenchet und 5 min gerührt. Die Lösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4.0 mL) gegeben, das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 4.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

Mit einem Bulk-Preis von ≈ 20 €/kg ist der Verbrauch von 2.6 Äq. an Natriumperiodat für die Oxidation nicht optimal, weshalb weitere Oxidationsmittel zur Oxidation von Ruthenium(IV) in Ruthenium(VIII) gesucht werden sollten (Tabelle 55). Die Oxidation von Ruthenium(IV) ist mit einigen Oxidationsmittel bekannt. So wurden Natriumhypochlorit und Oxon als Oxidationsmittel eingesetzt (Einträge 1 und 2). Hierbei konnte das Edukt umgesetzt werden, wobei jedoch eine Zersetzung stattfand. Durch den katalytischen Zusatz von 10 mol% Natriumperiodat wurde versucht, eine gerichtete Oxidation zu

erreichen (Einträge 3 und 4). Es wurde beobachtet, dass mit der Kombination Natriumhypochlorit und Natriumperiodat das Produkt in Spuren erhalten wurde (Eintrag 3). Großteils fand jedoch, wie bei Oxon (Eintrag 4), eine Zersetzung statt. Die langsame Zugabe von nur einem Äquivalent Oxidationsmittel führte bei Natriumhypochlorit zu einem Umsatz von 9%. Bei Oxon fand erneut eine Zersetzung statt (Einträge 5 und 6). Der Einsatz von Natriumperchlorat zeigte, wie zu erwarten, keinen Umsatz (Eintrag 7).

Tabelle 55: Variation des Oxidationsmittels für die Bildung von Ruthenium(VIII).

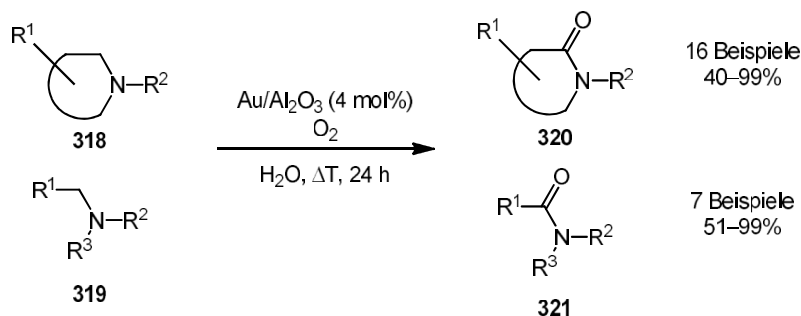


Eintrag	Oxidationsmittel	NaIO <sub>4</sub>	Umsatz	Anmerkung
1	NaOCl (5.2 Äq.)		✓	Zersetzung
2	Oxon (2.6 Äq.)		✓	Zersetzung
3	NaOCl (5.2 Äq.)	10 mol%	✓	Spuren
4	Oxon (2.6 Äq.)	10 mol%	✓	Zersetzung
5	NaOCl (1.0 Äq.)		9%	Zugabe über 2 h
6	Oxon (1.0 Äq.)		✓	Zugabe über 2 h Zersetzung
7	NaClO <sub>4</sub>		—	

Reaktionsbedingungen: **312** (0.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Ultraschallbad in Ethylacetat (2.5 mL) gelöst und mit RuO<sub>2</sub> (0.55 mol%) sowie dem Oxidationsmittel in Wasser (5.0 mL) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde umgehend verschlossen und die Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Isopropanol (1.0 mL) gequench und 5 min gerührt. Die Lösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4.0 mL) gegeben, das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 4.0 mL) extraktiv isoliert und der Umsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

### Oxidation mit Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikeln

Nachdem keine Alternative für das teure Natriumperiodat gefunden werden konnte, wurde nach anderen Reaktionen gesucht. Im Jahr 2016 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Prof. N. Mizuno eine  $\alpha$ -Oxygenierung von Aminen mit Gold-Nanopartikeln.<sup>416</sup> Hierbei war es gelungen, diverse sekundäre und tertiäre Amine (**318**, **319**) durch Oxidation mit Sauerstoff in Wasser zu den korrespondierenden Amiden (**320**, **321**) umzusetzen (Schema 84). Als Katalysator wurden Gold-Nanopartikel verwendet, die sich auf einem Aluminiumoxid-Träger befanden und dadurch fixiert waren.



Schema 84:  $\alpha$ -Oxygenierung von Aminen mit Gold-Nanopartikeln von Jin et al.<sup>416</sup>

In Anlehnung an diese Publikation konnten die Gold-Nanopartikel von [REDACTED] aus dem Arbeitskreis von [REDACTED] hergestellt werden. Hierbei wurde eine wässrige Tetrachlorogold(III)säure-Lösung mit neutralem Aluminiumoxid versetzt und basisch gestellt, wodurch sich das Gold als Gold(III)oxid abscheidet. Durch Erhitzen der Partikel auf 400 °C wandelt sich das Gold(III)hydroxid in elementares Gold um. Die violetten Partikel wurden mittels Transmissionselektronenmikroskopie untersucht (Abbildung 79). Hierbei sind die mehreren Mikrometer



großen Aluminiumoxidpartikel zu erkennen, auf denen sich die nanometergroßen Goldpartikel (schwarz) gebildet haben.

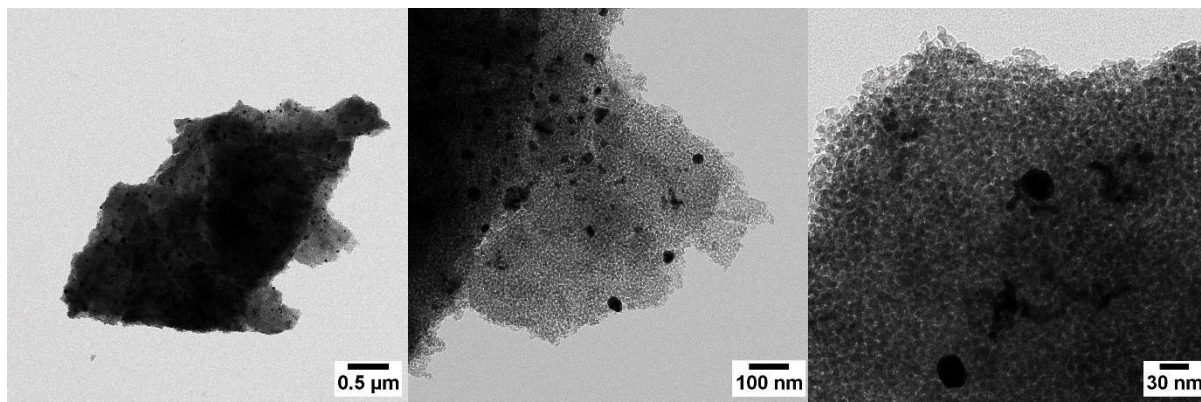
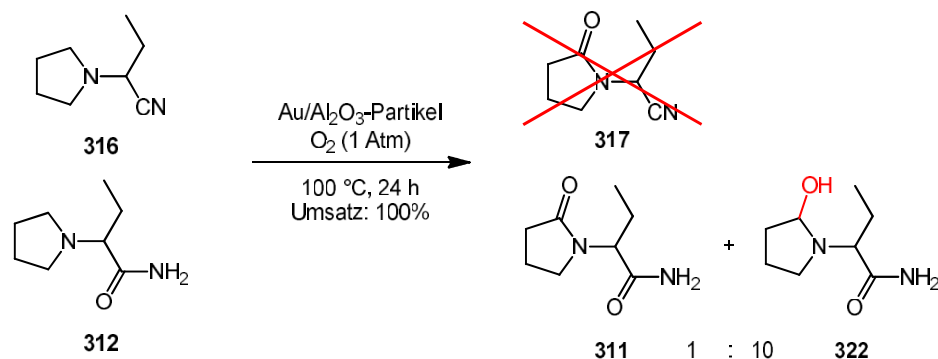


Abbildung 79: TEM-Aufnahme der Gold-Nanopartikel auf Aluminiumoxid (Synthetisiert von [REDACTED]).

Im Anschluss wurden die Gold/Aluminiumoxid-Partikel zur Oxidation des 2-(Pyrrolidinyl)butannitrils (**316**) und des 2-(Pyrrolidinyl)butanamids (**312**) eingesetzt (Schema 85). Die Reaktionsbedingungen wurden in Anlehnung an die Publikation von Jin et al. gewählt. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Partikel sich in Gegenwart von **316** entfärbten und keine Oxidation stattfand. Es ist anzunehmen, dass sich das Gold unter den oxidativen Bedingungen unter Bildung des Cyanogoldkomplexes aufgelöst hat. **312** hingegen konnte vollständig unter diesen Bedingungen umgesetzt werden. Hierbei wurde neben der Bildung des gewünschten 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamids (**311**) auch das Halbaminale Zwischenprodukt (2-(2-Hydroxypyrrolidin-1-yl)butanamid) (**322**) in einem Verhältnis von 1 : 10 gefunden. Das Roh-NMR zeigte, dass bei der Reaktion keine Nebenprodukte anfallen und die Oxidation spezifischer ist als die mit Ruthenium(VIII)oxid.

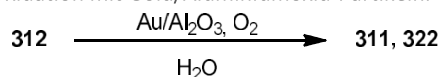


Schema 85: Oxidationsversuche von 2-(Pyrrolidinyl)butannitril und 2-(Pyrrolidinyl)butanamid mit Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikeln.

Aufgrund dieses Potentials der Gold/Aluminiumoxid-Partikel, wurde die Reaktion weiter optimiert. Durch eine Reaktionszeitverdopplung konnte der Umsatz des Halbaminals zu dem Amid auf 30% erhöht werden (Eintrag 2). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C ermöglichte eine Umsatzerhöhung auf 50% (Eintrag 3). Die weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 160 °C und 180 °C unter Verwendung eines Mikrowellenreaktors resultierte in einer Zersetzung der Substanz (Einträge 4 und 5). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion nur in verschlossenen Reaktions- oder Mikrowellenröhrchen, bei denen lediglich eine Sauerstoffatmosphäre vorhanden war, durchgeführt. Eine weitere Reaktionsoptimierung erfolgte durch Erhöhung der Sauerstoffverfügbarkeit in dem Lösungsmittel durch das Einleiten von Sauerstoff. Um den Lösungsmittelverlust einer Gaseinleitung bei erhöhten Temperaturen zu minimieren, wurde der in Abbildung 80 gezeigte Aufbau benutzt. Hierbei wurde der Sauerstoffstrom in dem Rundkolben ① mit Wasser bei 60 °C vorgesättigt. Der Gasstrom wurde in die 100 °C heiße Reaktionslösung eingeleitet ②. Ein Dimrothkühler, der mit einem Kryostaten auf 3 °C temperiert war, ermöglichte eine effizientere Kondensation des Wassers. Durch die O<sub>2</sub>-

Gaseinleitung konnte der Umsatz zu dem Produkt bei 100 °C von 9% auf 27% gesteigert werden (Eintrag 6). Eine zusätzliche Erhöhung der Reaktionszeit ermöglichte einen Umsatz von 75% (Eintrag 7). Der katalytische Zusatz von Jod unterband die Reaktion vollständig und es konnte kein Edukt isoliert werden (Eintrag 8).

Tabelle 56: Optimierungsversuche der Oxidation mit Gold/Aluminiumoxid-Partikeln.



Eintrag	Reaktionszeit	Reaktionstemperatur	Umsatz 322 zu 311	Anmerkung
1	24 h	100 °C	9%	Reaktionsröhrchen
2	48 h	100 °C	30%	Reaktionsröhrchen
3	24 h	140 °C	50%	Reaktionsröhrchen
4	24 h	160 °C	37%	Mikrowelle; etwas Zersetzung
5	24 h	180 °C	24%	Mikrowelle; starke Zersetzung
6	24 h	100 °C	27%	O <sub>2</sub> -Gaseinleitung
7	96 h	100 °C	75%	O <sub>2</sub> -Gaseinleitung
8	24 h	100 °C	Nur Edukt	0.1 Äq. Iod

Reaktionsbedingungen: **312** (78 mg, 50 mmol, 1.0 Äq.) und Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel (50 mg) wurden in Wasser (4.0 mL) suspendiert, die Reaktionslösung mit Sauerstoff gesättigt und erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Produkt mit Ethylacetat (5 x 4.0 mL) extraktiv isoliert und mittels <sup>1</sup>H-NMR der Umsatz von **322** in das Laktam **311** bestimmt. Bei jeder Reaktion fand eine komplette Umsetzung von **312** in **322** statt.

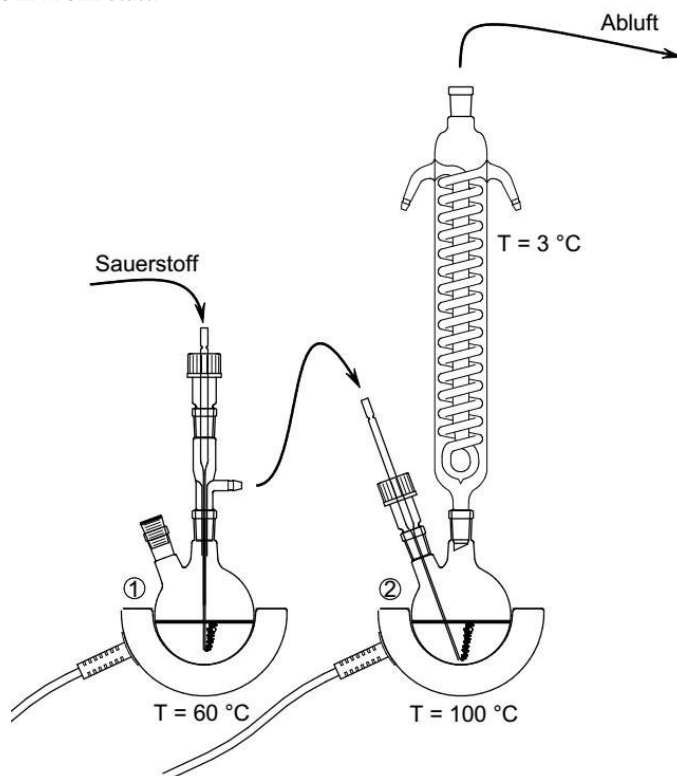
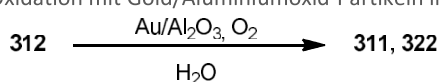


Abbildung 80: Schematischer Aufbau und Weg des Gasstroms einer Sauerstoffeinleitung in eine 100 °C heiße wässrige Lösung.

Die Reaktivität eines Gases steigt annähernd linear mit dessen Partialdruck an. Höhere Drücke können daher die Reaktionskinetik beeinflussen. In Tabelle 57 sind Optimierungsversuche im Autoklaven aufgelistet. Um eine Kontamination bzw. Beeinflussung durch andere Metalle zu verhindern, wurde die Reaktion in einem Glaskolben, der in den Autoklaven gestellt wurde, durchgeführt. Hierbei wurde beobachtet, dass sich der Autoklav nicht gleichmäßig erwärmen lässt. Durch eine geringere Temperatur

im oberen Teil des Autoklaven kondensierte verdampftes Wasser und lief am Metallmantel herunter. Hierdurch fand eine Wanderung des Lösungsmittels statt und die Reaktionsmischung trocknete während der Prozedur aus. Dies konnte teilweise durch höhere Volumina (10 fach) kompensiert werden. Hohe Reaktionstemperaturen von 140 °C bewirkten eine komplette Zersetzung/Pyrolyse des Eduktes (Eintrag 1). Bei 100 °C und 90 °C fand zwar ein kompletter Umsatz statt, jedoch konnte im Rohprodukt eine anteilige Zersetzung beobachtet werden (Einträge 3 und 4). Es wurde vermutet, dass diese Zersetzung durch den erneuten Verlust des Lösungsmittels zustande kam. Geringere Temperaturen (80 °C, 70 °C und 60 °C) bewirkten einen inkompletten Verlust an Lösungsmittel und es konnte keine Zersetzung beobachtet werden (Einträge 3 bis 5). Da eine Reaktionstemperatur von 80 °C noch einen kompletten Umsatz von Halbaminol zu Amid ermöglichte, wurde hier versucht, die Katalysatorbeladung zu reduzieren, was jedoch zu einem Einbruch des Umsatzes führte (Eintrag 7). Unter den Bedingungen im Eintrag 4 konnte das Produkt schlussendlich mit einer Ausbeute von 82% isoliert werden.

Tabelle 57: Optimierungsversuche der Oxidation mit Gold/Aluminiumoxid-Partikeln im Autoklaven.



Eintrag	Partikelmenge	Reaktionstemperatur	Umsatz 322 zu 311	Anmerkung
1	50 mg	140 °C	Zersetzung	Kompletter Verlust des Lösungsmittels
2	50 mg	100 °C	100%	Kompletter Verlust des Lösungsmittels
3	50 mg	90 °C	100%	Kompletter Verlust des Lösungsmittels
4	50 mg	80 °C	100%	60% Verlust des Lösungsmittels
5	50 mg	70 °C	62%	30% Verlust des Lösungsmittels
6	50 mg	60 °C	37%	10% Verlust des Lösungsmittels
7	10 mg	80 °C	12%	60% Verlust des Lösungsmittels

*Reaktionsbedingungen:* **312** (78 mg, 50 mmol, 1.0 Äq.) und Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel wurden in einem 50 mL Einhalsrundkolben in Wasser (40 mL) suspendiert und in den Autoklaven gestellt. Der Autoklav wurde mit Sauerstoff (5.0 bar) befüllt und erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Rohprodukt mit Ethylacetat (5 x 4.0 mL) extraktiv isoliert mittels <sup>1</sup>H-NMR der Umsatz von **322** in das Laktam **311** bestimmt. Bei jeder Reaktion fand eine komplette Umsetzung von **312** in **322** statt.

Um ein Upscaling der Reaktion zu demonstrieren, wurde diese in einem größeren, temperierbaren Autoklaven (bis 3000 mL) wiederholt. Bei einer lediglich Vergrößerung des Reaktionsvolumens bremste die Verdünnung die Reaktion drastisch ab, wodurch bei 60 °C kein Umsatz und bei 100 °C ausschließlich die Bildung des Halbaminols beobachtet werden konnte. Das direkte Upscaling unter Erhalt der Konzentrationen zeigte, dass die Rühreigenschaften des Reaktors angesichts der hohen Partikelbeladung ungenügend waren und diese sich absetzten. Hierdurch wurden nur geringe Ausbeuten sowie unvollständige Umsätze erreicht.

Wie bereits beschrieben, bilden sich die Gold-Nanopartikel auf/in der Aluminiumoxidmatrix, wodurch anzunehmen ist, dass die Morphologie der Aluminiumoxid-Partikel maßgeblich die Größe, Verteilung und Aktivität der Goldpartikel beeinflusst. In einem weiteren Partikelbatch wurde daher „Aluminiumoxid 90 neutral – für die Säulenchromatographie Aktivitätsstufe 1“ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die erhaltenen Partikel besaßen sowohl in trockener Form, als auch in der Reaktionslösung eine dunklere und kräftigere Farbe. In Abbildung 81 ist das TEM-Bild der neuen Partikel

abgebildet. Hierbei ist zu erkennen, dass die Gold-Nanopartikel mit einer Größe von 1–2 nm viel kleiner und homogener verteilt sind als bei dem ersten Batch. Bei einer Testsynthese, wie in Eintrag 3 in Tabelle 56 (Seite 132), konnte der Umsatz von Halbaminal zu Aminoamid von 50% auf 95% gesteigert werden. Die Anwendung dieser Partikel im Autoklaven mit 5 bar bei 80 °C ergaben jedoch durch Zersetzung geringere Ausbeuten. Die Partikel aus dem Aluminiumoxid für Säulenchromatographie sind daher noch reaktiver und die Reaktionsbedingungen müssen je nach Aktivität des Katalysators zur Optimierung der Ausbeute angepasst werden.

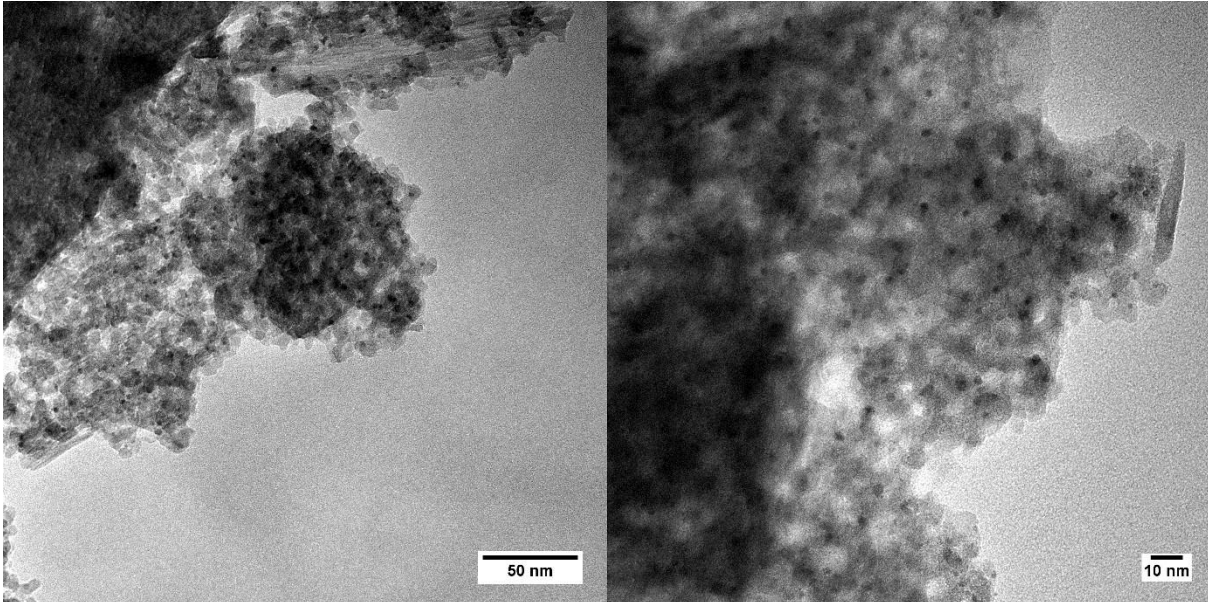
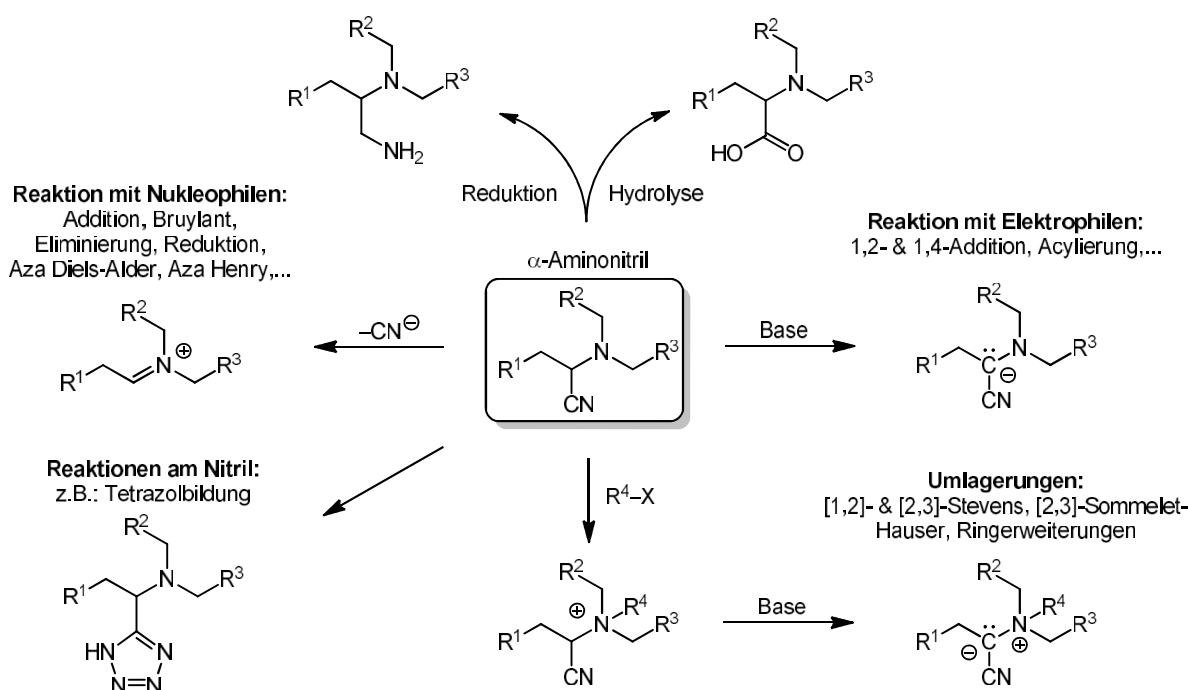


Abbildung 81: TEM-Aufnahme der Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel mit „Aluminiumoxid 90 neutral — für die Säulenchromatographie Aktivitätsstufe 1“.

### 3.7.3 Folgereaktionen von $\alpha$ -Aminonitrilen und -amiden

Wie bereits veranschaulicht sind  $\alpha$ -Aminonitrile eine interessante Substanzklasse, die vielseitige Reaktionsmodi besitzt und für eine große Vielfalt an Folgereaktionen eingesetzt werden können (Schema 86). In diesem Unterkapitel werden verschiedene, an  $\alpha$ -Aminonitrilen durchgeführte, Folgereaktionen diskutiert.



Schema 86: Verschiedene Reaktionsmodi einer  $\alpha$ -Aminonitrile.

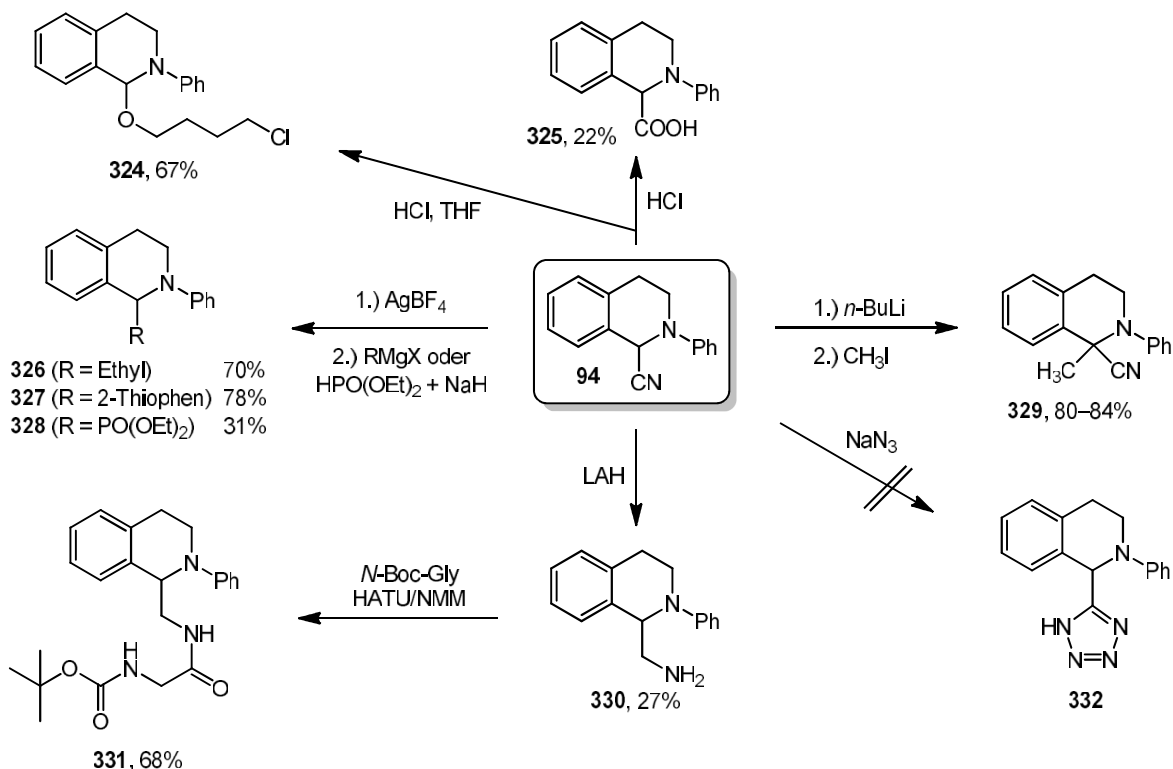
#### Umsetzung von *N*-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitrilen

Die ersten Studien zur weiteren Umsetzung von  $\alpha$ -Aminonitrilen wurden wieder am Ph-Thich-System erprobt. Dieses  $\alpha$ -Aminonitril erwies sich aufgrund der Stabilität und der einfachen Synthese als ideales Substrat für breitgefächerte Testreihen (Schema 87). Die beschriebenen Folgereaktionen wurden im Rahmen der Bachelor-Arbeit von [REDACTED] durchgeführt.

Durch die Reduktion der Nitrilgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid konnte das 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methanamin (**330**) erhalten werden. Hierbei konnte nach einer Vorschrift von Borzenko et al. bei Raumtemperatur nach 23 h in einem THF/Diethylether-Gemisch 20% Ausbeute<sup>417</sup> und nach einer Vorschrift aus dem Organikum nach 1 h in einem verschlossenen Röhrchen in THF bei 88 °C eine Ausbeute von 27% erreicht werden.<sup>418</sup> Das Amin wurde anschließend in einer *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat-vermittelten (HATU) Peptidkupplung mit *N*-Boc-Glycin und *N*-Methylmorpholin als Base in DMF umgesetzt. Hierbei konnte das Peptid **331** mit einer Ausbeute von 68% nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Eine alternative Anwendung von  $\alpha$ -Aminonitrilen ist die Decyanierung mit Silber(I)tetrafluoroborat und die anschließende Umsetzung mit Nucleophilen. Bei -78 °C in THF gelang die Decyanierung quantitativ, wobei festes Silber(I)cyanid ausfiel. Die Abtrennung dieses Feststoffs erwies sich als vorteilhaft, da reduzierende Nucleophile das Silber reduzieren und das  $\alpha$ -Aminonitril durch die Cyanidfreesetzung wieder gebildet wurde. Im Rahmen der thermischen Cyanierung aus Kapitel 3.2 setzte [REDACTED] das synthetisierte CN-Ph-Thich auf diese Weise mit Grignard-Verbindungen um. Hierbei konnte sie das 1-Ethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**326**) mit einer Ausbeute von 70% und das 2-Thiophen-Derivat **327** mit einer Ausbeute von 78% isolieren. Da [REDACTED] die Umsetzung mit diesen Verbindung erfolgreich demonstrieren konnte, untersuchte [REDACTED] die Umsetzung mit

Phosphornukleophilen. Während die Umsetzung mit Phosphortrichlorid fehlschlug, konnte das Iminiumion mit zuvor durch Natriumhydrid deprotoniertem Diethylphosphit umgesetzt werden. Das korrespondierende Diethyl-(2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)phosphonat (**328**) konnte mit einer Ausbeute von 31% isoliert werden. Als nächstes wurde versucht das  $\alpha$ -Aminonitril sauer zu der Carbonsäure zu hydrolysieren. Das Rühren in konzentrierter Salzsäure für 23 h ergab eine Ausbeute von 22% (**325**). Die geringe Ausbeute kann mit der Eliminierung von Blausäure erklärt werden. In einem anderen Versuch wurde THF als Lösungsmittel zugesetzt, da das  $\alpha$ -Aminonitril in der wässrigen Lösung quasi unlöslich war. Nach dem die Reaktionslösung 6.5 h refluxiert wurde, konnte beobachtet werden, dass der Ether sauer gespalten wurde und der gebildete Alkohol an ein decyaniertes Iminiumion addierte. Das entsprechende 1-(4-Chlorbutoxy)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**324**) konnte mit einer Ausbeute von 67% isoliert werden.

Neben der Umsetzung mit Nucleophilen, können Aminonitrile, die in  $\alpha$ -Position noch ein Proton besitzen, deprotoniert und anschließend mit Elektrophilen umgesetzt werden. Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF konnte **94** erfolgreich deprotoniert und mit Methyljodid alkyliert werden (**329**). Erreichte hierbei eine Ausbeute von 80% und **329** 84%. Die Umsetzung des deprotonierten Nitrils mit Ethylacrylat gelang nicht. Die Umsetzung mit Natriumazid zum Tetrazol **332** verlief ebenso erfolglos.



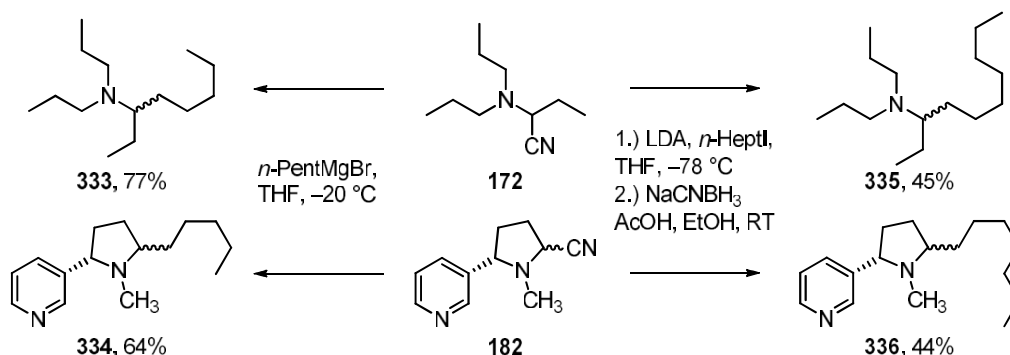
Schema 87: Durchgeführte Umsetzungen von CN-Ph-Thich. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.

### Umsetzung von aliphatischen $\alpha$ -Aminonitrilen und Naturstoffen

Auch im Rahmen des Bengalrosa-Projektes (Kapitel 3.3.3) sollte die weitere Umsetzung der aliphatischen  $\alpha$ -Aminonitrile und damit die Signifikanz der Substanzklasse demonstriert werden. Hierfür wurde das Produkt der Cyanierung von Nikotin (**182**) und Tripropylamin (**172**) jeweils in einer alkylierenden Decyanierung umgesetzt (Schema 88). Bei der Bruylants-Reaktion mit *n*-Pentylmagnesiumbromid konnten die entsprechenden Produkte **333** und **334** in Ausbeuten von 64% und 77% erhalten werden. Durch Deprotonierung und Umsetzung mit Heptyliodid konnten die  $\alpha$ -

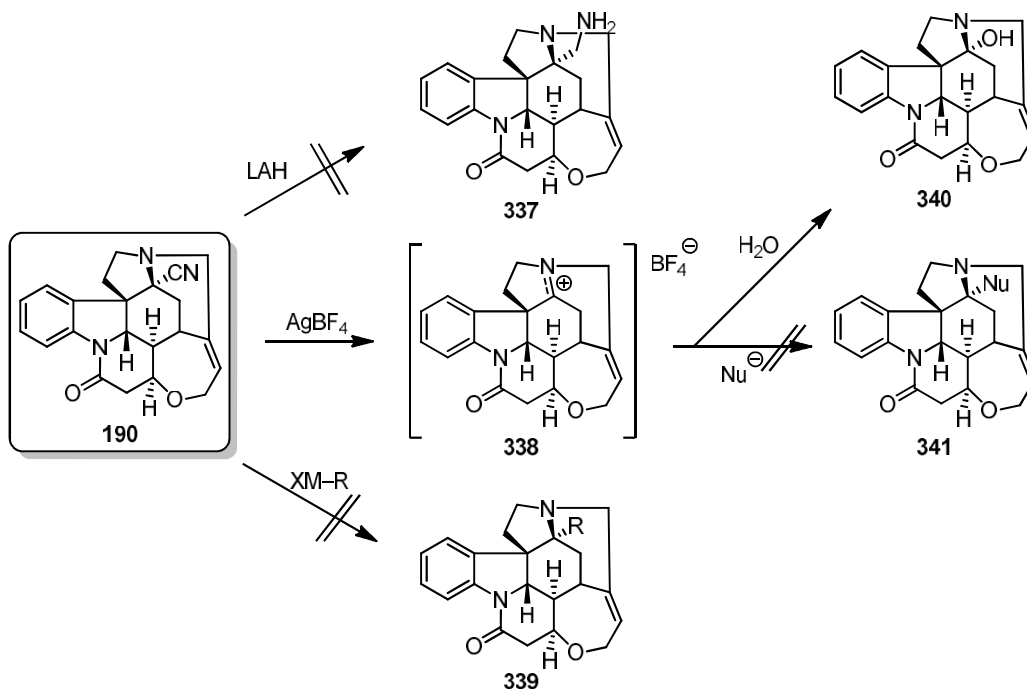


Aminonitrile alkyliert und anschließend reaktiv mit Natriumcyanoborhydrid decyaniert werden. Hierbei wurden Ausbeuten von **335** und **336** von 44% und 45% erhalten.



Schema 88: Decyanierende Alkylierung von  $\alpha$ -Aminonitrilen durch eine Bruylants-Reaktion (links) und Alkylierung mit anschließender reduktiver Decyanierung (rechts). Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.<sup>310</sup> Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

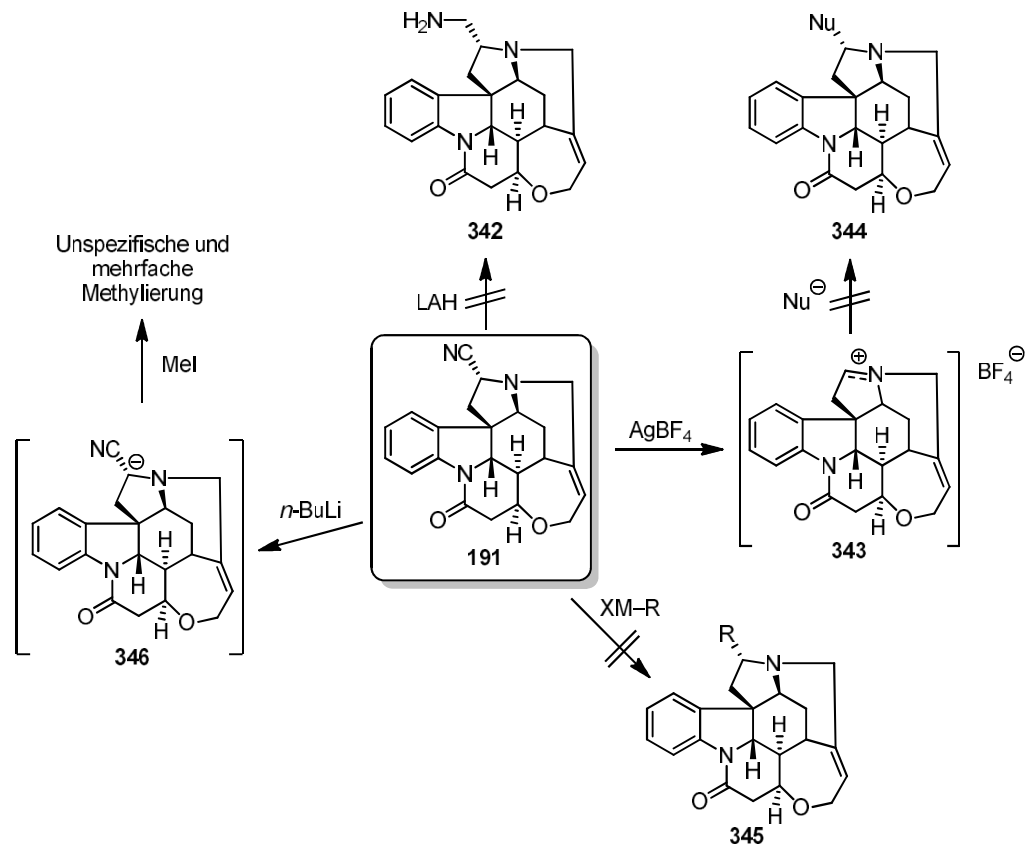
Die bis dahin eingesetzten Substrate waren von ihrer Struktur wenig anspruchsvoll, weshalb im nächsten Schritt die Umsetzung komplexerer  $\alpha$ -Aminonitrile erfolgen sollte. [REDACTED] befasste sich im Rahmen seiner Bachelor-Arbeit daher zusätzlich mit der Umsetzung der von ihm cyanierten, Strychninderivate. Zuerst untersuchte er hierbei das (16*R*)-Cyanostrychnin (Schema 89). Analog zu seinen Reaktionen an CN-Ph-Thich startete er mit der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Hierbei gelang es ihm trotz Variation der Temperatur und der Reaktionszeit nicht, das  $\alpha$ -Aminonitril **190** zum entsprechenden Amin **337** zu reduzieren. Anschließend wurden die Decyanierung mit Silber(I)tetrafluorborat und die Umsetzung mit Nucleophilen untersucht. Hierbei wurde beobachtet, dass die Decyanierung des Substrats trotz eines Überschusses an Silber(I)tetrafluorborat bei Raumtemperatur nie vollständig stattfand. Die Reaktionslösungen wurden anschließend mit Nucleophilen wie Allylmagnesiumbromid, deprotoniertem Diethylphosphit, Thiophenmagnesiumbromid, deprotoniertem Malonsäurediethylester und Ethynylbenzol in Gegenwart von Kupferbromid und Triethylamin umgesetzt. Trotz diverser Optimierungen konnte in keinem Fall das gewünschte Produkt **341** isoliert werden. Bei einer wässrigen Aufarbeitung konnte das entsprechende Halbaminale des Strychnins **340** isoliert werden. Auch eine entsprechende Bruylants-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid schlug fehl. Es wurde vermutet, dass die Umsetzung aufgrund der anspruchsvollen Sterik fehlschlug. Bernardi *et al.* konnten zeigen, dass sich durch Modifikation der Bruylants-Reaktion unter Barbier/Reformatsky-Bedingungen sterisch anspruchsvolle  $\alpha$ -Aminonitrile zu  $\beta$ -Aminoestern umsetzen lassen.<sup>419-421</sup> In Anlehnung an diese Reaktionsvorschrift wurde  $\alpha$ -Bromessigsäureethylester mit Zink und Essigsäure in situ in das Zinkorganyl überführt und mit dem Substrat umgesetzt. Jedoch konnte auch in diesem Fall nicht das Produkt **339** isoliert werden.



Schema 89: Umsetzungen von (16R)-Cyanostychnin.

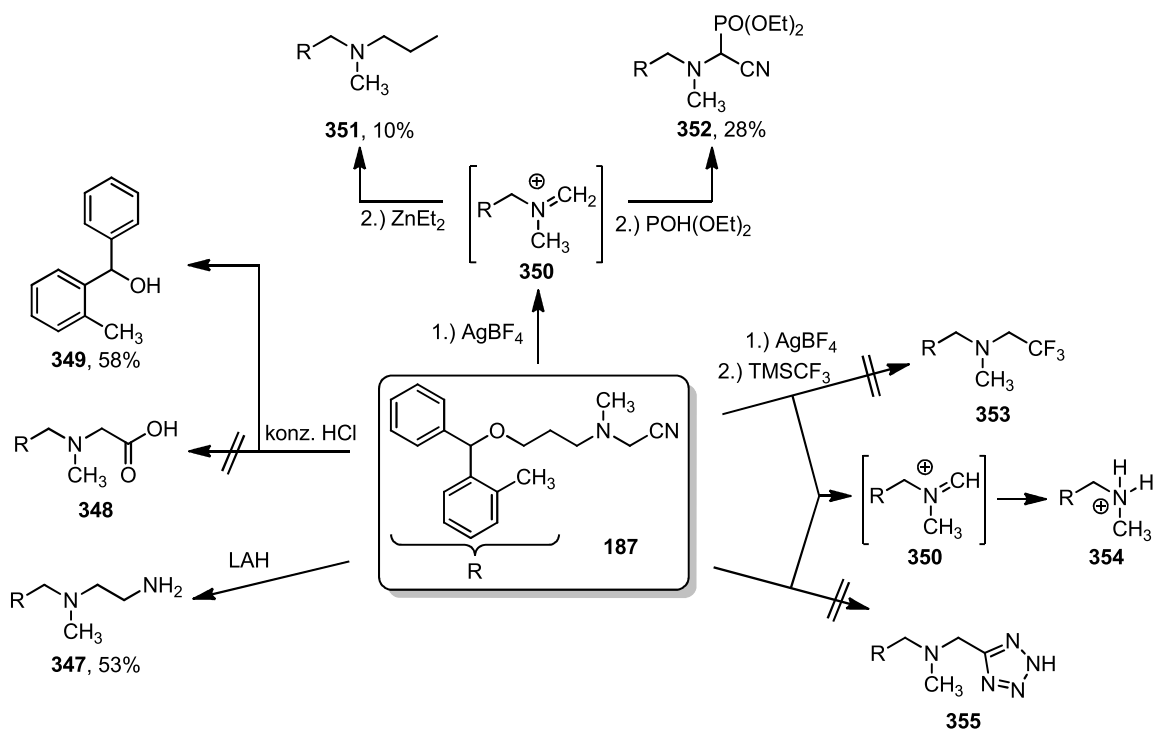
Durch die auf die Sterik zurückzuführenden, schlechten Ergebnisse wurden die Umsetzung ebenso auf das sterisch weniger anspruchsvolle (18R)-Cyanostychnin angewendet (Schema 90). Zudem besitzt das (18R)-Isomer gegenüber dem (16R)-Isomer ein Proton an dem  $\alpha$ -Kohlenstoff und kann auch nach Deprotonierung mit Elektrophilen umgesetzt werden. Bei diversen Reaktionen konnten jedoch nicht die gewünschten Produkte (**342**, **344**, **345**) isoliert werden. Bei dem Versuch das (18R)-Cyanostychnin zu deprotonieren und zu alkylieren, trat bei 2.0 Äq. Methyljodid keine Reaktion ein. Bei insgesamt 4.0 Äq. Methyljodid konnte mittels LCMS eine unkontrollierte Methylierung des Eduktes beobachtet werden. Dies spricht dafür, dass die initiale Deprotonierung nicht funktioniert hat und die ersten Äquivalente Methyljodid mit der Base (*n*-Butyllithium) reagierten.





Schema 90: Umsetzungen von (18R)-Cyanostychnin.

Durch die schlechten Ergebnisse bei der Postfunktionalisierung von Strychnin wurde ein anderer Naturstoff für die Umsetzungen gewählt. Orphenadrin (**164**) wurde auch bereits im Rahmen des Bengalrosa-Projektes in Kapitel 3.3.3 cyaniert. Hierbei fand die Cyanierung größtenteils an einer der Methylgruppen statt. Das  $\alpha$ -Aminonitril **187** wurde in einer Reihe von Reaktionen auf deren Postfunktionalisierung hin untersucht (Schema 91). Durch die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid konnte das entsprechende primäre Amin **347** mit einer Ausbeute von 53% erhalten werden. Die Hydrolyse der Carbonsäure mit konzentrierter Salzsäure führte zu einer Spaltung des Ethers, wodurch das (2-Methylphenyl)(phenyl)methanol (**349**) mit einer Ausbeute von 58% erhalten werden konnte. Die Decyanierung mit Silbertetrafluorborat führte zur Ausbildung des exo-Methyleniminium-Ions **350**. Dieses ist jedoch, wie vorher schon erwähnt, nicht sehr stabil. Daher konnten bei der weiteren Umsetzung mit Diethylzink oder deprotoniertem Diethylphosphit nur geringe Ausbeuten von **351** oder **352** erreicht werden. Bei dem Versuch einer Trifluormethylierung gelang es hingegen nicht, das Produkt **353** zu isolieren. Das decyanierte Ion demethyliert durch Hydrolyse und es konnte das protonierte sekundäre Amin **354** isoliert werden. Bei dem Umsatz mit Natriumazid in Gegenwart von Kupfer(I) konnte ebenso eine Demethylierung beobachtet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Postfunktionalisierung von  $\alpha$ -Aminonitrilen stark von der Natur des Aminonitrils, der Sterik und von weiteren, sich im Molekül befindenden, funktionellen Gruppen abhängt.

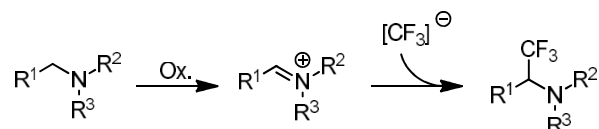


Schema 91: Postfunktionalisierung von Cyano-Orphenadrin. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Reinsubstanzen.

### Trifluormethylierung von $\alpha$ -Aminonitrilen

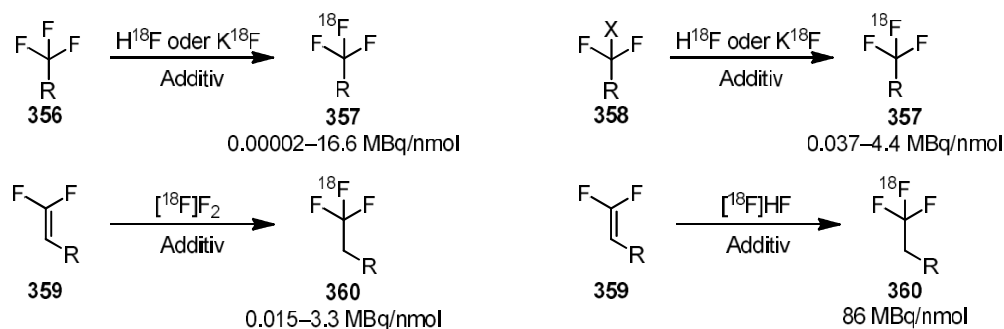
Eine funktionelle Gruppe, die auch in der chemischen Industrie häufig Anwendung findet, ist die Trifluormethylgruppe. Sie befindet sich in einer Reihe von wichtigen Pharmaka (z.B.: Fluoxetin, Celecoxib und Lansoprazol). Die Gruppe kann hierbei sowohl nukleophil als auch elektrophil eingeführt werden kann. Häufige Trifluormethylierungsreagenzien sind unter anderem das Ruppert-Reagenz, Umemotos Reagenz, Langlois Reagenz, Fluoroform und Trifluoriodmethan.<sup>422-424</sup>

In der Literatur sind viele Beispiele für Trifluormethylierungen von Iminiumionen zu finden (Schema 92). Die direkte Umsetzung mit einem  $\text{CF}_3$ -Reagenz war daher von untergeordnetem Interesse.



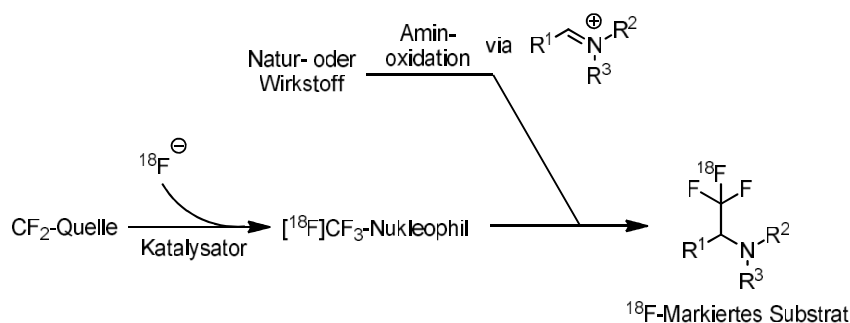
Schema 92: Trifluormethylierung von einem Iminiumion mit einem nukleophilen Reagenz.

In der radiopharmazeutischen Chemie werden Wirkstoffe mit radioaktiven Isotopen markiert, um diese für diagnostische und therapeutische Verfahren in der Medizin einzusetzen. Aufgrund Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 109.77$  min) und der einfachen Synthese ist der  $\beta^+$ -Strahler  $^{18}\text{F}$  ein beliebtes Isotop für die Diagnostik. In der Regel werden Hydroxylgruppen mit dem Fluor substituiert. Aufgrund der chemischen Reaktivität sind auch Trifluormethylgruppen von großem Interesse. Die Fluorierung kann entweder nukleophil durch Substitution eines Halogens oder elektrophil mit elementarem Fluor erreicht werden (Schema 93). Alle derzeitigen Verfahren zur radioaktiven Trifluormethylierung besitzen jedoch schlechte radiochemische Ausbeuten (RCY) und werden daher häufig von Medizinern gemieden.<sup>425</sup> Die von Riss et al. publizierte  $\text{H}^{18}\text{F}$  Addition an eine Doppelbindung liefert etwas bessere Ergebnisse, jedoch ist die Synthese des Difluorolefins hier anspruchsvoller.<sup>426</sup>



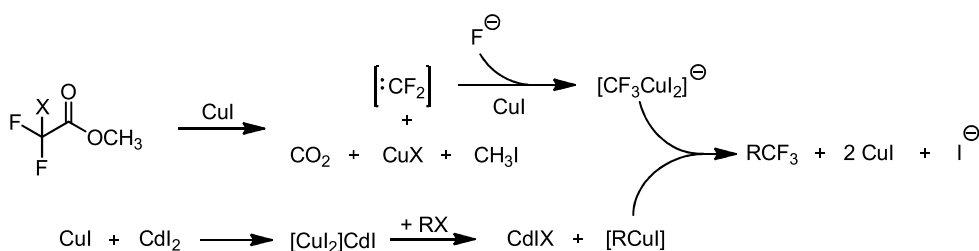
Schema 93: Übersicht über gängige  $[^{18}\text{F}]$ Fluorierungen mit elektrophilem und nukleophilem Fluor. Zu den jeweiligen Methoden sind Bereiche der radiochemischen Ausbeuten angegeben.

Ein alternativer Ansatz, den manche Arbeitsgruppen in der Radiochemie auch schon in Erwägung gezogen haben, ist die Synthese eines  $\text{CF}_2$ -Fragments/Carbens, welches wiederum mit einer  $^{18}\text{F}$ -Quelle zu dem entsprechenden  $[^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ -Baustein umgesetzt wird.<sup>427</sup> Diese Vorgehensweise konnte jedoch bis jetzt noch nicht zufriedenstellend in einer radiochemischen Synthese umgesetzt werden. Häufig wurden die geringen, für die  $\text{CF}_3$ -Gruppe typischen, radiochemischen Ausbeuten ( $<100 \text{ MBq/nmol}$  von max.  $63000 \text{ MBq/nmol}$ )<sup>428</sup> erhalten, welche auf die langsame Substitution an den Aryliodiden zurückzuführen sind. Könnte eine solche  $\text{CF}_3$ -Quelle jedoch mit einer Aminoxidation kombiniert werden, bei deren erzeugten Iminiumionen sehr schneller mit diesen Nukleophilen reagieren, sollten Natur- oder Wirkstoffe einfach und mit hoher radiochemischer Ausbeute trifluormethyliert werden können (Schema 94).



Schema 94: Mögliche  $[^{18}\text{F}]$ Trifluormethylierung durch Fluorierung eines  $\text{CF}_2$ -Carbens.

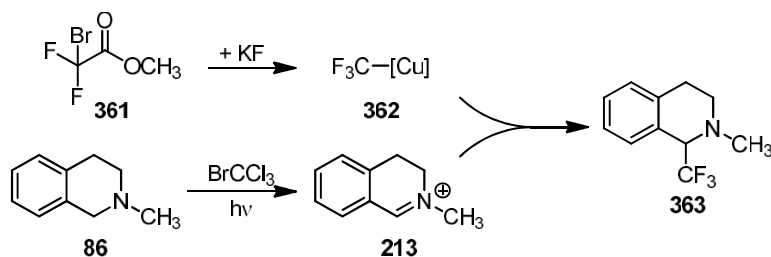
Da diese Art der Trifluormethylierung mit  $\text{CF}_2$ -Carbenen für nicht-radioaktive Synthesen von geringem Interesse ist, ist die Anzahl an in der Literatur beschriebenen Synthesen mit einem größeren Maßstab beschränkt. 1993 berichteten Chen et al. die Trifluormethylierung von Alkylhalogeniden mit 2,2-Difluorhaloessigsäuremethylester und Kaliumfluorid.<sup>429</sup> Hierbei wurde durch Kupfer(I)iodid in situ das Organocuprat erzeugt, welches in Gegenwart von Cadmium(II)iodid mit dem Alkylhalogenid umgesetzt wurde (Schema 95).



Schema 95: Von Chen et al. vorgeschlagener Mechanismus zur Trifluormethylierung von Alkylhalogeniden.

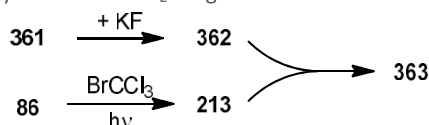
In einer Reihe von Experimenten wurde versucht, die berichtete Trifluormethylierung auf Iminiumionen ein- und zweistufig zu übertragen (Schema 96). Hierbei wurden auch Alternativen zu Kupfer und

Cadmium untersucht (Tabelle 58). Häufig konnten im  $^{19}\text{F}$ -NMR eine Vielzahl an Fluorspezies beobachtet werden. Leider konnten keine Durchbrüche erzielt werden, wodurch dieses Projekt eingestellt wurde.



Schema 96: Trifluormethylierung mit  $\text{CF}_2$ -Fragmenten von Me-Thich.

Tabelle 58: Synthese von  $\alpha$ -Trifluormethylaminen aus  $\text{CF}_2$ -Fragmenten.

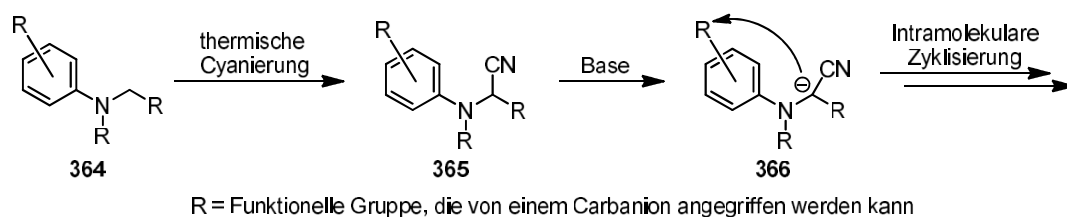


Eintrag	Katalysesystem	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Umsatz
1	CuI	$\text{CH}_3\text{CN}$	RT, 6 h	x
2	CuI	$\text{CH}_3\text{CN}$	50 °C, 6 h	x
3	CuI	$\text{CH}_3\text{CN}$	80 °C, 6 h	x
4	CuI	$\text{CH}_3\text{CN}$	50 °C, 6 h, zweistufig	x
5	CuI	DMSO, $\text{CH}_3\text{CN}$	90 °C, 6 h	x
6	CuI	DMSO, $\text{CH}_3\text{CN}$	90 °C, 6 h, zweistufig	x
7	CuI	DMSO	90 °C, 6 h	x
8	CuI	DMSO	90 °C, 6 h, zweistufig	x
9	CuI / $\text{ZnI}_2$	DMSO	90 °C, 6 h	x
10	CuI / $\text{ZnI}_2$	DMSO	90 °C, 6 h, zweistufig	x
11	CuI / $\text{HgBr}_2$	DMSO	90 °C, 6 h	x
12	CuI / $\text{HgBr}_2$	DMSO	90 °C, 6 h, zweistufig	x
13	CuI	DMSO	120 °C, 6 h	x
14	CuI / $\text{HgBr}_2$	DMSO	120 °C, 6 h	x
15	$\text{RuCl}_3$	DMSO	90 °C, 6 h	x
16	Grubbs-1 (5.0 mol%)	DMSO	90 °C, 6 h	x
17	CuI / Crypt-222	DMSO	90 °C, 6 h	x

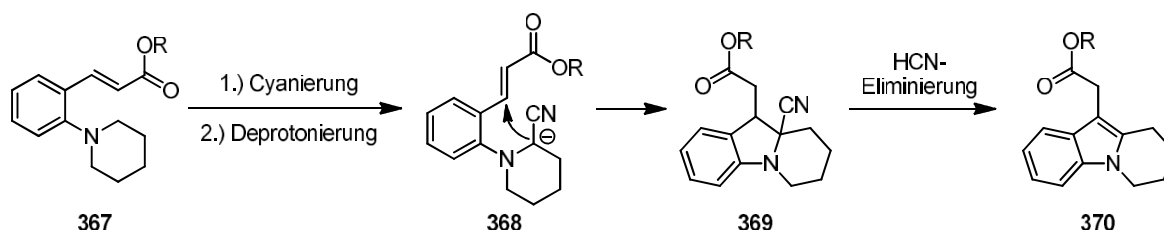
*Reaktionsbedingungen:* Me-Thich (0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Bromtrichlormethan (2.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (2.0 Äq.) in dem entsprechenden Lösungsmittel (3 mL) für 3 h bestrahlt. Die Lösung wurde filtriert und mit den Metallsalzen (1.0 Äq.), Kaliumfluorid (1.0 Äq.) sowie 2-Brom-2,2-difluor-essigsäuremethylester (2.0 Äq.) versetzt. Im verschlossenen Gefäß wurde die Lösung erhitzt und anschließend auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15.0 mL) gegeben. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat (3x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Bei der zweistufigen Prozedur wurden die Metallsalze, Kaliumfluorid und 2-Brom-2,2-difluor-essigsäuremethylester in dem entsprechenden Lösungsmittel (2.0 mL) gelöst und 2 h erhitzt, bevor bei Raumtemperatur das oxidierte Amin zugegeben und erneut erhitzt wurde.

### Synthese von Indolderivaten durch Zyklisierung von deprotonierten $\alpha$ -Aminonitrilen

In einem weiteren Projekt sollte versucht werden, die durch die thermische Cyanierung arylischer Amine erzeugten  $\alpha$ -Aminonitrile **369** zu deprotonieren und diese, durch die Anwesenheit einer geeigneten Akzeptorgruppe, intramolekular zyklisieren zu lassen (Schema 97). Basierend auf den guten Ergebnissen der Cyanierung von Arylpiperidinen wurde dieses System als Grundgerüst gewählt. Durch einen in *ortho*-Stellung befindlichen Elektronenakzeptor sollte ein 6,7,8,9-Tetrahydropyrido[1,2-a]indol-Gerüst (**374**) erhalten werden (Schema 98). Als geeignete funktionelle Gruppe wurde ein Michael-System gewählt.

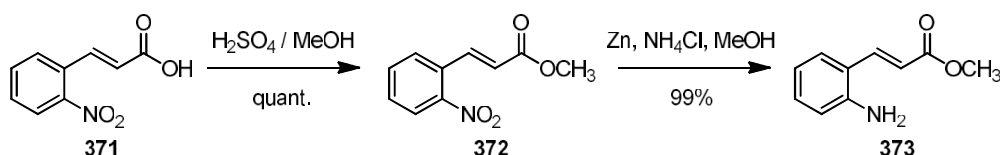


Schema 97: Angestrebte intramolekulare Zyklisierung, bei der ein  $\alpha$ -Aminonitril deprotoniert wird und eine intramolekulare Akzeptorgruppe angreift.



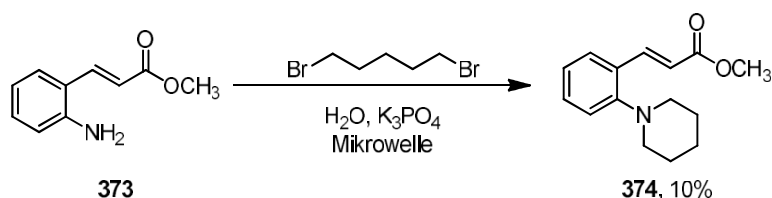
Schema 98: Geplante Synthese eines substituierten 6,7,8,9-Tetrahydropyrido[1,2-a]indols.

Für die Synthese des Vorläufers wurde von *ortho*-Nitrozimtsäure (**375**) ausgegangen, die quantitativ mit Schwefelsäure in Methanol verestert wurde. Durch Reduktion mit Zink und Ammoniumchlorid in Methanol konnte mit einer Ausbeute von 99% der *ortho*-Aminozimtsäuremethylester (**377**) isoliert werden (Schema 99).



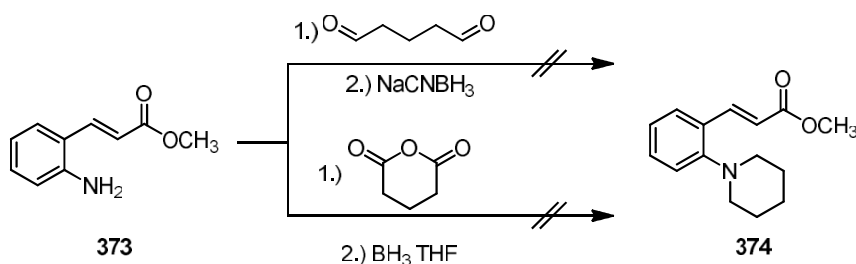
Schema 99: Synthese von *ortho*-Aminozimtsäuremethylester aus *ortho*-Nitrozimtsäure.

Die Synthese des Arylpiperidin-Derivates sollte analog zu den vorherigen Reaktionen mit 1,5-Dibrompentan in der Mikrowelle erfolgen. Bei der Umsetzung konnte jedoch trotz mehrfacher Optimierung bei geringen Umsätzen nur eine maximale Ausbeute von 10% erreicht werden. Bei den Optimierungen wurden neben verschiedenen Basen und den Äquivalenten auch Parameter wie Temperatur, Druck und Reaktionszeit untersucht. Durch Umsetzung mit einem großen Überschuss an 1,5-Dibrompentan (>15.0 Äq.) in Toluol unter Rückfluss konnte die Ausbeute etwas erhöht werden, jedoch war die Isolation des Produktes schwieriger. Es wurde vermutet, dass durch den elektronenziehenden Effekt der Estergruppe die Nucleophilie des Stickstoffs zu stark reduziert ist.



Schema 100: Synthese von *ortho*-Piperidyl-Zimtsäuremethylester durch Alkylierung des entsprechenden Anilin-Derivates.

Alternativ wurde versucht, das Arylamin reaktiv mit Glutardialdehyd in Toluol umzusetzen, wobei nur eine sehr geringe Umsetzung auftrat, und nicht das gewünschte Produkt gebildet wurde. Anschließend wurde versucht, das Arylamin mit Glutarsäureanhydrid in Gegenwart des Steglich-Katalysators (4-(Dimethylamino)-pyridin, 4-DAMP) umzusetzen um das entsprechende Arylsuccinimid zu erhalten. Hierbei konnte nach säulenchromatographischer Reinigung der *ortho*-(*N,N*-Dimethylamino)-zimtsäuremethylester (**379**) in moderaten Ausbeuten isoliert werden (Schema 101).



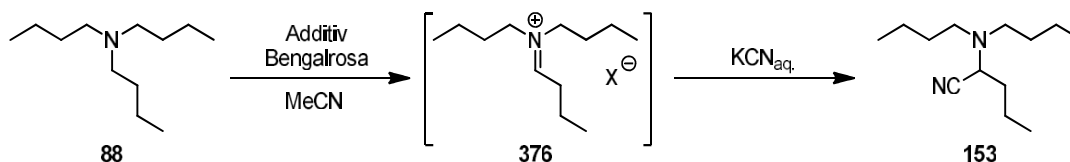
Schema 101: Alternative Umsetzung des Arylamins.

Es wurde versucht, den isolierten *ortho*-Piperidyl-zimtsäuremethylester (**378**) in einer thermischen Cyanierung in der Mikrowelle umzusetzen. Hierbei konnte nach 24 h bei 150 °C nur ein geringer Umsatz beobachtet werden. Aufgrund der unzureichenden Alkylierung des Arylamins wurde das Projekt abgebrochen.

### 3.7.4 Stabilisierung von Iminiumionen

Bei Umsetzung von Aminen mit C-Nucleophilen im Rahmen der bisherigen Postfunktionalisierungen musste immer das vorher hergestellte  $\alpha$ -Aminonitril zuerst decyaniert werden. Die simultane Präsenz eines Oxidationsmittels und eines C-Nucleophils (Grignard-Reaganz) in einer Eintopf-Reaktion war nicht realisierbar. Diese zweistufige Umsetzung ist auch durch die Verwendung von stöchiometrischer Mengen an Silbertetrafluoroborat weder ökonomisch noch ökologisch. Um diese Prozedur zu umgehen, müssten die in situ generierten Iminiumionen so stabilisiert werden, dass sie sich akkumulieren und nicht durch Folgeprozesse abreagieren. Für die Akkumulation und Isolierbarkeit von Iminiumionen ist deren Stabilität entscheidend. Das Iminiumion von Ph-Thich konnte bereits isoliert, gelagert und zu einem späteren Zeitpunkt umgesetzt werden. Bei Me-Thich gelang die Anreicherung der oxidierten Form in einer Lösung durch Bromtrichlormethan und die Umsetzung mit einem Nucleophil in einem zweiten Schritt. Bei diesen 3,4-Dihydroisochinolin-Systemen befindet sich das Iminiumion in Konjugation mit dem aromatischen System und ist hierdurch gegenüber rein aliphatischen Iminiumionen stabilisiert. In diesem Teilprojekt sollte versucht werden, aliphatische Iminiumionen in Lösung anzureichern, so dass diese in einem Eintopf-Verfahren nach erfolgter Oxidation weiter mit diversen C-Nucleophilen, wie Grignard-Reagenzien, umgesetzt werden können.

Als Beispielsubstrat wurde Tributylamin (**88**) gewählt, welches in einer Photooxidation mit Bengalrosa oxidiert werden sollte. Aufgrund der bekannten Decyanierung mit  $\text{AgBF}_4$  sowie des nicht-nucleophilen Charakters von  $\text{BF}_4^-$ , wurde dieses Anion als geeignetes Gegenion für die Akkumulation der Iminiumionen erachtet. Die oxidierte Form wurde mit wässriger Kaliumcyanidlösung abgefangen und das Verhältnis von **88** zu dem  $\alpha$ -Aminonitril **153** bestimmt (Schema 102).

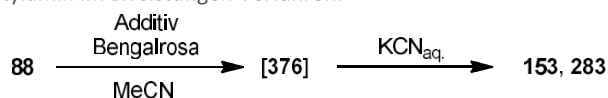


Schema 102: Zweistufige Umsetzung von Tributylamin mit Akkumulierung des Iminiums/der oxidierten Form.

Die ersten Versuche wurden mit verschiedenen Salzen, die auf Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat und Triflat basieren, in Acetonitril unternommen (Tabelle 59). Hierbei konnte neben **153** auch die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden. Nach Isolierung und Analysierung stellte sich dieses als *N,N*-Dibutylformamid (**283**) heraus, welches sich durch Addition von Wasser an das Iminiumions **376** bildete (Schema 103). Bei dieser Versuchsreihe konnten bei allen Additiven geringe Umsätze zum

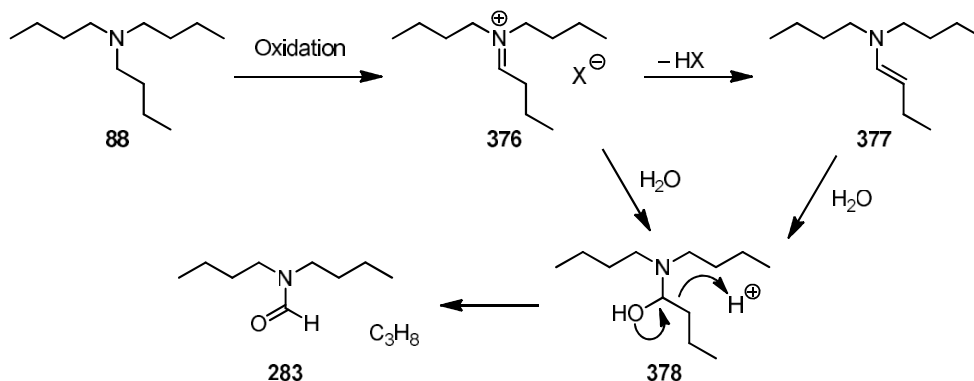
Produkt beobachtet werden. Harte Kationen zeigten bessere Ergebnisse, was mit dem HASB-Konzept übereinstimmt.

Tabelle 59: Oxidation von Tributylamin im zweistufigen Verfahren.



Eintrag	Additiv	Verhältnis			Umsatz <sup>[a]</sup>
		Produkt 153	Edukt 88	Formamid 283	
1	LiBF <sub>4</sub>	1.0	7.4	1.3	10%
2	NaPF <sub>6</sub>	1.0	5.8	0.8	13%
3	KPF <sub>6</sub>	1.0	19.2	1.7	5%
4	MgTf <sub>2</sub>	1.0	60.3	0.5	2%
5	AgBF <sub>4</sub>	1.0	40.9	3.8	2%
6	AgPF <sub>6</sub>	1.0	61.0	4.2	2%

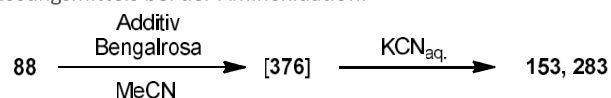
*Reaktionsbedingungen:* Das Additiv (2.0 Äq.) wurde in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und 4.0 mL einer Stammlösung zugegeben, die **88** (0.21 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (1.0 mol%) in Acetonitril enthielt. Die Reaktionslösung wurde 1 h mit einer 105 W CFL-Lampe unter Luftblubbern bestrahlt. Wässrige Kaliumcyanidlösung (500  $\mu$ L, 4.0 Äq.) wurde zugesetzt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extraktiv isoliert. Die Verhältnisse wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. <sup>[a]</sup>Umsatz =  $153 / (153 + 88 + 283)$  — Hiermit entspricht der Umsatz dem Verhältnis von Produkt zu (Edukt + zerfallenem Produkt).



Schema 103: Oxidative Bildung von Dibutylformamid aus Tributylamin.

Bei weiteren Versuchen wurden die Lösungsmittel abs. Tetrahydrofuran, stab. Tetrahydrofuran, Acetonitril, Wasser, Ethanol, Chloroform, Diethylether, Dimethylformamid und Benzol gegenübergestellt. Hierbei wurde auf den Umsatz zu dem  $\alpha$ -Aminonitril **153** sowie auf das Ausmaß an gebildetem Formamid **283** geachtet. Bei den Lösungsmitteln Chloroform und Benzol wurde das Bengalrosa als Tetrabutylammoniumsalz zugegeben. Bei Dimethylformamid gelang keine suffiziente Abtrennung des Lösungsmittels. In Tabelle 60 sind die Ergebnisse aufgelistet. Hierbei fällt auf, dass Wasser und Acetonitril das beste Verhältnis von Produkt zu Edukt haben (Einträge 3 und 4). Die Erhöhung der Reaktionszeit auf 1.5 h bewirkte aber, dass bei der Verwendung von Acetonitril in einem viel größeren Ausmaß das Formamid gebildet wurde. Das Roh-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Eintrag 4 ist zudem relativ sauber, wohingegen bei den anderen Lösungsmitteln zum Teil weitere nicht identifizierte Nebenprodukte entstehen.

Tabelle 60: Untersuchung des Lösungsmittels bei der Aminoxidation.



Eintrag	Lösungsmittel	Verhältnis			Umsatz
		Produkt 153	: Edukt 88	: Formamid 283	
1	abs. THF	1.0	17.6	<0.1	5%
2	stab. THF	1.0	16.8	<0.1	6%
3	MeCN	1.0	8.4	9.6	5%
4	H <sub>2</sub> O	1.0	9.9	0.1	9%
5	EtOH	1.0	17.6	2.0	5%
6	CHCl <sub>3</sub>	1.0	29.4	1.5	3%
7	Et <sub>2</sub> O	1.0	24.3	0.3	4%
8	Benzol	1.0	21.3	0.7	4%

*Reaktionsbedingungen:* In einem Reaktionsgefäß wurde LiBF<sub>4</sub> (2.0 Äq.) und Bengalrosa (1.0 mol%) in dem entsprechenden Lösungsmittel (5.0 mL) gelöst/suspendiert und **88** (0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 h mit einer 105 W CFL-Lampe unter schwachem Luftstrom bestrahlt. Wässrige Kaliumcyanid-Lösung (1500 µL, 4.0 Äq.) wurde zugesetzt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben (10.0 mL), das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 4.0 mL) extraktiv isoliert und die Verhältnisse wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. <sup>[a]</sup>Umsatz = 153/(153 + 88 + 283) — Hiermit entspricht der Umsatz dem Verhältnis von Produkt zu (Edukt + zerfallenem Produkt).

Die nächsten Optimierungsversuche fokussierten sich auf das Lösungsmittel Wasser. Hierbei wurden verschiedene Parameter und wässrige Lösungsmittelgemische untersucht. Die wichtigsten Resultate sind in Tabelle 61 aufgelistet. Die Variation des pH-Wertes zeigte, dass gerade saure Bedingungen zu einem Erliegen der Reaktion führten. Dies kann mit der Protonierung des Photokatalysators begründet werden. Der Einsatz von Ionentauschern oder einem Phasentransferkatalysator unterbrach die Reaktion (Einträge 5 bis 7). Da auch mit einer Reaktionszeit von 3 h die Reaktionsgeschwindigkeit als zu gering angesehen wurde, wurden anschließend wässrige Lösungsmittelsysteme mit einer Reaktionszeit von nur 1 h untersucht. Hierbei konnten mit Wasser/*tert*-Butanol-Gemischen die besten Resultate erzielt werden. Ein Gemisch von drei Teilen Wasser und zwei Teilen Alkohol stellte das beste Verhältnis dar (Eintrag 10). Bei weiteren Optimierungen mit dem Lösungsmittelgemisch stellte sich heraus, dass die Wahl der Lampe (CFL oder UV-A) und die Wahl des Additivs (LiBF<sub>4</sub> oder NaPF<sub>6</sub>) keinen nennenswerten Einfluss hatten.

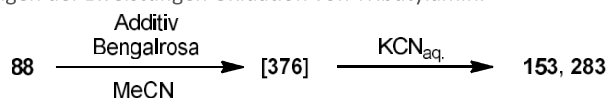
Im nächsten Schritt wurden weitere Parameter untersucht. Hierbei wurde beobachtet, dass längere Reaktionszeiten und höhere Reaktionstemperaturen zu einem größeren Umsatz und zu einem höheren relativen Formamid-Anteil führten. Tiefere Temperaturen hingegen senkten zwar den Umsatz, unterdrückten aber die Bildung des Formamids fast komplett. Wurde die bestrahlte Reaktionslösung über Nacht stehen gelassen, bevor eine weitere Umsetzung stattfand, so stieg der Formamid-Anteil stark an. Unter Lichtausschluss fand keine Reaktion statt.

Durch diese Optimierungen war es gelungen, ein geeignetes System zu finden, mit dem aliphatische Amine zuverlässig oxidiert und akkumuliert werden konnten. Im nächsten Schritt sollte untersucht werden, ob die oxidierte Form des Amins isoliert oder aus dem Wasser entfernt und dann in einem zweiten Reaktionsschritt weiter umgesetzt werden kann. Der Versuch die oxidierte Form extraktiv aus der wässrigen Phase zu holen, schlug fehl, ebenso wie das Entfernen von Wasser mittels Destillation oder Gefriertrocknung. Hierbei konnten immer nur Spuren des unreaktierten Amins isoliert werden. Durch eine azeotrope Destillation mit Benzol gelang es jedoch, das Wasser zu entfernen, ohne dass Aminkomponenten übergangen. Die aufkonzentrierte Benzollösung wurde mit einer wässrigen Kaliumcyanidlösung versetzt, um exemplarisch die Umsetzung mit C-Nukleophilen zu testen. Hierbei konnte das  $\alpha$ -Aminonitril nach Optimierungen mit einer Ausbeute von 52% isoliert werden



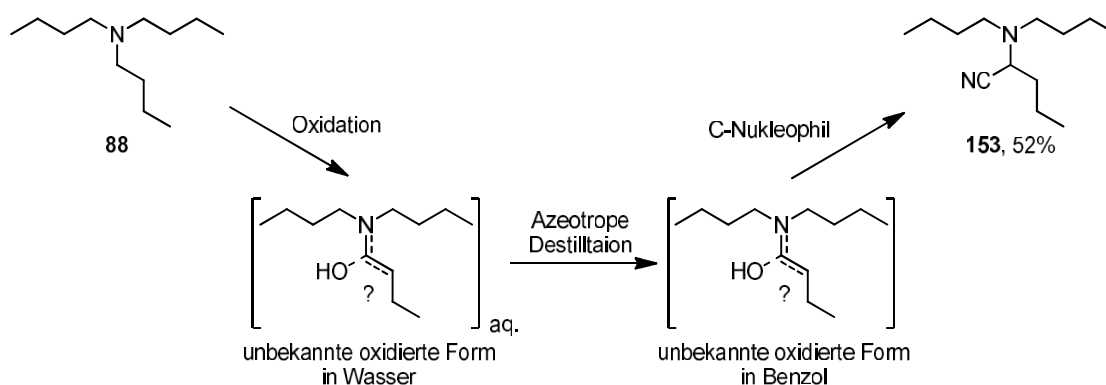
(Schema 104). Die genaue Struktur des oxidierten Amins konnte trotz intensiver Untersuchungen nicht mit Sicherheit bestimmt werden.

Tabelle 61: Weitere Optimierungen der zweistufigen Oxidation von Tributylamin.



Eintrag	Lösungsmittel	Anmerkung	Verhältnis			Umsatz <sup>[a]</sup>
			Produkt 153	Edukt 88	Formamid 283	
1 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	Kein LiBF <sub>4</sub>	1.0	7.2	0.2	12%
2 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O		1.0	3.8	0.1	20%
3 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	pH $\geq$ 11	1.0	5.4	0.1	15%
4 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	pH $\leq$ 3	1.0	88.1	0.2	1%
5 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	Ionentauscher H <sup>+</sup>	—	1.0	—	—
6 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	Ionentauscher Na <sup>+</sup>	—	1.0	—	—
7 <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O	Bu <sub>4</sub> NBr	—	1.0	—	—
8 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(5:0)	1.0	18.7	0.4	5%
9 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(4:1)	1.0	13.4	<0.1	7%
10 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(3:2)	1.0	3.6	<0.1	22%
11 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(2:3)	1.0	4.9	<0.1	17%
12 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(1:4)	1.0	10.1	0.5	9%
13 <sup>[c]</sup>	H <sub>2</sub> O:tBuOH	(0:5)	1.0	14.4	3.1	5%

*Reaktionsbedingungen:* In einem Reaktionsgefäß wurde LiBF<sub>4</sub> (2.0 Äq.) und Bengalrosa (1.0 mol%) in dem entsprechenden Lösungsmittel (5.0 mL) gelöst/suspendiert und **88** (0.21 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit einer 105 W CFL-Lampe unter Luftblubbern bestrahlt. Wässrige Kaliumcyanidlösung (1500  $\mu$ L, 4.0 Äq.) wurde zugesetzt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben (10.0 mL), das Rohprodukt mit Ethylacetat (3 x 4.0 mL) extraktiv isoliert und die Verhältnisse wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. <sup>[a]</sup>Umsatz = 153/(153 + 88 + 283) — Hiermit entspricht der Umsatz dem Verhältnis von Produkt zu (Edukt + zerfallenem Produkt). <sup>[b]</sup>3 h Reaktionszeit. <sup>[c]</sup>1 h Reaktionszeit.

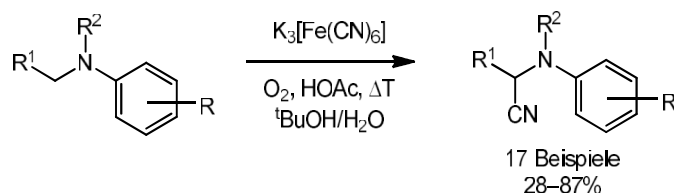


Schema 104: Isolation des oxidierten Amins mittels azeotroper Destillation mit Benzol



## 4. Zusammenfassung und Ausblick

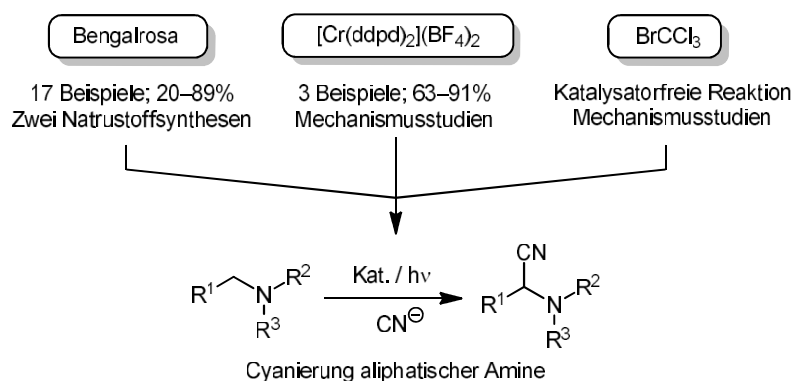
Die zum Ziel gesetzte oxidative Cyanierung konnte mit einer großen Vielzahl an Aryl- und Alkylaminen in verschiedenen Systemen realisiert werden. Es gelang, Arylamine thermisch in alkoholischen Lösungen mit Sauerstoff und rotem Blutlaugensalz umzusetzen. Der Eisenkomplex fungierte hier simultan als Redoxkatalysator und ungiftige Cyanidquelle.



Schema 105: Thermische Cyanierung von Aryl-Aminen mit rotem Blutlaugensalz als Katalysator und Cyanidquelle.

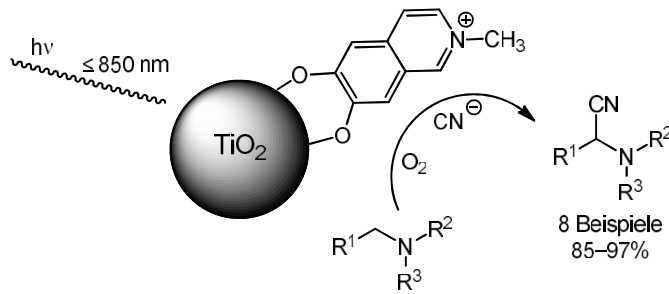
Diese genutzte Thermolyse von Blutlaugensalz könnte in folgenden Projekten als Cyanidquelle für weitere Reaktionen eine Anwendung finden. So gelang es Frau B. Sc. Caroline Grundke im Rahmen ihrer Masterarbeit, diese Thermolyse in Eintopf-Strecker-Reaktionen zur Synthese von  $\alpha$ -Aminonitrilen aus einem Aldehyd und einem primären Amin nutzbar zu machen.

Alkylamine konnten mit dem organischen Farbstoff Bengalrosa und mit dem aus dem Arbeitskreis [redacted] stammenden  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  Komplex umgesetzt werden. Bengalrosa zeigte hierbei auch bei Beladungen im ppm-Bereich eine katalytische Aktivität und wurde von Kollegen aus dem Arbeitskreis erfolgreich in den Totalsynthesen von Crispin A und Tetraponerin eingesetzt. Anhand der Reaktionen des Chrom-Komplexes konnte der genaue Mechanismus aufgeklärt werden. Aufgrund des energetisch niedrigen Duplettzustands findet keine direkte Oxidation des Amins, sondern ein EnT unter Bildung von Singulett-Sauerstoff statt. Durch breitgefächerte Versuchsreihen wurde beobachtet, dass sich Bromtrichlormethan gut als terminales Oxidans für Aminoxidationen eignet. Es stellte sich bei Negativexperimenten heraus, dass selbst ohne Photokatalysator eine Photoreaktion eintritt und Amine oxidiert werden. Durch eine Reihe an Versuchen und quantenmechanischen Rechnungen konnten der Mechanismus und die lichtabsorbierende Spezies aufgeklärt werden.



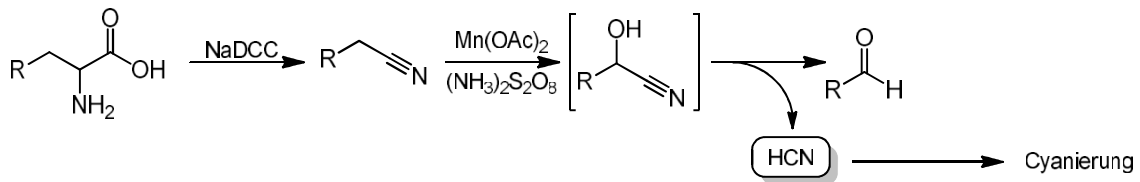
Schema 106: Photochemische Cyanierung von Aminen mit verschiedenen untersuchten Katalysatorsystemen.

Neben diesen homogenen Katalysatorsystemen wurden auch heterogene untersucht. Hierbei wurden diverse Titandioxid-Nanopartikel funktionalisiert und in Testreaktionen eingesetzt. Mit einem speziellen Isochinolinium-Anker konnte in Zusammenarbeit mit dem [redacted] ein sehr potenter Katalysator synthetisiert werden, der selbst unter Infrarotstrahlung photokatalytisch noch aktiv ist. Verschiedene tertiäre Amine mit verschiedensten funktionellen Gruppen konnten mit diesem Katalysator in sehr hohen Ausbeuten umgesetzt werden. In folgenden Arbeiten sollen der genaue Mechanismus sowie eine Variation des Isochinolinium-Ankers von [redacted] weiter untersucht werden.



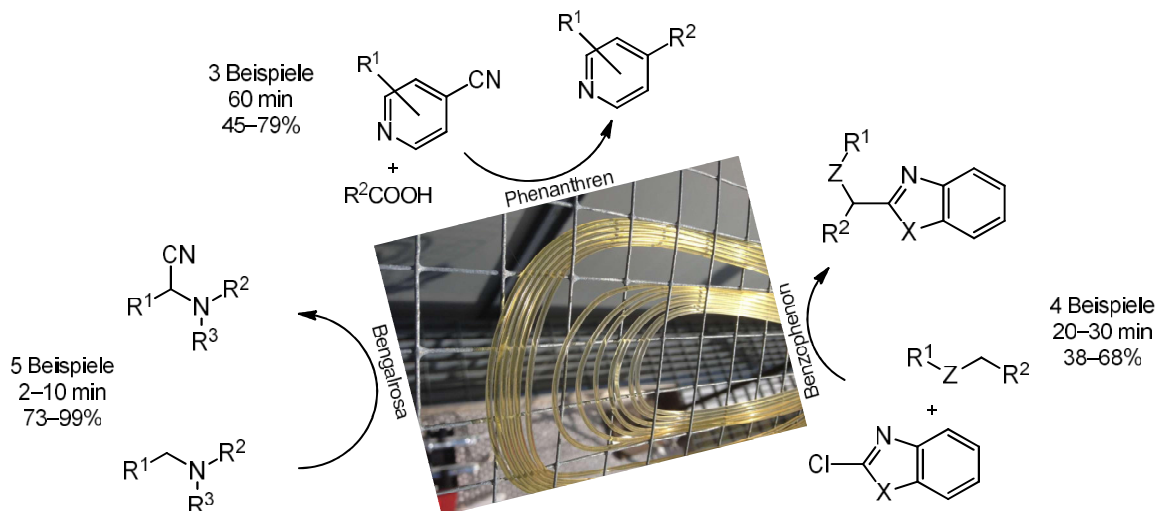
Schema 107: Einsatz funktionalisierter  $\text{TiO}_2$ -Nanopartikel in Photokatalysen mit langwelligem Licht.

Um Alternativen für die häufig eingesetzten giftigen Cyanidquellen zu finden und diese universell einsetzbar zu machen, wurde eine spezielle Gaseinleitungsapparatur entworfen, die die Produktion und den Verbrauch von Cyanid räumlich trennt. Hierdurch war es möglich, eine Cyanidquelle mit einer beliebigen cyanidkonsumierenden Reaktion zu kombinieren. Es gelang anschließend mit diesem Aufbau Blutlaugensalz, Glycin, Cyanhydrine, Nitrile, Aminosäuren und Proteinhydrolysate als Cyanidquelle einsetzbar zu machen. Die entwickelten Cyanidquellen wurden an einer Beispielreaktion getestet und hierüber mit Kaliumcyanid verglichen.



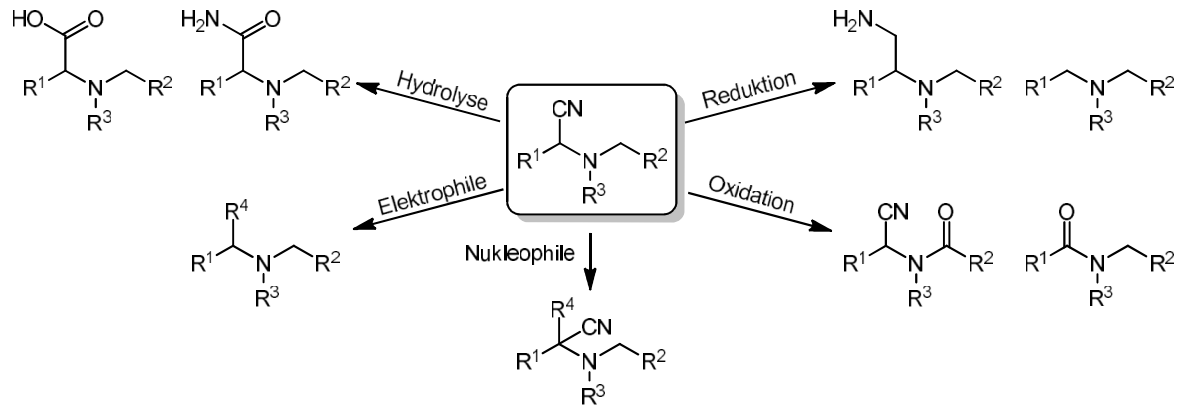
Schema 108: Cyanidfreisetzung aus Aminosäuren, Nitrilen und Cyanhydrinen.

Viele Photoreaktionen haben Reaktionszeiten von mehreren Stunden bis Tagen. Dies kann, durch die hohe Energie der Photonen, zur Zersetzung von gebildetem Produkt führen. Anhand der vorher entwickelten Reaktionen wurden Experimente mit selbst gebauten Kapillarreaktoren durchgeführt. Hierbei konnten die Reaktionszeiten drastisch reduziert und sogar die Sonne als ultimative grüne Energiequelle eingesetzt werden. Die konzipierten Kapillarreaktoren konnten in anschließenden Projekten bereits erfolgreich von [redacted] und [redacted] eingesetzt werden. Durch die herausragenden Resultate mit dem *Sunflow*, gab es Interesse anderer Arbeitsgruppen an dem Reaktorkonzept, worauf Bauteile an [redacted] in Brasilien und [redacted] in Italien verschickt wurden.



Schema 109: Durchgeführte Reaktionen im *Sunflow*-Reaktor.

Abschließend konnten diverse  $\alpha$ -Aminonitrile erfolgreich in Folgereaktionen umgesetzt werden. So wurden an mehreren Substraten die Oxidierbarkeit, die Reduktion sowie Deprotonierung und Decyanierung mit gekoppelter Alkylierung untersucht. Sowohl die entwickelten Cyanierungen, als auch die Funktionalisierungen stellen strategisch sinnvolle Methoden dar, die bei der Planung zukünftiger Totalsynthesen in Betracht gezogen werden sollten. In diesem Rahmen konnte bereits in einer Kooperation mit Pharmazell die bislang kürzeste Synthese von Etiracetam, durch gezielte Oxidation von einem  $\alpha$ -Aminoamid, gefunden werden.



Schema 110: Folgereaktionen von  $\alpha$ -Aminonitrilen.



## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines und Messgeräte

Alle Chemikalien und Lösungsmittel, sofern nicht anders angegeben, wurden ausschließlich von kommerziellen Anbietern in der Qualitätsstufe „pro analysi“ (p.a.) bezogen und ohne weitere Reinigung oder Trocknung eingesetzt. Absolutierte Lösungsmittel wurden entweder in der Qualitätsstufe „absolut“ (abs.) bezogen oder mit standardisierten Verfahren über Natrium, Kalium, Calciumhydrid oder Calciumchlorid getrocknet. Alle Schlenk-Gefäße wurden unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon geflutet. Das Entgasen von Lösungsmittel wurde mittels *freeze-pump*-Verfahren oder durch Einleiten von Argon im Ultraschallbad durchgeführt. Cyclohexan, Ethylacetat und Petrolether für die Säulen- oder die Dünnschichtchromatographie wurden in technischer Qualitätsstufe bezogen und vor Gebrauch destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde über basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1) gelagert. Die HPLC-Lösungsmittel wurden vor der Benutzung im Ultraschallbad entgast und im Rahmen der Probenvorbereitung jede Probe durch einen Chromafil Xtra PTFE-20/13 Spritzenfilter ( $\varnothing$  13 mm, Porengröße: 0.20  $\mu\text{m}$ ) filtriert.

#### Destillation und Sublimation

Das Entfernen von Lösungsmitteln wurde, sofern nicht anders angegeben, mit einem Büchi Rotationsverdampfer R-200, mit dem Heizbad-B490 und einer Membranpumpe von ABM bei 50 °C durchgeführt. Hochsiedende Verbindungen und Produktdestillationen wurden unter Vakuum mit einer Ölpumpe der Firma Vacuubrand durchgeführt.

**Kugelrohrdestille:** Glass Oven B585 der Firma Büchi. Die Vorlagekugeln wurden mit Eis gekühlt.

**Gefriertrocknungsanlage:** Alpha 2-4LD plus der Firma Christ.

#### Chromatographie

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden 60-F<sub>254</sub> Kieselgel- oder 60-RP-18 F<sub>254</sub> *Reversed-phase*-Platten auf Aluminium der Firma Merck verwendet. Alle Proben wurden verdünnt in einem geeigneten Lösungsmittel mit Ringcaps 1–5  $\mu\text{L}$  der Firma Hirschmann aufgetragen und die Chromatographie in einem Laufmittelgemisch (Zusammensetzung entspricht den Volumenverhältnissen) durchgeführt. Die DC-Platte wurde unter UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $365 \text{ nm}$ ) betrachtet und anschließend in einer Iodkammer oder mit Färbereagenzien und einem Heißluftfön entwickelt:

- Ninhydrin-Reagenz: 0.3 g Ninhydrin in 2.0 mL Eisessig und 100 mL Methanol
- Dragendorff-Munier-Reagenz: 20.0 g Kaliumiodid, 3.0 g Bismut(III)nitrat, 40.0 g (+)-Weinsäure und 240 mL Wasser
- $\text{KMnO}_4$ -Reagenz: 3.0 g Kaliumpermanganat und 20.0 g Natriumcarbonat in 300 mL Wasser und 5.0 mL 5 %iger Natriumhydroxid-Lösung
- Seebach-Reagenz: 10.0 g Cer(IV)sulfat, 25.0 g Phosphormolybdänsäure, 940 mL Wasser und 60 mL konz. Schwefelsäure
- Vanillin-Reagenz: 1.0 g Vanillin, 100 mL Methanol, 12.0 mL Eisessig und 4.0 mL konz. Schwefelsäure
- Dinitrophenylhydrazin-Reagenz: 1.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 25 mL abs. Ethanol, 8.0 mL Wasser und 5.0 mL konz. Schwefelsäure.
- *p*-Anisaldehyd-Reagenz: 4.1 mL *p*-Anisaldehyd, 5.6 mL konz. Schwefelsäure, 1.7 mL Eisessig und 150 mL Ethanol
- Bromkresolgrün-Reagenz: 50 mg Bromkresolgrün, 250 mL Isopropanol und 0.15 mL 2 M Natriumhydroxid-Lösung

**Säulenchromatographie:** Es wurde Kieselgel 35–70  $\mu\text{m}$ , 60  $\text{\AA}$  der Firma Acros Organics verwendet.

**Analytische Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC):** Es wurde ein Knauer-HPLC System Serie 1260 Infinity (Säule: ACE 3 C-18-PFP, 150 x 4.6 mm ID, 40 °C, Flussrate: 1.0 mL/min) mit einer Smartline-K-1001-Pumpe, einer Smartline-K-1050-Pumpe in Hochdruckgradientenschaltung, einem Vierkanalentgaser und einem K-2800-Diodenarraydetektor genutzt. Das System wurde isokratisch oder mit einem Gradienten betrieben. Das Volumen der Probenschleife betrug 20.0  $\mu\text{L}$ .

Des Weiteren wurde die Agilent Technologies 1260 Infinity II (Säule: ACE 3 C-18-PFP, 150 x 4.6 mm ID, 40 °C, Flussrate: 1.0 mL/min) mit einer binären Pumpe in Hochdruckgradientenschaltung, einem Vierkanalentgaser, einem Diodenarraydetektor und einem Autosampler der Firma Agilent Technologies genutzt. Das System wurde isokratisch oder mit einem Gradienten betrieben.

**Chirale Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC):** Die analytische Trennung von Enantiomeren wurde an einem Waters 2695 Separation Modul mit UV-Detektor (Waters 996 Photodiodenarraydetektor) mit einer CHIRALPAK IB-3 (250 x 4.6 mm, Partikelgröße 3  $\mu\text{m}$ , Flussrate: 1.0 mL/min) zuzüglich Vorsäule (10 x 4.0 mm) der Firma Daicel Chiral Technologies durchgeführt. Das System wurde mit einem isokratischen Programm betrieben.

**Präparative Hochleistungsflüssigchromatographie:** Es wurde ein Smartline-HPLC-System (Säule: ACE5-C18PFP, 150 x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 21 °C, Probenschleife: 2.0 oder 5.0 mL, Flussrate: 37.5 mL/min) mit zwei Smartline-K-1800-Pumpen (Pumpenkopf je 100 mL) in Hochdruckgradientenschaltung einer Vorsäule sowie ein S-2600-Diodenarraydetektor der Firma Knauer verwendet. Das System wurde mit einem isokratischen Programm betrieben.

### Massenspektrometrie

**Hochleistungsflüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie (LCMS):** Für massenspektrometrische Analysen mit geringer Auflösung wurde eine Agilent Technologies 1200 Series HPLC (Säule: Supelco Ascentis Express C18, 30 x 2.1 mm, Porengröße: 2.7  $\mu\text{m}$ , 40 °C, Flussrate: 0.8 mL/min) mit integriertem Diodenarraydetektor und gekoppeltem Agilent Technologies LC/MSD TrapXCT Massenspektrometer (Elektrospray-Ionisation, ESI) verwendet.

**Hochaufgelöste Elektronensprayionisations-Massenspektrometrie (ESI):** Die Messungen wurden von der Messabteilung Massenspektrometrie des Institutes für Organische Chemie der Universität an einem Waters Q-ToFUltima 3-Spektrometer mit Lockspray-Interface durchgeführt.

**Feld-Desorptions Massenspektrometrie (FD):** Die Messungen wurden von der Messabteilung Massenspektrometrie des Institutes für Organische Chemie der Universität an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer durchgeführt.

### Spektroskopie:

**Kernspinresonanzspektroskopie (NMR):** Alle Spektren wurden mit folgenden Spektrometern der Messabteilung NMR-Spektroskopie des Institutes für Organische Chemie der Universität gemessen:

- Bruker AV300 (5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz))
- Bruker Avance-II 400 (5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz))
- Bruker ARX-400 (5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz))
- Bruker Avance-III 600 (5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM;  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR (150.9 MHz))



Durchgeführt wurden folgende Messungen:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , *Correlation Spectroscopy* (COSY), *Heteronuclear Single Quantum Coherence* (HSQC), *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (HMBC), *Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy* (NOESY) und *Diffusion Ordered Spectroscopy* (DOSY).

Die Messungen wurden in deuteriertem Lösungsmittel durchgeführt und die chemischen Verschiebungen ( $\delta$  in ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) mit dem Lösungsmittel als Referenz angegeben:

$\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$  ppm),  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.50$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 39.52$  ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 3.31$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 49.00$  ppm),  $\text{CD}_3\text{CN}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 1.94$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 1.32$  und  $118.26$  ppm),  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.16$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 128.06$  ppm) und  $\text{D}_2\text{O}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 4.79$  ppm).<sup>430</sup>

**Infrarotspektroskopie:** 27 FT-IR-Spektrometer mit eingebauter ATR-Einheit (abgeschwächte Totalreflexion) der Firma Bruker.

**Absorptionsspektroskopie (UV-VIS):** Die Absorptionsspektroskopie wurde mit dem Spektrometer Evolution 201 der Firma Thermo Scientific oder dem Varian Cary 5000 in einer Quarzglasküvette ( $d = 1.0$  cm) durchgeführt. Die Messungen an dem Varian Cary 5000-Spektrometer im Rahmen des  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2]^{3+}$ -Projektes führte [REDACTED] des Arbeitskreises um [REDACTED] durch.

**Fluoreszenz- und Phosphoreszenzspektroskopie:** Die Messungen wurden mit einem Jasco Spectrofluorometer FP-8300 oder mit einem Varian Cary Eclipse sowie einem FSP 920 Edinburgh Instruments Spektrometer von [REDACTED] des Arbeitskreises um [REDACTED] durchgeführt. Die Bestimmung der Sauerstoffkonzentration wurde mit einem Fiberglas-Sauerstoffmeter FireStingO2 der Firma Pyro Science GmbH durchgeführt.

**Röntgendiffraktion (XRD):** Die Diffraktion der Partikel wurde an einem D5000 Diffraktometer der Firma Siemens mit einem  $\text{Ge}(220)$  Monochromator und einer  $\text{CuK}_\alpha$ -Quelle oder an einem AXS D8 discover Diffraktometer der Firma Bruker mit einem HiStar Detektor, einem Graphit Monochromator und einer  $\text{CuK}_\alpha$ -Quelle durchgeführt.

**Transmissionselektronenmikroskopie (TEM):** Die Messungen wurden mit einem LEO 906E TEM der Firma Zeiss mit einer Beschleunigungsspannung von 120 kV durchgeführt. Die Proben wurden auf einem 300 mesh Kupfer TEM Gitter präpariert. Die Messung wurde von [REDACTED] des Arbeitskreises um [REDACTED] durchgeführt.

**Rasterelektronenmikroskopie (SEM):** Die Messungen wurden mit einem NanoSEM 600 der Firma FEI mit einer Beschleunigungsspannung von 5–10 kV durchgeführt. Hierbei wurde ein *low-voltage high-contrast-detector* (vCD) und ein *Everhart-Thornley detector* (ETD) verwendet. Die Messung wurde von [REDACTED] oder Herrn Dr. Dmitri Spetter des Arbeitskreises um [REDACTED] durchgeführt.

#### Lichtquellen:

- **10260 SYD von DynaSun:**  
Energiesparlampe-Lampe (Vollspektrum Tageslichtlampe), Sockel: E27, Leistung: 105 W (entspricht konventionellen 500 W), Spannung: 220–240 V, Farbtemperatur: 5400–5500 K.
- **Tornado von Philips:**  
Energiesparlampe-Lampe, Sockel: E27, Leistung: 23 W (entspricht konventionellen 125 W), Spannung: 220–240 V, Lichtfarbe: Cool Daylight, 865, Farbtemperatur: 6500 K.
- **Dulux Superstar Micro Twist von Osram:**  
Energiesparlampe -Lampe, Sockel: E27, Leistung: 24 W (konventionellen 115 W), Spannung: 220–240 V, Lichtfarbe: Cool White, 840, Farbtemperatur: 4000 K.

- **UV-Lampe von Omnilux:**  
Hochdruck Quecksilberdampflampe, Herstellernummer: 89507005, Sockel: E40, Leistung: 400 W, Spannung: 230 V; Gehäuse: Black Gun UV-Schwarzlicht-Strahler von Eurolite, Herstellernummer: 5110060A.
- **Cleo-HPA 400/30 S von Philips:**  
Mitteldruck-Quecksilberdampflampe, Sockel: RX7S, Leistung: 400 W, Spannung: mind. 210 V; Intensitäten der UV-Strahlung: UV-A:  $900 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ , UV-B:  $120 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ , UV-C:  $25 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ ; Gehäuse: Oberkörpersolarium SC vom Typ 912 der Firma efbe-Schott.
- **HPR40E-48K100BG von Huey Jann Electronics Industry co.:**  
Blaue LED, Leistung: 100 W, Spannung: max. 36 V, Lichtintensität: 2880 lm,  $\lambda$ : 459–465 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 462 nm).
- **HPR40E-43K100G von Huey Jann Electronics Industry co.:**  
Grüne LED, Leistung: 100 W, Spannung: max. 36 V, Lichtintensität: 6200 lm,  $\lambda$ : 515–525 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 520 nm).
- **Flood COB 50 Amber von Deko Light Elektronik Vertriebs GmbH:**  
Gelbe LED, Leistung: 52 W, Spannung: max. 230 V, Lichtintensität: 1819.28 lm, Lichteffizienz: 34.85 lm/W, Abstrahlwinkel  $120^\circ$ ,  $\lambda$ : 590–595 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 592 nm).
- **RGB LED Streifen von Abrams & Mantler GmbH & Co.KG:**  
Rote LED, Leistung: 67 W, Spannung: max. 24 V,  $\lambda_{\text{max}}$ : 635 nm
- **IR-Strahler von Sygonix:**  
IR-LED, Leistung: 3.6 W, Abstrahlwinkel  $45^\circ$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ : 850 nm.
- **730 nm Infrared IR High Power LED Light von led-world2007 (generisches Produkt):**  
IR-LED, Leistung: 55 W,  $\lambda$ : 720–740 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 730 nm).
- **760 nm Infrared IR High Power LED Light von led-world2007 (generisches Produkt):**  
IR-LED, Leistung: 48 W,  $\lambda$ : 750–770 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 760 nm).
- **TUV PL-S 9W/2P von Philips:**  
Niederdruck-Quecksilberdampflampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda_{\text{max}}$ : 245 nm.
- **Philips UVB Broadband PL-S 9W/12 von Philips:**  
Mitteldruck-Quecksilberdampflampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda$ : 275–350 nm.
- **Philips UVB Narrowband PL-S 9W/01 von Philips:**  
Mitteldruck-Quecksilberdampflampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda_{\text{max}}$ : 315 nm.
- **PL-S 9W UV-A/2P von Philips:**  
Hochdruck-Quecksilberdampflampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda$ : 350–400 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 375 nm).
- **PL-S 9W/52/2P von Philips:**  
Blaue Energiesparlampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda$ : 400–520 nm ( $\lambda_{\text{max}}$ : 350 nm).
- **MASTER PL-S 9W/840/2P von Philips:**  
Energiesparlampe, Sockel: G23, Leistung: 9 W,  $\lambda$ : 400–720 nm.

### Sonstige Geräte

**Cyclovoltammetrie (CV):** Für die Messungen wurde ein SP-50 Voltametric Analyser der Firma BioLogic mit einer Platin- und einer 0.01 M Ag/AgNO<sub>3</sub> Elektrode mit einer Messgeschwindigkeit von 100 mV/s verwendet. Als Puffermedium diente eine 0.1 M (<sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>N)(PF<sub>6</sub>)-Acetonitril-Lösung. Die Potentiale wurden relativ zu Ferrocen/Ferrocenium (0.40 V vs. SCE,  $E_{1/2} = 0.90 \pm 5 \text{ mV}$ ) angegeben. Die Messungen wurden von [REDACTED] aus dem Arbeitskreis um [REDACTED] durchgeführt.

**Zentrifuge:** Multifuge 1 L-R der Firma Heraeus oder Centrifuge 5415 der Firma Eppendorf

**Mikrowelle:** Alle Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung wurden mit einem Discover System der Firma CEM durchgeführt. Je nach Ansatz wurden spezielle Mikrowellengefäße (10 oder 35 mL) genutzt. Die Messung von Druck und Temperatur erfolgte von dem Gerät mit einem Piezo-Drucksensor und einer Infrarotmessung.

**Ultraschallbad:** Bran Sonic 52, B-Sonic Professional und Bandelin Sonorex Digitec.

**Schmelzpunktbestimmung:** KSP1N Optronic der Firma Krüss mit einer Heizrate von 1.0 °C/min

**pH-Messgerät:** Seven Easy Mettler Toledo oder Orion 3 Star der Firma Thermo.

**Autoklaven:** Parr Instrument Company (200 bar, 0.45 L) oder Büchiglasuster (60 bar, 3.0 L) mit BMD 300-Rührer und einem Motor der Firma Planetroll.

**Spritzenpumpen:** Aladdin — AL300 & AL4000 der Firma World Precision Instruments.

**Schüttler:** Thermomixer 5437 von Eppendorf.

## 5.2 Entwickelte Methoden

In diesem Kapitel sind die entwickelten Methoden aufgelistet.

### 5.2.1 Oxidative Cyanierung von tertiären arylischen Aminen mit rotem Blutlaugensalz

#### Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen

Das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.) wurde in *tert*-Butanol (3.0 mL) suspendiert/gelöst und in eine Lösung aus Wasser (3.0 mL), Essigsäure (200 µL) und rotem Blutlaugensalz (157.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) in einem Reaktionsröhrchen gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde durch Einleiten mit Sauerstoff gesättigt (30 s), fest verschlossen und in Aluminiumfolie eingewickelt. Die Reaktionslösung wurde 5 h auf 100 °C erhitzt und wieder abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor

In einem 10 mL dickwandigem Mikrowellen Glasrohr wurde das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol (3.0 mL) suspendiert/gelöst und eine Lösung aus Wasser (3.0 mL), Essigsäure (200 µL) und rotem Blutlaugensalz (157.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde durch Einleiten mit Sauerstoff gesättigt (30 s), mit einem Mikrowellenseptum verschlossen, in den Mikrowellenreaktor gestellt und 5 h ( $P_{\text{Max}} = 50 \text{ W}$ ,  $T_{\text{Max}} = 130 \text{ °C}$ ,  $p_{\text{Max}} = 21.0 \text{ bar}$ , Rampe = 5 min) erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

### 5.2.2 Oxidative Cyanierung von tertiären aliphatischen Aminen

#### Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa im Batch-Prozess

Das aliphatische Amin (0.21 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (2.1 µmol, 1.0 mol%) wurden in Acetonitril (2–6 mL) gelöst und Trimethylsilylcyanid (2.0–4.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Luft oder durch Durchleiten von Sauerstoff mit einer CFL-Lampe, wenn nicht anders angegeben, 3 h belichtet. Die Reaktionslösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan oder Ethylacetat (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel oder basisches Aluminiumoxid) gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit $\text{BrCCl}_3$ im *Batch*-Prozess — Einstufig**

In entgastem Acetonitril (6.0 mL) wurde unter Schutzgas das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.) gelöst und Kaliumcyanid (0.621 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Unter Lichtausschluss wurde Bromtrichlormethan (140  $\mu\text{L}$ , 2.39 mmol, 5.0 Äq) zugegeben und die Reaktion, wenn nicht anders angegeben, mit einer blauen LED 3 h bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25.0 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde final säulenchromatographisch gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit $\text{BrCCl}_3$ im *Batch*-Prozess — Zweistufig**

In entgastem Acetonitril (6.0 mL) wurde unter Schutzgas das Amin (0.478 mmol, 1.0 Äq.) gelöst und mit Kaliumcarbonat (100 mg, 0.724 mmol, 1.5 Äq) versetzt. Unter Lichtausschluss wurde Bromtrichlormethan zugegeben (140  $\mu\text{L}$ , 2.39 mmol, 5.0 Äq) und die Reaktion, wenn nicht anders angegeben, mit einer blauen LED 3 h bestrahlt. Anschließend wurde Kaliumcyanid (40 mg, 0.621 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktion 2 h unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25.0 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde final säulenchromatographisch gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa im „*Photoflow*“-Prozess**

In einem Rundkolben wurden Kaliumcyanid (234 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq.), das Amin (1.2 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (12.2 mg, 12  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%) vorgelegt. Der Reaktionskolben wurde mit Argon geflutet und die Feststoffe in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril (108 mL) und Wasser (12.0 mL) gelöst. Der Kolben wurde mit Aluminiumfolie umwickelt und zweimal durch das wiederholte Anlegen von Vakuum und Fluten mit Argon entgast, wodurch die fertige Stammlösung erhalten wurde. Die Stammlösung wurde mit Sauerstoff als *Slug-Flow* durch den „*Sunflow*“- oder „*Photoflow*“-Reaktor mit einer fixen Verweilzeit gepumpt und unter Ausschluss von Licht gesammelt. Ein Aliquot der Reaktionslösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2.0 mL/ $\text{mL}_{\text{Aliquot}}$ ) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 1.0 mL/ $\text{mL}_{\text{Aliquot}}$ ) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Anmerkung: Flüssige Amine wurden erst nach dem Entgasen zur Stammlösung dazugegeben.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit $\text{BrCCl}_3$ im „*Photoflow*“-Prozess**

In einem Rundkolben wurden das Amin (1.2 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcyanid (234 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq.) vorgelegt. Der Reaktionskolben wurde mit Argon geflutet und die Feststoffe in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril (54.0 mL) und Wasser (6.0 mL) gelöst. Der Kolben wurde mit Aluminiumfolie umwickelt und zweimal durch das wiederholte Anlegen von Vakuum und Fluten mit Argon entgast. Bromtrichlormethan (0.59 mL, 1.19 mg, 6.0 mmol, 5.0 Äq) wurde zugeben, wodurch die fertige Stammlösung erhalten wurde. Die Reaktionslösung wurde durch den „*Sunflow*“- oder „*Photoflow*“-Reaktor mit einer fixen Verweilzeit gepumpt und unter Ausschluss von Licht gesammelt. Ein Aliquot der Reaktionslösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.5 mL/ $\text{mL}_{\text{Aliquot}}$ ) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 0.75 mL/ $\text{mL}_{\text{Aliquot}}$ ) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$**

In einem Reaktionsröhrchen wurden das Amin (0.21 mmol, 1.0 Äq.) und  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  (1.88 mg, 2.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 mol%) vorgelegt und in Acetonitril (6.0 mL) gelöst. Es wurde Trimethylsilylcyanid (0.63 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung unter kontinuierlichem Luftstrom mit einer

105 W CFL-Lampe bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel oder basisches Aluminiumoxid) gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit TiO<sub>2</sub>-DHMIQ**

Ein Aliquot der wässrigen TiO<sub>2</sub>-DHMIQ-Lösung (2.5 mg Katalysator) wurde in ein Reaktionsröhrchen transferiert und gefriergetrocknet. In Acetonitril (4.0 mL) wurde der Katalysator suspendiert und das Amin zugegeben (0.239 mmol, 1.0 Äq.). Die Reaktionslösung wurde durch einminütiges Durchleiten von Sauerstoff gesättigt, mit Trimethylsilylcyanid (3.0 Äq.) versetzt und fest verschlossen. Das Reaktionsröhrchen wurde mit der gewünschten Lichtquelle, wenn nicht anders angegeben, 3 h bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit Dichlormethan (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel oder basisches Aluminiumoxid) gereinigt.

### **5.2.3 Sonstige Oxidationen**

#### **Allgemeine Vorschrift für die C–C Kupplung mit Benzophenon im „Photoflow“-Reaktor**

Diese Reaktionen wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Lipp et. al.<sup>400</sup> durchgeführt. In einem Rundkolben wurden Benzophenon (680 mg, 3.62 mmol, 1.0 Äq) und Natriumacetat (742 mg, 9.04 mmol, 2.5 Äq.) vorgelegt. Der Kolben wurde mit Argon geflutet und die Feststoffe in einem entgasten Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril (56 mL) und Wasser (4.0 mL) gelöst. Der Kopplungspartner sowie 2-Chlorbenzoxazol (555 mg, 3.61 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugesetzt und die Lösung mit Aluminiumfolie umwickelt. Die Stammlösung wurde durch den „Sunflow“- oder „Photoflow“-Reaktor gepumpt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss gesammelt. Ein Aliquot der Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Chloroform (30.0 mL) aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Phenanthren-katalysierte Minisci-analoge Reaktion im „Photoflow“-Reaktor**

Diese Reaktionen wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Lipp et. al.<sup>402</sup> durchgeführt. In einem Rundkolben wurden Phenanthren (0.75 Äq.), Cäsiumfluorid (3.0 Äq.), 4-Cyanopyridin (1.0 Äq.) und die Carbonsäure (3.0 Äq.) vorgelegt. Der Kolben wurde mit Argon geflutet und die Feststoffe in einem entgasten Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril (45.0 mL/mmol<sub>4-Cyanopyridin</sub>) und Wasser (5.0 mL/mmol<sub>4-Cyanopyridin</sub>) gelöst. Die Lösung wurde mit Aluminiumfolie umwickelt und zweimal durch das wiederholte Anlegen von Vakuum und Fluten mit Argon entgast, um die Stammlösung zu erhalten. Die Lösung wird durch den „Sunflow“- oder „Photoflow“-Reaktor gepumpt und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss gesammelt. Ein Aliquot der Reaktionslösung wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2.0 mL/mL<sub>Aliquot</sub>) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 1.0 mL/mL<sub>Aliquot</sub>) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (erst Cyclohexan, dann Methanol) vom Phenanthren abgetrennt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt, um das Produkt zu erhalten.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Oxidation von $\alpha$ -Aminonitrilen mit Ruthenium(VIII)oxid**

Die Reaktion wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Hamed et al.<sup>414</sup> durchgeführt. Es wurde das  $\alpha$ -Aminonitril (0.5 mmol, 1.0 Äq.) in Ethylacetat (2.5 mL) gelöst und mit Ruthenium(IV)oxid (0.55 mol%) versetzt. 5.0 %ige Natriumperodat-Lösung (5.0 mL) wurden zugesetzt, das Gefäß verschlossen und abhängig von dem Substrat zwischen 0.5 und 48 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 x 4.0 mL). Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Isopropanol (1.0 mL) versetzt und 30 min gerührt. Die ätherische Phase wurde mit

Wasser (5.0 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Oxidation von $\alpha$ -Aminoamiden mit Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikeln**

Die allgemeine Vorschrift zur Oxidation von  $\alpha$ -Aminoamiden mit Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikeln hängt von der Reaktivität des Katalysators ab, die wiederum von der Art des Aluminiumoxids abhängt.

Weniger reaktive Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel: In einem 50 mL Kolben wurde das Amin (50 mmol, 1.0 Äq.) und die Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel (50 mg) in Wasser (40 mL) suspendiert und in einen Autoklaven gestellt. Der Autoklav wurde verschlossen, mehrfach entlüftet, mit Sauerstoff (5.0 bar) befüllt und 24 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension durch eine Glasfritte (Porengröße  $\geq 3$ ) filtriert, um die Partikel abzutrennen. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet sowie im Vakuum eingeengt. Je nach Bedarf und Ansatzgröße wurde das Produkt umkristallisiert (Gasphasendiffusion von *n*-Hexan in Ethylacetat).

Reaktivere Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel: In einem Reaktionsröhrchen wurden in Wasser (4.0 mL) das Amin (50 mmol, 1.0 Äq.) und die Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel (50 mg) suspendiert. Die Lösung wurde mit Sauerstoff gesättigt und fest verschlossen. Das Reaktionsgefäß wurde unter Lichtausschluss im Ölbad 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension durch eine Glasfritte (Porengröße  $\geq 3$ ) filtriert, um die Partikel abzutrennen. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet sowie im Vakuum eingeengt. Je nach Bedarf und Ansatzgröße wurde das Produkt umkristallisiert (Gasphasendiffusion von *n*-Hexan in Ethylacetat).

#### **Allgemeine Vorschrift für die Oxidation von Alkylaminen mit Bromtrichlormethan**

Das zu oxidierende Amin (0.478 mmol 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (100 mg, 0.724 mmol, 1.5 Äq) wurden in entgastem Acetonitril suspendiert. Unter Lichtausschluss wurde Bromtrichlormethan zugegeben (140  $\mu$ L, 2.39 mmol, 5.0 Äq) und die Reaktion mit einer blauen LED 3 h bestrahlt. Die Suspension wurde unter Schutzgasatmosphäre filtriert und die Iminiumionlösung ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

### 5.2.4 Cyanierung mit ungiftigen Cyanidquellen

#### **Allgemeiner Aufbau einer Cyanierungsapparatur mit getrennten Reaktionsgefäßen**

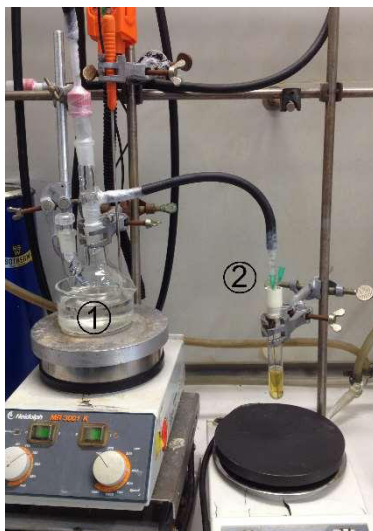


Abbildung 82: Aufbau der Cyanierungsapparatur mit getrennten Reaktionsgefäßen.

In ② wurde 2-Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (**97**) (0.17 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (3.0 mL) gelöst und Blausäure mit dem Trägergas eingeleitet. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Das so erhaltene Rohprodukt (bestehend aus einer Mischung von **94** und **95**) wurde gewogen und mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie das Verhältnis von **94** und **95** bestimmt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Blutlaugensalz**

In ① wurden rotes (105 mg, 0.32 mmol, 1.7 Äq.) und gelbes Blutlaugensalz (102 mg, 0.24 mmol, 1.3 Äq.) in Wasser (3.0 mL) und Eisessig (250  $\mu\text{L}$ ) gelöst, in die Cyanierungsapparatur eingebaut und 3 h auf 85 °C erhitzt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Glycin**

In einem Reaktionsgefäß wurde Glycin (128 mg, 1.70 mmol, 10.0 Äq.) in 0.01 M Salzsäure (3.0 mL) gelöst und mit Natriumdichlorisocyanurat (374 mg, 1.70 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die entstehende Blausäure wurde mit einem Gasstrom in 1 M Natriumhydroxid-Lösung (4.0 mL) überführt und nach 3 h in die Cyanierungsapparatur als ① eingebaut. Durch Ansäuern mit Eisessig wurde die Blausäure wieder freigesetzt und in ② überführt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Cyanhydrinen**

In ① wurde das Cyanhydrin (7.4 Äq.), und Mangan(II)acetat (6.0 mol% bezogen auf das Cyanhydrin) in 0.01 M Salzsäure (3.0 mL) gelöst, in die Cyanierungsapparatur eingebaut und 3 h auf 85 °C erhitzt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Nitrilen**

In ① wurde das Cyanhydrin (9.4 Äq.), Ammoniumperoxodisulfat (9.4 Äq.) und Mangan(II)acetat (6.0 mol% bezogen auf das Cyanhydrin) in 0.01 M Salzsäure (3.0 mL) gelöst, in die Cyanierungsapparatur eingebaut und 3 h auf 85 °C erhitzt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Aminosäuren**

In einem Reaktionsgefäß wurde die Aminosäure (1.60 mmol, 9.4 Äq.) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde 3 h stark gerührt, anschließend in ges. Natriumhydrogencarbonat- oder Natriumchlorid-Lösung (für Glutamat und Aspartat) (5.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan oder Diethylether (für Serin und Threonin) (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden vorsichtig im Vakuum eingengt und der Rückstand in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit Mangan(II)acetat (6 mol%) und Ammoniumperoxodisulfat (365.1 mg, 1.60 mmol, 9.4 Äq.) versetzt, als ① in die Cyanierungsapparatur eingesetzt und 3 h auf 85 °C erhitzt.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Proteinhydrolysaten (Glycinnutzung)**

In einem Reaktionsgefäß wurde der Proteinaufschluss (1.16 g/mmol<sub>minimumion</sub>) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst, an ③ mit 0.01 M Natriumhydroxid-Lösung (10.0 mL) angeschlossen und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Trägergas wurde gestartet und nach 2 h ③ an ② angeschlossen. Die Blausäure wurde durch Ansäuern mit Essigsäure mit einem Trägergas über 2 h in ② transportiert.

#### **Allgemeine Vorschrift für die Cyanidfreisetzung aus Proteinhydrolysaten (komplette Nutzung)**

In einem Reaktionsgefäß wurde der Proteinaufschluss (1.16 g/mmol<sub>minimumion</sub>) in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) gelöst, an ③ mit 0.01 M Natriumhydroxid-Lösung (10.0 mL) angeschlossen und Natriumdichlorisocyanurat (112 mg, 0.51 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde 2 h stark gerührt, das Trägergas für 1 min gestartet und die entstandene Blausäure damit in ③ transportiert. Die verbleibende Suspension wurde anschließend in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5.0 mL) gegeben und Diethylether (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden vorsichtig im Vakuum eingengt und der Rückstand in 0.01 M Salzsäure (6.0 mL) aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde mit Mangan(II)acetat (6 mol%) und Ammoniumperoxodisulfat (365.1 mg, 1.60 mmol, 9.4 Äq.) versetzt, als ① in die Cyanierungsapparatur mit ② eingesetzt und 3 h auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde ① durch ③ ersetzt und das darin gebundene Cyanid durch Ansäuern mit Essigsäure ebenfalls in ② für 2 h überführt.

## 5.3 Synthetisierte Moleküle

### 5.3.1 Amine

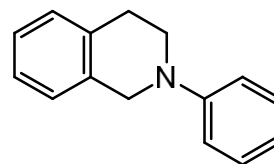
#### Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Alle 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin Derivate wurden nach einer modifizierten Vorschrift von Alagiri et al. synthetisiert.<sup>431</sup>

Eine Suspension aus Isopropanol (2 mL/mmol), Ethylenglycol (4.0 Äq.), Kupfer(I)iodid (0.1 Äq.) und tribasisches Kaliumphosphat (2.0 Äq.) wurde zweimal mittels *freeze/pump*-Verfahren entgast und mit Argon geflutet. Im Argongegenstrom wurden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (1.0 Äq.) und das entsprechende Aryliodid (1.0 Äq.) zugegeben. Der Reaktionskolben wurde verschlossen und die Suspension unter starkem Rühren 24 h auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension vorsichtig im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (1.5 mL/mmol) aufgenommen und mit Dichlormethan (5 x 0.25 mL/mmol) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt.

#### 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (87)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (25.00 g, 187.7 mmol, 1.0 Äq.) und Iodbenzol (38.29 g, 187.7 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) konnte das Produkt (26.37 g, 126.0 mmol, 67%) als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 39.9–42.7 °C. Lit.: 44–46 °C.<sup>431</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3061 (w), 3024 (w), 2920 (w), 2816 (w), 1599 (s), 1502 (s), 1462 (m), 1387 (m), 1225 (m), 931 (m), 751 (s), 691 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.44–7.35 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.32–7.22 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.12–7.05 (m, 2H, H-2', 6'), 6.93 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-4', H-3'/H-5'</sub> = 7.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-4', H-2'/H-6'</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-4'), 4.51 (s, 2H, H-1), 3.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 5.8 Hz, 2H, H-3), 3.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3</sub> = 5.8 Hz, 2H, H-4) ppm.

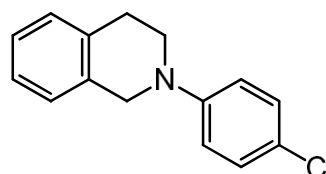
**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 150.7 (C-1'), 135.0, 134.6 (C-4a, C-8a), 129.3 (2C, C-3', C-5'), 128.6, 126.7, 126.4, 126.1 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.8 (C-4'), 115.3 (2C, C-2', C-6'), 50.9 (C-1), 46.6 (C-3), 29.3 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 210.1283, gemessen: 210.1277.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>431</sup>

#### 2-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (98)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (2.00 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Chlor-iodbenzol (3.58 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) konnte das Produkt (2.17 g, 8.92 mmol, 59%) als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.





**Smb:** 73.3–73.8 °C. Lit.: 67.5–68.5 °C.<sup>432</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3028 (w), 2906 (w), 2890 (w), 2821 (w), 1593 (m), 1499 (s), 1462 (m), 1388 (m), 1210 (m), 1190 (m), 818 (s), 742 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.25–7.21 (m, 2H, H-3', 5'), 7.21–7.13 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.92–6.86 (m, 2H, H-2', 6'), 4.38 (s, 2H, H-1), 3.54 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 5.8 Hz, 2H, H-3), 2.98 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 5.8 Hz, 2H, H-4) ppm.

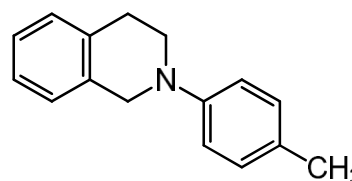
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.8 (C-1'), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 128.7, 126.7 (2C), 126.3 (C-5, C-6, C-7, C-8), 116.2 (2C, C-2', C-6'), 50.8 (C-1), 46.7 (C-3), 29.0 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}^{35}\text{Cl}]^+$ :  $m/z$  = 244.0893, gemessen: 244.0900.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>432</sup>

### 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (99)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (2.00 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Iodtoluol (3.27 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) konnte das Produkt (2.25 g, 10.1 mmol, 67%) als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 33.6–36.0 °C. Lit.: 36–37 °C.<sup>432</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3008 (w), 2918 (m), 2809 (w), 1616 (m), 1516 (s), 1461 (m), 1386 (s), 1234 (m), 1212 (m), 1187 (m), 933 (m), 805 (s), 750 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.22–7.13 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.13–7.08 (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 6.95–6.91 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.37 (s, 2H, H-1), 3.52 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.99 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.29 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

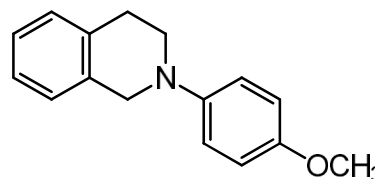
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.6 (C-1'), 134.9, 134.7 (C-4a, C-8a), 129.9 (2C, C-3', C-5'), 128.7 (C-4'), 128.5, 126.7, 126.4, 126.1 (C-5, C-6, C-7, C-8), 116.0 (2C, C-2', C-6'), 51.6 (C-1), 47.4 (C-3), 29.2 (C-4), 20.6 (Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 224.1439, gemessen: 224.1443.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>432</sup>

### 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (100)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (1.51 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxyiodbenzol (2.65 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) konnte das Produkt (1.14 g, 4.77 mmol, 42%) als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.



Anmerkung: Das Produkt zersetzt sich auf Kieselgel und ebenso langsam bei Raumtemperatur.

**Smb:** 93.2–94.1 °C. Lit.: 93.5–94.5 °C.<sup>432</sup>

$R_f = 0.55$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2908$  (w), 2806 (w), 1511 (s), 1143 (w), 1244 (s), 1038 (m), 932 (w), 821 (m), 753 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.21\text{--}7.11$  (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.03–6.96 (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 6.91–6.84 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems 2H, H-2', H-6'), 4.31 (s, 2H, H-1), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 5.9$  Hz, 2H, H-3), 3.00 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 5.9$  Hz, 2H, H-4) ppm.

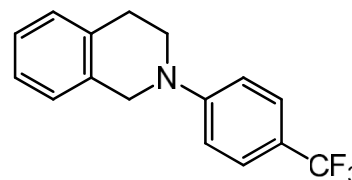
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 153.6$  (C-4'), 145.5 (C-1'), 134.7 (2C, C-4a, C-8a), 128.8, 126.6, 126.4, 126.0 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.2 (2C, C-3', C-5'), 114.7 (2C, C-2', C-6'), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.8 (C-1), 48.6 (C-3), 29.3 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ :  $m/z = 240.1388$ , gemessen: 240.1397.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>432</sup>

### 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (101)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (0.490 g, 3.68 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Trifluormethyl-iodbenzol (1.000 g, 3.68 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) konnte das Produkt (0.517 g, 2.06 mmol, 56%) als leicht orangener Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 84.5–84.9 °C.

$R_f = 0.58$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3028$  (w), 2924 (w), 2842 (w), 1615 (m), 1338 (s), 1156 (m), 1100 (s), 1072 (m), 819 (m), 750 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

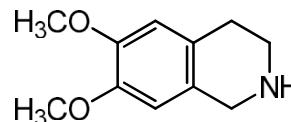
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.54\text{--}7.46$  (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.24–7.15 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.96–6.91 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.49 (s, 2H, H-1), 3.63 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 5.9$  Hz, 2H, H-3), 3.00 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 5.9$  Hz, 2H, H-4) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 152.3$  (C-1'), 135.0, 134.0 (C-4a, C-8a), 128.5, 126.8, 126.6, 126.5 (C-5, C-6, C-7, C-8), 126.7 (2C, C-3', C-5'), 126.6 (q,  $^1J_{\text{CF}_3, \text{F}} = 3.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 119.0 (C-4'), 113.1 (2C, C-2', C-6'), 49.6 (C-1), 45.4 (C-3), 29.1 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NF}_3]^+$ :  $m/z = 278.1157$ , gemessen: 278.1161.

### 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (102)

Die Verbindung wurde nach einer Vorschrift von Lahm et al. synthetisiert.<sup>433</sup> Zu Homoveratrylamin (4.35 g 25.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter starkem Rühren bei 0 °C tropfenweise Ameisensäure (15.0 mL) zugegeben. Nach 20 min wurde Paraformaldehyd (750 mg, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Suspension 16 h auf 50 °C erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf Eiswasser gegeben. Die Lösung wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (2.5 M) basisch gestellt und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 3:1) gereinigt. Hierbei konnte das Produkt (4.30 g, 22.2 mmol, 89%) als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 82.7–83.3 °C. Lit.: 79.1–82.2 °C.<sup>433</sup>

$R_f = 0.25$  (Dichlormethan/Methanol = 3:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3315$  (vw), 2934 (w), 2834 (w), 1611 (w), 1517 (s), 1464 (m), 1256 (s), 1226 (s), 1106 (m), 853 (w), 807 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 6.58$  (s, 1H, H-8), 6.51 (s, 1H, H-5), 3.95 (s, 2H, H-1), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 6.0$  Hz, 2H, H-3) 2.72 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 6.0$  Hz, 2H, H-4), 1.97 ( $s_{\text{B}}$ , 1H, N-H) ppm.

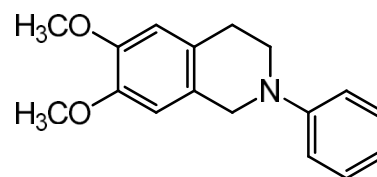
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 147.6$ , 147.4 (C-6, C-7), 127.6, 126.6 (C-4a, C-8a), 112.1 (C-8), 109.2 (C-5), 56.0 (2C, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 48.0 (C-1), 44.0 (C-3), 28.7 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z = 194.1181$ , gemessen: 194.1195.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>433</sup>

### 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (103)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.00 g, 5.18 mmol, 1.0 Äq.) und Iodbenzol (1.06 g 5.18 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (0.850 g 3.16 mmol, 61%) als leicht orangener Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 98.0–98.5 °C. Lit.: 92–94 °C.<sup>432</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2933$  (w), 2833 (w), 1599 (s), 1518 (s), 1463 (m), 1383 (m), 1256 (s), 1214 (s), 1117 (s), 1055 (w), 752 (m), 693 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.33$ –7.25 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.02–6.95 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.87–6.78 (m, 1H, H-4'), 6.66, 6.65 (s, 2H, H-5, H-8), 4.34 (s, 2H, H-1), 3.88 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 3.55 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 5.8$  Hz, 2H, H-3), 2.90 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 5.8$  Hz, 2H, H-4) ppm.

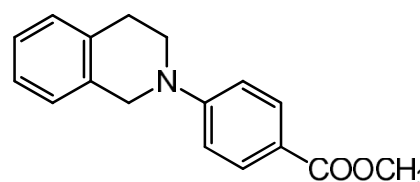
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 129.3$  (C-3', 5'), 126.8 (C-4a, C-8a), 118.9 (C-4'), 115.5 (C-2', 6'), 111.5, 109.5 (C-5, C-8), 56.1 ( $\text{O-CH}_3$ ), 50.7 (C-1), 46.9 (C-3), 28.7 (C-4) ppm. Die C-1' Resonanz konnte nicht gefunden werden.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$ :  $m/z = 270.1494$ , gemessen: 270.1501.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>432</sup>

### 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-benzoesäuremethylester (104)

Nach einer Vorschrift von Ueda et al.<sup>434</sup> wurden zu 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.50 g, 11.2 mmol, 1.4 Äq.) 4-Brombenzoesäuremethylester (1.77 g, 8.23 mmol, 1.0 Äq.), Cäsiumcarbonat (6.00 g, 18.4 mmol, 2.2 Äq.), Palladium(II)acetat (90.0 mg, 0.4 mmol 3.6 mol%), Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether (440 mg, 8.1 mmol, 7.3 mol%)



und absolutes sowie entgastes Toluol (10.0 mL) zugegeben und unter Argonatmosphäre 12 h auf 110 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequench und mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) und das Produkt (1.78 g, 4.86 mmol, 59%) konnte als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.

**Smb:** 102.9–103.8 °C. Lit.: 102.0–103.0 °C.<sup>434</sup>

$R_f = 0.51$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3026$  (w), 2992 (w), 2947 (w), 2839 (w), 1705 (s), 1605 (s), 1520 (m), 1434 (m), 1390 (m), 1285 (s), 1228 (m), 1184 (s), 1110 (m), 928 (w), 828 (w), 770 (m), 744 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.98\text{--}7.95$  (AA' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.24–7.17 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.89–6.86 (BB' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.51 (s, 2H, H-1), 3.88 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.65 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 5.9$  Hz, H-3), 2.99 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 5.9$  Hz, H-4) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 167.4$  (C=O), 153.1 (C-1'), 135.1 (C-4a), 133.9 (C-8a), 131.4 (2C, C-3', C-5'), 128.3, 126.8, 126.6, 126.5 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.3, 112.2 (C-2', C-6'), 51.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.1 (C-1), 44.9 (C-3), 29.1 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}]^+$ :  $m/z = 290.1157$ , gemessen: 290.1153.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>434</sup>

### 4-Iod-2,2-dimethylanilin (105)

Nach einer Vorschrift von Chandrasekharam et al.<sup>435</sup> wurde 4-Iodanilin (5.00 g, 22.8 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (150 mL) gelöst und entgast. Zu der lilafarbenen Lösung wurde Paraformaldehyd (7.61 g, 228.3 mmol, 10.0 Äq.) und langsam Natriumcyanoborhydrid (6.77 g, 107.8 mmol, 4.7 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydroxid-Lösung (1.0 M) stark alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert (3 x 50 mL). Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt (5.40 g, 21.9 mmol, 96%) wurde als dunkelgrüner Feststoff erhalten.



**Smb:** 73.1–74.2 °C. Lit.: 73.0–74.0 °C.<sup>436</sup>

$R_f = 0.73$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2980$  (w), 2886 (w), 2852 (w), 2801 (w), 1587 (s), 1495 (s), 1354 (s), 1229 (m), 1194 (m), 1167 (m), 802 (s), 738 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

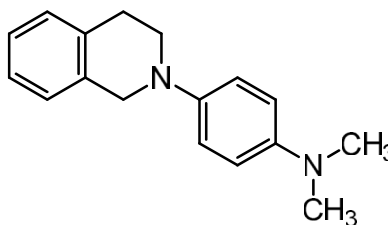
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.48$  (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3, H-5), 6.54 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2, H-6), 2.93 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}^{127}\text{I}]^+$ :  $m/z = 247.9936$ , gemessen: 247.9943.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>435</sup>

### 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-N,N-dimethylanilin (106)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.51 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Iod-2,2-dimethylanilin (2.79 g, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) konnte das Produkt (1.822 g, 7.22 mmol, 64%) als dunkelbrauner Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 87.2–88.5 °C.

$R_f = 0.36$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2971$  (w), 2886 (w), 2796 (w), 1517 (vs), 1219 (m), 1056 (m), 948 (m), 816 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

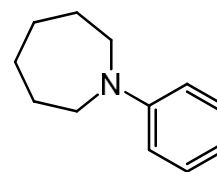
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.20–7.10 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.04–6.96 (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 6.83–6.74 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.28 (s, 2H, H-1), 3.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 5.8 Hz, 2H, H-3), 2.99 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3</sub> = 5.8 Hz, 2H, H-4), 2.88 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.6 (C-4'), 143.2 (C-1'), 135.0, 134.7 (C-4a, C-8a), 128.8, 126.7, 126.3, 125.9 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.6 (2C, C-3', C-5'), 114.8 (2C, C-2', C-6'), 53.2 (C-1), 48.9 (C-3), 41.8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.3 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 253.1705, gemessen: 253.1659.

### 1-Phenylazepan (123)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline aus Azepan (10.0 g, 101 mmol, 2.0 Äq.) und Iodbenzol (10.0 g, 49.0 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether = 3:1) konnte das Produkt (4.24 g, 24.0 mmol, 50%) als braunes Öl isoliert werden.



R<sub>f</sub> = 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR** (ATR): ν = 2924 (m), 2853 (w), 1597 (m), 1505 (s), 1393 (w), 1166 (w), 745 (m), 690 (m) cm<sup>-1</sup>.<sup>437</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.29–7.17 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.76–6.69 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.69–6.61 (m, 1H, H-4'), 3.51–3.45 (m, 4H, H-2, H-7), 1.88–1.74 (m, 4H, H-3, H-6), 1.64–1.50 (m, 4H, H-4, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.9 (C-1'), 129.3 (2C, C-3', C-5'), 115.1 (C-4'), 111.2 (2C, C-2', C-6'), 49.1 (2C, C-2, C-7), 27.8 (2C, C-3, C-6), 27.2 (2C, C-4, C-5) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 176.1439, gemessen: 176.1435.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>438</sup>

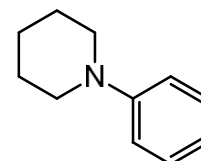
### Allgemeine Vorschrift für die Synthese von Arylpiperidinen

Alle Arylpiperidin-Derivate wurden in einem Mikrowellenreaktor nach einer modifizierten Vorschrift von Ju et al. synthetisiert.<sup>439</sup>

In einem Mikrowellen Gefäß (80 mL oder 35 mL) wurde Kaliumcarbonat (1.2 Äq) in Wasser (1.0 mL/mmol) gelöst und Anilin (1.0 Äq) sowie 1,5-Dibrompentan (1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Mikrowellenseptum verschlossen, in den Mikrowellenreaktor gestellt und 20 min (P<sub>Max</sub> = 100 W, T<sub>Max</sub> = 120 °C, p<sub>Max</sub> = 8.0 bar, Rampe = 30 s) erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die zweiphasige Lösung mit Ethylacetat (3 x 15.0 mL) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, wobei zuerst das 1,5-Dibrompentan durch Spülen mit Petrolether abgetrennt und anschließend das Produkt fraktioniert eluiert wurde.

### 1-Phenylpiperidin (119)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für Arylpiperidine aus Anilin (2.74 mL, 2.79 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.), 1,5-Dibrompentan (4.50 mL, 7.65 g, 33.3 mmol, 1.1 Äq) und Kaliumcarbonat (4.86 g, 35.2 mmol, 1.2 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch zweistufige Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (2.80 g, 17.4 mmol, 58%) als gelbes Öl isoliert werden.



R<sub>f</sub> = 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2932$  (m), 2853 (m), 2805 (m), 1597 (s), 1494 (s), 1450 (m), 1384 (m), 1235 (s), 1220 (s), 1131 (m), 917 (m), 753 (s), 690 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>440</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30$ – $7.20$  (m, 2H, H-3', H-5'), 6.99–6.91 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.86–6.78 (m, 1H, H-4'), 3.19–3.12 (m, 4H, H-2, H-6), 1.77–1.67 (m, 4H, H-3, H-5), 1.63–1.53 (m, 2H, H-4) ppm.

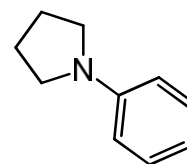
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.4$  (C-1'), 129.1 (2C, C-3', C-5'), 119.4 (C-4'), 116.7 (2C, C-2', C-6'), 50.9 (2C, C-2, C-6), 26.0 (2C, C-3, C-5), 24.5 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}]^+$ :  $m/z = 162.1283$ , gemessen: 162.1293.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>441</sup>

### 1-Phenylpyrrolidin (120)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für Arylpiperidine aus Anilin (2.74 mL, 2.79 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.), 1,5-Dibrombutan (3.90 mL, 7.14 g, 33.1 mmol, 1.1 Äq) und Kaliumcarbonat (4.86 g, 35.2 mmol, 1.2 Äq.) synthetisiert. Nach Reinigung durch zweistufige Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (3.00 g, 20.4 mmol, 68%) als gelbes Öl isoliert werden.



$R_f = 0.80$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3059$  (w), 3027 (w), 2966 (m), 2871 (w), 2828 (m), 1608 (m), 1593 (s), 1505 (s), 1485 (m), 1366 (s), 1342 (m), 1183 (m), 1156 (m), 992 (m), 743 (s), 690 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>442</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$ – $7.22$  (m, 2H, H-3', H-5'), 6.70 (t,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3}'/\text{H-5}'} = 7.3$  Hz, 1H, H-4'), 6.61 (d,  $^3J_{\text{H-2}'/\text{H-6}', \text{H-3}'/\text{H-5}'} = 7.8$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.32 (ddd,  $^3J_{\text{H-2}/\text{H-5}, \text{H-3}/\text{H-4}} = 6.6, 4.2$  Hz,  $^4J_{\text{H-2}/\text{H-5}, \text{H-4}/\text{H-3}} = 2.6$  Hz, 4H, H-2, H-5), 2.08–1.98 (m, 2H, H-3, H-4) ppm.

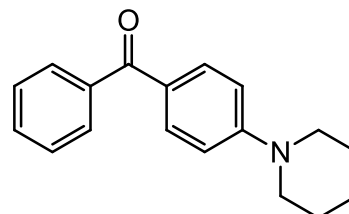
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.1$  (C-1'), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 115.5 (C-4'), 111.8 (2C, C-2', C-6'), 47.7 (2C, C-2, C-5), 25.6 (2C, C-3, C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ :  $m/z = 148.1126$ , gemessen: 148.1127.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>443</sup>

### Phenyl(4-(piperidin-1-yl)phenyl)methanon (121)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für Arylpiperidine aus 4-Aminobenzophenon (1.00 g, 5.07 mmol, 1.1 Äq.), 1,5-Dibrompentan (624  $\mu\text{L}$ , 1.06 g, 4.61 mmol, 1.0 Äq) und tribasischem Kaliumphosphat (1.17 g, 5.53 mmol, 1.2 Äq.) als Base in Wasser (15 mL) synthetisiert. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h in der Mikrowelle ( $P_{\text{Max}} = 130$  W,  $T_{\text{Max}} = 150$  °C,  $p_{\text{Max}} = 12.0$  bar, Rampe = 30 s) erhitzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) konnte das Produkt (0.756 g, 2.85 mmol, 62%) als farbloser Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 98.6–100.1 °C. Lit.: 99.8–101.3 °C.<sup>444</sup>

$R_f = 0.15$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3057$  (w), 2933 (m), 2853 (m), 2819 (w), 1640 (m), 1589 (s), 1515 (m), 1445 (m), 1317 (s), 1236 (s), 1197(s), 917 (s), 831 (s), 739 (s), 699 (s), 624 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79$ – $7.76$  (AA' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.75–7.72 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.53–7.42 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 6.88–6.85 (BB' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 3.39–3.35 (m, 4H, H-2, H-6), 1.70–1.64 (m, 6H, H-3, H-4, H-5) ppm.

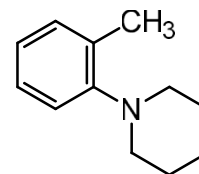
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195.2 (C=O), 154.3 (C-1'), 139.2 (C-1''), 132.7 (2C, C-3', C-5'), 131.4 (C-4''), 129.6 (2C, C-6'', C-2''), 128.1 (2C, C-3'', C-5''), 126.2 (C-4'), 113.2 (2C, C-2', C-6'), 48.7 (2C, C-2, C-6), 25.5 (2C, C-3, C-5), 24.5 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$ :  $m/z$  = 266.1545, gemessen: 266.1553.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>444</sup>

### 1-(2-Methylphenyl)piperidin (122)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für Arylpiperidine aus 2-Methylanilin (1.51 mL, 1.51 g, 14.1 mmol, 2.5 Äq.), 1,5-Dibrompentan (0.77 mL, 1.30 g, 5.65 mmol, 1.0 Äq) und tribasischem Kaliumphosphat (1.80 g, 8.48 mmol, 1.5 Äq.) als Base in Wasser (15.0 mL) synthetisiert. Die Reaktionslösung wurde 60 min in der Mikrowelle ( $P_{\text{Max}}$  = 100 W,  $T_{\text{Max}}$  = 120 °C,  $p_{\text{Max}}$  = 8.0 bar, Rampe = 30 s) erhitzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) konnte das Produkt (880 mg, 5.02 mmol, 89%) als farbloses Öl isoliert werden.



$R_f$  = 0.78 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3064 (w), 3019 (w), 2932 (m), 2851 (w), 2789 (w), 2739 (w), 1599 (m), 1491 (s), 1450 (m), 1441 (m), 1378 (m), 1325 (m), 1224 (s), 1124 (m), 1105 (m), 1028 (m), 862 (w), 757 (s), 620 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>445</sup>

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.23–7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.07–7.00 (m, 2H, H-Ar), 2.91–2.88 (m, 4H, H-2, H-6), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.77 (p,  $^3J_{\text{H-3/H-5, H-2/H-4/H-6}}$  = 5.8 Hz, 4H, H-3, H-5), 1.65–1.61 (m, 2H, H-4) ppm.

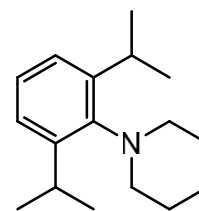
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.1 (C-1'), 132.8 (C-2'), 131.0, 126.5, 122.7, 119.1 (C-3', C-4', C-5', C-6'), 53.5 (2C, C-2, C-6), 26.8 (2C, C-3, C-5), 24.6 (C-4), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 176.1439, gemessen: 176.1455.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>446, 447</sup>

### 1-(2,6-Di(propan-2-yl)phenyl)piperidin (137)

Das Arylamin wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für Arylpiperidine aus 2,6-Di(propan-2-yl)anilin (2.83 mL, 2.66 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.), 1,5-Dibrompentan (2.26 mL, 3.79 g, 16.5 mmol, 1.1 Äq) und tribasischem Kaliumphosphat (3.18 g, 15.0 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (15 mL) synthetisiert. Die Reaktionslösung wurde 5 h in der Mikrowelle ( $P_{\text{Max}}$  = 100 W,  $T_{\text{Max}}$  = 120 °C,  $p_{\text{Max}}$  = 8.0 bar, Ramp = 30 s) erhitzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (2.24 g, 9.15 mmol, 61%) als gelbliches Öl isoliert werden.



$R_f$  = 0.93 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2959 (s), 2930 (s), 1444 (m), 1237 (m), 761 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>445</sup>

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.21–7.05 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 3.50 (sep,  $^3J_{\text{IPr}}$  = 6.9 Hz, 2H, Ph-CH-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 3.11–3.01 (m, 4H, H-2, H-6), 1.73–1.57 (m, 6H, H-3, H-4, H-5), 1.22 (d,  $^3J_{\text{IPr}}$  = 6.9 Hz, 12H, Ph-CH-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>) ppm.

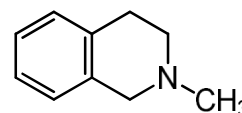
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.3 (2C, C-2', C-6'), 147.5 (C-1'), 126.2 (C-4'), 123.9 (2C, C-3', C-5'), 52.5 (2C, C-2, C-6), 28.3 (Ph-CH-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 27.3 (2C, C-3, C-5), 24.8 (C-4), 24.5 (Ph-CH-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 246.2222, gemessen: 246.2225.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>448</sup>

**2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (86)**

Die Verbindung wurde nach einer Vorschrift von Ebdem et al. synthetisiert.<sup>299</sup>



Bei 0 °C wurden Ameisensäure (14.16 mL, 17.28 g, 375 mmol, 2.0 Äq.), Formaldehyd-Lösung (37 %ig, 16.77 mL, 207 mmol, 1.1 Äq.) und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (23.81 mL, 25.00 g, 188 mmol, 1.0 Äq.) vereint und 24 h auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wurde erneut auf 0 °C im Eisbad gekühlt, auf kalte halbkonzentrierte Salzsäure gegeben und mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M) basisch gestellt und mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt (19.17 g, 130.3 mmol, 69%) konnte durch Destillation im Kugelrohr als farbloses Öl isoliert werden.

**Sdp:** 121 °C (23 mbar).

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 2:4:1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 2919 (m), 2779 (m), 1498 (m), 1427 (m), 1347 (m), 1290 (m), 1099 (m), 936 (m), 738 (vs)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.14–7.09 (m, 3H, H-Ar), 7.03–7.01 (m, 1H, H-Ar), 3.60 (s, 2H, H-1), 2.94 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.70 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.47 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ppm.

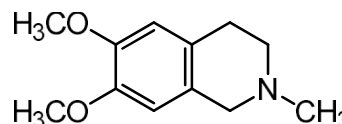
**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.7 (C-4a), 133.8 (C-8a), 128.7 (C-5), 126.5 (C-6), 126.2 (C-8), 125.7 (C-7), 58.0 (C-1), 52.99 (C-3), 46.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 26.2 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 148.2 ( $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 100%).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>299</sup>

**6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (168)**

Die Verbindung wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Ruchirawat et al. synthetisiert.<sup>449</sup>



Homoveratrylamin (10.0 g, 55.2 mmol, 1.0 Äq.), Ameisensäure (16.5 g, 20.8 mL, 451 mmol, 8.2 Äq.) und Formaldehyd-Lösung (37 %ig, 20.5 mL, 253 mmol, 4.6 Äq.) wurden vereint und 6 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Natriumhydroxid-Lösung (2 M) basifiziert und mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol = 2:1) gereinigt. Das Produkt (10.96 g, 52.87 mmol, 96%) konnte als leicht gelber Feststoff isoliert werden.

**Smb:** 75.9–78.2 °C. Lit.: 78–90 °C.<sup>449</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Ethylacetat/Methanol = 2:1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 2936 (s), 2834 (m), 2768 (m), 1518 (vs), 1463 (s), 1374 (s), 1258 (vs), 1228 (vs), 1138 (vs), 1104 (s), 1013 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.59 (s, 1H, H-5), 6.51 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (s, 2H, H-1), 2.84 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-4), 2.66 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 5.9 Hz, 2H, H-3), 2.45 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.6, 147.3 (C-6, C-7), 126.7 (C-8a), 125.8 (C-4a), 111.5 (C-5), 109.4 (C-8), 57.7 (C-1), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.1 (C-3), 46.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 29.0 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 207.0 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$ , 100%).

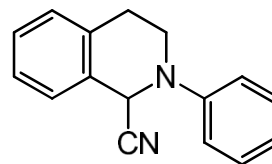
Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>449, 450</sup>



### 5.3.2 Aminonitrile

#### 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (94)

**A (Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (100 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (81 mg, 0.344 mmol, 72%) als farbloser Feststoff isoliert werden.



**B (Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (117.0 mg, 0.559 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyano (280  $\mu$ L, 2.20 mmol, 3.3 Äq.) in Acetonitril (5.0 mL) synthetisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1) gereinigt, wodurch das Produkt (104.8 mg, 0.447 mmol, 80%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden konnte.

**C (Cyanierung mit Bengalrosa im „Sunflow“-Reaktor):** In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (251 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und mit Sauerstoff als *Slug-Flow* durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 5 min) gepumpt. Ein Aliquot (5.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) gereinigt, wobei das Produkt (15.3 mg, 65.3  $\mu$ mol, 93%) als farbloses Öl erhalten wurde.

**D (Cyanierung mit  $\text{BrCCl}_3$  im „Sunflow“-Reaktor):** In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (251 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 10 min) gepumpt. Ein Aliquot (5.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) gereinigt, wobei das Produkt (92.0 mg, 0.393 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten wurde.

**E (Cyanierung von Aminen mit  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$ ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (44 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das isolierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) gereinigt, um das Produkt (42.8 mg, 0.183 mmol, 87%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

**F (Cyanierung von Aminen mit  $\text{TiO}_2\text{-DHMIQ}$ ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (44 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das isolierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) gereinigt, um das Produkt (42.8 mg, 0.183 mmol, 87%) als farblosen Feststoff zu isolieren.

**Smb:** 98.2–100.2 °C. Lit.: 95–96 °C.<sup>451</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 5:1:0.5), 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1), 0.22 (Cyclohexan).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3064 (w), 3029 (w), 2929 (w), 2834 (w), 2214 (vw), 1598 (s), 1502 (s), 1379 (m), 1203 (m), 938 (w), 742 (s), 693 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.43–7.21 (m, 6H, H-Ar, H-3', 5'), 7.13–7.07 (m, 2H, H-2', 6'), 7.07–6.99 (m, 1H, H-4'), 5.52 (s, 1H, H-1), 3.79 (dddd, <sup>2</sup> $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}}$  = 12.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-3a}, \text{H-4a}}$  = 6.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-3a}, \text{H-4b}}$  = 3.0 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{H-3a}, \text{H-1}}$  = 1.0 Hz, 1H, H-3a), 3.50 (ddd, <sup>2</sup> $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}}$  = 12.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-3b}, \text{H-4a}}$  = 10.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-3b}, \text{H-4b}}$  = 4.1 Hz, 1H, H-3b), 3.18 (ddd, <sup>2</sup> $J_{\text{H-4a}, \text{H-4b}}$  = 16.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-4a}, \text{H-3b}}$  = 10.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-4a}, \text{H-3a}}$  = 6.1 Hz, 1H, H-4a), 2.98 (dt, <sup>2</sup> $J_{\text{H-4b}, \text{H-4a}}$  = 16.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{H-4b}, \text{H-3}}$  = 3.6 Hz, 1H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 148.5 (C-1'), 134.8 (2C, C-4a, C-8a), 129.7 (2C, C-3', C-5'), 129.5 (C-5), 128.9, 127.2, 127.0 (C-6, C-7, C-8), 122.0 (C-4'), 117.9 (CN), 117.8 (2C, C-2', C-6'), 53.4 (C-1), 44.3 (C-3), 28.7 (C-4) ppm.

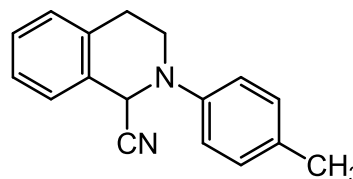
**ESI-MS:** m/z (%) = 208.1 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 100), 235.2 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ , 52).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ : m/z = 208.1126, gemessen: 208.1120.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>451</sup>

### 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (111)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (106 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (103.7 mg, 0.417 mmol, 87%) als farbloser Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 118.4–120.1 °C. Lit.: 114–116 °C.<sup>451</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3030 (w), 2920 (w), 2831 (w), 2226 (vw), 1616 (w), 1514 (s), 1377 (m), 1200 (m), 938 (m), 810 (m), 773 (m), 755 (m), 734 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36–7.22 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.22–7.16 (AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 7.06–7.00 (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 5.48 (s, 1H, H-1), 3.73 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3a, H-3b</sub> = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4a</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4b</sub> = 2.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-3a, H-1</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3a), 3.46 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3b, H-3a</sub> = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4a</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4b</sub> = 4.1 Hz, 1H, H-3b), 3.18 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4a, H-4b</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3b</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3a</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-4a), 2.96 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-4b, H-4a</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-4b), 2.34 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

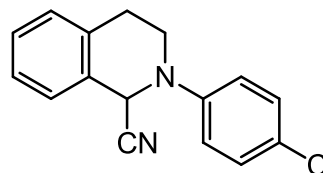
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.4 (C-1'), 134.6 (C-4a), 131.9 (C-4'), 130.2 (2C, C-3', C-5'), 129.7 (C-8a), 129.5, 128.8, 127.2, 126.9 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.4 (2C, C-2', C-6'), 117.8 (CN), 54.2 (C-1), 44.5 (C-3), 28.7 (C-4), 20.7 (Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 222.1283, gemessen: 222.1281.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>451</sup>

### 2-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (110)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 2-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89.0 mg, 0.365 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 7 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) konnte das Produkt (80.0 mg, 0.298 mmol, 82%) als farbloser Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 148.9–152.2 °C (Zersetzung). Lit.: 148–149 °C.<sup>451</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3068 (w), 2926 (w), 2836 (w), 2224 (vw), 1596 (m), 1496 (s), 1379 (m), 1225 (m), 1203 (m), 938 (m), 815 (m), 745 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36–7.22 (m, 6H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-3', H-5'), 7.05–6.98 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.46 (s, 1H, H-1), 3.72 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3a, H-3b</sub> = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4a</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4b</sub> = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-3a, H-1</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3a), 3.47 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3b, H-3a</sub> = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4a</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4b</sub> = 4.2 Hz, 1H, H-3b), 3.16 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4a, H-4b</sub> = 16.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3b</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3a</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-4a), 2.98 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-4b, H-4a</sub> = 16.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3</sub> = 3.7 Hz, 1H, H-4b) ppm.

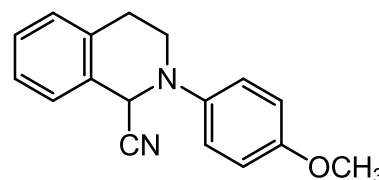
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.7 (C-1'), 134.1 (2C, C-4a, C-8a), 129.3 (2C, C-3', C-5'), 128.9 (C-4'), 129.1, 128.6, 126.8, 126.7 (C-5, C-6, C-7, C-8), 118.6 (2C, C-2', C-6'), 117.2 (CN), 52.9 (C-1), 44.0 (C-3), 28.2 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{15}H_{13}N^{35}Cl]^+$ :  $m/z = 242.0737$ , gemessen: 242.0747.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>451</sup>

### 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (112)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (114.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 7 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) konnte das Produkt (102 mg, 0.386 mmol, 81%) als farbloses Öl isoliert werden.



Anmerkung: Das Produkt zersetzt sich bei Kontakt mit Kieselgel, weshalb die säulenchromatographische Reinigung sehr zügig geschehen muss.

$R_f = 0.27$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2930$  (w), 2835 (w), 1511 (s), 1245 (s), 1034 (m), 805 (m), 756 (m), 735 (m)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 7.36$ – $7.22$  (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.13– $7.06$  (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 6.96– $6.88$  (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 5.38 (s, 1H, H-1), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.59 (dddd,  $^2J_{H-3a, H-3b} = 12.2$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4a} = 6.4$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4b} = 2.3$  Hz,  $^4J_{H-3a, H-1} = 1.3$  Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.44 (ddd,  $^2J_{H-3b, H-3a} = 12.2$  Hz,  $^3J_{H-3b, H-4a} = 11.0$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4b} = 3.8$  Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.17 (ddd,  $^2J_{H-4a, H-4b} = 16.9$  Hz,  $^3J_{H-4a, H-3b} = 11.0$  Hz,  $^3J_{H-4a, H-3a} = 6.4$  Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.94 (ddd,  $^2J_{H-4b, H-4a} = 16.9$  Hz,  $^3J_{H-4b, H-3b} = 3.8$  Hz,  $^3J_{H-4b, H-3a} = 2.3$  Hz, 1H, H-4<sub>b</sub>) ppm.

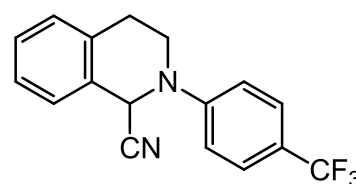
**$^{13}C$  NMR, HMBC, HSQC (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 155.8$  (C-4'), 142.7 (C-1'), 134.5 (C-4a), 129.8 (C-8a), 129.6, 128.8, 127.2, 126.8 (C-5, C-6, C-7, C-8), 121.1 (2C, C-3', C-5'), 117.7 (CN), 114.9 (2C, C-2', C-6'), 55.7 (C-1), 55.7 ( $OCH_3$ ), 45.0 (C-3), 28.8 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{16}H_{16}NO]^+$ :  $m/z = 238.1232$ , gemessen: 238.1257.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>451</sup>

### 2-(4-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (113)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 2-(4-Trifluormethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (133 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) konnte das Produkt (103 mg, 0.339 mmol, 71%) als farbloses Öl isoliert werden.



$R_f = 0.36$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2927$  (w), 2849 (w), 1617 (m), 1525 (w), 1329 (s), 1166 (m), 1115 (s), 1073 (s), 938 (w), 822 (w), 754 (w)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 7.64$ – $7.56$  (AA'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', 5'), 7.39– $7.26$  (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.13– $7.05$  (BB'-Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 5.58 (s, 1H, H-1), 3.86 (dt,  $^2J_{H-3a, H-3b} = 12.4$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4} = 5.0$  Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.57 (ddd,  $^2J_{H-3b, H-3a} = 12.4$  Hz,  $^3J_{H-3b, H-4} = 9.4$ , 4.5 Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.24– $3.00$  (m, 2H, H-4) ppm.

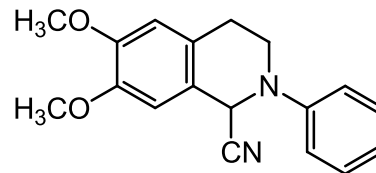
**$^{13}C$  NMR, HMBC, HSQC (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 150.5$  (C-1'), 134.8 (C-4a, C-8a), 129.4 (H-Ar), 129.3 (H-Ar), 129.2 (C-4'), 127.4 (2 x H-Ar), 127.2 (C-3', 5'), 127.0 (q,  $^1J_{CF_3, F} = 3.8$  Hz,  $CF_3$ ), 117.6 (CN), 115.5 (Ar-2, Ar-6), 51.4 (C-1), 44.1 (C-3), 28.5 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{16}H_{13}NF_3]^+$ :  $m/z = 276.1000$ , gemessen: 276.1006.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>451</sup>

#### 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (114)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (129.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das Produkt (119.0 mg, 0.404 mmol, 85%) konnte als gelbes Öl isoliert werden.



Anmerkung: Eine säulenchromatographische Reinigung ist aufgrund mangelnder Stabilität des Produktes unmöglich.

**Smb:** 137.8–142.9 °C. Lit.: 111–114 °C.<sup>300</sup>

$R_f = 0.13$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3062$  (w), 3004 (w), 2933 (w), 2835 (w), 1599 (s), 1519 (s), 1464 (s), 1379 (m), 1269 (s), 1247 (s), 1215 (s), 1118 (s), 1027 (m), 946 (w), 858 (w), 752 (m), 695 (m)  $cm^{-1}$ .<sup>452</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.43$ – $7.31$  (m, 2H, H-3', 5'), 7.12–7.05 (m, 2H, H-2', 6'), 7.05–6.97 (m, 1H, H-4'), 6.75 (s, 1H, H-8a), 6.69 (s, 1H, H-4a), 5.45 (s, 1H, H-1), 3.89 (s, H-6,  $OCH_3$ ), 3.78 (dddd,  $^2J_{H-3a, H-3b} = 12.4$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4a} = 5.9$  Hz,  $^3J_{H-3a, H-4b} = 2.5$  Hz,  $^4J_{H-3a, H-1} = 1.0$  Hz, 1H, H-3a), 3.45 (ddd,  $^2J_{H-3b, H-3a} = 12.4$  Hz,  $^3J_{H-3b, H-4a} = 11.1$  Hz,  $^3J_{H-3b, H-4b} = 4.0$  Hz, 1H, H-3b), 3.09 (ddd,  $^2J_{H-4a, H-4b} = 16.8$  Hz,  $^3J_{H-4a, H-3b} = 11.1$  Hz,  $^3J_{H-4a, H-3a} = 5.9$  Hz, 1H, H-4a), 2.85 (dt,  $^2J_{H-4b, H-4a} = 16.1$  Hz,  $^3J_{H-4b, H-3} = 3.7$  Hz, 1H, H-4b) ppm.

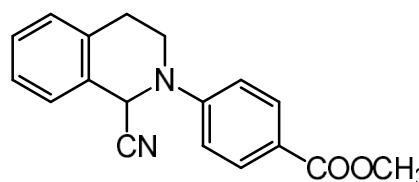
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 149.5$  (C-7), 148.6 (C-1'), 148.2 (C-6), 129.7 (2C, C-3', C-5'), 127.0 (C-8a), 122.1 (C-4'), 121.2 (C-4a), 118.0 (CN), 117.9 (2C, C-2', C-6'), 111.6 (C-4a), 109.4 (C-8a), 56.2 ( $OCH_3$ ), 56.1 ( $OCH_3$ ), 53.2 (C-1), 44.3 (C-3), 28.2 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[C_{17}H_{18}NO_2]^+$ :  $m/z = 268.1338$ , gemessen: 268.1333.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>300</sup>

#### 4-(1-Cyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)benzoesäuremethylester (115)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)benzoesäuremethylester (128.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (69.9 mg, 0.239 mmol, 50%) als farbloser Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 147.0–148.4 °C. Lit.: 137–138 °C.<sup>434</sup>

$R_f = 0.18$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3067$  (w), 3022 (w), 2950 (w), 2928 (w), 1708 (s), 1605 (s), 1518 (s), 1434 (s), 1381 (m), 1282 (s), 1225 (s), 1188 (s), 1113 (s), 937 (s), 834 (w), 768 (s), 698 (m)  $cm^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.07–8.03 (AA' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.37–7.27 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 7.05–7.02 (BB' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 5.65 (s, 1H, H-1), 3.91 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.94–3.86 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.64–3.56 (ddd,  $^2J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 12.4$  Hz,  $^3J_{\text{H-3b}, \text{H-4a}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-3b}, \text{H-4b}} = 4.7$  Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.20–3.04 (m, 2H, H-4) ppm.

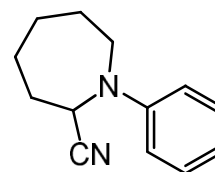
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.8 (C=O), 151.2 (C-1'), 134.8 (C-8a), 131.5 (2C, C-3', C-5'), 129.2, 129.1, 127.2, 127.1 (C-5, C-6, C-7, C-8), 121.7 (C-4'), 117.7 (CN), 114.3 (2C, C-2', C-6'), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 50.6 (C-1), 43.8 (C-3), 28.3 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ :  $m/z = 293.1290$ , gemessen: 293.1297.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>434</sup>

### 1-Phenylazepan-2-carbonitril (130)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 1-Phenylazepan (84.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (78.5 mg, 0.392 mmol, 82%) als leicht braunes Öl isoliert werden.



$R_f = 0.52$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3061$  (w), 3041 (w), 3028 (w), 2929 (m), 2855 (m), 1596 (s), 1503, 1381, 1267 (m), 1162 (m), 1040 (m), 986 (m), 924 (m), 747 (s), 692 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

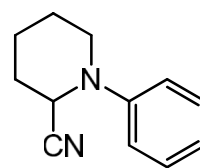
**$^1\text{H}$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35–7.30 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.89–6.83 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 4.41 (ddd,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3a}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3b}} = 6.4$  Hz,  $^4J_{\text{H-2}, \text{H-7a}} = 1.0$  Hz, 1H, H-2), 3.66–3.59 (m, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.43 & 3.38 (2 x dd,  $^2J_{\text{H-7b}, \text{H-7a}} = 11.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-7b}, \text{H-6b}} = 1.6$  Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 2.53–2.40 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.11–1.97 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 1.95–1.82 (m, 3H, H-4<sub>a</sub>, H-5<sub>a</sub>, H-6<sub>a</sub>), 1.80–1.65 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 1.50–1.38 (m, 2H, H-4<sub>b</sub>, H-5<sub>b</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.1 (C-1'), 129.5 (2C, C-3', C-5'), 119.9 (CN), 118.3 (C-4'), 112.5 (2C, C-2', C-6'), 49.8 (C-2), 46.6 (C-7), 33.9 (C-3), 29.1 (C-4), 28.5 (C-6), 24.8 (C-5) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ :  $m/z = 201.1392$ , gemessen: 201.1398.

### 1-Phenylpiperidin-2-carbonitril (129)

**A (Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen):** Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 1-Phenylpiperidin (77.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (55.0 mg, 0.296 mmol, 62%) als braunes Öl isoliert werden.



**B (Cyanierung von Alkylaminen mit  $\text{TiO}_2$ -DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 1-Phenylpiperidin (38.5 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Bestrahlungszeit von 16 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1) konnte das Produkt (37.8 mg, 0.203 mmol, 85%) als braunes Öl isoliert werden.

$R_f = 0.41$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3062$  (w), 3029 (w), 2944 (w), 2862 (w), 2825 (w), 1599 (s), 1500 (s), 1453 (m), 1244 (s), 1221 (m), 1168 (m), 1127 (m), 1023 (m), 915 (m), 859 (m), 758 (s), 694 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36–7.27 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.04–6.95 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 4.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-2, H-3</sub> = 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.52–3.38 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.11–2.92 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.12–1.93 (m, 2H, H-3), 1.93–1.62 (m, 4H, H-4, H-5) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.9 (C-1'), 129.5 (2C, C-3', C-5), 122.3 (C-4'), 118.5 (2C, C-2', 5'), 117.3 (CN), 52.2 (C-2), 46.7 (C-6), 29.4 (C-3), 25.3 (C-4), 20.3 (C-5) ppm.

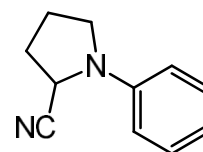
**ESI-MS:** m/z (%) = 160.1 ([C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>, 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 160.1126, gemessen: 160.1129.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>453</sup>

### 1-Phenylpyrrolidin-2-carbonitril (128)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 1-Phenylpyrrolidin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (45 mg, 0.261 mmol, 55%) als braunes Öl isoliert werden.



**R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR** (ATR): ν = 3063 (w), 3043 (w), 2979 (w), 2954 (w), 2875 (w), 1600 (s), 1505 (s), 1361 (s), 1186 (m), 1158 (m), 994 (m), 750 (s), 692 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36–7.26 (m, 2H, H-3', 5'), 6.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-4', H-3'/H-5'</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-4'), 6.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-2'/H-6', H-3'/H-5'</sub> = 8.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 4.50–4.38 (m, 1H, H-2), 3.53–3.23 (m, 2H, H-5), 2.50–2.11 (m, 4H, H-3, H-4) ppm.

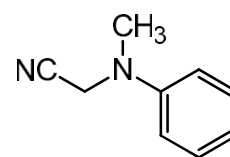
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.3 (C-1'), 129.6 (2C, C-3', C-5'), 119.4 (CN), 118.4 (C-4'), 112.8 (2C, C-2', C-6'), 49.2 (C-2), 47.6 (C-5), 31.7 (C-3), 24.1 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>: m/z = 146.0970, gemessen: 146.0967.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>453</sup>

### (Methyl-phenyl-amino)acetonitril (131)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus *N,N*-Dimethylanilin (57.9 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 16 h und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (48.2 mg, 0.330 mmol, 69%) als gelbes Öl isoliert werden.



Multigram Synthese:

In einem 2 L Rundkolben wurden *N,N*-dimethylanilin (25.00 g, 206.0 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumhexacyanoferrat (67.90 g, 206.0 mmol, 1.0 Äq.) in Isopropanol (500 mL), Wasser (500 mL) und Essigsäure (33.3 mL) gelöst. Die Lösung wurde 60 s mit Sauerstoff gesättigt und mit einem Rückflusskühler samt Septum und Sauerstoffballon verschlossen. Nachdem die Lösung 16 h refluxiert wurde, wurde die Reaktionslösung abgekühlt und mit einem starken Stickstoffstrom 30 min überschüssige Blausäure ausgetrieben. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und die wässrige Phase in 250 mL Portionen mit Ethylacetat (3 x 70 mL) extrahiert. Der verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (23.2 g) wurde als lilafarbenes Öl isoliert. Hierbei zeigte das NMR eine Mischung von Edukt und Produkt mit einem Umsatz von 72%. Das Rohprodukt wurde in 2.5 M HCl Lösung (500 mL) aufgenommen und mit Diethylether extrahiert (3 x 200 mL). Die

vereinten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurde das Produkt (15.96 g, 109.2 mol, 53%) als braunes Öl erhalten. Das *N,N*-Dimethylanilin kann durch Neutralisation der sauren Waschlösung und Extraktion mit Ethylacetat wiedergewonnen werden (6.56 g).

$R_f = 0.31$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3064$  (w), 3041 (w), 3032 (w), 2960 (w), 2892 (w), 2819 (w), 1675 (w), 1600 (s), 1501 (s), 1336 (m), 1246 (m), 1199 (m), 999 (m), 869 (m), 754 (s), 691 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.37\text{--}7.30$  (m, 2H, H-3, H-5), 6.97–6.86 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 4.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

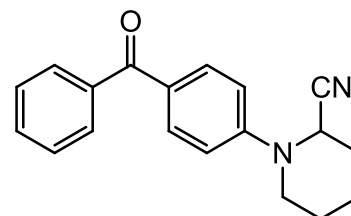
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 147.8$  (C-1), 129.5 (2C, C-2, C-6), 120.2 (C-4), 115.6 (CN), 114.9 (2C, C-3, C-5), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 147.1 ( $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>454</sup>

### 1-(4-Benzoylphenyl)piperidin-2-carbonitril (132)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor aus Phenyl(4-(piperidin-1-yl)phenyl)methanon (127 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (73.6 mg, 0.253 mmol, 53%) als gelbes Öl isoliert werden.



$R_f = 0.15$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3061$  (w), 2947 (w), 2862 (w), 2833 (w), 1646 (s), 1596 (s), 1512 (m), 1445 (m), 1316 (m), 1246 (s), 1149 (s), 1025 (w), 913 (s), 837 (m), 727 (s), 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

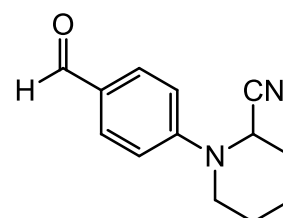
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.83\text{--}7.78$  (AA' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.77–7.73 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.58–7.53 (m, 1H, H-4''), 7.49–7.43 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.01–6.98 (BB' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.82 (t,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 3.6$  Hz, 1H, H-2), 3.73–3.67 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.10–3.02 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.11–1.60 (m, 6H, H-3, H-4, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 195.4$  (C=O), 152.8 (C-1'), 138.2 (C-1''), 132.3 (2C, C-3', C-5'), 132.0 (C-4''), 130.0 (C-4'), 129.7 (2C, C-2'', C-6''), 128.2 (2C, C-3'', C-5''), 117.0 (CN), 115.9 (2C, C-2', C-6'), 49.7 (C-2), 45.9 (C-6), 29.0, 24.9, 20.1 (C-3, C-4, C-5) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}]^+$ :  $m/z = 313.1317$ , gemessen: 313.1311.

### 1-(4-Formylphenyl)piperidin-2-carbonitril (135)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor aus 1-(4-Formylphenyl)piperidin (95 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h ( $P_{\text{Max}} = 50$  W,  $T_{\text{Max}} = 130$  °C,  $p_{\text{Max}} = 18.0$  bar, Rampe = 5 min) erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte ein braunes Öl, bestehend aus dem  $\alpha$ -Aminonitril und dem Cyanhydrin, erhalten werden. Die mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmte Ausbeute beträgt 50%.



$R_f = 0.13$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2945$  (w), 2860 (w), 2833 (w), 2742 (w), 1692 (m), 1600 (s), 1568 (m), 1515 (m), 1353 (w), 1311 (w), 1223 (m), 1165 (s), 1024 (w), 916 (w), 824 (w), 733 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

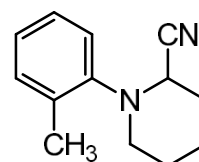
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.82 (s, 1H, CHO), 7.85–7.78 (AA' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-3', H-5'), 7.07–7.00 (BB' Teil eines AA'BB' Spinsystems, 2H, H-2', H-6'), 4.86–4.81 (m, 1H, H-2), 3.77–3.71 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.14–3.02 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.13–1.52 (m, 6H, H-3, H-4, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 190.8 (CHO), 153.9 (C-4'), 131.8 (2C, C-3', C-5'), 129.6 (C-1'), 116.2 (2C, C-2', C-6'), 49.4 (C-2), 45.9 (C-6), 29.0, 24.9, 20.1 (C-3, C-4, C-5) ppm.

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^+$ :  $m/z$  = 215.1184, gemessen: 215.1183.

### 1-(2-Methylphenyl)piperidin-2-carbonitril (134)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor aus 1-(2-Methylphenyl)piperidin (84 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (41.0 mg, 0.205 mmol, 43%) als braunes Öl isoliert werden.



$R_f$  = 0.83 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2944 (s), 2860 (m), 2223 (vw), 1492 (s), 1454 (m), 1443 (m), 1234 (s), 1127 (m), 1115 (m), 763 (s), 727 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

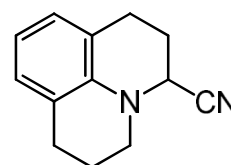
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.23–7.19 (m, 3H, H-Ar), 7.09–7.05 (m, 1H, H-Ar), 4.07 (t,  $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 3.5$  Hz, 1H, H-2), 3.26 (td,  $^2J_{\text{H-6a, H-6b}} = 11.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-6a, H-5}} = 2.5$  Hz, 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.98–2.93 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.27 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.12–1.95 (m, 2H, H-3), 1.84–1.67 (m, 4H, H-4, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.3 (C-1'), 133.1 (C-2'), 131.2 (C-3'), 127.1, 125.0, 121.2 (C-4', C-5', C-6'), 117.6 (CN), 53.4 (C-2), 48.2 (C-6), 29.5, 25.7, 20.5 (C-3, C-4, C-5), 17.6 (Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ :  $m/z$  = 201.1392, gemessen: 201.1387.

### Julolidin- $\alpha$ -carbonitril (136)

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor aus gereinigtem Julolidin (83 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (15.26 mg, 0.076 mmol, 16%) als braunes Öl isoliert und Julolidin (49.8 mg, 0.287 mmol, 60%) wiedergewonnen werden.



$R_f$  = 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3075 (w), 3039 (w), 3018 (w), 2936 (m), 2844 (m), 2779 (w), 1667 (m), 1597 (m), 1478 (s), 1459 (s), 1340 (m), 1304 (s), 1199 (m), 1112 (m), 1046 (w), 764 (m), 733 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.84 (d,  $^3J_{\text{Ar-3/Ar-5, Ar-4}} = 7.5$  Hz, 2H, Ar-3, Ar-5), 6.67–6.62 (m, 1H, Ar-4), 4.18 (td,  $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 3.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-2, H-4a}} = 1.3$  Hz, 1H, H-2), 3.41–3.33 (m, 1H, H-2'<sub>a</sub>), 3.20–3.08 (m, 2H, H-2'<sub>b</sub>, H-4<sub>a</sub>), 2.91–2.70 (m, 3H, H-4<sub>b</sub>, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.29–2.23 (m, 2H, H-4'), 2.08–1.99 (m, 2H, H-3') ppm.

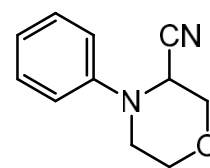
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.5 (Ar-1), 127.8, 127.2 (Ar-3, Ar-5), 123.4 (Ar-2), 120.9 (Ar-6), 118.6 (Ar-4), 118.4 (CN), 50.9 (C-2), 49.4 (C-2'), 27.4 (C-4), 25.3 (C-3), 24.3 (C-4'), 22.0 (C-3') ppm.

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ :  $m/z$  = 199.1235, gemessen: 199.1234.



**4-Phenylmorpholin-3-carbonitril (133)**

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen in einem Mikrowellenreaktor aus 4-Phenyl-morpholin (80 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das Reaktionsgemisch wurde 27.5 h ( $P_{\text{Max}} = 50 \text{ W}$ ,  $T_{\text{Max}} = 130 \text{ °C}$ ,  $p_{\text{Max}} = 18.0 \text{ bar}$ , Rampe = 5 min) erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (25.0 mg, 0.133 mmol, 28%) als farbloses Öl isoliert werden.



$R_f = 0.17$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3063 \text{ (w)}$ ,  $3042 \text{ (w)}$ ,  $2967 \text{ (w)}$ ,  $2922 \text{ (w)}$ ,  $2861 \text{ (w)}$ ,  $1599 \text{ (s)}$ ,  $1496 \text{ (s)}$ ,  $1450 \text{ (s)}$ ,  $1255 \text{ (s)}$ ,  $1222 \text{ (s)}$ ,  $1121 \text{ (s)}$ ,  $1068 \text{ (w)}$ ,  $924 \text{ (s)}$ ,  $760 \text{ (s)}$ ,  $690 \text{ (s)} \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40\text{--}7.35 \text{ (m, 2H, H-3', H-5')}$ ,  $7.10\text{--}7.00 \text{ (m, 3H, H-2', H-4', Ph-6)}$ ,  $4.45 \text{ (dd, } ^3J_{\text{H-2, H-3b}} = 2.8 \text{ Hz, } ^3J_{\text{H-2, H-3a}} = 1.6 \text{ Hz, 1H, H-2)}$ ,  $4.19 \text{ (dd, } ^2J_{\text{H-3a, H-3b}} = 11.5 \text{ Hz, } ^3J_{\text{H-3a, H-2}} = 1.6 \text{ Hz, 1H, H-3a)}$ ,  $4.16\text{--}4.07 \text{ (m, 1H, H-5a)}$ ,  $3.94 \text{ (dd, } ^2J_{\text{H-3b, H-3a}} = 11.5 \text{ Hz, } ^3J_{\text{H-3b, H-2}} = 2.8 \text{ Hz, H-3b)}$ ,  $3.82\text{--}3.73 \text{ (m, 1H, H-5b)}$ ,  $3.33\text{--}3.30 \text{ (m, 2H, H-6)}$  ppm.

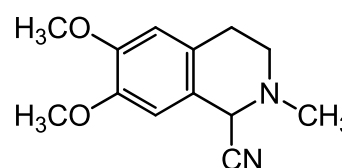
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.5 \text{ (C-1')}$ ,  $129.7 \text{ (2C, C-3', C-5')}$ ,  $122.8 \text{ (C-4')}$ ,  $117.4 \text{ (2C, C-2', C-6')}$ ,  $116.1 \text{ (CN)}$ ,  $68.3 \text{ (C-3)}$ ,  $67.1 \text{ (C-5)}$ ,  $51.2 \text{ (C-2)}$ ,  $45.7 \text{ (C-6)}$  ppm.

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$ :  $m/z = 189.1028$ , gemessen: 189.1020.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>308</sup>

**6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (193)**

**A (Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa)**: Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (207.3 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (502  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) synthetisiert. Das Rohprodukt wurde



säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wodurch das Produkt (185.8 mg, 0.800 mmol, 80%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden konnte.

**B (Cyanierung mit Bengalrosa im „Sunflow“-Reaktor)**: In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit 7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (249 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und mit Sauerstoff als *Slug-Flow* durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 5 min) gepumpt. Ein Aliquot (7.5 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wobei das Produkt (16.9 mg, 72.8  $\mu\text{mol}$ , 97%) als farbloses Öl erhalten wurde.

$R_f = 0.12$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2).

**IR** (ATR):  $\nu = 2937$ ,  $2854$ ,  $2836$ ,  $2805$ ,  $2218$ ,  $1644$ ,  $1611$ ,  $1519$ ,  $1464$ ,  $1373$ ,  $1340$ ,  $1257$ ,  $1228$ ,  $1140$ ,  $1102$ ,  $1047$ ,  $1013$ ,  $835$ ,  $773 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.65 \text{ (s, 1H, H-5)}$ ,  $6.61 \text{ (s, 1H, H-8)}$ ,  $4.64 \text{ (s, 1H, H-1)}$ ,  $3.86 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{O-C-7)}$ ,  $3.85 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{O-C-6)}$ ,  $3.03\text{--}2.66 \text{ (m, 4H, H-3, H-4)}$ ,  $2.59 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{N)}$  ppm.

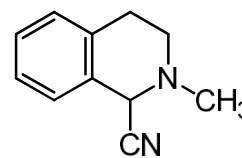
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.3 \text{ (C-6)}$ ,  $147.9 \text{ (C-7)}$ ,  $126.3 \text{ (C-4a)}$ ,  $121.3 \text{ (C-8a)}$ ,  $116.8 \text{ (CN)}$ ,  $111.6 \text{ (C-5)}$ ,  $109.5 \text{ (C-8)}$ ,  $56.7 \text{ (C-1)}$ ,  $56.2 \text{ (CH}_3\text{O)}$ ,  $56.0 \text{ (CH}_3\text{O)}$ ,  $48.5 \text{ (C-3)}$ ,  $43.8 \text{ (CH}_3\text{N)}$ ,  $28.2 \text{ (C-4)}$  ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 206.1 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>38</sup>

**2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (93)**

**A (Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (1.91 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (6.0 mL) synthetisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:2:0.1) gereinigt, um das Produkt (74.9 mg, 0.435 mmol, 91%) als farbloses Öl zu erhalten



**B (Oxidation mit Bromtrichlormethan und Cyanierung mit KCN — Einstufig):** Analog zu der aufgeführten Vorschrift wurde *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) im einstufigen Verfahren umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2:0.1) gereinigt, um das Produkt (79.0 mg, 0.489 mmol, 96%) als farbloses Öl zu erhalten.

**C (Oxidation mit Bromtrichlormethan und Cyanierung mit KCN — Zweistufig):** Analog zu der aufgeführten Vorschrift wurde *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 1:2:0.1) gereinigt, um das Produkt (75.8 mg, 0.440 mmol, 92%) als farbloses Öl zu erhalten.

**D (Oxidation mit Bromtrichlormethan und Cyanierung mit  $K_3[Fe(CN)_6]$  — Zweistufig):** Analog zu der aufgeführten Vorschrift wurde *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) oxidiert. Nach beendeter Bestrahlung wurde in einem weiteren Reaktionsröhrchen rotes Blutlaugensalz (160 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (3.0 mL) gelöst und mit Essigsäure versetzt (400  $\mu$ L). Das Röhrchen wurde mit einem Septum verschlossen und in einem Ölbad 20 min auf 140 °C erhitzt. Die organische Lösung wurde über Sand filtriert und vorsichtig mit einer Spritze, samt Spritzenfilter, in die heiße wässrige Lösung, ohne Druckausgleich, gespritzt. Die Reaktionslösung wurde bei 140 °C 15 min gerührt, bevor mit einer Kanüle der Überdruck abgelassen wurde. Die Lösung wurde abgekühlt, wie gewohnt aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 1:2:0.1) gereinigt, wodurch das Produkt (47.7 mg, 0.277 mmol, 58%) als farbloses Öl isoliert wurde

**E (Cyanierung von Alkylaminen mit  $TiO_2$ -DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (35.2 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq.). Nach einer Bestrahlungszeit von 3 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) des Rohprodukts, konnte das Produkt (33.4 mg, 0.227 mmol, 95%) als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  = 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 1:3:0.1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 2981 (s), 2857 (s), 2809 (s), 2225 (w), 1498 (m), 1455 (m), 1148 (m), 1102 (m), 1067 (w), 945 (w), 853 (m)  $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 7.29–7.13 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8), 4.73 (s, 1H, H-1), 3.12–2.97 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.94–2.75 (m, 3H, H-3, H-4<sub>b</sub>), 2.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

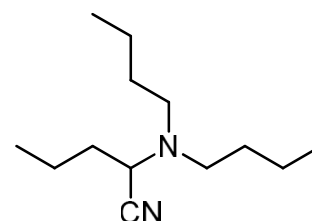
**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  = 133.9 (C-4a), 129.6 (C-8a), 129.4, 128.5, 126.5 (C-5, C-6, C-7), 127.1 (C-8), 116.5 (CN), 56.9 (C-1), 48.4 (C-3), 43.7 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 173.1 ( $[C_{11}H_{13}N_2]^+$ , 100), 146.1 ( $[C_{10}H_{12}N]^+$ , 78).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>455</sup>

**2-(*N,N*-Dibutylamino)-pentannitril (153)**

**A (Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Tributylamin (238  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (502  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) synthetisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wodurch das Produkt (187.4 mg, 890.8  $\mu\text{mol}$ , 89%) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.



**B (Cyanierung mit Bengalrosa im „Sunflow“-Reaktor):** In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit Tributylamin (285  $\mu\text{L}$ , 222 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und mit Sauerstoff als *Slug-Flow* durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 2 min) gepumpt. Ein Aliquot (24.3 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wobei das Produkt (48.2 mg, 0.223 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten wurde.

**C (Cyanierung von Aminen mit  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$ ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Tributylamin (50.0  $\mu\text{L}$ , 38.9 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wodurch das Produkt (40.2 mg, 0.191 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten wurde.

**D (Oxidation mit Bromtrichlormethan und Zyanierung mit KCN — Einstufig):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Tributylamin (235  $\mu\text{L}$ , 183.2 mg, 0.988 mmol, 1.0 Äq.) mit Bromtrichlormethan (200  $\mu\text{L}$ , 402.5 mg, 2.03 mmol, 2.1 Äq) synthetisiert. Nach einer Bestrahlungszeit von 16 h, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, um das Produkt (197.5 mg, 0.939 mmol, 95%) als leicht gelbliches Öl zu erhalten.

**E (Cyanierung von Alkylaminen mit  $\text{TiO}_2\text{-DHMIQ}$ ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Tributylamin (44.3 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wodurch das Produkt (48.2 mg, 0.229 mmol, 96%) als farbloses Öl isoliert werden konnte.

$R_f = 0.45$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2959$  (s), 2932 (s), 2875 (m), 2221 (w), 1757 (m), 1467 (m), 1377 (w), 1173 (m), 1091 (m), 801 (w), 743 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 3.58$  (t,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}} = 7.7$  Hz, 1H, H-2), 2.63–2.48 (m, 2H, H-1<sub>a</sub>'), 2.41–2.24 (m, 2H, H-1<sub>b</sub>'), 1.75–1.63 (m, 2H, H-3), 1.53–1.23 (m, 10H, H-4, H-2', H-3'), 0.99–0.84 (m, 9H, H-5, H-4') ppm.

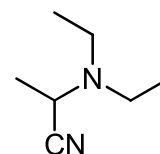
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 118.8$  (C-1), 54.4 (C-2), 51.6 (C-1'), 34.0 (C-3), 30.3 (C-2'), 20.5 (C-3'), 19.4 (C-4), 14.1 (C-4'), 13.6 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 184.2 ( $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}]^+$ , 17), 211.1 ( $[\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>308</sup>

**2-(Diethylamino)propannitril (234)**

Dieses Aminonitril wurde bei den Projekten mit  $[\text{Cr}(\text{ddpd})_2](\text{BF}_4)_3$  und Bromtrichlormethan synthetisiert und aufgrund der Flüchtigkeit nicht isoliert. Es wurden lediglich Umsätze mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt und das Produkt durch Massenspektrometrie und NMR charakterisiert. Es wurde jeweils aus Triethylamin mit Trimethylsilylcyanid oder Kaliumcyanid hergestellt.



**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )**  $\delta = 3.88$  (q,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}} = 7.2$  Hz, 1H, H-1), 2.70 (dq,  $^2J_{\text{H-1}', \text{H-1}''} = 13.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}''} = 7.3$  Hz, 2H, H-1'), 2.35 (dq,  $^2J_{\text{H-1}'', \text{H-1}'} = 13.0$  Hz,  $^3J_{\text{H-1}'', \text{H-2}''} = 6.9$  Hz, 2H, H-1''), 1.38 (d,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-1}} = 7.2$  Hz, 3H, H-2), 1.04 (t,  $^3J_{\text{H-2}'/\text{H-2}'', \text{H-1}'/\text{H-1}''} = 7.2$  Hz, 6H, H-2', H-2'') ppm.

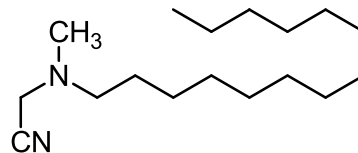
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 118.2 (CN), 49.4 (C-1), 45.8 (2C, C-1', C-1''), 18.4 (C-2), 13.4 (2C, C-2', C-2'') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 127.4 ( $[\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>456</sup>

### 2-(Methyl(tetradecyl)amino)acetonitril (174, 257)

**A (Cyanierung von Alkylaminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa aus *N,N*-dimethyltetradecylamin (307  $\mu\text{L}$ , 241 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (500  $\mu\text{L}$ , 397 mg, 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in



Acetonitril (5.0 mL) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 18 h wurde die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand durch etwas basisches Aluminiumoxid mit Dichlormethan filtriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Pentan/Diethylether = 2:1) gereinigt und das Produkt (212.3 mg, 796.7  $\mu\text{mol}$ , 80%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

**B (Cyanierung von Alkylaminen mit  $\text{TiO}_2$ -DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus *N,N*-dimethyltetradecylamin (0.239 mmol, 1.0 Äq.). Nach einer Bestrahlungszeit von 24 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) konnte das Produkt (48.2 mg, 0.229 mmol, 96%) als farbloses Öl isoliert werden. Dieses setzte sich aus einer Mischung aus 2-(Methyl(tetradecyl)amino)acetonitril und 2-(Dimethylamino)pentadecannitril im Verhältnis von 71:29 zusammen.

$R_f$  = 0.88 (Dichlormethan/Methanol = 10:1), 0.30 (*n*-Pentan/Diethylether = 2:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2922 (s), 2853 (m), 2807 (m), 2206 (w), 1466 (m), 1378 (s), 1320 (m), 1039 (w), 861 (m), 722 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.53 (s, 2H, H-2), 2.43 (t,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}} = 7.4$  Hz, 2H, H-1'), 2.35 (s, 3H, H-1''), 1.44 (p,  $^3J_{\text{H-2}', \text{H-1}'/\text{H-3}' = 7.4$  Hz, 2H, H-2'), 1.34–1.20 (m, 22H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', H-10', H-11', H-12', H-13'), 0.87 (t,  $^3J_{\text{H-14}', \text{H-13}' = 6.8$  Hz, 3H, H-14') ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 114.8 (C-1), 56.0 (C-1'), 45.2 (C-2), 42.2 (C-1'), 32.1 (C-2'), 29.8 (3C), 29.7 (2C), 29.6, 29.5, 27.2 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11'), 27.6 (C-12'), 22.8 (C-13'), 14.3 (C-14') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 267.2 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2]^+$ , 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_2]^+$ :  $m/z$  = 267.2800, gemessen 267.2799.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>308</sup>

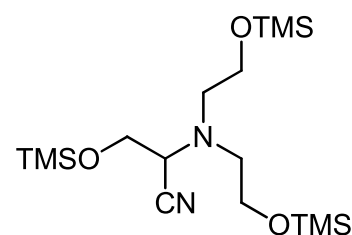
### 2-(Dimethylamino)pentadecannitril:

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.46 (t,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 7.4$  Hz, 1H, H-2), 2.30 (s, 6H, H-1', H-1''), 1.78–1.66 (m, 2H, H-3), 1.50–1.36 (m, 2H, H-4), 1.35–1.19 (m, 20H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14), 0.87 (s, 3H, H-15).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 117.0 (C-1), 58.9 (C-2), 41.9 (2C, C-1', C-1''), 31.8 (C-3), 26.1 (C-4), 29.9–29.4, 29.1 (C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14), 14.3 (C-15).

**2-(Bis(2-[trimethylsilyloxy]ethyl)amino)-3-[(trimethylsilyl)oxy]propannitril (177)**

Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa aus Triethanolamin (71.3 mg, 478  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (238  $\mu\text{L}$ , 188 mg, 1.90 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (5.0 mL) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 5 h wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1) gereinigt. Das Produkt (65.0 mg, 177.7  $\mu\text{mol}$ , 37%) wurde als gelblichen Feststoff erhalten.



Anmerkung: Das Produkt zersetzt sich bei der Säulenchromatographie durch Entschützung.

$R_f$  = 0.68 (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2957 (s), 2920 (m), 2865 (m), 2236 (w), 1250 (s), 1100 (w), 835 (m), 747 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

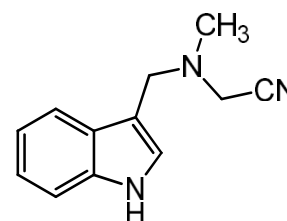
**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.98 (t,  $^3J_{\text{H-1, H-2}}$  = 7.1 Hz, 1H, H-2), 3.72 (dd,  $^3J_{\text{H-2, H-1}}$  = 7.1, 1.2 Hz, 2H, H-3), 3.61 (td,  $^3J_{\text{H-2', H-1'}}$  = 6.0, 0.6 Hz, 4H, H-2'), 2.74 (t,  $^3J_{\text{H-1', H-2'}}$  = 6.0 Hz, 4H, H-1'), 0.14 (s, 9H, H-TMS), 0.11 (s, 18H, H-TMS') ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 117.1 (C-1), 62.6 (C-3), 61.4 (C-2'), 58.8 (C-2), 55.6 (C-2), -0.81 (TMS) ppm

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{38}\text{NO}_3\text{Si}_3]^+$ :  $m/z$  = 364.2160, gemessen 364.2167; berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_3]^+$ :  $m/z$  = 391.2269, gemessen 391.2281.

**[(1H-indol-3-ylmethyl)(methyl)amino]acetonitril (189)**

**A (Cyanierung von Alkylaminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa aus Gramin (174.2 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyanid (500  $\mu\text{L}$ , 397 mg, 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 15 h wurde das Rohprodukt durch etwas basisches Aluminiumoxid mit Dichlormethan filtriert und anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 20:1) gereinigt. Das Produkt (40.4 mg, 202  $\mu\text{mol}$ , 20%) konnte als leicht gelbliches Öl isoliert werden.



**B (Cyanierung von Alkylaminen mit  $\text{TiO}_2$ -DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Gramin (0.239 mmol, 1.0 Äq.). Nach einer Bestrahlungszeit von 24 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) konnte das Produkt (42.4 mg, 0.213 mmol, 89%) als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f$  = 0.65 (Chloroform/Methanol = 10:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3405 (s), 2951 (s), 2788 (m), 2222 (w), 1670 (m), 1450 (m), 1342 (m), 844 (m), 741 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.12 ( $s_B$ , 1H, NH), 7.74 (d,  $^3J_{\text{H-4, H-5}}$  = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.39 (d,  $^3J_{\text{H-7, H-6}}$  = 7.4 Hz, 1H, H-7), 7.25–7.19 (m, 2H, H-2, H-6), 7.14 (m, 1H, H-5) 3.81 (s, 2H, H-8), 3.46 (s, 2H, H-9), 2.50 (s, 3H, N-10) ppm.

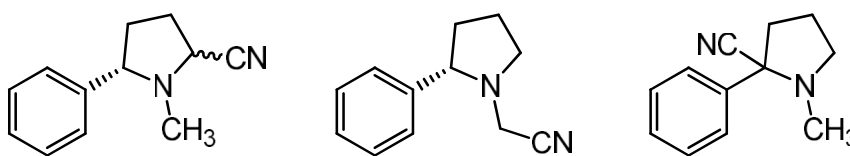
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.5 (C-7a), 127.2 (C-3a), 124.0 (C-2), 122.5 (C-6), 119.9 (C-5), 119.5 (C-4), 114.8 (CN), 111.9 (C-3), 111.2 (C-7), 51.2 (C-8), 43.7 (C-9), 42.4 (C-10) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 173.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$ , 100%).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$ :  $m/z$  = 173.1079, gemessen 173.1086.

**$\alpha$ -Aminonitrile von Nikotin (181, 182, 258)**

**A (Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa):** Die Aminonitrile wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die



Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa aus (–)-Nikotin (162.2 mg, 1.00 mmol 1.0 Äq.) und Trimethylsilylcyano (500  $\mu$ L, 397 mg, 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 3 h wurde das Rohprodukt durch etwas basisches Aluminiumoxid mit Dichlormethan filtriert und anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt konnte als leicht gelbliches Öl (166.3 mg, 888.8  $\mu$ mol, 89%) isoliert werden. Dieses setzte sich aus einer Mischung der Diastereomere 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril und [2-(Pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl]acetonitril im Verhältnis von 55:39:6 zusammen. Die Reaktion wurde auch in einem zwei Gramm-Maßstab durchgeführt.

**B (Cyanierung von Alkylaminen mit  $\text{TiO}_2$ -DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus (–)-Nikotin (38.8 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Bestrahlungszeit von 3 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) konnte das Produkt (38.1 mg, 0.203 mmol, 85%) als farbloses Öl isoliert werden. Dieses setzte sich aus einer Mischung von 1-Methyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril und der beiden Diastereomere von 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril im Verhältnis von 56:28:16 zusammen.

$R_f$  = 0.39 (Ethylacetat), 0.80 (Dichlormethan/Methanol = 10:1).

**IR (ATR)**  $\nu$  = 2952 (s), 2796 (m), 2243 (w), 2224 (w), 1578 (m), 1430 (s), 1047 (m), 1026 (m), 809 (w), 716 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 188.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$ , 100), 161.1 ( $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$ , 49).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$ :  $m/z$  = 188.1188, gemessen 188.1192.

**1-Methyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril:**

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.84 (dd,  $^4J_{\text{H-2}', \text{H-4}'} = 2.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-2}', \text{H-6}'} = 0.9$  Hz, 1H, H-2'), 8.60 (dd,  $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.6$  Hz, 1H, H-6'), 7.88 (ddd,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}'} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-2}'} = 2.5$  Hz,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-6}'} = 1.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.35–7.24 (m, 1H, H-5'), 3.41–3.28 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 2.76–2.62 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>), 2.61–2.52 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14–1.99 (m, 3H, H-3<sub>b</sub>, H-4) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 150.1 (C-6'), 148.1 (C-2'), 134.1 (C-4'), 133.9 (C-2'), 123.6 (C-5'), 117.0 (CN), 69.8 (C-2), 53.9 (C-5), 43.2 (C-3), 36.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 (C-4) ppm.

**1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril – Hauptdiastereomer:**

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.56–8.50 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.64 (dt,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}'} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-2}'/\text{H-6}'} = 2.0$  Hz, 1H, H-4'), 7.35–7.24 (m, 1H, H-5'), 4.18–4.10 (m, 1H, H-2), 3.57 (t,  $^3J_{\text{H-5}, \text{H-4}} = 8.0$  Hz, 1H, H-5), 2.48–2.43 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.41–2.27 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23–2.13 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 1.83–1.75 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 149.4 (C-6'), 149.3 (C-2'), 137.5 (C-3'), 134.9 (C-4'), 123.9 (C-5'), 117.5 (CN), 65.2 (C-5), 56.8 (C-2), 39.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.3 (C-4), 28.5 (C-3) ppm.

**1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril – Nebendiastereomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.56–8.50 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.73 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-4', H-5'</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-4', H-2'/H-6'</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-4'), 7.35–7.24 (m, 1H, H-5'), 3.41–3.28 (m, 3H, H-2, H-5), 2.41–2.27 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.30–2.23 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23–2.13 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 1.92–1.80 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.5 (C-6'), 149.4 (C-2'), 137.0 (C-3'), 134.7 (C-4'), 123.8 (C-5'), 120.2 (CN), 68.2 (C-5), 55.9 (C-2), 36.6 (CH<sub>3</sub>), 34.3 (C-4), 28.7 (C-3) ppm.

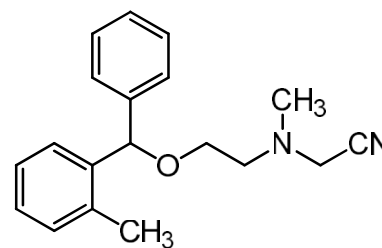
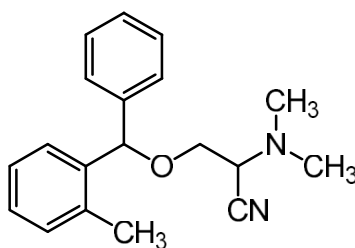
**[2-(Pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl]acetonitril:**

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60–8.44 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.76–7.58 (m, 1H, H-4'') 7.32–7.25 (m, 1H, H-5''), 3.62–3.60 (m, 1H, H-2'), 3.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-2a, H-2b</sub> = 17.3 Hz, 1H, H-2<sub>a</sub>), 3.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-2b, H-2a</sub> = 17.3 Hz, 1H, H-2<sub>b</sub>), 3.21 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-5a', H-4'</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-5a', H-2'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-5<sub>a</sub>'), 2.75 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-5b', H-4'/H-2'</sub> = 8.8 Hz, H-5<sub>b</sub>'), 2.05–2.08 (m, 2H, H-3), 2.08–1.91 (m, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.4 (C-2''), 149.3 (C-6''), 135.2 (C-4''), 136.9 (C-3''), 123.8 (C-5''), 114.8 (C-1), 64.4 (C-2'), 52.7 (C-5'), 39.9 (C-2), 35.1 (C-3'), 22.6 (C-4') ppm.

**α-Aminonitrile von Orphenadrin (186, 187)**

Orphenadrin Hydrochlorid  
(305.9 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.)  
wurde in Wasser (4.0 mL)  
gelöst, mit 2 M  
Natriumhydroxid-Lösung  
basisch gestellt und mit  
Dichlormethan (3 x 5.0 mL)



extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt um das basische Orphenadrin zu erhalten. Das Amin wurde ohne weitere Reinigung analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa mit Trimethylsilylcyanid (500 µL, 397 mg, 4.00 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (8.0 mL) synthetisiert. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde das Rohprodukt durch etwas basisches Aluminiumoxid mit Dichlormethan filtriert und anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Das Isomerengemisch konnte als leicht gelbliches Öl (200.0 mg, 742.0 µmol, 74%) isoliert werden. Beide Regioisomere konnten säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) getrennt werden.

R<sub>f</sub> = 0.90 (Dichlormethan/Methanol = 10:1).

**IR** (ATR) ν = 2984 (s), 2868 (m), 2794 (m), 2237 (w), 1677 (s), 1452 (s), 1075 (m), 756 (w), 700 (m) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** m/z (%) = 181.0 ([C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup>, 100), 317.1 ([C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>ONa]<sup>+</sup>, 11).

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>ONa]<sup>+</sup>: m/z = 317.1630, gemessen 317.1621.

**2-(Methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)acetonitril:**

R<sub>f</sub> = 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.46 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 1H, Ar-6), 7.36–7.26 (m, 5H, Ar-2', Ar-3', Ar-4', Ar-5', Ar-6'), 7.30–7.09 (m, 3H, Ar-3, Ar-4, Ar-5), 5.52 (s, 1H, H-4), 3.63 (s, 1H, H-1), 3.61–3.57 (m, 2H, H-3), 2.76 (t,  $^3J_{\text{H-2, H-3}}$  = 5.2 Hz, 2H, H-2), 2.41 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 140.9 (Ar-1'), 139.6 (Ar-1), 135.9 (Ar-2), 130.7 (Ar-3), 128.5 (Ar-3', Ar-5'), 127.7, 127.6 (Ar-4, Ar-2', Ar-4', Ar-6'), 127.0 (Ar-6), 126.2 (Ar-5), 115.0 (CN), 81.5 (C-4), 67.4 (C-3), 55.4 (C-2), 45.8 (C-1), 43.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 19.6 ( $\text{Ar-CH}_3$ ) ppm.

### 2-(Dimethylamino)-3-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)propannitril – Diastereomergemisch:

$R_f$  = 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.45–7.42 (m, 1H, Ar-6), 7.36–7.26 (m, 5H, Ar-2', Ar-3', Ar-4', Ar-5', Ar-6'), 7.30–7.09 (m, 3H, Ar-3, Ar-4, Ar-5), 5.62, 5.60 (2 x s, 1H, H-3), 3.85–3.79 (m, 1H, H-1), 3.77–3.63 (m, 2H, H-2), 2.33 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , DEPT-135, HMBC, HSQC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 140.2 (Ar-1'), 138.7 (Ar-1), 136.1 (Ar-2), 130.9 (Ar-3), 128.6 (Ar-3', Ar-5'), 128.0, 127.9 (Ar-4, Ar-2', Ar-4', Ar-6'), 127.2 (Ar-6), 126.3 (Ar-5), 115.0 (CN), 82.1 (C-3), 68.3 (C-2), 59.1 (C-1), 42.7 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.6 ( $\text{Ar-CH}_3$ ) ppm.

### 8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2-phenyl-3-hydroxypropanoat (265)

Das basische Atropin wurde aus dem Hydrosulfat erhalten. Hierbei wurde dieses zuerst in Wasser gelöst (4.0 mL) und mit 2 M Natriumhydroxid Lösung auf pH = 14 gebracht. Die Dispersion wurde mit Ethylacetat (4 x 3.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit Atropin (347 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und mit Sauerstoff als *Slug-Flow* durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 3 min) gepumpt. Ein Aliquot (8.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt, wobei das Produkt (18.2 mg, 57.9  $\mu\text{mol}$ , 73%) als farbloses Öl erhalten wurde.

$R_f$  = 0.38 (Chloroform/Methanol = 20:1).

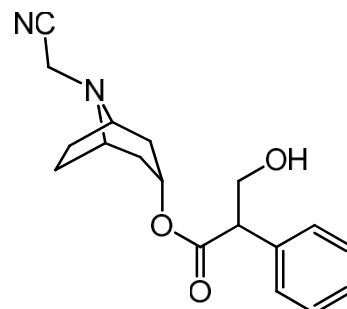
**IR** (ATR):  $\nu$  = 3399 ( $m_B$ ), 3032 (s), 2949 (m), 2248 (w), 1724 (s), 1653 (s), 1453 (m), 1363 (m), 1170 (m), 1031 (m), 702 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.21 (m, 5H, H-Ar), 5.03 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-2a/H-4a}}$  = 5.3 Hz, 1H, H-3), 4.23–4.12 (m, 1H, H-3'), 3.87–3.74 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.26–3.06 (m, 2H, H-1, H-5), 3.20 (s, 2H, H-8), 2.56–2.27 ( $s_B$ , 1H, OH), 2.17–1.15 (m, 8H, H-2, H-4, H-6, H-7) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.3 (C-1'), 135.6 (Ar-1), 129.1, 128.3 (Ar-2, Ar-3, Ar-5, Ar-6), 128.0 (Ar-4), 117.6 (CN), 67.9 (C-3), 64.3 (C-3'), 58.9, 58.8 (C-1, C-5), 54.4 (C-2'), 41.1 ( $\text{NCH}_2\text{CN}$ ), 37.0, 36.8 (C-2, C-4), 25.4, 24.9 (C-6, C-7) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 315.2 ( $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ , 100).

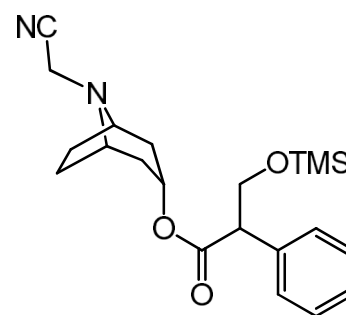
Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>457</sup>





**8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]propanoat (188)**

Das basische Atropin wurde aus dem Hydrosulfat erhalten. Hierbei wurde dieses zuerst in Wasser gelöst (4.0 mL) und mit 2 M Natriumhydroxid Lösung auf pH = 14 gebracht. Die Dispersion wurde mit Ethylacetat (4 x 3.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.



**A (Cyanierung von Alkylaminen mit Bengalrosa):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Atropin (138.3 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach 16 h wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet und säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 20:1) das Produkt (120.0 mg, 310.0  $\mu$ mol, 65%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

**B (Cyanierung von Aminen mit [Cr(ddd)]<sub>2</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub>):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Atropin (60.8 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (basisches Aluminiumoxid, Dichlormethan) gereinigt um das Produkt (40.2 mg, 0.191 mmol, 91%) als farbloses Öl zu erhalten.

**C (Cyanierung von Alkylaminen mit TiO<sub>2</sub>-DHMIQ):** Das Aminonitril wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus Atropin (69.6 mg, 0.239 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Bestrahlungszeit von 16 h mit blauem Licht und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Chloroform/Methanol = 20:1) konnte das Produkt (51.0 mg, 0.132 mmol, 63%) als leicht gelbliches Öl isoliert werden.

Anmerkung: Das Produkt zersetzt sich bei Kieselgelkontakt durch Entschützung.

$R_f$  = 0.68 (Chloroform/Methanol = 20:1).

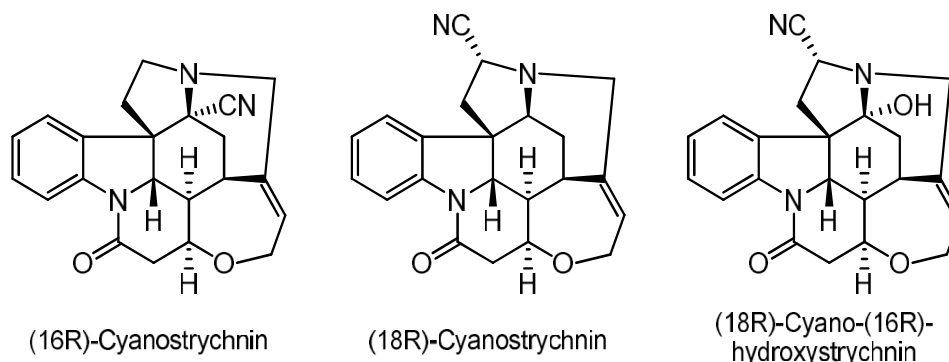
**IR (ATR):**  $\nu$  = 2950 (w), 2878 (w), 2245 (w), 1727 (s), 1667 (w), 1251 (s), 1201 (s), 1170 (s), 1155 (s), 1102 (s), 1080 (m), 1065 (s), 1034 (s), 894 (m), 839 (s), 779 (m), 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 7.35–7.22 (m, 5H, H-Ar), 4.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-2a/H-4a</sub> = 5.2 Hz, 1H, H-3), 4.21–4.12 (m, 1H, H-3'), 3.79–3.90 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.27–3.13 (m, 2H, H-1, H-5), 3.23 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CN), 2.15–1.50 (m, 8H, H-2, H-4, H-6, H-7), 0.07 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  = 171.7 (CO), 135.8 (Ar-1), 128.8, 128.2 (Ar-2, Ar-3, Ar-5, Ar-6), 127.7 (Ar-4), 117.6 (CN), 67.5 (C-3), 64.8 (C-3'), 58.9, 58.8 (C-1, C-5), 55.0 (C-2'), 41.0 (NCH<sub>2</sub>CN), 36.9, 36.6 (C-2, C-4), 25.4, 25.1 (C-6, C-7), –0.54 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 387.2 ([C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup>, 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 360.1995, gemessen 360.1983; berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 387.2104, gemessen 387.2107.

 **$\alpha$ -Aminonitrile von Strychnin (190, 191, 192)**

Die Aminonitrile wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bengalrosa synthetisiert. In einem Rundkolben wurden Strychnin (2.00 g, 5.98 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (0.122 g, 0.120 mmol, 2 mol%) einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Chloroform (1:1, 75.0 mL) gelöst und Trimethylsilylcyanid (3.00 mL, 2.38 g, 24.0 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben. In die Reaktionslösung wurde Sauerstoff 48 h eingeleitet und mit einer 105 W CFL Lampe bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde durch ein Wasserbad isotherm gehalten. Nach 29 h wurde weiteres Lösungsmittel (20 mL), sowie nach 30 h erneut Trimethylsilylcyanid (0.75 mL, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gegeben, mit Ethylacetat (2 x 50 mL und 2 x 40 mL) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Isopropanol = 80:1) gereinigt. Hierbei konnten zwei Fraktionen isoliert werden (Fraktion 1: 935 mg, Fraktion 2: 100 mg). 53 mg von Fraktion 1 wurden mittels präparativer HPLC (Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Gradient: 80:20 auf 60:40 in 30 min) gereinigt. Hierbei konnten die Verbindungen (18*R*)-Cyanostrychnin (21 min, 13 mg, 36 µmol, 11%) und (16*R*)-Cyanostrychnin (24 min, 27 mg, 75 µmol, 22%) erhalten werden. Die zweite Fraktion konnte als (18*R*)-Cyano-(16*R*)-hydroxystrychnin (10.1 mg, 26 µmol, 5%) identifiziert werden.

### (16*R*)-Cyanostrychnin

$t_R$  = 24 min (Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Gradient: 80:20 auf 60:40 in 30 min).

**Smb:** 262 °C unter Zersetzung.

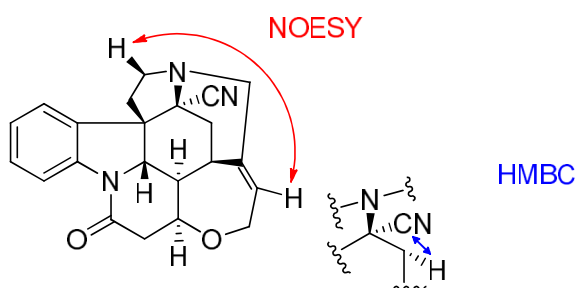
$R_f$  = 0.36 (Chloroform/Isopropanol = 20:1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 2945 (m), 2914 (m), 2865 (m), 2246 (w), 1795 (ss), 1595 (m), 1480 (s), 1461 (m), 1392 (s), 1333 (m), 1290 (m), 1104 (m), 1063 (w), 1047 (w), 759 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.18 (dd, <sup>3</sup> $J_{H-4, H-3}$  = 8.2 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-4, H-2}$  = 0.8 Hz, 1H, H-4), 8.06 (d, <sup>3</sup> $J_{H-1, H-2}$  = 7.9 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-1, H-3}$  = 0.8 Hz, 1H, H-1), 7.32 (td, <sup>3</sup> $J_{H-3, H-2/H-4}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-3, H-1}$  = 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.14 (td, <sup>3</sup> $J_{H-2, H-1/H-3}$  = 7.7 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-2, H-4}$  = 1.1 Hz, 1H, H-2), 5.97–5.92 (m, 1H, H-22), 4.30 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11a}$  = 8.4 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11b/H-13}$  = 3.6 Hz, 1H, H-12), 4.17 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-23a, H-23b}$  = 14.0 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-23a, H-22}$  = 6.9 Hz, 1H, H-23a), 4.08–4.01 (m, 1H, H-23b), 3.86 (d, <sup>3</sup> $J_{H-8, H-13}$  = 10.7 Hz, 1H, H-8), 3.84–3.78 (m, 1H, H-18a), 3.31–3.24 (m, 1H, H-20a), 3.15 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-11a, H-11b}$  = 17.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-11a, H-12}$  = 8.5 Hz, 1H, H-11a), 2.93–2.85 (m, 1H, H-20b), 2.80 (d, <sup>2</sup> $J_{H-18b, H-18a}$  = 15.3 Hz, 1H, H-18b), 2.69–2.62 (m, 2H, H-11b, H-15a), 2.26 (td, <sup>2</sup> $J_{H-17a, H-17b}$  = 12.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-17a, H-18a/H-18b}$  = 7.5 Hz, 1H, H-17a), 2.00–1.90 (m, 2H, H-15b, H-17b), 1.42 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-8}$  = 10.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-12/H-14}$  = 3.4 Hz, 1H, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.6 (C-10), 142.4 (C-5), 137.5 (C-21), 129.7 (C-3), 128.5 (C-6), 128.4 (C-22), 124.7 (C-2), 124.6 (C-1), 122.3 (CN), 116.4 (C-4), 77.4 (C-12), 64.7 (C-23), 62.9 (C-16), 60.1 (C-8), 54.5 (C-7), 51.5 (C-18), 48.6 (C-20), 47.6 (C-13), 42.2 (C-11), 42.1 (C-17), 32.3 (C-15), 31.3 (C-14) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 360.1712, gemessen: 360.1716.



**(18R)-Cyanostrychnin**

$t_R$  = 21 min (Acetonitril/H<sub>2</sub>O, Gradient: 80:20 auf 60:40 in 30 min).

**Smb:** 233 °C unter Zersetzung.

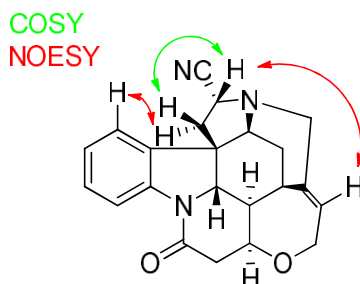
$R_f$  = 0.36 (Chloroform/Isopropanol = 20:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2955 (m), 2936 (m), 2918 (m), 2876 (m), 1671 (ss), 1597 (m), 1480 (s), 1461 (m), 1392 (s), 1324 (m), 1269 (m), 1170 (m), 1139 (m), 1109 (m), 1099 (m), 1031 (m), 762 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.09 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-4, H-3}$  = 8.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-4, H-2/H-1}$  = 0.7 Hz, 1H, H-4), 7.31–7.28 (m, 1H, H-3), 7.20 (dd, <sup>3</sup> $J_{H-1, H-2}$  = 7.6 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-1, H-3}$  = 1.4 Hz, 1H, H-1), 7.13 (td, <sup>3</sup> $J_{H-2, H-1/H-3}$  = 7.4 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-2, H-4}$  = 1.1 Hz, 1H, H-2), 6.01–5.96 (m, 1H, H-22), 4.28 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11a}$  = 8.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11b/H-13}$  = 3.2 Hz, 1H, H-12), 4.16 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-23a, H-23b}$  = 13.9 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-23a, H-22}$  = 7.0 Hz, 1H, H-23a), 4.11–4.09 (m, 1H, H-16), 4.07–4.01 (m, 1H, H-23b), 3.83–3.79 (m, 2H, H-8, H-18), 3.78–3.75 (m, 1H, H-20a), 3.17–3.11 (m, 2H, H-14, H-11a), 2.87 (d, <sup>2</sup> $J_{H-20b, H-20a}$  = 15.3 Hz, 1H, H-20b), 2.65 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-11b, H-11a}$  = 17.6 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-11b, H-12}$  = 3.2 Hz, 1H, H-11b), 2.34 (dt, <sup>2</sup> $J_{H-15a, H-15b}$  = 14.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-15a, H-16/H-14}$  = 4.4 Hz, 1H, H-15a), 2.29 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-17a, H-17b}$  = 12.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-17a, H-18}$  = 6.3 Hz, 1H, H-17a), 2.20 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-17b, H-17a}$  = 12.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-17b, H-18}$  = 11.7 Hz, 1H, H-17b), 1.46 (dt, <sup>2</sup> $J_{H-15b, H-15a}$  = 14.7 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-15b, H-14/H-16}$  = 2.1 Hz, 1H, H-15b), 1.29 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-8}$  = 10.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-12/H-15}$  = 3.2 Hz, 1H, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.2 (C-10), 142.4 (C-5), 139.0 (C-21), 130.1 (C-6), 129.6 (C-3), 128.9 (C-22), 124.7 (C-2), 122.5 (C-1), 120.4 (-CN), 116.6 (C-4), 77.6 (C-12), 64.7 (C-23), 60.2 (C-16), 59.8 (C-8), 52.2 (C-7), 51.9 (C-20), 51.2 (C-18), 47.9 (C-13), 46.4 (C-17), 42.5 (C-11), 31.5 (C-14), 26.8 (C-15) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 360.1712, gemessen: 360.1696.

**(18R)-Cyano-(16R)-hydroxystrychnin**

**Smb:** 216 °C unter Zersetzung.

$R_f$  = 0.31 (Chloroform/Isopropanol = 20:1).

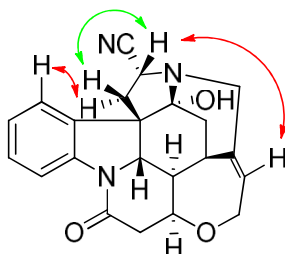
**IR** (ATR):  $\nu$  = 3365 (w), 2923 (ss), 2853 (s), 2170 (m), 2140 (m), 2042 (m), 1660 (s), 1592 (m), 1479 (m), 1462 (m), 1395 (m), 1288 (w), 1105 (w), 1075 (m), 1046 (w), 766 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.12 (dd, <sup>3</sup> $J_{H-4, H-3}$  = 8.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-4, H-2}$  = 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.90 (dd, <sup>3</sup> $J_{H-1, H-2}$  = 7.8 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-1, H-3}$  = 1.2 Hz, 1H, H-1), 7.31–7.27 (m, 1H, H-3), 7.10 (td, <sup>3</sup> $J_{H-2, H-1/H-3}$  = 7.6 Hz, <sup>4</sup> $J_{H-2, H-4}$  = 1.1 Hz, 1H, H-2), 6.05–6.02 (m, 1H, H-22), 4.28 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11a}$  = 8.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-12, H-11b/H-13}$  = 3.4 Hz, 1H, H-12), 4.17 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-23a, H-23b}$  = 14.0 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-23a, H-22}$  = 6.9 Hz, 1H, H-23a), 4.06–4.02 (m, 1H, H-23b), 3.96–3.92 (m, 1H, H-20a), 3.81 (dd, <sup>3</sup> $J_{H-18a, H-17a}$  = 11.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-18a, H-17b}$  = 6.4 Hz, 1H, H-18a), 3.76 (d, <sup>3</sup> $J_{H-8, H-13}$  = 10.6 Hz, 1H, H-8), 3.30 (s, 1H, H-14), 3.13 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-11a, H-11b}$  = 17.6 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-11a, H-12}$  = 8.5 Hz, 1H, H-11a), 3.02 (d, <sup>2</sup> $J_{H-20b, H-20a}$  = 15.4 Hz, 1H, H-20b), 2.68 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-17a, H-17b}$  = 12.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-17a, H-18}$  = 11.3 Hz, 1H, H-17a), 2.63 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-11a, H-11b}$  = 17.6 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-11a, H-12}$  = 3.5 Hz, 1H, H-11a), 2.40 (s<sub>B</sub>, 1H, -OH), 2.28 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-17b, H-17a}$  = 12.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-17b, H-18}$  = 6.3 Hz, 1H, H-17b), 2.24 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-15a, H-15b}$  = 14.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-15a, H-14}$  = 4.8 Hz, 1H, H-15a), 1.83 (dd, <sup>2</sup> $J_{H-15b, H-15a}$  = 14.1 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-15b, H-14}$  = 1.5 Hz, 1H, H-15b), 1.40 (dt, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-10}$  = 10.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{H-13, H-14/H-12}$  = 3.4 Hz, 1H, H-13) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR, HMBC, HSQC** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.9 (C-10), 142.4 (C-5), 137.2 (C-21), 129.4 (C-3), 129.2 (C-6), 128.8 (C-22), 127.5 (C-1), 124.7 (C-2), 120.1 (-CN), 116.1 (C-4), 91.6 (C-16), 77.4 (C-12), 64.8 (C-23), 59.9 (C-8), 56.6 (C-7), 51.7 (C-20), 49.1 (C-18), 47.7 (C-13), 43.4 (C-17), 42.4 (C-11), 35.3 (C-15), 33.3 (C-14) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 398.1481, gemessen 398.1482.

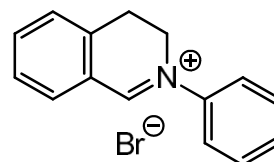
COSY  
NOESY



### 5.3.3 Sonstiges

#### 2-Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (97)

Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Freeman et al. durchgeführt.<sup>273</sup> 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.00 g, 4.77 mmol, 1.0 Äq.) und  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (18 mg, 0.5 mol-%) wurden in trockenem Dimethylformamid (10 mL) gelöst und zweimal mittels des *freeze/pump*-Verfahrens entgast und mit Argon geflutet. Bromtrichlormethan (1.41 mL, 2.84 g, 12.3 mmol, 3.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur (Tageslicht) gerührt. Der braune Feststoff wird unter Schutzgas mit einer Umkehrfritte abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (1.20 g, 4.15 mmol, 87%) konnte als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.



Anmerkung: Sollte die Reaktion nicht nach 1 h keinen vollständigen Umsatz erreicht haben, so kann die Lösung zusätzlich noch mit einer Lampe bestrahlt werden.

**Smb:** 154.0–157.4 °C. Lit.: 164.0–165.0 °C.<sup>458</sup>

**$R_f$**  = 0.38 (Ethylacetat), 0.92 (Chloroform/Methanol = 10:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3398 (m), 3029 (m), 2923 (s), 2853 (s), 1631 (s), 1569 (s), 1493 (s), 763 (s), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.36 (s, 1H, H-1), 8.48 (dd,  $^3J_{\text{H-8}, \text{H-7}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-8}, \text{H-6}} = 1.3$  Hz, 1H, H-8), 8.08 – 8.00 (m, 2H, H-2', 6'), 7.73 (td,  $^3J_{\text{H-7}, 6/\text{H-8}} = 7.7$  Hz,  $^4J_{\text{H-7}, \text{H-5}} = 1.3$  Hz, 1H, H-7), 7.59 – 7.42 (m, 4H, H-3', 4', 5', 6), 7.38 (d,  $^3J_{\text{H-5}, \text{H-6}} = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 4.59 (t,  $^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}} = 8.1$  Hz, 2H, H-3), 3.50 (t,  $^3J_{\text{H-4}, \text{H-3}} = 8.1$  Hz, 2H, H-4) ppm.

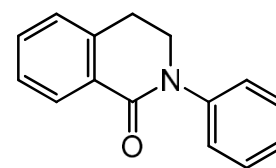
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.1 (C-1), 142.4 (C-1'), 138.9 (C-7), 137.0 (C-8), 136.2 (C-8a), 131.4 (C-4'), 130.6 (C-3', 5'), 129.1 (C-6), 128.1 (C-5), 125.8 (C-4a), 122.8 (C-2', 6'), 51.8 (C-3), 26.1 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 208.1126, gefunden: 208.1133.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>303</sup>

**2-Phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (96)**

Das Laktam konnte gelegentlich als Nebenprodukt bei der oxidativen Cyanierung von Ph-Thich isoliert werden.



**Smb:** 100.2–102.3 °C. Lit.: 102 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3063 (w), 3039 (w), 2941 (w), 2894 (w), 1657 (ss), 1602 (m), 1494 (m), 1472 (m), 1410 (s), 1323 (m), 1257 (m), 1225 (m) 744 (m), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

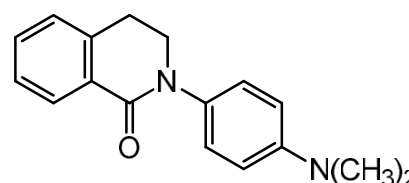
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.16 (dd,  $^3J_{\text{H-8, H-7}}$  = 7.7 Hz,  $^3J_{\text{H-8, H-6}}$  = 1.3 Hz, 1H, H-8), 7.50–7.42 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.42–7.34 (m, 4H, H-4', H-5, H-6, H-7), 7.29–7.22 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.00 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 6.5 Hz, 2H, H-3), 3.15 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 6.4 Hz, 2H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.3 (C-1), 143.2 (C-1'), 138.4 (C-4a), 132.2, 127.1, 126.4 (C-5, C-6, C-7), 129.8 (C-8a), 129.0 (2C, C-3', C-5'), 128.9 (C-8), 127.3 (C-4'), 125.5 (2C, C-2', C-6'), 49.6 (C-3), 28.8 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 224.0 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$ , 100).

**2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (116)**

Das Laktam wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Cyanierung von Arylaminen mit konventionellem Heizen aus 2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (121 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) konnte das Produkt (76 mg, 0.285 mmol, 60%) als gelber Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 167.0–168.3 °C (Zersetzung).

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2937 (w), 2889 (w), 2802 (w), 1652 (s), 1611 (m), 1520 (s), 1473 (m), 1414 (m), 1330 (m), 1317 (m), 1227 (m), 816 (m), 747 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

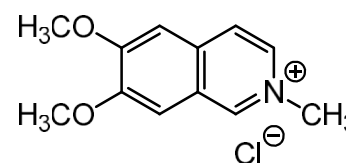
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.15 (dd,  $^3J_{\text{H-8, H-7}}$  = 7.4 Hz,  $^4J_{\text{H-8, H-6}}$  = 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.45 (td,  $^3J_{\text{H-7, H-6/H-8}}$  = 7.4 Hz,  $^4J_{\text{H-7, H-5}}$  = 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.36 (td,  $^3J_{\text{H-6, H-5/H-7}}$  = 7.4 Hz,  $^4J_{\text{H-6, H-8}}$  = 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.28–7.18 (m, 3H, H-5, H-2', H-6'), 6.80–6.71 (m, 2H, H-3', 5'), 3.93 (t,  $^3J_{\text{H-3, H-4}}$  = 6.6 Hz, 2H, H-3), 3.12 (t,  $^3J_{\text{H-4, H-3}}$  = 6.7 Hz, 2H, H-4), 2.96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.5 (C-1), 149.3 (C-4'), 138.4 (C-8a), 132.7 (C-1'), 131.8 (C-8), 130.2 (C4a), 128.8 (C-7), 127.2 (C-6), 127.0 (C-5), 126.3 (2C, C-2', C-6'), 113.0 (2C, C-3', C-5'), 49.9 (C-3), 40.9 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.8 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}^{23}\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 289.1317, gemessen: 289.1324.

**6,7-Dimethoxy-2-methylisochinolin-2-iumchlorid (254)**

6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (1.00 g, 4.83 mmol, 1.0 Äq) wurde in Acetonitril (80 mL) gelöst und mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (2.19 g, 9.65 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde refluxiert und alle 24 h weiteres 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (2.0 Äq.) zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen und 8.0 Äq. 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon konnte mittels LCMS ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Die Reaktionslösung wurde daraufhin zur Trockene eingengt und der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen (2 M, 50 mL). Die wässrige Lösung



wurde mit Diethylether in einer Kutscher-Stuedel-Apparatur zwei Tage extrahiert (Ethylacetat, Dichlormethan oder Chloroform sind ungeeignet). Das Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Iminiumsalz wurde als farbloser Feststoff erhalten (1.04 g, 4.35 mmol, 90%).

**Smb:** 306 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 9.14 (s, 1H, H-1), 8.21 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-3, H-1</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-3), 8.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-4), 7.48 (s, 1H, H-8), 7.40 (s, 1H, H-5), 4.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>) ppm.

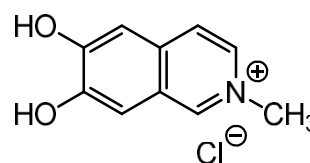
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 157.0 (C-6), 152.1 (C-7), 145.1 (C-1), 135.3 (C-4a), 133.7 (C-3), 124.0 (C-8a), 123.5 (C-4), 106.6 (C-8), 105.4 (C-5), 56.6 (C6-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (C7-OCH<sub>3</sub>), 47.1 (NCH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** m/z = 204.1 ([C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>459</sup>

### 6,7-Dihydroxy-2-methylisochinolin-2-ium chlorid, DHMIQ (252)

6,7-Dimethoxy-2-methylisochinoliniumchlorid (890 mg, 3.71 mmol, 1.0 Äq.) wurde in konzentrierter Salzsäure (20.0 mL) gelöst und in einer Mikrowelle 8 h (P<sub>Max</sub> = 45 W, T<sub>Max</sub> = 140 °C, p<sub>Max</sub> = 20.0 bar, Rampe = 20 min) erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde zur Trockene eingengt, wodurch das Produkt als leicht brauner Feststoff isoliert werden konnte (786 mg, 3.71 mmol, quant.).



**Smb** = 268 °C (Zersetzung).

**IR** (ATR): ν = 2970 (w<sub>B</sub>), 1624 (w), 1529 (w), 1483 (m), 1436 (m), 1391 (w), 1371 (w), 1298 (s), 1173 (s), 1156 (s), 871 (s), 628 (m), 576 (m), 471 (vs) cm<sup>-1</sup>.

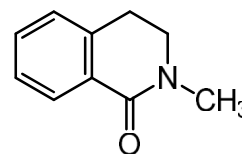
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.96 (s, 1H, H-1), 8.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-3, H-1</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-3), 7.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-4), 7.30 (s, 1H, H-8), 7.18 (s, 1H, H-5), 4.30 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.2 (C-6), 149.3 (C-7), 144.7 (C-1), 134.5 (C-4a), 132.6 (C-3), 123.6 (C-8a), 122.9 (C-4), 110.5 (C-8), 108.7 (C-5), 46.9 (NCH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 176.0 ([C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

### 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (215)

Analog zu der Vorschrift für die Cyanierung von Aminen mit Bromtrichlormethan im Batch-Prozess — Zweistufig, wurde *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (70.0 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) photochemisch oxidiert. Nach der Bestrahlung wurde eine Lösung aus Rotem Blutlaugensalz (160 mg, 0.478 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (3.0 mL) zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 2:3:0.1) gereinigt um das Produkt (55.5 mg, 0.344 mmol, 72%) als farbloses Öl zu erhalten.



**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat/Triethylamin = 2:3:0.1).

**IR** (ATR): ν = 3519 (m<sub>B</sub>), 3484 (m<sub>B</sub>), 2924 (s), 2855 (m), 1646 (vs), 1605 (vs), 1496 (m), 1336 (m), 1265 (m), 745 (s), 706 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-8, H-7</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-8, H-6</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.40 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-6, H-5/H-7</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-6, H-8</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.32 (td, <sup>3</sup>J<sub>H-7, H-6/H-8</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-7, H-5</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.16 (m, 1H, H-5), 3.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 6.7 Hz, 2H, H-3), 3.15 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.00 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3</sub>, 2H, H-4) ppm.

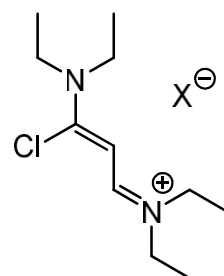
**$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 164.8 (C-1), 137.9 (C-4a), 131.5 (C-6), 129.4 (C-8a), 128.1 (C-8), 127.0 (C-7), 126.8 (C-5), 48.1 (C-3), 35.2 (N- $\text{CH}_3$ ), 27.9 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 162.1 ( $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>460</sup>

### (Z)-N-(3-Chlor-3-(diethylamino)allyliden)-N-ethylethaniminium Halogenid (219)

Das Streptocyanin wurde analog zur der allgemeinen Vorschrift zur Oxidation von Aminen mit Bromtrichlormethan aus Triethylamin (27.4  $\mu\text{m}$ , 20.0 mg, 0.198 mmol, 1.0 Äq.) und Bromtrichlormethan (40  $\mu\text{L}$ , 80.5 mg, 0.406 mmol, 2.1 Äq.) in Gegenwart von Kaliumcarbonat (1.35 g, 9.77 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. Nach einer Bestrahlungszeit von 18 h mit der blauen LED, wurde die Suspension im Vakuum eingeeengt und der Rückstand erneut in Acetonitril (2.0 mL) aufgenommen. Die Suspension wurde bei 4700 U/min 10 min zentrifugiert, der Überstand abgenommen und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt (23 mg) enthielt eine Mischung aus dem Streptocyanin und dem Triethylhydrohalogenid im Verhältnis von 3:2.



**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 8.00 (d,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}}$  = 11.3 Hz, 1H, H-1), 5.45 (d,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-1}}$  = 11.3 Hz, 1H, H-2), 3.80–3.67 (m, 4H, H-6, H-6'), 3.59 (q,  $^3J_{\text{H-4}, \text{H-5}}$  = 7.3 Hz, 2H, H-4), 3.56 (q,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}'}$  = 7.2 Hz, 2H, H-4'), 1.30–1.24 (m, 9H, H-5, H-5', H-7), 1.21 (t,  $^3J_{\text{H-7}, \text{H-6}'}$  = 7.3 Hz, 3H, H-7') ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 160.6 (C-1), 159.2 (C-3), 88.5 (C-2), 53.4, 45.4 (C-4, C-4'), 50.5, 49.0 (C-6, C-6'), 14.5, 13.5, 12.3, 12.1 (C-5, C-5', C-7, C-7') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 217.3 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_2]^+$ , 100); 219.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}^{37}\text{ClN}_2]^+$ , 35).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_2]^+$ :  $m/z$  = 217.1471, gemessen: 217.1459; berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}^{37}\text{ClN}_2]^+$ :  $m/z$  = 219.1442, gemessen: 219.1437.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR erscheinen die Signale bei 50.5, 49.0, 13.5 und 12.1 ppm als breite Singulettts, aufgrund einer gehinderten Rotation. Die NMR-Daten passen zu denen von (Z)-N-(3-Chlor-3-(dimethylamino)allyliden)-N-methylmethaniminium Perchlorat.<sup>461</sup>

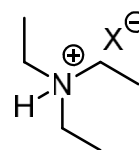
### Triethylamin-Hydrohalogenid (218)

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 10.60 (s, 1H, NH), 3.07 (qd,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}}$  = 7.3, 4.9 Hz, 6H, H-1), 1.30 (t,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-1}}$  = 7.3 Hz, 9H, H-2) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 46.7 (C-1), 8.8 (C-2) ppm.

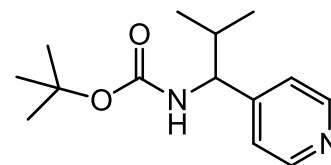
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 102.6 ( $[\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}]^+$ , 100).

Der Shift des NH-Protons variiert je nach Reaktionsdurchführung und kann zwischen 10.20–11.60 ppm liegen.



### tert-Butyl-(2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)carbamat (292)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung aus Phenanthren (134 mg, 0.75 mmol, 0.75 Äq), Cäsiumfluorid (456 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.), 4-Cyanopyridin (104 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq) und Boc-L-Val-OH (652 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 60 min) gepumpt. Ein Aliquot (14.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels



Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt, wobei das Produkt (55.2 mg, 0.221 mmol, 79%) als leicht gelbliches Öl erhalten wurde.

$R_f$  = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2).

IR (ATR):  $\nu$  = 3254 (w<sub>B</sub>), 2972 (s), 2875 (m), 1697 (vs), 1602 (m), 1527 (m), 1390 (m), 1366 (m), 1247 (m), 1170 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-2'/H-6'</sub>, H-3'/H-5' = 6.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-3'/H-5'</sub>, H-2'/H-6' = 6.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH, H-1</sub> = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.44/4.22 (s<sub>B</sub>, 1H, H-1), 2.08–1.89 (m, 1H, H-2), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (app t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-2</sub> = 6.2 Hz, 6H, H-3, H-3').

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.5 (CO), 151.3 (C-4'), 149.8 (C-2', C-6'), 122.1 (C-3', C-5'), 80.0 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.7 (C-1), 33.2 (C-2), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (C-3), 18.1 (C-3').

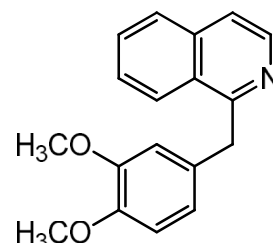
ESI-MS m/z (%) = 251.1 ([C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 195.1 ([C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 8).

Anmerkung: Das H-1 tritt im <sup>1</sup>H-NMR, Aufgrund der gehinderten Rotation um die CO–N Bindung, mit zwei Signalen auf.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>402</sup>

### 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)isochinolin (293)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung aus Phenanthren (160 mg, 0.90 mmol, 0.75 Äq), Cäsiumfluorid (547 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq.), 4-Cyanopyridin (185 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq) und Homoveratrumsäure (706 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 60 min) gepumpt. Ein Aliquot (20.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt, wobei das Produkt (69 mg, 0.247 mmol, 62%) als leicht bräunlicher Schaum erhalten wurde.



$R_f$  = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).

IR (ATR):  $\nu$  = 3052 (s), 2999 (s), 2934 (m), 2833 (m), 1512 (m), 1463 (m), 1257 (w), 1232 (w), 1139 (m), 1026 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-4</sub> = 5.8 Hz, 1H, H-3), 8.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-8, H-7</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-8), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-5, H-6</sub> = 8.2 Hz, H-5), 7.60 (app t, <sup>3</sup>J<sub>H-6, H-5/H-7</sub> = 7.5 Hz, H-6), 7.54–7.47 (m, 2H, H-4, H-7), 6.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-2', H-6'</sub> = 1.9 Hz, H-2'), 6.79 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-6', H-5'</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-6', H-2'</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-5', H-6'</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 4.60 (s, 2H, H-9), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

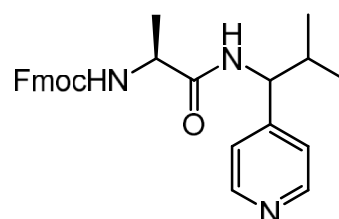
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.3 (C-1), 148.9 (C-4'), 147.5 (C-3'), 142.0 (C-3), 136.6 (2C, C-4a, C-8a), 132.0 (C-1'), 129.9 (C-6), 127.4 (C-5), 127.2 (C-7), 125.8 (C-8), 120.6 (C-6'), 119.8 (C-4), 111.9 (C-2'), 111.2 (C-5'), 55.8 (2C, OCH<sub>3</sub>), 41.7 (C-9) ppm.

ESI-MS m/z (%) = 302.1 ([C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>, 8), 280.2 ([C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>402</sup>

### (9H-Fluoren-9-yl)methyl-((2S)-1-((2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-carbammat (294)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung aus Phenanthren (160 mg, 0.90 mmol, 0.75 Äq), Cäsiumfluorid (547 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq.), 4-Cyanopyridin (185 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq) und Fmoc-L-Ala-L-Val-OH (1448 mg, 3.60 mmol, 3.0 Äq) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 60 min) gepumpt. Ein Aliquot





(20.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt, wobei das Produkt (80 mg, 0.180 mmol, 45%) als farbloser Schaum erhalten wurde.

$R_f = 0.14$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:3).

**IR** (ATR):  $\nu = 3305$  ( $w_B$ ), 3041 (s), 2964 (m), 2933 (m), 1660 (vs), 1602 (m), 1535 (l), 1449 (m), 1252 (m), 908 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.48, 8.40$  (2 x d,  $^3J_{\text{H-2''/H-6''}, \text{H-3''/H-5''}} = 5.4$  Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.74 (d,  $^3J_{\text{H-4'/H-5'}, \text{H-3'/H-6'}} = 7.5$  Hz, 2H, H-4', H-5'), 7.56–7.48 (m, 2H, H-1', H-8'), 7.40–7.33 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.32–7.21 (m, 3H, NHCH(pyridin-4-yl), H-2', H-7'), 7.12, 7.07 (2 x d,  $^3J_{\text{H-3''/H-5''}, \text{H-2''/H-6''}} = 5.4$  Hz, 2H, H-3'', 5''), 5.95 (s, 1H, NHCH( $\text{CH}_3$ )), 4.69 (app t,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}} = 7.8$  Hz, 1H, H-1), 4.41–4.33 (m, 3H, H-4, H-6), 4.22–4.12 (m, 1H, H-9'), 2.01–1.87 (m, 1H, H-2), 1.40/1.33 (2 x d,  $^3J_{\text{H-5}, \text{H-4}} = 6.8$  Hz, 3H, H-5), 0.86/0.82/0.76 (3 x d,  $^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 6.7$  Hz, 6H, H-3) ppm.

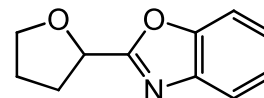
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.2$  (N(CO)C), 156.5 (N(CO)O), 150.6 (C-4''), 149.7 (C-2'', C-6''), 143.6 (C-8a', C-9a'), 141.3 (C-4a', C-4b'), 127.9 (C-3', C-6'), 127.2/172.1 (C-2', C-7'), 125.0 (C-1', C-8'), 122.2/122.1 (C-3'', C-5''), 120.1 (C-4', C-5'), 67.3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 58.3 (CH(pyridin-4 yl)), 50.5 (NHCH( $\text{CH}_3$ )), 47.0 (C-9'), 32.9 (CH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 19.8/19.6 (CH( $\text{CH}_3$ )( $\text{CH}_3$ )), 18.7 (NHCH( $\text{CH}_3$ )), 18.3/18.2 (CH( $\text{CH}_3$ )( $\text{CH}_3$ )) ppm.

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 466.2 ( $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$ , 21), 444.4 ( $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>402</sup>

### 2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzoxazol (286)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit abs. Tetrahydrofuran (15.0 mL, 13.5 g, 187 mmol, 51.8 Äq.) und Natriumacetat (445 mg, 5.42 mmol, 1.5 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 20 min) gepumpt. Ein Aliquot (20.0 mL) wurde auf ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1) gereinigt, wobei das Produkt (124.3 mg, 0.657 mmol, 68%) als gelbes Öl erhalten wurde.



$R_f = 0.24$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3060$  (s), 2982 (m), 2957 (s), 2875 (m), 1614 (m), 1565 (m), 1455 (s), 1243 (m), 1065 (w), 742 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.74$ –7.66 (m, 1H, H-Ar), 7.54–7.47 (m, 1H, H-Ar), 7.36–7.27 (m, 2H, H-Ar), 5.19 (t,  $^3J_{\text{H-2'}, \text{H-3'}} = 6.7$  Hz, 1H, H-2'), 4.11 (m, 1H, H-5a'), 4.00 (m, 1H, H-5b'), 2.44–2.34 (m, 2H, H-3'), 2.24–1.97 (m, 2H, H-4') ppm.

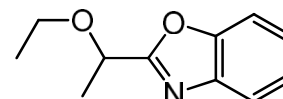
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.3$  (C-2), 151.0 (C<sub>q</sub>-Ar), 140.9 (C<sub>q</sub>-Ar), 125.2 (Ar), 124.5 (Ar), 120.3 (Ar), 110.8 (Ar), 74.0 (C-2'), 69.4 (C-5'), 30.9 (C-3'), 25.9 (C-4') ppm.

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 190.1 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2]^+$ , 100), 212.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}]^+$ , 13).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>462</sup>

### 2-(1-Ethoxyethyl)-1,3-benzoxazol (287)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit frisch destilliertem Diethylether (18.9 mL, 13.4 g, 181 mmol, 50.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 30 min) gepumpt.



Ein Aliquot (12.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1 → 15:1) gereinigt, wobei das Produkt (60.1 mg, 0.314 mmol, 60%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

$R_f$  = 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 2980 (w), 2936 (s), 2872 (m), 1568 (m), 1455 (m), 1320 (m), 1240 (m), 1112 (w), 1101 (m), 749 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.75–7.69 (m, 1H, H-Ar), 7.57–7.50 (m, 1H, Ar), 7.37–7.29 (m, 2H, Ar), 4.75 (q,  $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 6.7$  Hz, 1H, H-1'), 3.58 (qd,  $^3J_{\text{H-1}'', \text{H-2}''} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{H-1}'', \text{H-1}'} = 1.7$  Hz, 2H, H-1''), 1.66 (d,  $^3J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 6.7$  Hz, 3H, H-2'), 1.23 (t,  $^3J_{\text{H-2}'', \text{H-1}''} = 7.0$  Hz, 3H, H-2'') ppm.

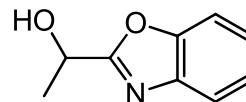
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.4 (C-2), 150.9 ( $\text{C}_q$ -Ar), 140.9 ( $\text{C}_q$ -Ar), 125.3 (Ar), 124.5 (Ar), 120.3 (Ar), 111.0 (Ar), 71.4 (C-1'), 65.4 (C-1''), 19.8 (C-2'), 15.3 (C-2'') ppm.

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 146.1 ( $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}]^+$ , 100), 192.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$ , 97), 214.0 ( $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}]^+$ , 7).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>462</sup>

### 1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethan-1-ol (288)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit abs. Ethanol (10.6 mL, 8.33 g, 181 mmol, 50.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 30 min) gepumpt. Ein Aliquot (12.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1 → 7:3) gereinigt, wobei das Produkt (51.2 mg, 0.314 mmol, 54%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.



**Smb** = 31.5–34.0 °C.

$R_f$  = 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

**IR** (ATR):  $\nu$  = 3337 ( $w_B$ ), 2986 (s), 1613 (m), 1569 (m), 1456 (s), 1243 (m), 1121 (m), 1100 (w), 817 (m), 747 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.73–7.67 (m, 1H, H-Ar), 7.53–7.47 (m, 1H, H-Ar), 7.36–7.29 (m, 2H, H-Ar), 5.19–5.07 (m, 1H, H-1'), 3.97 (d,  $^3J_{\text{OH}, \text{H-1}'} = 4.4$  Hz, 1H, OH), 1.72 (d,  $^3J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 6.7$  Hz, 3H, H-2') ppm.

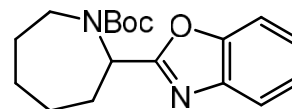
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5 (C-2), 150.9 ( $\text{C}_q$ -Ar), 140.5 ( $\text{C}_q$ -Ar), 125.3 (Ar), 124.7 (Ar), 120.1 (Ar), 110.9 (Ar), 64.3 (C-1'), 21.5 (C-2') ppm.

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 146.4 ( $[\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}]^+$ , 63), 164.3 ( $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>463</sup>

### tert-Butyl 2-(1,3-benzoxazol-2-yl)azepane-1-carboxylat (289)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert. In einem Rundkolben wurde die Stammlösung mit *N*-Boc-Azepan (1.441 g, 7.23 mmol, 2.0 Äq.) analog zur aufgeführten Vorschrift angesetzt und durch den „Sunflow“-Reaktor (Verweilzeit = 30 min) gepumpt. Ein Aliquot (12.0 mL) wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1) gereinigt, wobei das Produkt (82.0 mg, 0.259 mmol, 38%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.



**Smb** = 94.0–96.5 °C

$R_f$  = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 2974$  (s), 2929 (m), 2855 (m), 1692 (vs), 1455 (m), 1407 (m), 1242 (m), 1161 (m), 749 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** **A:**  $\delta = 7.71\text{--}7.65$  (m, 1H, H-Ar), 7.51–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.34–7.24 (m, 2H, H-Ar), 5.20 (dd,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 11.8$ , 6.2 Hz, 1H, H-2), 4.06–3.96 (m, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.15 (ddd,  $^2J_{\text{H-7b,H-7a}} = 14.6$  Hz,  $^3J_{\text{H-7b,H-6}} = 11.2$ , 1.5 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 2.55–2.37 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.09–1.09 (m, 7H, H-3<sub>b</sub>, H-4, H-5, H-6), 1.36 (s<sub>b</sub>, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **B:**  $\delta = 7.71\text{--}7.65$  (m, 1H, H-Ar), 7.51–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.34–7.24 (m, 2H, H-Ar), 5.52 (dd,  $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 11.6$ , 6.9 Hz, 1H, H-2), 3.89–3.81 (m, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.04 (ddd,  $^2J_{\text{H-7b,H-7a}} = 14.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-7b,H-6}} = 11.8$ , 1.7 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 2.55–2.37 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.09–1.09 (m, 7H, H-3<sub>b</sub>, H-4, H-5, H-6), 1.48 (s<sub>b</sub>, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

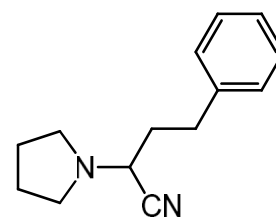
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** **A:**  $\delta = 167.3$  (C-2'), 155.2 (COO<sup>t</sup>Bu), 150.6 (C<sub>q</sub>-Ar), 141.1 (C<sub>q</sub>-Ar), 124.9 (Ar), 124.3 (Ar), 120.0 (Ar), 110.6 (Ar), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.9 (C-2), 43.4 (C-7), 32.6 (C-3), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>); **B:**  $\delta = 167.0$  (C-2'), 156.0 (COO<sup>t</sup>Bu), 150.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 141.1 (C<sub>q</sub>-Ar), 124.9 (Ar), 124.2 (Ar), 120.1 (Ar), 110.8 (Ar), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.9 (C-2), 43.7 (C-7), 32.3 (C-3), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS**  $m/z$  (%) = 217.3 ([C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 33), 261.2 ([C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100), 317.2 ([C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 65), 339.2 ([C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>, 24).

#### 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanitril (300)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Orejarena Pacheco et al. synthetisiert.<sup>408</sup>

In einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Methanol (4:1, 450 mL) wurde 1-Phenyl-3-propanal (8.40 g, 62.2 mmol, 1.0 Äq) gelöst, Natriumhydrogensulfit (6.50 g, 62.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vorsichtig Pyrrolidin (4.45 g, 62.6 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcyanid (8.15 g, 125.0 mmol, 2.0 Äq) zugegeben und 20 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan (3 x 250 mL) extrahiert, die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester = 3:1) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl (8.46 g, 39.5 mmol, 63%) isoliert werden konnte.



$R_f = 0.40$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3086$  (w), 3063 (w), 3027 (w, b), 2960 (w, b), 2812 (w), 1732 (w), 1603 (w), 1496 (s), 1455 (s), 1428 (w), 1354 (w), 1318 (w), 1296 (w), 1044 (m), 1223 (m), 1179 (m), 1131 (m), 927 (w), 904 (w), 870 (w), 830 (w), 751 (s), 700 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.33\text{--}7.29$  (m, 2H, Ph-3, Ph-5), 7.24–7.19 (m, 3H, Ph-2, Ph-4, Ph-6), 3.68 (t,  $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 8.0$  Hz, 1H, H-2), 2.91–2.56 (m, 6H, H-4, H-5, H-8), 2.08 (q<sub>app</sub>,  $^3J_{\text{H-3,H-2/H-4}} = 7.6$  Hz, 2H, H-3), 1.86–1.82 (m, 4H, H-6, H-7) ppm.

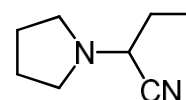
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 140.2$  (Ph-1), 128.8 (2C), 128.7 (4C, Ph-2, Ph-3, Ph-5, Ph-6), 126.5 (C-8), 117.7 (C-1), 54.4 (C-2), 50.0 (2C, C-5, C-8), 34.3 (C-3), 32.0 (C-4), 23.6 (2C, C-6, C-7) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 215.1 ([C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 188.4 ([C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N]<sup>+</sup>, 20).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>464</sup>

**2-(Pyrrolidin-1-yl)butannitril (316)**

Die Verbindung wurde nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Orejarena Pacheco et al. synthetisiert.<sup>408</sup>



In einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Methanol (4:1, 7.0 mL/mmol) wurde Propanal (1.0 Äq.) gelöst und Natriumhydrogensulfit (1.0 Äq.) zugegeben und gerührt. Nach 2 h wurde unter Kühlung vorsichtig Pyrrolidin (1.0 Äq.) und anschließend Kalumcyanid (2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 16 h gerührt und das Produkt mit Ethylacetat über Nacht in einer Kutscher-Steudel-Apparatur extrahiert. Das organische Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde im Kugelrohr destillativ (95 °C, 23 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl (51%–86%) erhalten wurde. Diese Reaktion wurde in Ansatzgrößen von 10 mmol bis 2.0 mol durchgeführt.

**Sdp:** 95 °C (23 mbar).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 2970 (s), 2939 (m), 2879 (m), 2810 (m), 2222 (w), 1461 (m), 1355 (w), 1151 (m), 1085 (m), 872 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.63 (t,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2}}$  = 7.8 Hz, 1H, H-1), 2.75–2.52 (m, 4H, H-2', H-5'), 1.88–1.71 (m, 6H, H-2, H-3', H-4'), 1.05 (t,  $^3J_{\text{H-3}, \text{H-1}}$  = 7.4 Hz, 3H, H-3) ppm.

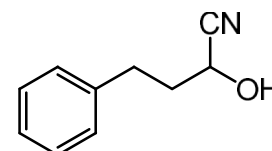
**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 117.7 (CN), 57.2 (C-1), 50.1 (2C, C-2', C-5'), 26.2 (C-2), 23.5 (2C, C-3', C-4'), 10.9 (C-3) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 139.1 ( $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ , 100), 112.3 ( $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 10).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>465</sup>

**2-Hydroxy-4-phenylbutanitril (304)**

Diese Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert.



Zu einer Lösung aus 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanitril (55.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq) in einem Lösemittelgemisch aus Dimethylsulfoxid (3.0 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL) wurden Wasserstoffperoxid (37 %ig, 88.4 mg, 0.78 mmol, 3.0 Äq) und konz. Schwefelsäure (7.8 mg, 0.078 mmol, 0.3 Äq) zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Extrakte mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit präparativer HPLC gereinigt, wodurch bei einer Retentionszeit von 11.5–12.1 min das Produkt (6.3 mg, 0.039 mmol, 15%) erhalten wurde.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR (ATR):**  $\nu$  = 3087 (w), 3029 (w), 2929 (w), 2245 (w) 1604 (s), 1497 (s), 1454 (s), 1133 (m), 1210 (m), 1180 (s), 1018 (w), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.34–7.29 (m, 2H, Ph-H) 7.25–7.20 (m, 3H, Ph-H), 4.43 (t,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}}$  = 6.76 Hz, 1H, H-2), 2.88–2.82 (m, 2H, H-4), 2.21–2.13 (m, 2H, H-3) ppm.

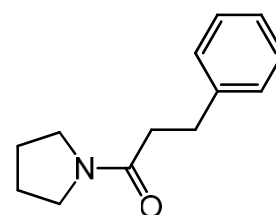
**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.7 (C-5), 128.9(2C), 128.6 (4C, C-6, C-7, C-9, C-10), 126.7 (C-8), 120.0 (C-1), 60.6 (C-2), 36.8 (C-3), 30.8 (C-4) ppm.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>466</sup>

**3-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (303)**

Diese Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] in Anlehnung an eine Vorschrift von Kerschgens et al.<sup>413</sup> synthetisiert.

Das 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanitril (110.0 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq) wurde in Chloroform (20.0 mL) gelöst und mit Triethylbutylammoniumpermanganat (324 mg, 1.04 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h refluxiert und nach dem Abkühlen über Celite abgesaugt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt um das Produkt als gelbe Flüssigkeit zu erhalten.



$R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3027$  (w), 2951 (w), 1722 (w), 1630 (s), 1437 (s), 1343 (m), 1296 (w), 1254 (w), 1193 (w), 1078 (w), 959 (w), 753 (m), 702 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32\text{--}7.28$  (m, 2H, Ph-H) 7.26–7.16 (m, 3H, Ph-H), 3.46 (t,  $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 6.50$  Hz, 2H, H-10), 3.29 (t,  $^3J_{\text{H-13, H-12}} = 6.50$  Hz, 2H, H-13), 3.01–2.96 (m, 2H, H-3), 2.59–2.53 (m, 2H, H-2), 1.93–1.77 (m, 4H, H-11, H-12) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.9$  (C-1), 141.7 (C-4), 128.6 (4C, C-5, C-6, C-8, C-9), 126.2 (C-7), 46.7 (C-13), 45.8 (C-10), 36.9 (C-2), 31.4 (C-3), 26.2 (C-11), 24.5 (C-12) ppm.

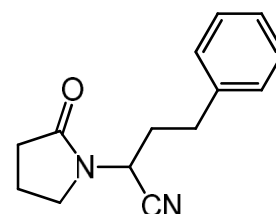
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 204.4 ( $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>467</sup>

**2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutannitril (301)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Hamed et al.<sup>414</sup> synthetisiert.

4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanitril (500 mg, 2.30 mmol, 1.0 Äq) wurde analog zu der allgemeinen Synthesevorschrift für die Oxidation von  $\alpha$ -Aminonitrilen mit Ruthenium(VIII)oxid durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 48 h und säulenchromatographischer (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) Reinigung konnte das Produkt als beiger Feststoff (246 mg, 1.06 mmol, 46%) erhalten werden.



**Smb:** 80.8–82.2 °C.

$R_f = 0.40$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3063$  (w), 3027 ( $w_B$ ), 2960 ( $w_B$ ), 2812 (w), 1732 (w), 1603 (w), 1496 (s), 1455 (s), 1428 (w), 1354 (w), 1318 (w), 1296 (w), 1044 (m), 1223 (m), 1179 (m), 1131 (m), 927 (w), 904 (w), 870 (w), 830 (w), 751 (s), 700 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

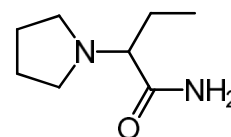
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32\text{--}7.27$  (m, 2H, Ph-H) 7.24–7.16 (m, 3H, Ph-H), 5.11 (t,  $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 8.05$  Hz, 1H, H-2), 3.47 (dt,  $^2J_{\text{H-12a, H-12b}} = 8.75$  Hz,  $^3J_{\text{H-12a, H-11}} = 6.00$  Hz, 1H, H-12<sub>a</sub>), 3.35 (dt,  $^2J_{\text{H-12b, H-12a}} = 8.75$  Hz,  $^3J_{\text{H-12b, H-11}} = 5.42$  Hz, 1H, H-12<sub>b</sub>), 2.81–2.60 (m, 2H, H-4), 2.43–2.33 (m, 2H, H-14), 2.19–1.88 (m, 4H, H-3, H-13) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.7$  (C-11), 139.12 (C-5), 128.7 (2C), 128.3 (4C, C-6, C-7, C-9, C-10), 126.7 (C-8), 116.7 (C-1), 43.4 (C-14), 42.5 (C-2), 32.6 (C-3), 31.8 (C-4), 30.3 (C-12), 17.7 (C-13) ppm.

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 228.3 ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}]$ , 100), 229.3 ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ , 15).

**2-(Pyrrolidin-1-yl)butanamid (312)**

Die Hydrolyse wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Stotani et al. durchgeführt.<sup>6</sup>



Das 2-(Pyrrolidin-1-yl)butannitril (1.0 Äq.) wurde in Dichlormethan (1.4 mL/mmol) gelöst und mit konz. Schwefelsäure (20.0 Äq.) versetzt. Das zweiphasige Gemisch wurde 16 h stark gerührt und anschließend die beiden Phasen getrennt. Die Schwefelsäure-Phase wurde vorsichtig auf zerstoßenes Eis gegeben und unter Kühlung mit ges. Natriumhydroxid-Lösung stark basisch gestellt. Die Suspension wurde mit Ethylacetat in einer Kutscher-Stuedel-Apparatur über Nacht extrahiert. Das organische Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wodurch das Produkt (97%–99%) als schwach gelblich kristalliner Feststoff erhalten wurde. Die Reaktion wurde in Ansatzgrößen von 1.0 mmol bis 0.5 mol durchgeführt.

**Smb:** 121.4–121.6 °C.

**IR (ATR):**  $\nu = 3382$  (m), 3186 (m), 2964 (m), 2796 (m), 1653 (vs), 1408 (m), 1332 (m), 688 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

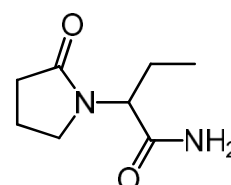
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.62$  ( $s_B$ , 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.87 ( $s_B$ , 1H,  $\text{NH}_2$ ), 2.64 (dd,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2a}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{H-1}, \text{H-2b}} = 4.3$  Hz 1H, H-1), 2.61–2.49 (m, 4H, H-2', H-5'), 1.89–1.54 (m, 6H, H-2, H-3', H-4'), 0.94 (t,  $^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 7.5$  Hz, 3H, H-3) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.7$  ( $\text{CONH}_2$ ), 71.1 (C-1), 51.9 (2C, C-2', C-5'), 25.3 (C-2), 23.4 (2C, C-3', C-4'), 10.0 (C-3) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 157.1 ( $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ , 100), 112.2 ( $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 25), 179.0 ( $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}]^+$ , 12).

**2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamid (311)**

**A (Oxidation von Aminen mit Ruthenium(VIII)oxid):** Das Amid wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-(Pyrrolidin-1-yl)butanamid (78.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) mit einer Reaktionszeit von 30 min synthetisiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt um das Produkt (53.3 mg, 0.382 mmol, 76%) als farbloses Öl zu erhalten, welches später kristallisierte.



**B (Oxidation von Aminen mit Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikeln):** Das Amid wurde analog zu der aufgeführten Vorschrift aus 2-(Pyrrolidin-1-yl)butanamid (78.1 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) synthetisiert. In Abhängigkeit von der Katalysatoraktivität wurde A) das Reaktionsgefäß mit Sauerstoff gesättigt und verschlossen 24 h auf 140 °C erhitzt, oder B) im Autoklaven bei 5 bar Sauerstoffdruck 24 h auf 80 °C erhitzt. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat extrahiert, die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Hierbei kristallisiert das Produkt (69.8 mg, 0.41 mmol, 82%) farblos aus. Das Produkt wurde bei Bedarf umkristallisiert (Gasphasendiffusion von n-Hexan in Ethylacetat).

**Smb:** 111.4–114.6 °C. Lit: 113–114 °C.<sup>468</sup>

**IR (ATR):**  $\nu = 3274$  ( $m_B$ ), 2969 (m), 2938 (m), 2878 (m), 1682 (vs), 1462 (m), 1422 (m), 1288 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.43$  ( $s_B$ , 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.75 ( $s_B$ , 1H,  $\text{NH}_2$ ), 4.45 (dd,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3a}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3b}} = 6.8$  Hz 1H, H-2), 3.50–3.33 (m, 2H, H-5'), 2.47–2.36 (m, 2H, H-3'), 2.09–1.99 (m, 2H, H-4'), 2.00–1.87 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 1.68 (ddq,  $^4J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-3b}, \text{H-4}} = 7.4$  Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 0.89 (t,  $^3J_{\text{H-4}, \text{H-3}} = 7.4$  Hz, 3H, H-4) ppm.

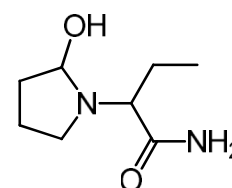
**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.2$  (C-2'), 172.5 (C-1), 56.2 (C-2), 44.0 (C-5'), 31.2 (C-3'), 21.2 (C-3), 18.3 (C-4'), 10.6 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 193.1 ( $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ , 100), 126.1 ( $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}]^+$ , 27).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>468, 469</sup>

**2-(2-Hydroxypyrrolidin-1-yl)butanamid (322)**

Dieses Halbaminal ist das Zwischenprodukt bei der Oxidation von 2-(Pyrrolidin-1-yl)butanamid.



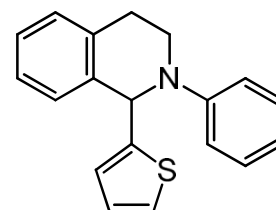
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (OH), 4.83 (m, 1H, H-2'), 3.13 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-5'a, H-5'b</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-5'a, H-4'</sub> = 5.6 Hz, 1H, H-5'a), 3.04 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H-2, H-3a</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-2, H-3b</sub> = 4.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-2, H-4</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-2), 2.67 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-5'b, H-5'a</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-5'b, H-4'</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-5'b), 2.02 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-3'a, H-3'b</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3'a, H-4'</sub> = 6.2 Hz, 1H, H-3'a), 1.79 – 1.64 (m, 4H, H-3a, H-3'b, H-4'), 1.63 – 1.46 (m, 1H, H-3b), 0.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3</sub> = 7.4 Hz, 3H, H-4) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.4 (C-1), 75.5 (C-2'), 69.2 (C-2), 56.6 (C-5'), 32.9 (C-3'), 26.1 (C-3), 23.9 (C-4'), 10.5 (H-4) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 173.1 ([C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**2-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (327)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Vorschrift von Alagiri et al.<sup>431</sup> synthetisiert. 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (37.0 mg, 0.158 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. Tetrahydrofuran (3 mL) gelöst und mit Silber(I)tetrafluoroborat (46.1 mg, 0.237 mmol, 1.5 Äq.) bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösung wurde 10 min gerührt und auf –78 °C gekühlt. 2-Thienylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 0.237 mL, 0.237 mmol, 1.5 Äq.) wurde langsam zugegeben und die Reaktion 60 min gerührt. Nach dem schrittweisen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Wasserzugabe (10.0 mL) gequencht und mit Ethylacetat (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) konnte das Produkt (36.0 mg, 0.124 mmol, 78%) als leicht gelbliches Öl isoliert werden.



**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

**IR** (ATR): ν = 3063 (w), 3024 (w), 2909 (w), 2835 (w), 1596 (s), 1501 (s), 1383 (m), 1224 (s), 1035 (s), 938 (w), 836 (w), 747 (s), 692 (s) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33–7.24 (m, 6H, H-3', 5', H-5, H-6, H-7, H-8), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-4thiophen, H-3thiophen</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-4thiophen, H-2thiophen</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-4<sub>thiophen</sub>), 6.98 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-2/6, H-3/5</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-2/6, H-4</sub> = 1.1 Hz, 2H, H-2', 6'), 6.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-3thiophen, H-4thiophen</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3thiophen, H-2thiophen</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-3<sub>thiophen</sub>), 6.82 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-4, H-3/5</sub> = 3.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-4, H-2/6</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-4'), 6.71 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H-2thiophen, H-3thiophen</sub> = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-2thiophen, H-4thiophen</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-2<sub>thiophen</sub>), 6.08 (s, 1H, H-1), 3.66 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3a, H-3b</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4</sub> = 7.5, 5.1 Hz, H-3a), 3.61–3.54 (m, 1H, H-3b), 3.04 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4a, H-4b</sub> = 15.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3</sub> = 7.5, 5.3 Hz, H-4a), 2.99–2.91 (m, 1H, H-4b) ppm.

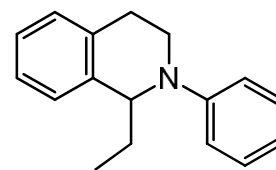
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.5 (C-1'), 148.3 (C-1<sub>thiophen</sub>), 137.3 (C-8a), 135.4 (C-4a), 129.3 (C-3', 5'), 128.6, 127.8, 127.4, 126.3 (C-5, C-6, C-7, C-8), 126.6 (C-3<sub>thiophen</sub>), 125.4 (C-2<sub>thiophen</sub>), 124.8 (C-4<sub>thiophen</sub>), 118.5 (C-4'), 115.1 (C-2', C-6'), 59.7 (C-1), 42.9 (C-3), 27.9 (C-4) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 292.1 ([C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NS]<sup>+</sup>, 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NS]<sup>+</sup>: m/z = 292.1160, gefunden: 292.1158.

**1-Ethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (326)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Vorschrift von Alagiri et al.<sup>431</sup> synthetisiert. 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (100 mg, 0.427 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. Tetrahydrofuran (3.0 mL) gelöst und mit Silber(I)tetrafluoroborat (46.1 mg, 0.237 mmol, 1.5 Äq.) bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösung wurde 10 min gerührt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Ethylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 641  $\mu\text{L}$ , 0.641 mmol, 1.5 Äq.) wurde langsam zugegeben und die Reaktion 60 min gerührt. Nach dem schrittweisen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Wasserzugabe (10.0 mL) gequencht und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 15.0 mL). Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1) konnte das Produkt (71.4 mg, 0.301 mmol, 70%) als leicht gelbliches Öl isoliert werden.



$R_f = 0.55$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3060$  (w), 3023 (w), 2961 (w), 2930 (w), 2871 (w), 1598 (s), 1503 (s), 1391 (m), 1332 (m), 1222 (w), 939 (w), 747 (s), 692 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.28\text{--}7.22$  (m, 6H, H-3', 5', H-5, H-6, H-7, H-8), 6.88 (dt,  $^3J_{\text{H-2/6, H-3/5}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-2/6, H-4}} = 1.1$  Hz, 2H, H-2', 6'), 6.72 (tt,  $^3J_{\text{H-4, H-3/5}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{H-4/H-2/6}} = 1.1$  Hz, 1H, H-4'), 4.56 (t,  $^3J_{\text{H-1, H-9}} = 7.2$  Hz, 1H, H-1), 3.68–3.47 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>b</sub>), 3.03 (ddd,  $^2J_{\text{H-4a, H-4b}} = 15.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-4a, H-3}} = 7.7$ , 5.4 Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.88 (ddd,  $^2J_{\text{H-4a, H-4b}} = 15.9$  Hz,  $^3J_{\text{H-4b, H-3}} = 6.2$ , 5.2 Hz, 1H, H-4<sub>b</sub>), 2.00 (dp,  $^2J_{\text{H-9a, H-9b}} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-9a, H-1/H-10}} = 7.2$  Hz, 2H, H-9<sub>a</sub>), 1.75 (dp,  $^2J_{\text{H-9b, H-9a}} = 14.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-9b, H-1/H-10}} = 7.2$  Hz, 2H, H-9<sub>b</sub>), 1.01 (t,  $^3J_{\text{H-10, H-9}} = 7.1$  Hz, 3H, H-10) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 149.9$  (C-1'), 139.0 (C-8<sub>a</sub>), 135.2 (C-4<sub>a</sub>), 129.4 (2C, C-3', C-5'), 128.6 (C-5), 127.5, 126.5, 125.8 (C-6, C-7, C-8), 117.0 (C-4'), 113.7 (2C, C-2', C-6'), 60.8 (C-1), 42.1 (C-3), 29.7 (C-9), 27.4 (C-4), 11.5 (C-10) ppm.

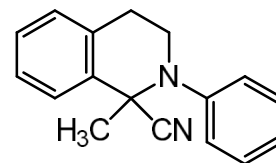
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 238.2 ( $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}]^+$ , 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}]^+$ :  $m/z = 238.1596$ , gemessen: 238.1590.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>470</sup>

**1-Methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (329)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Vorschrift von Alagiri et al.<sup>431</sup> synthetisiert. 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (200 mg, 0.836 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. Tetrahydrofuran (4.0 mL) gelöst und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 0.626 mL, 1.0 mmol, 1.2 Äq.) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 5 min gerührt, Iodmethan (104  $\mu\text{L}$ , 1.67 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Die erwärmte Reaktionslösung wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10.0 mL) gequencht und mit Dichlormethan (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt (166 mg, 0.669 mmol, 80%) konnte als orangener Feststoff isoliert werden.



**Smb:** 125.7–128.5  $^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3060$  (w), 3025 (w), 3001 (w), 2959 (w), 2927 (w), 2832 (w), 1596 (m), 1491 (s), 1451 (m), 1231 (w), 1123 (w), 864 (w), 751 (s), 701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .



**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.47–7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.41–7.39 (m, 3H, H-3', H-5', H-Ar), 7.29–7.26 (m, 4H, H-2', 6', H-Ar), 7.20–7.18 (m, 1H, H-Ar), 3.66 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3a, H-3b</sub> = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4a</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4b</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-3a), 3.34 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3b, H-3a</sub> = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4a</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4b</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-3b), 3.22 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4a, H-4b</sub> = 16.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3a</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3b</sub> = 5.7 Hz, 1H, H-4a), 2.84 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4b, H-4a</sub> = 16.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3a</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3b</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-4b), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6 (C-1'), 136.1 (C-8a), 134.8 (C-4a), 129.6 (C-Ar), 129.1 (2C, C-3', C-5'), 128.1 (C-Ar), 127.6 (2C, C-2', C-6'), 126.9, 126.7, 126.7 (3C, C-Ar), 121.3 (CN), 59.6 (C-1), 49.1 (C-3), 30.3 (C-4), 27.7 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 222.1 ([C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N]<sup>+</sup>, 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 248.1313, gemessen: 248.1308.

### 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methanamin (330)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert.



**A) Modifizierten Vorschrift von Borzenko et al.<sup>417</sup>** 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (192 mg, 0.821 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. THF (2.5 mL) und abs. Diethylether (2.5 mL) gelöst. Es wurde Lithiumaluminiumhydrid (94 mg, 2.5 mmol, 3.0 Äq.) unter Eiskühlung portionsweise zugegeben und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit Wasser (6.0 mL) und 1 M Natriumhydroxid-Lösung (2.0 mL) gequench, filtriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Die vereinten ätherischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinten wässrigen Phasen mit 5 M Natriumhydroxid-Lösung stark basisch gestellt und mit Ethylacetat (6 x 15.0 mL) extrahiert. Der Filtrerrückstand wurde erneut mit Ethylacetat (30.0 mL) ausgeäthert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde Säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin = 47.5:2.5:1) gereinigt, wobei das Produkt als braunrotes Öl (39 mg, 0.16 mmol, 20%) erhalten wurde.

**B) Organikum.<sup>418</sup>** 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (99 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. THF (10.0 mL) gelöst und portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (16 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) innerhalb von 10 min zugegeben. Die Suspension wurde 1 h refluxiert und nach dem Abkühlen mit Wasser (1.0 mL) gequench. Die Suspension wurde filtriert, der Rückstand mit Essigether ausgeäthert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach aufkonzentrieren im Vakuum, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin = 47.5:2.5:1) gereinigt, wobei ein braunrotes Öl (27 mg, 0.12 mmol, 27%) erhalten wurde.

R<sub>f</sub> = 0.38 (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin = 47.5:2.5:1).

**IR** (ATR): ν = 3363 (w), 3059 (w), 3073 (w), 2921 (m), 1598 (ss), 1502 (ss), 1394 (m), 1324 (m), 1221 (m), 1157 (w), 1034 (w), 951 (w), 750 (s), 694 (m) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.24–7.03 (m, 6H, H-3', H-5', H-5, H-6, H-7, H-8), 7.02–6.96 (m, 2H, H-2' & H-6'), 6.75 (tt, <sup>3</sup>J<sub>H-4', H-3'/H-5'</sub> = 7.20 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-4', H-2'/H-6'</sub> = 1.09 Hz, 1H, H-4'), 4.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H-1, H-9a</sub> = 9.48 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-1, H-9b</sub> = 5.33 Hz, 1H, H-1), 3.66 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3a, H-3b</sub> = 13.97 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4a</sub> = 5.62 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4b</sub> = 3.54 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H-3a, H-1</sub> = 1.00 Hz, 1H, H-3a), 3.54 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-3b, H-3a</sub> = 13.97 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3b, H-4a</sub> = 10.44 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-3a, H-4b</sub> = 4.30 Hz, 1H, H-3b), 3.12 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-9a, H-9b</sub> = 13.18 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-9a, H-1</sub> = 9.48 Hz, 1H, H-9a), 3.02 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H-9b, H-9a</sub> = 13.18 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-9b, H-1</sub> = 5.33 Hz, 1H, H-9b), 2.86 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>H-4a, H-4b</sub> = 16.34 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3b</sub> = 10.44 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4a, H-3a</sub> = 5.62 Hz, 1H, H-4a), 2.58 (dt, <sup>2</sup>J<sub>H-4b, H-4a</sub> = 16.34 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-4b, H-3</sub> = 3.92 Hz, 1H, H-4b) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 151.6 (C-1'), 136.7 (C-8a), 136.1 (C-4a), 130.2 (2C, C-3', C-5'), 130.2, 128.3, 128.2, 127.3 (C-5, C-6, C-7, C-8), 120.5 (C-4'), 118.0 (2C, C-2', C-3'), 60.3 (C-1), 45.7 (C-9), 43.4 (C-3), 26.2 (C-4) ppm.

**ESI-HRMS:** Berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: m/z = 239.1548, gemessen: 239.1556.

**tert-Butyl-(2-oxo-2-(((2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methyl)-amino)ethyl)carbammat (331)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] nach einer modifizierten Vorschrift von Gaeta et al.<sup>471</sup> synthetisiert.

Boc-Glycin (135 mg, 0.768 mmol, 5.0 Äq.) wurde mit HATU (287 mg, 1.54 mmol, 4.9 Äq.) unter Schutzgas in abs. THF (2.0 mL) gelöst, *N*-Methylmorpholin (0.17 mL, 1.5 mmol, 9.7 Äq.) zugegeben und 10 min gerührt. Eine Lösung aus 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methanamin (37 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (1.0 mL) wurde zugetropft und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Vakuum zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit Ethylacetat (4 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 40:1) gereinigt, wobei das Produkt als orangenes Öl (41 mg, 0.10 mmol, 68%) erhalten wurde.

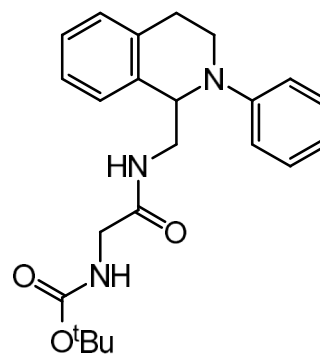
$R_f = 0.20$  (Dichlormethan/Methanol = 40:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3402$  (m), 3326 (m), 3062 (w), 2976 (m), 2928 (m), 2854 (w), 1708 (s), 1666 (s), 1598 (m), 1504 (ss), 1453 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1270 (m), 1248 (m), 1166 (s), 945 (w), 864 (w), 751 (m), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28\text{--}7.11$  (m, 6H, H-3'', H-5'', H-5', H-6', H-7', H-8'), 7.02–6.96 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.83–6.77 (m, 1H, H-4''), 6.25 (s, 1H, NH), 4.89 (m, 1H, H-1'), 3.67 (m, 6H, H-3', OC-CH<sub>2</sub>-NH-, C-1'-CH<sub>2</sub>-NH), 3.00 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>'), 2.78 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>'), 1.41 (s, 9H, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.3$  (NH-OC-CH<sub>2</sub>-NH-), 155.9 (C=O), 150.3 (C-1''), 135.3 (C-8a'), 129.6 (2C, C-3'', C-5''), 129.0, 127.5, 127.3, 126.4 (C-5', C-6', C-7', C-8'), 118.8 (C-4''), 115.6 (2C, C-2'', C-6''), 80.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.6 (C-1'), 44.4 (-OC-CH<sub>2</sub>-NH-), 43.8 (C-1'-CH<sub>2</sub>-NH-), 42.0 (C-3'), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C-4')

**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ :  $m/z = 296.2287$ , gemessen: 396.2282.

**Diethyl-(2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)phosphonat (328)**

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert.

Unter Schutzgas wurde 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (100 mg, 0.425 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (4.0 mL) gelöst, bei  $-78^\circ\text{C}$  Silber(I)tetrafluoroborat (140 mg, 0.719 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und 15 min gerührt. In einem zweiten Gefäß wurde unter Schutzgas Diethylphosphit (0.11 mL, 0.85 mmol, 2.0 Äq.) in abs. THF (4.0 mL) gelöst, bei  $-78^\circ\text{C}$  Natriumhydrid (22 mg, 0.90 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und 10 min gerührt. Beide Lösungen wurden vereint und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarze Lösung wurde direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und das Produkt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) als rotes Öl (45 mg, 0.13 mmol, 31%) isoliert.

$R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 061$  (w), 3024 (w), 2980 (w), 2926 (w), 2854 (w), 1598 (m), 1503 (m), 1388 (w), 1244 (m), 1049 (s), 1022 (ss), 965 (s), 749 (s), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40\text{--}7.35$  (m, 1H, H-Ar), 7.29–7.13 (m, 5H, H-3'', H-5'', H-Ar), 6.98 (d,  $^3J_{\text{H-2''/H-6''}}$ ,  $^3J_{\text{H-3''/H-5''}} = 8.2$  Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.80 (t,  $^3J_{\text{H-4''}}$ ,  $^3J_{\text{H-3''/H-5''}} = 7.2$  Hz, 1H, H-4''), 5.19 (d,



$^2J_{H-1',P} = 20.0$  Hz, 1H, H-1'). 4.16–3.83 (m, 5H, H-1, H-2, H-3<sub>a</sub>'), 3.68–3.59 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>'), 3.14–2.93 (m, 2H, H-4'), 1.25 (t,  $^3J_{H-2a,H-1} = 7.1$  Hz, 3H, H-2<sub>a</sub>), 1.14 (t,  $^3J_{H-2b,H-1} = 7.1$  Hz, 3H, H-2<sub>b</sub>) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ , **HMBC**, **HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.5$  (C-1''), 136.5 (C-4a'), 130.8 (C-8a'), 129.2 (2C, C-3'', C-5''), 128.8, 128.2, 127.5, 126.0 (C-5', C-6', C-7', C-8'), 118.6 (C-4''), 114.9 (2C, C-2'' C-6''), 63.4, 62.4 (C-1<sub>a</sub>, C-1<sub>b</sub>), 58.9 (d,  $^1J_{C-1',P} = 159$  Hz, C-1'), 43.6 (C-3'), 26.9 (C-4'), 16.5 (C-2<sub>a</sub>, C-2<sub>b</sub>) ppm.

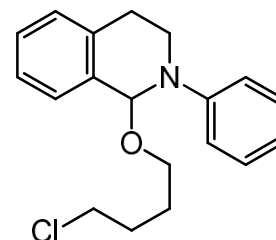
**ESI-HRMS**: Berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Na}]^+$ :  $m/z = 368.1392$ , gemessen: 368.1398.

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>472</sup>

### 1-(4-Chlorbutoxy)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (324)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert.

In THF (5.0 mL) wurde 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (131 mg, 0.559 mmol, 1.0 Äq.) gelöst, konz. Salzsäure (1.0 mL) zugetropft und die Reaktionslösung 6.5 h refluxiert. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Wasser (5.0 mL) verdünnt und unter Eiskühlung mit Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (2 x 10.0 mL) und Ethylacetat (1 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt, wodurch das Produkt als orangenes Öl (118 mg, 0.374 mmol, 67%) erhalten wurde.



$R_f = 0.35$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**IR** (ATR):  $\nu = 3063$  (w), 3028 (w), 2921 (m), 2851 (m), 1599 (s), 1503 (ss), 1402 (s), 1325 (m), 1228 (m), 1158 (m), 1065 (m), 1035 (m), 984 (m), 927 (m), 904 (m), 749 (s), 694 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$ , **COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$ –7.18 (m, 6H, H-3', H-5', H-5, H-6, H-7, H-8), 7.04–6.98 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.88–6.81 (m, 1H, H-4'), 5.73 (s, 1H, H-1), 3.77–3.66 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.62–3.37 (m, 5H, H-3<sub>b</sub>, H-1'', H-4''), 3.12–2.97 (m, 2H, H-4), 1.83–1.76 (m, 2H, H-3''), 1.73–1.65 (m, 2H, H-2'') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ , **HMBC**, **HSQC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.1$  (C-1'), 136.1 (C-4a), 134.7 (C-8a), 129.3 (2C, C-3', C-5'), 128.4, 128.2, 128.1, 126.2 (C-5, C-6, C-7, C-8), 119.1 (C-4'), 115.1 (2C, C-2', C-6'), 87.4 (C-1), 65.1 (C-4''), 45.2 (C-1''), 42.8 (C-3), 29.7 (C-2''), 28.0 (C-4), 27.3 (C-3'') ppm.

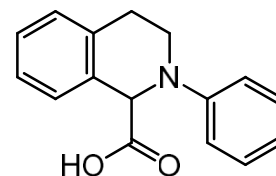
**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 208.1 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 100).

**FD-MS**:  $m$  (%) = 315.2 ( $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}]$ , 100).

### 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure (325)

Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] synthetisiert.

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (38.9 mg, 0.166 mmol, 1.0 Äq.) wurde in konz. Salzsäure (3.0 mL) suspendiert und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde die Lösung mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt und das Produkt konnte als gelblicher Feststoff (9.3 mg, 37 mmol, 22%) erhalten werden.



**Smb**: 145 °C (Zersetzung).

$R_f = 0.31$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

**IR (ATR):**  $\nu = 3450$  (w), 3296 (w), 3063 (w), 3035 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1678 (ss), 1600 (s), 1503 (s), 1470 (m), 1380 (m), 1345 (m), 1298 (m), 1228 (m), 1158 (w), 1037 (w), 956 (w), 751 (ss), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

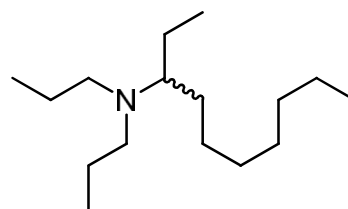
**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.56\text{--}7.52$  (m, 1H, H-8), 7.35–7.27 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.27–7.23 (m, 2H, H-6, H-7), 7.17–7.15 (m, 1H, H-5), 6.96–6.87 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 6.74 ( $s_B$ , 1H, OH), 4.99 (s, 1H, H-1), 3.85 (dt,  $^2J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{H-3a}, \text{H-4}} = 4.6$  Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.38–3.28 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.15–3.03 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 3.01 (dt,  $^2J_{\text{H-4b}, \text{H-4a}} = 15.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-4b}, \text{H-3}} = 4.2$  Hz, 1H, H-4<sub>b</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 175.5$  (COOH), 149.3 (C-1'), 134.9 (C-4a), 132.5 (C-8a), 129.6 (2C, C-3', C-5'), 129.0 (C-8), 127.8, 127.8 (C-5, C-6), 126.9 (C-7), 119.6 (C-4'), 114.5 (2C, C-2', C-6'), 62.3 (C-1), 45.0 (C-3), 28.9 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 208.1 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}]^+$ , 100), 253.1 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ , 9).

### *N,N*-Dipropyldecan-3-amin (333)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde 2-(Dipropylamino)butannitril (100.0 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in abs. THF (2.5 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Lithiumdiisopropylamin-Lösung (2 M in Hexan, 295  $\mu\text{L}$ , 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) versetzt und 10 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und 10 min bei  $-30^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wurde erneut auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und 1-Heptyliodid (134 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) tropfenweise in abs. THF



(1.2 mL) zugegeben. Nach 2 h wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und abs. Ethanol (1.0 mL), Natriumcyanoborhydrid (111.2 mg, 1.77 mmol, 3.0 Äq.) und Eisessig (200  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht ohne Kühlung gerührt und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gequenchet. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch basisches Aluminiumoxid mit Cyclohexan filtriert um das reine Produkt als farbloses Öl (110.0 mg, 456  $\mu\text{mol}$ , 77%) zu erhalten.

(1.2 mL) zugegeben. Nach 2 h wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und abs. Ethanol (1.0 mL), Natriumcyanoborhydrid (111.2 mg, 1.77 mmol, 3.0 Äq.) und Eisessig (200  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht ohne Kühlung gerührt und anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gequenchet. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch basisches Aluminiumoxid mit Cyclohexan filtriert um das reine Produkt als farbloses Öl (110.0 mg, 456  $\mu\text{mol}$ , 77%) zu erhalten.

$R_f = 0.40$  (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1); 0.66 (Cyclohexan auf basischen  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -DC-Platten).

**IR (ATR):**  $\nu = 2956$  (s), 2926 (s), 2855 (m), 1662 (m), 1378 (w), 1191 (s), 999 (w), 723 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 2.30$  (t,  $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 7.3$  Hz, 4H, H-1'), 2.36–2.19 (m, 1H, H-3), 1.46–1.13 (m, 18H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-2'), 0.88 (t,  $^3J_{\text{H-1}/\text{H-10}, \text{H-2}/\text{H-9}} = 6.9$  Hz, 6H, H-1, H-10), 0.85 (t,  $^3J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 7.4$  Hz, 6H, H-3') ppm.

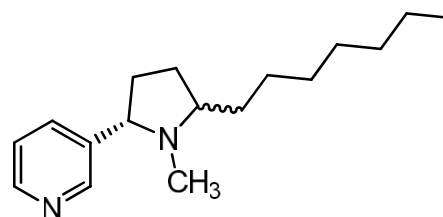
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 62.1$  (C-3), 52.4 (C-1'), 32.1 (C-8), 30.3, 30.1, 29.6, 27.7 (C-4, C-5, C-6, C-7), 23.3 (C-2), 22.9 (C-9), 22.7 (C-2'), 14.3 (C-10), 12.4 (C-1), 12.1 (C-3') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 242.2 ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}]^+$ , 100).

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}]^+$ :  $m/z = 242.2848$ , gemessen: 242.2847.

### 3-(1-Methyl-5-heptylpyrrolidin-2-yl)pyridin (336)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril (111 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in abs. THF (2.5 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  mit Lithiumdiisopropylamin-Lösung (1.5 M in Hexan, 430  $\mu\text{L}$ , 653 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 10 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und 10 min bei  $-30^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionslösung wurde erneut auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und 1-Heptyliodid (134 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) tropfenweise in abs. THF (1.2 mL) zugegeben. Nach 3 h wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und abs. Ethanol (1.0 mL), Natriumcyanoborhydrid (37.0 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Eisessig (200  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht ohne Kühlung gerührt und



Nach 3 h wurde auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und abs. Ethanol (1.0 mL), Natriumcyanoborhydrid (37.0 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Eisessig (200  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht ohne Kühlung gerührt und

anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gequenchet. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 20.0 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt um das Produkt als leicht gelbliches Öl (68.0 mg, 261  $\mu\text{mol}$ , 44%) zu erhalten. Das isolierte Produkt ist ein Gemisch beider Diastereomere ( $\approx$  10:1).

$R_f$  = 0.39 (Ethylacetat).

IR (ATR):  $\nu$  = 2953 (m), 2925 (s), 2854 (m), 2782 (m), 1577 (s), 1458 (s), 1306 (m), 1186, (s) 1123 (m), 1025 (w), 926 (m), 806 (w), 716 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2]^+$ :  $m/z$  = 261.2331, gemessen: 261.2324.

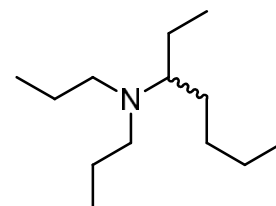
#### Hauptdiastereomer:

$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.50 (d,  $^4J_{\text{Py-2, Py-6}}$  = 1.7 Hz, 1H, Py-2), 8.46 (dd,  $^3J_{\text{Py-6, Py-5}}$  = 4.8 Hz,  $^4J_{\text{Py-6, Py-2}}$  = 1.7 Hz, 1H, Py-6), 7.70 (d,  $^3J_{\text{Py-4, Py-5}}$  = 7.9 Hz, 1H, Py-4), 7.22 (dd,  $^3J_{\text{Py-5, Py-4}}$  = 7.9 Hz,  $^3J_{\text{Py-5, Py-6}}$  = 4.8 Hz, 1H, Py-5), 3.25–3.16 (m, 1H, H-2), 3.32–3.26 (m, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.07–1.88 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>a</sub>), 1.71–1.54 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>), 1.38–1.20 (m, 12H, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 0.91–0.83 (m, 3H, H-7') ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.6 (Py-2), 148.5 (Py-6), 135.1 (Py-4), 123.7 (Py-5), 69.9 (C-2), 67.1 (C-5), 38.9 (NCH<sub>3</sub>), 33.4 (C-3), 29.5 (C-4), 34.4, 32.0, 30.2, 29.6, 26.3, 22.8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6'), 14.2 (C-7') ppm.

#### *N,N*-Dipropyloctan-3-amin (335)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde 2-(Dipropylamino)butannitril (100.0 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) in abs. THF (4.0 mL) gelöst und bei  $-20^\circ\text{C}$  mit *n*-Pentylmagnesiumbromid (2 M in Diethylether, 297  $\mu\text{L}$ , 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei  $-20^\circ\text{C}$  und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (1.0 mL) gequenchet und mit Ethylacetat (4 x 20.0 mL) extrahiert wurde. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch basisches Aluminiumoxid mit Cyclohexan filtriert um das saubere Produkt als farbloses Öl (80.3 mg, 376  $\mu\text{mol}$ , 64%) zu erhalten.



$R_f$  = 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

IR (ATR):  $\nu$  = 2956 (m), 2928 (s), 2858 (m), 1464 (m), 1378 (s), 1188 (s), 1078 (m), 1001 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.31 (t,  $^3J_{\text{H-1', H-2'}}$  = 7.2 Hz, 4H, H-1'), 2.36–2.22 (m, 1H, H-3), 1.53–1.07 (m, 14H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-2'), 0.85 (t,  $^3J_{\text{H-3', H-2'}}$  = 7.4 Hz, 6H, H-3'), 0.89 (t,  $^3J_{\text{H-1, H-2}}$  = 7.1 Hz, 3H, H-1), 0.88 (t,  $^3J_{\text{H-8, H-7}}$  = 7.4 Hz, 3H, H-8) ppm.

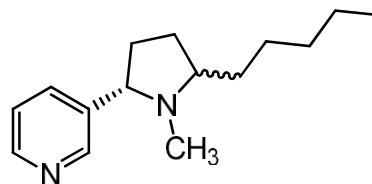
$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 62.2 (C-3), 52.4 (C-1'), 32.4 (C-6), 30.3, 27.4 (C-4, C-5), 23.3 (C-2), 22.9 (C-7), 22.7 (C-2), 14.3 (C-8), 12.4 (C-1), 12.1 (C-3') ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 214.2 ( $[\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}]^+$ , 100).

ESI-HRMS: Berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 214.2535, gemessen: 214.2540.

#### 3-(1-Methyl-5-pentylpyrrolidin-2-yl)pyridin (334)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril (111 mg, 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) in abs. THF (4.0 mL) gelöst und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit *n*-Pentylmagnesiumbromid (2 M in Diethylether, 295  $\mu\text{L}$ , 594  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (1.0 mL) gequenchet und mit Ethylacetat (4 x 20.0 mL) extrahiert wurde. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat) gereinigt um das Produkt als leicht gelbliches Öl (62.0 mg, 267  $\mu\text{mol}$ , 45%) zu erhalten. Das isolierte Produkt ist ein Gemisch beider Diastereomere ( $\approx 10:1$ ).



$R_f = 0.33$  (Ethylacetat).

**IR (ATR):**  $\nu = 2954$  (m), 2928 (s), 2857 (m), 2783 (m), 1577 (s), 1458 (s), 1429 (m), 1418 (s), 1186 (m), 1123 (m), 1047 (w), 1025 (w), 806 (m), 715 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-HRMS:** Berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2]^+$ :  $m/z = 233.2018$ , gemessen: 233.2016.

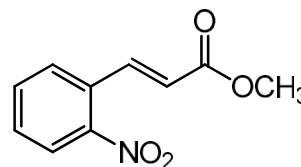
#### Hauptdiastereomer:

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.50$  (d,  $^4J_{\text{Py-2, Py-6}} = 1.7$  Hz, 1H, Py-2), 8.45 (dd,  $^3J_{\text{Py-6, Py-5}} = 4.8$  Hz,  $^4J_{\text{Py-6, Py-2}} = 1.7$  Hz, 1H, Py-6), 7.69 (d,  $^3J_{\text{Py-4, Py-5}} = 7.8$  Hz, 1H, Py-4), 7.22 (dd,  $^3J_{\text{Py-5, Py-4}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{Py-5, Py-6}} = 4.8$  Hz, 1H, Py-5), 3.25–3.15 (m, 1H, H-2), 3.33–3.24 (m, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.08–1.98 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>a</sub>), 1.72–1.46 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>), 1.39–1.21 (m, 8H, H-1', H-2', H-3', H-4'), 0.92–0.82 (m, 3H, H-5')

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 149.5$  (Py-2), 148.5 (Py-6), 135.1 (Py-4), 123.6 (Py-5), 69.8 (C-2), 67.0 (C-5), 38.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.5 (C-3), 29.6 (C-4), 34.4, 32.4, 25.9, 22.8 (C-1', C-2', C-3', C-4'), 14.2 (C-5')

#### (E)-Methyl 3-(2-nitrophenyl)acrylat (372)

Die Reaktion wurde nach einer modifizierten Vorschrift des Organikums durchgeführt.<sup>418</sup> 2-Nitrozimtsäure (23.0 g, 11.91 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (100 mL) gelöst, mit ges. Schwefelsäure (1.27 mL, 2.34 g, 2.38 mmol, 0.2 Äq.) versetzt und mit einem Trockenrohr 8 h refluxiert. Die Reaktion wurde im Vakuum eingeeengt und in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt um das Produkt als hellgelben Feststoff (24.63 g, 11.89 mmol, >99%) zu erhalten.



**Smb:** 74.8–7.61  $^{\circ}\text{C}$ . Lit: 75  $^{\circ}\text{C}$ .<sup>473</sup>

$R_f = 0.87$  (Ethylacetat).

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.12$  (d,  $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 15.8$  Hz, 1H, H-3), 8.04 (d,  $^3J_{\text{H-3', H-4'}} = 7.8$  Hz, 1H, H-3'), 7.69–7.61 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.58–7.51 (m, 1H, H-6'), 6.36 (d,  $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 15.8$  Hz, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

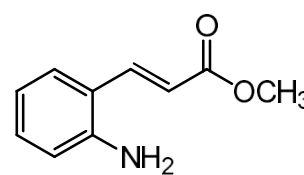
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 166.3$  (C-1), 148.4 (C-2'), 140.3 (C-3), 133.7 (C-5'), 130.7 (C-1'), 130.5 (C-6'), 129.3 (C-4'), 125.1 (C-3'), 123.0 (C-2), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 207.2 ( $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_4]^+$ , 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>473</sup>

**(E)-Methyl 3-(2-aminophenyl)acrylat (373)**

Die Substanz wurde nach einer Vorschrift von Park et al. synthetisiert.<sup>474</sup> Das (E)-Methyl 3-(2-nitrophenyl)acrylat (10.0 g, 48.30 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (400 mL) suspendiert und bei 0 °C vorsichtig Zink (43.3 g, 662.0 mmol, 13.7 Äq.) und Ammoniumchlorid (10.5 g, 196.3 mmol, 3.5 Äq.) zugegeben. Nach 2 h wurde die Kühlung entfernt und über Nacht weitergerührt. Die Suspension wurde über Celite abgesaugt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde im Ultraschallbad in Ethylacetat (500 mL) suspendiert, erneut filtriert, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt um das Produkt als gelben Feststoff (8.44 g, 47.68 mmol, 99%) zu erhalten.



**Smb:** 60.9–61.5 °C. Lit: 61.1–62.2 °C.<sup>474</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

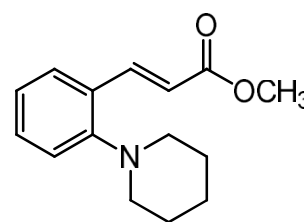
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.98 (s<sub>B</sub>, 2H), 3.80 (s, 3H) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 178.0 ([C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>474</sup>

**(E)-Methyl 3-(2-(piperidin-1-yl)phenyl)acrylat (374)**

Die Synthese wurde nach einer alternativen Synthese von Ju et al.<sup>439</sup> durchgeführt. Hierbei wurde der Ansatz viermal durchgeführt und alle Reaktionen zusammen aufgearbeitet.



(E)-Methyl 3-(2-aminophenyl)acrylat (532 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq.), 1,5-Dibrompentan (446 µL, 759 mg, 3.3 mmol, 1.1 Äq.) und tribasisches Kaliumphosphat (7.64 mg, 3.6 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Wasser (15.0 mL) suspendiert und 20 min in der Mikrowelle (*P*<sub>Max</sub> = 100 W, *T*<sub>Max</sub> = 120 °C, *p*<sub>Max</sub> = 8.0 bar, Rampe = 30 s) erhitzt. Alle Ansätze wurden auf 1 M Natriumhydroxid-Lösung (40.0 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1) gereinigt um das Produkt als gelbliches Öl (312 mg, 1.27 mmol, 10%) zu erhalten.

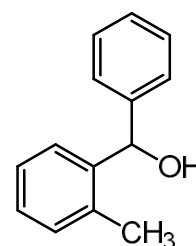
**R<sub>f</sub>** = 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.07 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.76 (p, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.63–1.55 (m, 2H) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 146.2 ([C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100).

**(2-Methylphenyl)(phenyl)methanol (349)**

2-(Methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)acetonitril (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in konz. Salzsäure (10.0 mL) suspendiert und 16 h auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 4 M Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (19 mg, 97 µmol, 58%) erhalten.



**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

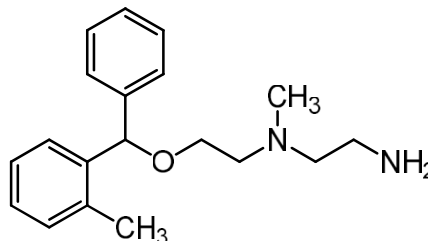
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55–7.48 (m, 1H), 7.43–7.29 (m, 5H), 7.27–7.16 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 198.1 ([C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O]<sup>+</sup>, 100).

Die analytischen Daten sind übereinstimmend mit denen aus der Literatur.<sup>475</sup>

#### ***N*-Methyl-*N*-{2-[(2-methylphenyl)(phenyl)methoxy]ethyl}ethan-1,2-diamin (347)**

2-(Methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)-acetonitril (25 mg, 0.085 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. THF (3.0 mL) gelöst und mit Lithiumaluminiumhydrid (20.0 mg, 0.51 mmol, 8.0 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde 16 h gerührt, mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung (4.0 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde



säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol/Triethylamin = 12:1:0.1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Anmerkung: Das Produkt enthielt Reste von Triethylamin, die nicht komplett ohne Ausbeutenverlust abgetrennt werden konnten. Die Ausbeute des Produktes Betrag nach <sup>1</sup>H-NMR rechnerisch 53%.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Chloroform/Methanol/Triethylamin = 12:1:0.1).

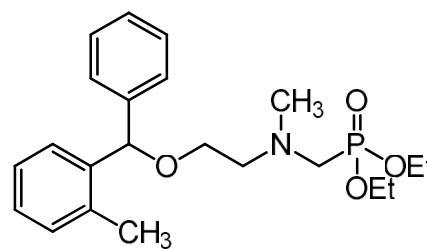
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48-7.42 (m, 1H, H-Ar), 7.31-7.26 (m, 3H, H-Ar), 7.25-7.16 (m, 3H, H-Ar), 7.16-7.09 (m, 1H, H-Ar), 7.09-7.03 (m, 1H, H-Ar), 6.26 (s<sub>B</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.55 (s, 1H, H-5), 3.68-3.56 (m, 2H, H-4), 3.31-3.25 (m, 1H, H-1), 3.25-3.18 (m, 1H, H-2), 3.07-3.01 (m, 2H, H-3), 2.59 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, Ph<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.4 (Ar-1'), 139.2 (Ar-2), 135.7 (Ar-1), 130.7 (Ar-3), 128.6, 127.8, 127.7, 127.7, 126.6, 126.3 (Ar), 81.5 (C-5), 65.1 (C-4), 56.2 (C-3), 53.7 (C-2), 42.0 (NCH<sub>3</sub>), 36.3 (C-1), 19.6 (Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 299.2 ([C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 100).

#### **Diethyl-((methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)methyl)phosphonat (352)**

2-(Methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)-acetonitril (50 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schutzgas in abs. THF (3.0 mL) gelöst und bei –78 °C mit Silbertetrafluoroborat (30 mg, 0.26 mmol, 1.5 Äq.) umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde nach 30 min auf Raumtemperatur gebracht, noch 30 min gerührt und die Suspension unter Schutzgas filtriert. In einem zweiten Kolben wurde



Phosphonsäurediethylester (23.5 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) unter Schutzgas in abs. THF (3.0 mL) gelöst, mit Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl, 8.0 mg, 0.20 mmol, 1.2 Äq.) bei –78 °C umgesetzt und 2 h gerührt. Beide Lösungen wurden vereint und 30 min bei –78 °C und anschließend 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (5.0 mL) gequench und mit Ethylacetat (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 20:1) gereinigt um das Produkt als gelbliches Öl (19 mg, 48 μmol, 28%) zu erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (Dichlormethan/Methanol = 12:1), 0.47 (Dichlormethan/Methanol = 20:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.33-7.27 (m, 4H, H-Ar), 7.25-7.16 (m, 3H, H-Ar, Ar-4), 7.16-7.09 (m, 1H, Ar-3), 5.52 (s, 1H, H-4), 4.09 (dq<sub>d</sub>, <sup>2</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>'</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub></sub> = 7.1 Hz, J = 1.8 Hz, 4H, POCH<sub>2</sub>), 3.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-3, H-2</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-3), 2.94 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-1, P</sub> = 10.8 Hz, 2H, H-1), 2.84 (t,



$^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.5 \text{ Hz}$ , 2H, H-2), 2.47 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.27 (t,  $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

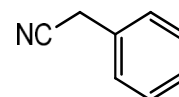
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 141.2$  (Ar-1'), 139.9 (Ar-2), 136.0 (Ar-1), 130.7 (Ar-3), 128.4, 127.7, 127.5, 127.1, 126.1 (Ar), 81.5 (C-4), 67.5 (C-3), 62.1 (2C, POCH<sub>2</sub>), 58.6 (C-2), 53.4 (d,  $^2J_{\text{C-1, P}} = 162 \text{ Hz}$ , C-1), 44.7 (N-CH<sub>3</sub>), 19.6 (Ar-CH<sub>3</sub>), 16.6 (2C, POCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 25.21$  (P-1).

**ESI-MS:** m/z (%) = 405.5 ([C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>P]<sup>+</sup>, 100).

#### Benzylcyanid:

Phenylalanin (82.6 mg, 0.503 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (5.0 mL) gelöst und mit NaDCC (121.7 mg, 0.553 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde für 3 h gerührt und mit Diethylether (4 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (basisches Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Chloroform) gereinigt um ein farbloses Öl (30.8 mg, 0.263 mmol, 52%) zu erhalten.



**IR** (ATR): 3091, 3065, 3034, 2923, 2251, 1497, 1455, 1416, 1077, 1030, 735, 696, 615 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.42\text{--}7.30$  (m, 5H), 3.76 (s, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 130.0, 129.3, 128.2, 128.1, 118.0, 23.8$  ppm.

#### Benzaldehyd

Benzaldehyd wurde im Rahmen der Cyanidfreisetzung aus Cyanhydrinen gebildet und isoliert.

**IR** (ATR): 3020, 2819, 2739, 1701, 1655, 1597, 1584, 1456, 1391, 1311, 1214, 1205, 1167, 828, 688, 668, 650 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.02$  (s, 1H), 7.91–7.85 (m, 2H), 7.67–7.60 (m, 1H), 5.57–5.50 (m, 2H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 192.6, 136.5, 134.6, 129.9, 129.1$  ppm.

## 5.4 Synthese von Nanopartikeln

### Flavinmononukleotid-Titandioxid-Nanopartikel, FMN-TiO<sub>2</sub> (241)

Das Flavinmononukleotid (500 mg, 1.045 mmol) wurde in einem Gemisch aus DMF (50 mL) und konz. Salzsäure (4.0 mL) gelöst und unter starkem Rühren mit Eis gekühlt. Die Titandioxid-Nanopartikel (1.1 g) wurden in kleinen Portionen zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung von Orange in ein helles Gelb verfärbte. Die Partikel wurden sedimentiert, die überstehende Lösung abdekantiert und die Partikel in Methanol (10.0 mL) aufgenommen. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt und die Partikel anschließend im Vakuum getrocknet.

Es wurden 1.4 g an hellgelben Partikeln erhalten.

### Acetylgeschützte Flavinmononukleotid-Titandioxid-Nanopartikel, FMN(Ac)<sub>x</sub>-TiO<sub>2</sub> (247)

Die FMN-Partikel (25 mg) wurden unter Schutzgas in absolutem THF (10 mL) suspendiert und mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 5.2 µL 2.0 mg, 13 µmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 h gerührt, mit Essigsäureanhydrid (10 mg, 98 µmol) versetzt und erneut 16 h gerührt. Die Partikel wurden sedimentiert, die überstehende Lösung abdekantiert und die Partikel in Methanol (2.0 mL) aufgenommen. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt und die Partikel anschließend im Vakuum getrocknet.

Es wurden 26 mg an hellgelben Partikeln erhalten.

### (3-Chlorpropyl)-Silikat-Titandioxid-Nanopartikel, CPS-TiO<sub>2</sub> (243)

TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel (1.00 g) wurden in Toluol (75 mL) suspendiert und mit (3-Chlorpropyl)-Trimethoxysilan (1.30 g, 6.54 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 24 h refluxiert und anschließend abgekühlt. Die Partikel wurden in der Zentrifuge sedimentiert (3000 upm, 15 min) und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wurde in Ethanol (10.0 mL) aufgeschlämmt und erneut in der Zentrifuge sedimentiert (3000 upm, 15 min). Diese Reinigung wurde dreimal durchgeführt und die Partikel anschließend im Vakuum getrocknet.

Es wurden 1.72 g farblose Partikeln erhalten.

### (3-Riboflavin-propyl)-Silikat-Titandioxid-Nanopartikel, Riv-CPS-TiO<sub>2</sub> (244)

Riboflavin (100 mg, 266 µmol, 1.0 Äq) wurde unter Schutzgas in absolutem THF (10.0 mL) suspendiert und mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 160 µL, 399 µmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h gerührt und CPS-TiO<sub>2</sub>-Nanopartikel (100 mg) zugegeben. Die Suspension wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und 16 h refluxiert. Die Partikel wurden in der Zentrifuge sedimentiert (3000 upm, 15 min) und der Überstand abgenommen. Der Rückstand wurde in Ethanol (4.0 mL) aufgeschlämmt und erneut in der Zentrifuge sedimentiert (3000 upm, 15 min). Diese Reinigung wurde dreimal durchgeführt und die Partikel anschließend im Vakuum getrocknet.

Es wurden 146 mg von hellgelben Partikeln erhalten.

**Ölsäure-Titandioxid-Nanopartikel, OA-TiO<sub>2</sub> (248)**

Die OA-TiO<sub>2</sub>-Partikel wurden nach der Synthese von Dinh et al.<sup>357</sup> von [REDACTED] durchgeführt. Titan(IV)butoxid (2.89 g, 2.89 mL, 8.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde zu einer Lösung von Ölsäure (14.41 g, 16.24 mL, 51.0 mmol, 6.0 Äq.), Ölamid (9.09 g, 11.19 mL, 34 mmol, 4.0 Äq.) und abs. Ethanol (7.83 g, 9.93 mL, 170 mmol, 20.0 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde 15 min gerührt und in ein 50 mL Teflongefäß überführt. Die Lösung wurde in einen Autoklaven mit Hydrolyselösung (34.0 mL, Ethanol/Wasser = 96:4) gestellt und 18 h auf 180 °C erhitzt. Die Rohpartikel wurden durch Zentrifugation (9000 upm, 10 min) isoliert und in *n*-Hexan gelöst (10.0 mL). Durch Zugabe von Ethanol (30–35 mL) wurden die Partikel wieder ausgefällt und durch Zentrifugation (9000 upm, 10 min) isoliert. Dieser Waschprozess wurde viermal wiederholt. Abschließend wurden die Partikel in Chloroform (3.0 mL) gelöst und eine OA-TiO<sub>2</sub>-Stammlösung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.7–5.0 (m, 2H, -CH=CH-), 2.4–0.6 (m, 31H, -CH<sub>2</sub>- & -CH<sub>3</sub>) ppm.

**6,7-Dihydroxy-2-methyl-isochinolinium-Titandioxid-Nanopartikel, DHMIQ-TiO<sub>2</sub> (255)**

Diese Synthese hat [REDACTED] durchgeführt. Ein Aliquot der OA-TiO<sub>2</sub>-Stammlösung (100 mg Partikel) wurden mit einem Überschuss Aceton ausgefällt, durch Zentrifugation (14800 upm, 3 min) isoliert und die Partikel in THF aufgenommen (1.0 mL). Der DHMIQ-Ligand (50 mg, 0.24 mmol) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser (1.0 mL), Methanol (0.5 mL) und THF (1.5 mL) gelöst und mit der Partikellösung vereint. Die Suspension wurde bei 40 °C 1 h in das Ultraschallbad gestellt und anschließend die Partikel durch Zentrifugation (9000 upm, 15 min) isoliert. Der Rückstand wurde im Vakuum (30 mbar, 10 min) getrocknet und im Ultraschallbad in Wasser (0.2 mL) gelöst. Die Partikel wurden mit THF (3.0 mL) wieder ausgefällt, durch Zentrifugation (9000 upm, 10 min) isoliert und im Vakuum getrocknet. Diese Reinigungsprozedur wurde insgesamt sechsmal durchgeführt, bis im <sup>1</sup>H-NMR keine Ölsäure mehr beobachtet werden konnte.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 9.4–5.2 (m, 5H, H-Ar), 5.2–2.5 (m, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

**Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel:**

Die Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Jin et al.<sup>416</sup> synthetisiert. Hierbei wurde in eine Lösung aus HAuCl<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (8.3 mM in Wasser, 60 mL) neutrales Aluminiumoxid (2.0 g, neutral – für Säulenchromatographie Aktivitätsstufe 1; bezogen von Macherey-Nagel) gegeben. Die Suspension wurde 2 h stark gerührt und anschließend der pH-Wert zügig mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung (1.0 M) auf pH=10 eingestellt. Die Suspension wurde 24 h weitergerührt und die Partikel durch Filtration durch eine Fritte (Porengröße ≥ 3) abgetrennt. Die Partikel wurden mehrfach mit Wasser gewaschen und erneut in Wasser (20 mL) aufgenommen. Durch Gefriertrocknung können die Au(OH)<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel erhalten werden. Das weiße Pulver wird bei 400 °C 2 h kalziniert um die Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Partikel zu erhalten.

Es wurden 2.09 g braun-lilafarbenes Pulver erhalten.



## 6. Anhang

### 6.1 Quellenverzeichnis

1. C. Allègre, G. Manhès and É. Lewin, *Earth Planet. Sci. Lett.*, 2001, **185**, 49-69.
2. W. Kaim and B. Schwederewski, *Auflage, Teubner-Verlag, Wiesbaden*, 2005.
3. A. F. Holleman and E. Wiberg, eds., *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter & Co., Berlin, 2007.
4. J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, eds., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2012.
5. A. Strecker, *Eur. J. Org. Chem.*, 1850, **75**, 27-45.
6. S. Stotani, C. Lorenz, M. Winkler, F. Medda, E. Picazo, R. Ortega Martinez, A. Karawajczyk, J. Sanchez-Quesada and F. Giordanetto, *ACS Comb. Sci.*, 2016, **18**, 330-336.
7. G. Lahm, J. C. Orejarena Pacheco and T. Opatz, *Synthesis*, 2014, **46**, 2413-2421.
8. M. Zanda, *Synfacts*, 2017, **13**, A72-A86.
9. G. Barker, M. R. Alshawish, M. C. Skilbeck and I. Coldham, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 7700-7703.
10. M. Sasaki, T. Takegawa, H. Ikemoto, M. Kawahata, K. Yamaguchi and K. Takeda, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2012, **48**, 2897-2899.
11. M. Sasaki, T. Takegawa, K. Sakamoto, Y. Kotomori, Y. Otani, T. Ohwada, M. Kawahata, K. Yamaguchi and K. Takeda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12956-12960.
12. T. Opatz, *Synthesis*, 2009, **2009**, 1941-1959.
13. J. D. Albright, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 3207-3233.
14. D. Enders and J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.*, 2000, **29**, 359-373.
15. N. Otto and T. Opatz, *Chem-Eur. J.*, 2014, **20**, 13064-13077.
16. R. Woodward, F. Bader, H. Bickel, A. Frey and R. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 2023-2025.
17. R. Woodward, F. Bader, H. Bickel, A. Frey and R. Kierstead, *Tetrahedron*, 1958, **2**, 1-57.
18. G. Stork, *Pure Appl. Chem.*, 1989, **61**, 439-442.
19. T. Tamminen, R. Jokela, B. Tirkkonen and M. Lounasmaa, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 2683-2692.
20. M. Lounasmaa, J. Miettinen, P. Hanhinen and R. Jokela, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1455-1458.
21. G. Gosmann, D. Guillaume and H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4369-4372.
22. D. S. Grierson, J. Royer, L. Guerrier and H. P. Husson, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4475-4477.
23. G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger and T. Ortmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1993, **1993**, 877-888.
24. G. Gosmann, D. Guillaume and H.-P. Husson, *Tetrahedron Letters*, 1996, **37**, 4369-4372.
25. T. Opatz and D. Ferenc, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4473-4475.
26. T. Opatz and D. Ferenc, *Synthesis*, 2008, **2008**, 3941-3944.
27. A.-K. Bachon and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 1858-1869.
28. M. Kucukdisli, M. M. Nebe and T. Opatz, *Heterocycles*, 2016, **93**, 378-390.
29. M. M. Nebe, M. Kucukdisli and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 4112-4121.
30. N. Otto, D. Ferenc and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 1205-1217.
31. M. Geffe and T. Opatz, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5282-5285.
32. N. Blank and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 9777-9784.
33. J. C. Liermann and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4526-4531.
34. V. Colligs, S. P. Hansen, D. Imbri, E.-J. Seo, O. Kadioglu, T. Efferth and T. Opatz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**, 6137-6148.
35. N. Meyer and T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **2006**, 3997-4002.
36. G. Lahm, A. Stoye and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 6620-6623.
37. G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2010-2016.
38. J. C. Orejarena Pacheco, G. Lahm and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4985-4992.
39. G. Spelsberg, ed., *Rauchplage: 100 Jahre saurer Regen*, Alano Verlag, Aachen, 1984.
40. G. Fellenberg, ed., *Chemie der Umweltbelastung*, B. G. Teubner, Stuttgart, 1997.

41. W. Jansen, A. Block and J. Knaack, eds., *Saurer Regen: Ursachen, Analytik, Beurteilung*, Metzler Verlag, Stuttgart, 1987.
42. G. S. Wetstone and A. Rosencranz, eds., *Weltbedrohung saurer Regen: Abwehrversuche in Europa und Nordamerika; eine Studie des Environmental Law Institute für den German Marshall Fund of the United States*, Dreisam-Verlag, Freiburg, 1985.
43. J. Burney and V. Ramanathan, *P. Natl. Acad. Sci.*, 2014, **111**, 16319-16324.
44. R. A. Sheldon, <http://www.sheldon.nl/roger/efactor.html>, (accessed 11.05, 2018).
45. R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 1992, 903-906.
46. R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273-1283.
47. R. A. Sheldon, *CHEMTECH;(United States)*, 1994, **24**.
48. R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 1997, 12-15.
49. R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biot.*, 1997, **68**, 381-388.
50. P. T. Anastas and P. T. Warner, eds., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
51. ACS, 12 Principles of Green Chemistry, <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html>, (accessed 11.04, 2018).
52. I. C. M. Code, Use in Mining, <https://www.cyanidecode.org/cyanide-facts/use-mining>, (accessed 01.05, 2018).
53. T. Willke, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2014, **98**, 9893-9914.
54. J. R. Hart, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000.
55. Charalampos Gousetis and H.-J. Opgenorth, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2011.
56. L. D. Pesce, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 1, 2000, **8**, 171-199.
57. C. R. Brooks, K. Hacias, R. Hart, D. P. Murphy and M. Petschel, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 1, 2005, **15**, 1-34.
58. Umweltbundesamt, ed., *Merkblatt über die besten verfügbaren Techniken für die Herstellung anorganischer Spezialchemikalien*, German Federal Environmental Agency, Dessau, 2007.
59. P. Walden, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1943, **250**, 230-235.
60. L. Andrussow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1927, **60**, 2005-2018.
61. L. Andrussow, *Angew. Chem.*, 1935, **48**, 593-595.
62. F. Endter, *Chem. Ing. Tech.*, 1958, **30**, 305-310.
63. IFA, Gestis-Stoffdatenbank Trimethylsilylcyanid, [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/001970.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/001970.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
64. U. S. EPA, *Toxicological Review of Hydrogen Cyanide and Cyanide Salts*, 2010.
65. IFA, Gestis-Stoffdatenbank Kaliumcyanid, [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/001970.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/001970.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
66. R. Vock, H. Magerl, O. Lange, P. Betz, W. Eisenmenger, A. Freislederer, M. Graw, L. v. Meyer, F. Mohsenian, R. K. Müller, K. Püschel, V. Schmidt and A. Schmoldt, *Rechtsmedizin*, 1999, **9**, 56-61.
67. F. X. Reichl, ed., *Taschenatlas der Toxikologie: Substanzen, Wirkungen, Umwelt*, Thieme/KNO VA, 2002.
68. G. Kuschinsky, H. Scholz and U. Schwabe, eds., *Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie*, Springer, 2006.
69. IFA, Gestis-Stoffdatenbank - Kaliumhexacyanoferrat(III), [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/001970.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/001970.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
70. IFA, Gestis-Stoffdatenbank - Kaliumhexacyanoferrat(II), [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/004200.xml?f=templates\\$fn=document-frameset.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/004200.xml?f=templates$fn=document-frameset.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
71. ZZuIV, Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken - Anlage 4 (zu § 5 Abs. 1 und § 7)).
72. V. Merz and W. Weith, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1877, **10**, 746-765.
73. B. Carsten, M. Rita, S. Christian, T. Mathias, P. Francesco and J. G. Hernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 2423-2426.

74. U. S. EPA, *Direct Photolysis of Hexacyanoferrate Complexes - Proposed Applications to the Aquatic Environment*, 1980.
75. K. Kuma, W. Paplawsky, B. Gedulin and G. Arrhenius, *Origins. Life Evol. B.*, 1989, **19**, 573-601.
76. R. Navarro-González, A. Negrón-Mendoza, M. E. Aguirre-Calderón and C. Ponnampereuma, *Adv. Space Res.*, 1989, **9**, 57-61.
77. S. Pitsch, A. Eschenmoser, B. Gedulin, S. Hui and G. Arrhenius, *Origins. Life Evol. B.*, 1995, **25**, 297-334.
78. Kamaluddin, M. Nath, S. W. Deopujari and A. Sharma, *Origins. Life Evol. B.*, 1990, **20**, 259-268.
79. M. Sundermeier, A. Zapf and M. Beller, *Angew. Chem.*, 2003, **115**, 1700-1703.
80. T. Schareina, A. Zapf and M. Beller, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2004, 1388-1389.
81. S. A. Weissman, D. Zewge and C. Chen, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 1508-1510.
82. J.-R. Li, Y. Tao, Q. Yu and X.-H. Bu, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2007, 1527-1529.
83. O. Grossman and D. Gelman, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1189-1191.
84. V. Polshettiwar, P. Hesemann and J. J. E. Moreau, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 6784-6790.
85. A. Modak, J. Mondal and A. Bhaumik, *Green Chem.*, 2012, **14**, 2840-2855.
86. Y. Ren, M. Yan, S. Zhao, J. Wang, J. Ma, X. Tian and W. Yin, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 2301-2308.
87. D. Zhang, H. Sun, L. Zhang, Y. Zhou, C. Li, H. Jiang, K. Chen and H. Liu, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2012, **48**, 2909-2911.
88. N. Sato and Q. Yue, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 5831-5836.
89. Z. Zhang and L. S. Liebeskind, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4331-4333.
90. G.-Y. Zhang, J.-T. Yu, M.-L. Hu and J. Cheng, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 2710-2714.
91. A. Wagner and A. R. Ofial, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2848-2854.
92. S. Mo, *Synlett*, 2014, **25**, 1337-1338.
93. P. Anbarasan, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 519-522.
94. P. Anbarasan, H. Neumann and M. Beller, *Chem-Eur. J.*, 2011, **17**, 4217-4222.
95. Y. Cai, X. Qian, A. Rérat, A. Auffrant and C. Gosmini, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 3419-3423.
96. Y. Yang, Y. Zhang and J. Wang, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5608-5611.
97. H. Xu, P.-T. Liu, Y.-H. Li and F.-S. Han, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3354-3357.
98. F. Teng, J.-T. Yu, Z. Zhou, H. Chu and J. Cheng, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2822-2826.
99. K. Hosoi, K. Nozaki and T. Hiyama, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2849-2851.
100. D. N. Sawant, Y. S. Wagh, P. J. Tambade, K. D. Bhatte and B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 781-787.
101. S. Ding and N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 12374-12377.
102. X. Chen, X.-S. Hao, C. E. Goodhue and J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6790-6791.
103. F.-H. Luo, C.-I. Chu and C.-H. Cheng, *Organometallics*, 1998, **17**, 1025-1030.
104. E. Blaise, *Seances Acad. Sci*, 1901, **132**, 478.
105. S. M. Hannick and Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3833-3835.
106. M. Bellassoued and M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, 1974, **81**, 139-144.
107. C. Pan, H. Jin, P. Xu, X. Liu, Y. Cheng and C. Zhu, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 9494-9498.
108. W. Xu, Q. Xu and J. Li, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 231-235.
109. J. Kim and S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 10272-10274.
110. G. Zhang, X. Ren, J. Chen, M. Hu and J. Cheng, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5004-5007.
111. X. Ren, J. Chen, F. Chen and J. Cheng, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2011, **47**, 6725-6727.
112. K. Zheng, B. Liu, S. Chen and F. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 5250-5252.
113. IFA, Gestis-Stoffdatenbank - 2,2'-Dimethyl-2,2'-azodipropionitril, [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/012740.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/012740.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
114. IFA, Gestis-Stoffdatenbank - tert-Butylhydroperoxid, [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/029660.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/029660.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0), (accessed 23.04, 2018).
115. M. D. Lechner, ed., *Einführung in die Quantenchemie: Aufbau der Atome und Moleküle, Spektroskopie*, Springer Spektrum, 2016.
116. H. Haken and H. C. Wolf, eds., *Molekülphysik und Quantenchemie: Einführung in die experimentellen und theoretischen Grundlagen*, Springer, 2006.

117. J. Reinhold, ed., *Quantentheorie der Moleküle*, Springer Spektrum, 2015.
118. P. M. Skrabal, ed., *Spektroskopie: Eine methodenübergreifende Darstellung vom UV- bis zum NMR-Bereich*, UTB GmbH, 2008.
119. G. Wedler and H.-J. Freund, eds., *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 2012.
120. P. W. Atkins and J. d. Paula, eds., *Atkins: Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
121. M. Clugston and R. Flemming, eds., *Advanced Chemistry*, Oxford University Press, 2013.
122. N. Sutin, *J. Photochem.*, 1979, **10**, 19-40.
123. D. G. Whitten, *Acc. Chem. Res.*, 1980, **13**, 83-90.
124. L. H. Garde, ed., *Koordinationschemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
125. M. Oelgemöller, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9664-9682.
126. G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385-394.
127. A. Albinì and M. Fagnoni, *Green Chem.*, 2004, **6**, 1-6.
128. D. Wöhrle, M. W. Tausch and W.-D. Stohrer, *Photochemie: Konzepte, Methoden, Experimente*, John Wiley & Sons, 2012.
129. G. Ciamician and P. Silber, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1900, **33**, 2911-2913.
130. G. Ciamician and P. Silber, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1908, **41**, 1071-1080.
131. Z. J. Wang, S. Ghasimi, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2014, **50**, 8177-8180.
132. B. Muktha, G. Madras, T. N. Guru Row, U. Scherf and S. Patil, *J. Phys. Chem. B*, 2007, **111**, 7994-7998.
133. Y. Wang, Y. Di, M. Antonietti, H. Li, X. Chen and X. Wang, *Chem. Mater.*, 2010, **22**, 5119-5121.
134. X. Li, J. Yu, S. Wageh, A. A. Al-Ghamdi and J. Xie, *Small*, 2016, **12**, 6640-6696.
135. J. Schneider, M. Matsuoka, M. Takeuchi, J. Zhang, Y. Horiuchi, M. Anpo and D. W. Bahnemann, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 9919-9986.
136. Y. Li, J. Chen, J. Liu, M. Ma, W. Chen and L. Li, *J. Environ. Sci.*, 2010, **22**, 1290-1296.
137. Z. Yan, S. Chinta, A. A. Mohamed, J. P. Fackler and D. W. Goodman, *Catal. Lett.*, 2006, **111**, 15-18.
138. P. Kumar, S. Varma and S. L. Jain, *J. Mater. Chem. A*, 2014, **2**, 4514-4519.
139. K. Kabra, R. Chaudhary and R. L. Sawhney, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2004, **43**, 7683-7696.
140. S. G. Kumar and L. G. Devi, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 13211-13241.
141. M. H. Shaw, J. Twilton and D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6898-6926.
142. J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans and D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.*, 2017, **1**, 0052.
143. N. A. Romero and D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10075-10166.
144. D. R. Arnold and A. J. Maroulis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 5931-5937.
145. A. P. Darmanyan, *Chem. Phys. Lett.*, 1984, **110**, 89-94.
146. P. G. Gassman and K. J. Bottorff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7547-7548.
147. H. Görner, K.-D. Warzecha and M. Demuth, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**, 9964-9973.
148. I. R. Gould, D. Ege, J. E. Moser and S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4290-4301.
149. F. D. Lewis, R. E. Dykstra, I. R. Gould and S. Farid, *J. Phys. Chem.*, 1988, **92**, 7042-7043.
150. D. Mangion, J. Kendall and D. R. Arnold, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 45-48.
151. K. Ohkubo, K. Suga, K. Morikawa and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12850-12859.
152. H. D. Roth, T. Herbertz, R. R. Sauers and H. Weng, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6471-6489.
153. D. T. Sawyer, G. Chiericato, C. T. Angelis, E. J. Nanni and T. Tsuchiya, *Anal. Chem.*, 1982, **54**, 1720-1724.
154. Y. Wang, O. Haze, J. P. Dinnocenzo, S. Farid, R. S. Farid and I. R. Gould, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6970-6981.
155. H. C. Heller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 4288-4294.
156. R. Bensasson and E. J. Land, *Transactions of the Faraday Society*, 1971, **67**, 1904-1915.
157. E. Hayon, T. Iбата, N. N. Lichtin and M. Simic, *J. Phys. Chem.*, 1972, **76**, 2072-2078.
158. R. O. Loutfy and R. O. Loutfy, *J. Phys. Chem.*, 1972, **76**, 1650-1655.
159. P. Suppan, *J. Chem. Soc. Farad. T. 1*, 1975, **71**, 539-547.



160. H. J. Timpe and K. P. Kronfeld, *J. Photoch. Photobio. A*, 1989, **46**, 253-267.
161. H. J. Timpe, K. P. Kronfeld, U. Lammel, J. P. Fouassier and D. J. Lougnot, *J. Photoch. Photobio. A*, 1990, **52**, 111-122.
162. M. R. Reta, R. Cartana, J. D. Anunziata and J. J. Silber, *Spectrochim. Acta, Part A*, 1993, **49**, 903-912.
163. C. Serpa and L. G. Arnaut, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 11075-11086.
164. S. Yamago, H. Miyazoe, K. Iida and J.-i. Yoshida, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 3671-3673.
165. D. Dondi, A. M. Cardarelli, M. Fagnoni and A. Albini, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 5527-5535.
166. M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli and A. Albini, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2725-2756.
167. J.-P. Malval, M. Jin, F. Morlet-Savary, H. Chaumeil, A. Defoin, O. Soppera, T. Scheul, M. Bouriau and P. L. Baldeck, *Chem. Mater.*, 2011, **23**, 3411-3420.
168. K. Ohkubo, A. Fujimoto and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 5368-5371.
169. J.-B. Xia, C. Zhu and C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 17494-17500.
170. I. Ghosh, A. Mukhopadhyay, A. L. Koner, S. Samanta, W. M. Nau and J. N. Moorthy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 16436-16445.
171. K. Conrow and P. C. Radlick, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 2260-2263.
172. A. T. Balaban, C. Bratu and C. N. Rentea, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 265-269.
173. R. Searle, J. L. R. Williams, D. E. DeMeyer and J. C. Doty, *Chem. Commun.*, 1967, 1165-1165.
174. F. Pragst and U. Seydewitz, *J. Prakt. Chem.*, 1977, **319**, 952-958.
175. F. Pragst, R. Ziebig, U. Seydewitz and G. Driesel, *Electrochim. Acta*, 1980, **25**, 341-352.
176. H. Kawata and S. Niizuma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 2279-2283.
177. R. Akaba, K. Ohshima, Y. Kawai, Y. Obuchi, A. Negishi, H. Sakuragi and K. Tokumaru, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 109-112.
178. R. Akaba, H. Sakuragi and K. Tokumaru, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1991, 291-297.
179. W. P. Todd, J. P. Dinnocenzo, S. Farid, J. L. Goodman and I. R. Gould, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 3601-3602.
180. M. Martiny, E. Steckhan and T. Esch, *Chem. Ber.*, 1993, **126**, 1671-1682.
181. M. A. Miranda and H. Garcia, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 1063-1089.
182. S. S. Jayanthi and P. Ramamurthy, *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 511-518.
183. M. A. Miranda, M. A. Izquierdo and R. Pérez-Ruiz, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 2478-2482.
184. Y. Che, W. Ma, H. Ji, J. Zhao and L. Zang, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 2942-2948.
185. R. Bramley and M. D. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1372-1376.
186. U. C. Yoon, S. L. Quillen, P. S. Mariano, R. Swanson, J. L. Stavinoha and E. Bay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 1204-1218.
187. J. W. Bunting and N. P. Fitzgerald, *Can. J. Chem.*, 1984, **62**, 1301-1307.
188. S. Fukuzumi and S. Noura, *Chem. Commun.*, 1994, 287-288.
189. H.-C. Becker, A. Broo and B. Nordén, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**, 8853-8860.
190. T. M. Bockman and J. K. Kochi, *J. Phys. Org. Chem.*, 1997, **10**, 542-562.
191. S. Fukuzumi, M. Fujita, S. Noura, K. Ohkubo, T. Suenobu, Y. Araki and O. Ito, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 1857-1868.
192. S. Fukuzumi, K. Ohkubo, T. Suenobu, K. Kato, M. Fujitsuka and O. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 8459-8467.
193. E. Baciocchi, T. D. Giacco, F. Elisei, M. F. Gerini, M. Guerra, A. Lapi and P. Liberali, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 16444-16454.
194. H. Kitaguchi, K. Ohkubo, S. Ogo and S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1718-1725.
195. E. Baciocchi, T. Del Giacco, O. Lanzalunga, P. Mencarelli and B. Procacci, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5675-5682.
196. G. Bergamini, J. K. Molloy, A. Fermi, P. Ceroni, F.-G. Klarner and U. Hahn, *New J. Chem.*, 2012, **36**, 354-359.
197. H. Kotani, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *Faraday Discuss.*, 2012, **155**, 89-102.
198. J. Šturala, S. Boháčová, J. Chudoba, R. Metelková and R. Cibulka, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2676-2699.
199. G. Weber and F. W. J. Teale, *Transactions of the Faraday Society*, 1957, **53**, 646-655.

200. S. A. Jonker, F. Ariese and J. W. Verhoeven, *Recl. Trav. Chim. Pay-B.*, 1989, **108**, 109-115.
201. G. Jones, M. S. Farahat, S. R. Greenfield, D. J. Gosztola and M. R. Wasielewski, *Chem. Phys. Lett.*, 1994, **229**, 40-46.
202. H. van Willigen, G. Jones and M. S. Farahat, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 3312-3316.
203. S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko and H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 1600-1601.
204. H. Kotani, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 15999-16006.
205. A. C. Benniston, A. Harriman, P. Li, J. P. Rostron, H. J. van Ramesdonk, M. M. Groeneveld, H. Zhang and J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 16054-16064.
206. J. W. Verhoeven, H. J. v. Ramesdonk, H. Zhang, M. M. Groeneveld, A. C. Benniston and A. Harriman, *Int. J. Photoenergy*, 2005, **7**, 103-108.
207. K. Suga, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 3860-3867.
208. A. C. Benniston, A. Harriman and J. W. Verhoeven, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 5156-5158.
209. S. Fukuzumi, H. Kotani and K. Ohkubo, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 5159-5162.
210. Y.-C. Lin and C.-T. Chen, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4858-4861.
211. K. Ohkubo, K. Mizushima, R. Iwata, K. Souma, N. Suzuki and S. Fukuzumi, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2010, **46**, 601-603.
212. M. Hoshino, H. Uekusa, A. Tomita, S.-y. Koshihara, T. Sato, S. Nozawa, S.-i. Adachi, K. Ohkubo, H. Kotani and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 4569-4572.
213. D. Zhou, R. Khatmullin, J. Walpita, N. A. Miller, H. L. Luk, S. Vyas, C. M. Hadad and K. D. Glusac, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 11301-11303.
214. S. Fukuzumi and K. Ohkubo, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 561-574.
215. C. Cassani, G. Bergonzini and C.-J. Wallentin, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4228-4231.
216. S. Fukuzumi, K. Ohkubo and T. Suenobu, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 1455-1464.
217. N. A. Romero and D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 17024-17035.
218. D. J. Wilger, J.-M. M. Grandjean, T. R. Lammert and D. A. Nicewicz, *Nat. Chem.*, 2014, **6**, 720.
219. T. Hering, T. Slanina, A. Hancock, U. Wille and B. Konig, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2015, **51**, 6568-6571.
220. N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay and D. A. Nicewicz, *Science*, 2015, **349**, 1326-1330.
221. V. Kasche and L. Lindqvist, *Photochem. Photobiol.*, 1965, **4**, 923-933.
222. A. I. Meyers, R. L. Nolen, E. W. Collington, T. A. Narwid and R. C. Strickland, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1974-1982.
223. M. M. Martin and L. Lindqvist, *J. Lumin.*, 1975, **10**, 381-390.
224. G. R. Fleming, A. W. E. Knight, J. M. Morris, R. J. S. Morrison and G. W. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4306-4311.
225. P. Murasecco-Suardi, E. Gassmann, A. M. Braun and E. Oliveros, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 1760-1773.
226. D. C. Neckers, *J. Chem. Educ.*, 1987, **64**, 649.
227. V. Wintgens, J. C. Scaiano, S. M. Linden and D. C. Neckers, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5242-5246.
228. A. Penzkofer, A. Beidoun and M. Daiber, *J. Lumin.*, 1992, **51**, 297-314.
229. C. R. Lambert and I. E. Kochevar, *Photochem. Photobiol.*, 1997, **66**, 15-25.
230. R. W. Redmond and J. N. Gamlin, *Photochem. Photobiol.*, 1999, **70**, 391-475.
231. M. Oelgemoller, C. Jung, J. Ortner, J. Mattay and E. Zimmermann, *Green Chem.*, 2005, **7**, 35-38.
232. J. R. Lakowicz, ed., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, Bosten, 2006.
233. D. C. Neckers and O. M. Valdes-Aguilera, in *Adv. Photochem.*, 2007.
234. C. C. Lee Plato and A. J. Rodgers Michael, *Photochem. Photobiol.*, 2008, **45**, 79-86.
235. K. Fidaly, C. Ceballos, A. Falguieres, M. S.-I. Veitia, A. Guy and C. Ferroud, *Green Chem.*, 2012, **14**, 1293-1297.
236. Q. Liu, Y. N. Li, H. H. Zhang, B. Chen, C. H. Tung and L. Z. Wu, *Chem-Eur. J.*, 2012, **18**, 620-627.
237. D. P. Hari and B. Konig, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2014, **50**, 6688-6699.
238. A. Talla, B. Driessen, N. J. W. Straathof, L. G. Milroy, L. Brunsveld, V. Hessel and T. Noël, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 2180-2186.

239. M. Majek and F. F. J. Wangelin, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 981-989.
240. T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu and H.-J. Xu, *J. Photoch. Photobio. A*, 1989, **47**, 203-212.
241. M. Beija, C. A. M. Afonso and J. M. G. Martinho, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2410-2433.
242. V. E. Korobov, V. V. Shubin and A. K. Chibisov, *Chem. Phys. Lett.*, 1977, **45**, 498-501.
243. D. Magde, G. E. Rojas and P. G. Seybold, *Photochem. Photobiol.*, 1999, **70**, 737-744.
244. S. M. Park and A. J. Bard, *J. Electroanal. Chem.*, 1977, **77**, 137-152.
245. S. Yasui, M. Tsujimoto, K. Itoh and A. Ohno, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4715-4720.
246. E. Yoshioka, S. Kohtani, T. Jichu, T. Fukazawa, T. Nagai, Y. Takemoto and H. Miyabe, *Synlett*, 2015, **26**, 265-270.
247. L. Yuan, W. Lin, Y. Yang and H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 1200-1211.
248. F. Těplý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2011, **76**, 859-917.
249. B. König, ed., *Chemical Photocatalysis*, De Gruyter, Berlin, 2013.
250. S. Campagna, F. Puntoriero, F. Nastasi, G. Bergamini and V. Balzani, in *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*, Springer, 2007, pp. 117-214.
251. A. Juris, V. Balzani, F. Barigelletti, S. Campagna, P. I. Belsler and A. Von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.*, 1988, **84**, 85-277.
252. K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.*, 1982, **46**, 159-244.
253. F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, 1936, 173-175.
254. N. Sabbatini and V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 7587-7589.
255. H. D. Gafney and A. W. Adamson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 8238-8239.
256. M. Wrighton and J. Markham, *J. Phys. Chem.*, 1973, **77**, 3042-3044.
257. C. Bock, T. J. Meyer and D. Whitten, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 4710-4712.
258. G. Navon and N. Sutin, *Inorg. Chem.*, 1974, **13**, 2159-2164.
259. K. Kalyanasundaram, J. Kiwi and M. Grätzel, *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 2720-2730.
260. J. Kiwi and M. Grätzel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 7214-7217.
261. C. Creutz and N. Sutin, *P. Natl. Acad. Sci.*, 1975, **72**, 2858-2862.
262. C. Pac, M. Ihama, M. Yasuda, Y. Miyauchi and H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 6495-6497.
263. O. Ishitani, C. Pac and H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2941-2942.
264. C. Pac, Y. Miyauchi, O. Ishitani, M. Ihama, M. Yasuda and H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 26-34.
265. O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku and C. Pac, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2790-2796.
266. I. Willner, T. Tsfania and Y. Eichen, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2656-2662.
267. R. Maidan, Z. Goren, J. Y. Becker and I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 6217-6222.
268. Z. Goren and I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 7764-7765.
269. I. Willner, Z. Goren, D. Mandler, R. Maidan and Y. Degani, *J. Photochem.*, 1985, **28**, 215-228.
270. S. Fukuzumi, S. Mochizuki and T. Tanaka, *J. Phys. Chem.*, 1990, **94**, 722-726.
271. H. Cano-Yelo and A. Deronzier, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1984, 1093-1098.
272. S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai and T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 15312-15313.
273. D. B. Freeman, L. Furst, A. G. Condie and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 94-97.
274. K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe and M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 406-446.
275. T. Schwalbe, V. Autze and G. Wille, *Chimia*, 2002, **56**, 636-646.
276. P. Watts and S. J. Haswell, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, **7**, 380-387.
277. W. Ehrfeld, V. Hessel and V. Haverkamp, eds., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
278. W. Ehrfeld, V. Hessel and H. Löwe, eds., *Microreactors*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
279. V. Hessel, S. Hardt and H. Löwe, eds., *Chemical Micro Process Engineering*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
280. K. P. Jäckel, ed., *Microsystem Technology for Chemical and Biological Microreactors, DECHEMA Monographs*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
281. K. Schubert, J. Brandner, M. Fichtner, G. Linder, U. Schygulla and A. Wenka, *Microscale Therm. Eng.*, 2001, **5**, 17-39.
282. O. Wörz, K. P. Jäckel, T. Richter and A. Wolf, *Chem. Eng. Sci.*, 2001, **56**, 1029-1033.

283. O. Wörz, K. P. Jäckel, T. Richter and A. Wolf, *Chem. Eng. Technol.*, 2001, **24**, 138-142.
284. J. Burns and C. Ramshaw, *Lab Chip*, 2001, **1**, 10-15.
285. V. Hessel, H. Löwe and F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.*, 2005, **60**, 2479-2501.
286. H. Bau, N. F. DeRooij and B. Kloeck, eds., *Sensors, Mechanical Sensors*, John Wiley & Sons, 2008.
287. D. Karl and H. Löwe, *J. Flow. Chem.*, 2017, **7**, 9-12.
288. B. P. Mason, K. E. Price, J. L. Steinbacher, A. R. Bogdan and D. T. McQuade, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2300-2318.
289. D. Karl, P. Börner, V. Misuk and H. Löwe, *Chem. Eng. Technol.*, 2017, **40**, 1124-1131.
290. B. Gutmann, D. Cantillo and C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 6688-6728.
291. H. Wakami and J.-i. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.*, 2005, **9**, 787-791.
292. A. R. Longstreet, S. M. Opalka, B. S. Campbell, B. F. Gupton and D. T. McQuade, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 2570-2578.
293. J. C. Pastre, D. L. Browne and S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 8849-8869.
294. V. Dolník, S. Liu and S. Jovanovich, *Electrophoresis*, 2000, **21**, 41-54.
295. N. A. Lacher, K. E. Garrison, R. S. Martin and S. M. Lunte, *Electrophoresis*, 2001, **22**, 2526-2536.
296. Z. He, Y. Li, Q. Zhang and H. Wang, *Appl. Catal. B. Environ.*, 2010, **93**, 376-382.
297. R. Li, M. Faustini, C. Boissière and D. Grosso, *J. Phys. Chem. C*, 2014, **118**, 17710-17716.
298. J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2011, **47**, 4583-4592.
299. M. R. Ebden, N. S. Simpkins and D. N. A. Fox, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 12923-12952.
300. K. Alagiri and K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 835-842.
301. W. A. Eaton, P. George and G. I. H. Hanania, *J. Phys. Chem.*, 1967, **71**, 2016-2021.
302. A. M. Nauth, N. Otto and T. Opatz, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 3424-3428.
303. Y.-N. Ma, X.-J. Yang, L. Pan, Z. Hou, H.-L. Geng, X.-P. Song, L. Zhou and F. Miao, *Chem. Pharm. Bull.*, 2013, **61**, 204-211.
304. Y.-y. Chen, J.-h. Chen, N.-n. Zhang, L.-m. Ye, X.-J. Zhang and M. Yan, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 478-481.
305. E. Szymanska, K. Frydenvang, A. Contreras-Sanz, D. S. Pickering, E. Frola, Z. Serafimoska, B. Nielsen, J. S. Kastrup and T. N. Johansen, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 7289-7298.
306. C. A. Audeh and J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. B*, 1970, 1280-1285.
307. C. A. Audeh and J. R. L. Smith, *J. Chem. Soc. B*, 1971, 1741-1744.
308. A. Wagner, W. Han, P. Mayer and A. R. Ofial, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 3058-3070.
309. Y. Pan, S. Wang, C. W. Kee, E. Dubuisson, Y. Yang, K. P. Loh and C.-H. Tan, *Green Chem.*, 2011, **13**, 3341-3344.
310. J. C. O. Pacheco, A. Lipp, A. M. Nauth, F. Acke, J. P. Dietz and T. Opatz, *Chem-Eur. J.*, 2016, **22**, 5409-5415.
311. J. J. M. Lamberts and D. C. Neckers, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 2183-2190.
312. M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca and F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 2261-2272.
313. W. P. To, G. S. M. Tong, W. Lu, C. Ma, J. Liu, A. L. F. Chow and C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 2654-2657.
314. J.-P. Goddard, C. Ollivier and L. Fensterbank, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1924-1936.
315. T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You and E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 2284-2294.
316. T. Koike and M. Akita, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1937-1945.
317. Z. Zhou, Q. Wang, S. Huo and Y. Yang, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2012, **11**, 738-743.
318. X. S. Ke, Y. Ning, J. Tang, J. Y. Hu, H. Y. Yin, G. X. Wang, Z. S. Yang, J. Jie, K. Liu, Z. S. Meng, Z. Zhang, H. Su, C. Shu and J. L. Zhang, *Chem-Eur. J.*, 2016, **22**, 9676-9686.
319. N. Nensala and T. Nyokong, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2000, **164**, 69-76.
320. N. Nensala and T. Nyokong, *Polyhedron*, 1998, **17**, 3467-3475.
321. M. Yu, Y. J. Zhang, J. H. Shi, G. F. Liu and H. J. Zhang, *Solid State Sci.*, 2009, **11**, 2016-2022.
322. Y. N. Hou, X. T. Xu, N. Xing, F. Y. Bai, S. B. Duan, Q. Sun, S. Y. Wei, Z. Shi, H. Z. Zhang and Y. H. Xing, *ChemPlusChem*, 2014, **79**, 1304-1315.
323. H. Xiang, J. Cheng, X. Ma, X. Zhou and J. J. Chruma, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6128-6185.

324. S. Otto, M. Grabolle, C. Förster, C. Kreitner, U. Resch-Genger and K. Heinze, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 11572-11576.
325. S. Otto, A. M. Nauth, E. Ermilov, N. Scholz, A. Friedrich, U. R. Genger, S. Lochbrunner, T. Opatz and K. Heinze, *ChemPhotoChem*, 2017, **1**, 344-349.
326. abcr, Trimethylsilylcyanide; 98%, <https://www.abcr.de/shop/de/catalogsearch/advanced/result/?q=7677-24-9>, (accessed 04.05, 2018).
327. A. Organics, Potassium cyanide, 97+%, extra pure, [https://www.acros.com/DesktopModules/Acros\\_Search\\_Results/Acros\\_Search\\_Results.aspx?search\\_type=CatalogSearch&SearchString=151-50-8](https://www.acros.com/DesktopModules/Acros_Search_Results/Acros_Search_Results.aspx?search_type=CatalogSearch&SearchString=151-50-8), (accessed 04.05, 2018).
328. T. A. Bither, W. H. Knoth, R. V. Lindsey and W. H. Sharkey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 4151-4153.
329. M. R. Booth and S. G. Frankiss, *Chem. Commun.*, 1968, 1347-1348.
330. P. K. Chow, W. P. To, K. H. Low and C. M. Che, *Chem-Asian J.*, 2014, **9**, 534-545.
331. R. S. Davidson and K. R. Trethewey, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1977, 169-173.
332. R. S. Davidson and K. R. Trethewey, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1977, 173-178.
333. R. S. Davidson and K. R. Trethewey, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1977, 178-182.
334. C. Ferroud, P. Rool and J. Santamaria, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 9423-9426.
335. E. Baciocchi, T. D. Giacco and A. Lapi, *Helv. Chim. Acta*, 2006, **89**, 2273-2280.
336. R. H. Young, D. Brewer, R. Kayser, R. Martin, D. Feriozi and R. A. Keller, *Can. J. Chem.*, 1974, **52**, 2889-2893.
337. J. W. Beatty and C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 1474-1484.
338. A. M. Nauth, J. C. O. Pacheco, S. Pusch and T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 6966-6974.
339. J. F. Franz, W. B. Kraus and K. Zeitler, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2015, **51**, 8280-8283.
340. D. Stevenson and G. Coppinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 149-152.
341. W. J. Lautenberger, E. N. Jones and J. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 1110-1115.
342. C. J. Biaselle and J. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 3813-3816.
343. S. A. Markarian and H. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 1055-1056.
344. S. Blackstock, J. Lorand and J. Kochi, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 1451-1460.
345. R. Errabalsells and A. Frasca, *Aust. J. Chem.*, 1988, **41**, 103-110.
346. L. Ebersson and M. Ekström, *Acta Chem. Scand.*, 1989, **43**, 86-92.
347. N. F. Lazareva, T. I. Vakul'skaya and I. M. Lazarev, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 144-154.
348. A. Böhm and T. Bach, *Chem-Eur. J.*, 2016, **22**, 15921-15928.
349. H. W. Sidebottom, J. M. Tedder and J. C. Walton, *Transactions of the Faraday Society*, 1969, **65**, 755-762.
350. H. China, Y. Okada and H. Ogino, *J. Phys. Org. Chem.*, 2016, **29**, 84-91.
351. Z. J. Wang, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *MRS Proceedings*, 2015, **1784**, mrss15-2089773.
352. Z. J. Wang, K. Garth, S. Ghasimi, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *ChemSusChem*, 2015, **8**, 3459-3464.
353. Z. J. Wang, S. Ghasimi, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *Adv. Mater. (Weinheim, Ger.)*, 2015, **27**, 6265-6270.
354. Z. J. Wang, S. Ghasimi, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 2576-2582.
355. R. Li, Z. J. Wang, L. Wang, B. C. Ma, S. Ghasimi, H. Lu, K. Landfester and K. A. I. Zhang, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 1113-1121.
356. K. Madhusudan Reddy, S. V. Manorama and A. Ramachandra Reddy, *Mater. Chem. Phys.*, 2003, **78**, 239-245.
357. C.-T. Dinh, T.-D. Nguyen, F. Kleitz and T.-O. Do, *ACS Nano*, 2009, **3**, 3737-3743.
358. M. S. Ata, Y. Liu and I. Zhitomirsky, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 22716-22732.
359. S. P. Pitre, C. D. McTiernan, H. Ismaili and J. C. Scaiano, *ACS Catal.*, 2014, **4**, 2530-2535.
360. C. Uslan, K. T. Oppelt, L. M. Reith, B. S. Sesalan and G. Knor, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2013, **49**, 8108-8110.
361. Y. Tamaki, K. Koike, T. Morimoto, Y. Yamazaki and O. Ishitani, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 11902-11909.
362. A. Tanaka, K. Hashimoto and H. Kominami, *ChemCatChem*, 2011, **3**, 1619-1623.

363. S. Shanmugam, J. Xu and C. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 1036-1040.
364. G. Wang, B. Huang, X. Ma, Z. Wang, X. Qin, X. Zhang, Y. Dai and M.-H. Whangbo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 4810-4813.
365. W. Qin, D. Zhang, D. Zhao, L. Wang and K. Zheng, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2010, **46**, 2304-2306.
366. X. Guo, W. Song, C. Chen, W. Di and W. Qin, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 14681-14688.
367. C. Li, F. Wang, J. Zhu and J. C. Yu, *Appl. Catal. B. Environ.*, 2010, **100**, 433-439.
368. F. Hartmann and K. Kraut, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1865, **133**, 99-108.
369. J. M. Anderson and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1651-1659.
370. B. T. Gowda and D. S. Mahadevappa, *J. Chem Soc. Perk. T. 2*, 1983, 323-334.
371. G. A. Hiegel, J. C. Lewis and J. W. Bae, *Synth. Commun.*, 2004, **34**, 3449-3453.
372. L. De Luca and G. Giacomelli, *Synlett*, 2004, **2004**, 2180-2184.
373. E. Vedejs and J. E. Telschow, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 740-741.
374. E. Dinca, P. Hartmann, J. Smrček, I. Dix, P. G. Jones and U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 4461-4482.
375. Y. Sugiura, Y. Tachikawa, Y. Nagasawa, N. Tada and A. Itoh, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 70883-70886.
376. Preise bei Sigma-Aldrich: TEMPO (93 € für 25 g), Ferrocenium Hexafluorophosphat (177 € für 25 g), NaDCC (51 € für 500 g), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (36 € für 500 g); Elektronökonomie: TEMPO (1 F pro 156 g → ≈ 580 €/F), Ferrocenium Hexafluorophosphat (1 F pro 331 g → ≈ 2343 €/F), NaDCC (1 F pro 55 g → < 6 €/F), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1 F pro 114 g → 8 €/F). Die Bulk-Preise im Tonnenmaßstab liegen für NaDCC und (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> bei 1 €/kg und 0.75 €/kg, was einem „Elektronenpreis“ von 0.06 €/F für NaDCC und 0.09 €/F für (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> entspricht.
377. M. Roman, C. Laurens, F. Jan, B. Koen and D. V. D. E., *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **2014**, 6649-6652.
378. S. Tao, W. Teng, Q. Chong and J. Ning, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 6677-6680.
379. K. Kicheol, M. A. M. Putra, H. Hajime and H. S. Hyeok, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 3292-3298.
380. J. P. Knowles, L. D. Elliott and K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 2025.
381. C. J. Mallia, P. M. Burton, A. M. Smith, G. C. Walter and I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, **12**, 1598.
382. M. Baumann and I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 1194.
383. B. Pohlmann, H. D. Scharf, U. Jarolimek and P. Mauermann, *Sol. Energy*, 1997, **61**, 159-168.
384. Y. Yoshimi, A. Nishio, M. Hayashi and T. Morita, *J. Photoch. Photobio. A*, 2016, **331**, 17-21.
385. D. T. McQuade and P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 6384-6389.
386. J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 17-57.
387. M. Neumann and K. Zeitler, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2658-2661.
388. Z. J. Garlets, J. D. Nguyen and C. R. Stephenson, *Isr. J. Chem.*, 2014, **54**, 351-360.
389. A. Talla, B. Driessen, N. J. Straathof, L. G. Milroy, L. Brunsveld, V. Hessel and T. Noel, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 2180-2186.
390. Y. Su, V. Hessel and T. Noël, *AIChE J.*, 2015, **61**, 2215-2227.
391. M. Baumann and I. R. Baxendale, *Reaction Chemistry & Engineering*, 2016, **1**, 147-150.
392. D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. Straathof, V. Hessel and T. Noel, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10276-10341.
393. C. Bottecchia, N. Erdmann, P. Tijssen, L. G. Milroy, L. Brunsveld, V. Hessel and T. Noël, *ChemSusChem*, 2016, **9**, 1781-1785.
394. G. O. Schenck and H. Schulze-Buschhoff, *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1948, **73**, 341-344.
395. S. Protti and M. Fagnoni, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2009, **8**, 1499-1516.
396. B. Pohlmann, H.-D. Scharf, U. Jarolimek and P. Mauermann, *Sol. Energy*, 1997, **61**, 159-168.
397. C. Covell, A. Gilbert and C. Richter, *J. Chem. Res., Synop.*, 1998, 316-317.
398. D. Dondi, S. Protti, A. Albini, S. M. Carpio and M. Fagnoni, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1653-1659.
399. Y. J. Kim, M. J. Jeong, J. E. Kim, I. In and C. P. Park, *Aust. J. Chem.*, 2015, **68**, 1653-1656.
400. A. Lipp, G. Lahm and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 4890-4897.
401. A. M. Nauth, L. Alexander, L. Benjamin and O. Till, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2099-2103.
402. B. Lipp, A. M. Nauth and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6875-6882.

403. M. Pailer and U. Müller, *Monatsh. Chem. Verw. Tl.*, 1948, **79**, 615-619.
404. J. D. Fulton, *Brit. J. Pharm. Chemoth.*, 1948, **3**, 75-79.
405. H. Shechter, W. J. Link and G. V. D. Tiers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 1601-1605.
406. Tkaczynski, *ACTA Pol. Pharm.*, 1966, **23**, 18,20.
407. Tkaczynski and Kucharski, *ACTA Pol. Pharm.*, 1970, **27**, 17 - 22.
408. J. C. Orejarena Pacheco and T. Opatz, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 5182-5192.
409. R. J. Griffiths, G. A. Burley and E. P. A. Talbot, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 870-873.
410. I. Bar-Nahum, A. M. Khenkin and R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 10236-10237.
411. C. Yuan, Y. Liang, T. Hernandez, A. Berriochoa, K. N. Houk and D. Siegel, *Nature*, 2013, **499**, 192.
412. F. Minisci, C. Punta, F. Recupero, F. Fontana and G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2671-2676.
413. I. P. Kerschgens and K. Gademann, *Synthesis*, 2015, **47**, 3153-3160.
414. R. B. Hamed, L. Henry, J. R. Gomez-Castellanos, J. Mecinović, C. Ducho, J. L. Sorensen, T. D. W. Claridge and C. J. Schofield, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 471-479.
415. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann and K. Starke, eds., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag, 2013.
416. X. Jin, K. Kataoka, T. Yatabe, K. Yamaguchi and N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 7212-7217.
417. A. Borzenko, H. Pajouhesh, J.-L. Morrison, E. Tringham, T. P. Snutch and L. L. Schafer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 3257-3261.
418. K. Schwetlick, ed., *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
419. L. Bernardi, B. F. Bonini, E. Capitò, G. Dessole, M. Fochi, M. Comes-Franchini and A. Ricci, *Synlett*, 2003, **2003**, 1778-1782.
420. S. Reformatsky, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1887, **20**, 1210-1211.
421. P. Barbier, *Compt. Rend.*, 1899, **128**, 110.
422. R. J. Lundgren and M. Stradiotto, *Angew. Chem.*, 2010, **122**, 9510-9512.
423. K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno and A. Togni, *Angew. Chem.*, 2011, **123**, 1091-1095.
424. D. L. Browne, *Angew. Chem.*, 2014, **126**, 1506-1508.
425. V. Lien and P. Riss, *Biomed. Res. Int.*, 2014, **2014**.
426. P. J. Riss and F. I. Aigbirhio, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2011, **47**, 11873-11875.
427. M. Huiban, M. Tredwell, S. Mizuta, Z. Wan, X. Zhang, T. L. Collier, V. Gouverneur and J. Passchier, *Nature Chem.*, 2013, **5**, 941.
428. G. Gründer, M. Piel and F. Rösch, eds., *Molecular imaging in the clinical neurosciences*, Springer, New York, 2012.
429. Q.-Y. Chen and J.-X. Duan, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 4241-4244.
430. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw and K. I. Goldberg, *Organometallics*, 2010, **29**, 2176-2179.
431. K. Alagiri, P. Devadig and K. R. Prabhu, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 1456-1459.
432. M. Brzozowski, J. A. Forni, G. Paul Savage and A. Polyzos, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2015, **51**, 334-337.
433. G. Lahm and T. Opatz, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4201-4203.
434. H. Ueda, K. Yoshida and H. Tokuyama, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4194-4197.
435. M. Chandrasekharam, B. Chiranjeevi, K. S. V. Gupta and B. Sridhar, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 10229-10235.
436. H. W. Mbatia, O. A. Ulloa, D. P. Kennedy, C. D. Incarvito and S. C. Burdette, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 2987-2991.
437. H. He, Q. Lin, X. Liu, Y. Yang, Y. Zhou, Y. Jia and X. Gao, *Synth. Commun.*, 2012, **42**, 2512-2525.
438. M. H. Nguyen and A. B. Smith, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4872-4875.
439. Y. Ju and R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 135-141.
440. S.-E. Park, S. B. Kang, K.-J. Jung, J.-E. Won, S.-G. Lee and Y.-J. Yoon, *Synthesis*, 2009, **2009**, 815-823.
441. I. Güell and X. Ribas, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **2014**, 3188-3195.

442. R. Cano, D. J. Ramón and M. Yus, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 654-660.
443. B. L. Korbad and S.-H. Lee, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2014, **50**, 8985-8988.
444. G. Manolikakes, A. Gavryushin and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 1429-1434.
445. G. Verardo, A. G. Giumanini, G. Favret and P. Strazzolini, *Synthesis*, 1991, **1991**, 447-450.
446. Y. Fang, Y. Zheng and Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 1495-1498.
447. A. R. Martin, Y. Makida, S. Meiries, A. M. Z. Slawin and S. P. Nolan, *Organometallics*, 2013, **32**, 6265-6270.
448. A. G. Giumanini, G. Verardo, S. Bruckner, L. Malpezzi and G. Cerioni, *J. Mol. Struct.*, 1994, **323**, 139-152.
449. S. Ruchirawat, M. Chaisupakitsin, N. Patranuwatana, J. L. Cashaw and V. E. Davis, *Synth. Commun.*, 1984, **14**, 1221-1228.
450. A. R. Katritzky, H.-Y. He, R. Jiang and Q. Long, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2427-2434.
451. R. Yang, Q. Ruan, B.-Y. Zhang, Z.-L. Zheng, F. Miao, L. Zhou and H.-L. Geng, *Molecules*, 2014, **19**, 8051.
452. M. Rueping, C. Vila and T. Bootwicha, *ACS Catal.*, 2013, **3**, 1676-1680.
453. C. Zhang, C. Liu, Y. Shao, X. Bao and X. Wan, *Chem-Eur. J.*, 2013, **19**, 17917-17925.
454. W. Han and A. R. Ofial, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2009, 5024-5026.
455. J. M. Allen and T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 1260-1262.
456. F. M. Welle, S. P. Verevkin, H.-D. Beckhaus and C. Rüchardt, *Liebigs Ann.*, 1997, **1997**, 155-163.
457. J. Santamaria, M. T. Kaddachi and J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4735-4738.
458. H. Gross and S. Ozegowski, *J. Prakt. Chem.*, 1983, **325**, 437-445.
459. R. H. A. M. Janssen, R. J. J. Ch. Lousberg, P. Wijkens, C. Kruk and H. G. Theuns, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 2833-2839.
460. B. Bechi, S. Herter, S. McKenna, C. Riley, S. Leimkuhler, N. J. Turner and A. J. Carnell, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4524-4529.
461. W. Schroth, U. Jahn and D. Ströhl, *Chemische Berichte*, 1994, **127**, 2013-2022.
462. T. Okitsu, K. Nagase, N. Nishio and A. Wada, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 708-711.
463. S. Alatorre-Santamaría, V. Gotor-Fernández and V. Gotor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, **2009**, 2533-2538.
464. L. Ma, W. Chen and D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 15305-15308.
465. C. Wiles and P. Watts, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **2008**, 5597-5613.
466. S. M. Sephton, C. Wang, L. N. Zakharov and P. R. Blakemore, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, **2012**, 3249-3260.
467. H. Yao and K. Yamamoto, *Chem-Asian J.*, 2012, **7**, 1542-1545.
468. F. Boschi, P. Camps, M. Comes-Franchini, D. Muñoz-Torrero, A. Ricci and L. Sánchez, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3739-3745.
469. R. C. Cioc, L. Schaepkens van Riepst, P. Schuckman, E. Ruijter and R. V. A. Orru, *Synthesis*, 2017, **49**, 1664-1674.
470. J. P. Barham, M. P. John and J. A. Murphy, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2981-2988.
471. A. Gaeta, F. Molina-Holgado, X. L. Kong, S. Salvage, S. Fakih, P. T. Francis, R. J. Williams and R. C. Hider, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 1285-1297.
472. J. Dhineshkumar, M. Lamani, K. Alagiri and K. R. Prabhu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 1092-1095.
473. S. J. Park, S. J. Park, M. J. Lee, H. Rhim, Y. Kim, J.-H. Lee, B. Y. Chung and J. Y. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 3502-3511.
474. J. Y. Park, H. W. Choi, D. L. Choi, S. J. Jang, J. H. Kim, J. H. Lee, D. J. Choo, J. Kim, K.-T. Lee and J. Y. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2013, **34**, 482-488.
475. M. P. Storz, G. Allegretta, B. Kirsch, M. Empting and R. W. Hartmann, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 6094-6104.



## 6.2 NMR-Spektren

Folgende NMR-Spektren wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Personen generiert und sind in deren Arbeiten abgebildet:

### Bachelor-Arbeit von [REDACTED]

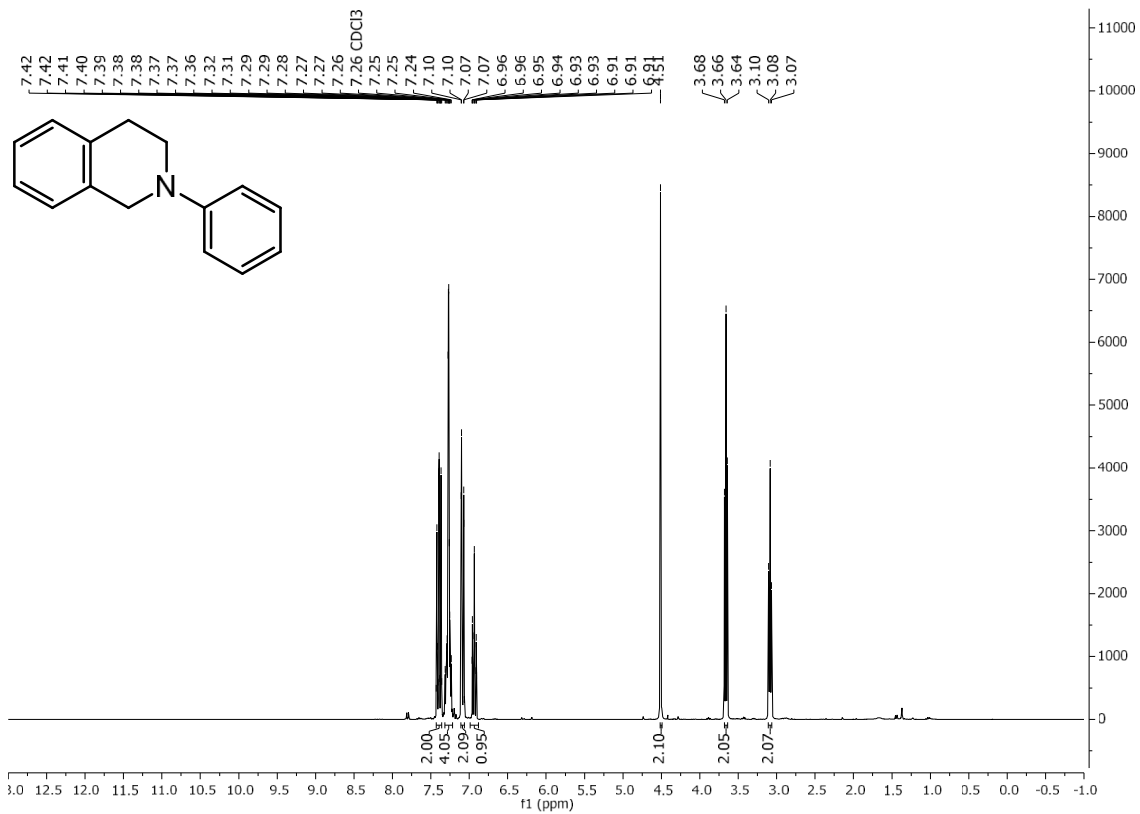
- 1-(2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methanamin (**330**)
- tert-Butyl-(2-oxo-2-(((2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)methyl)-amino)ethyl)carbammat (**331**)
- Diethyl-(2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-yl)phosphonat (**328**)
- 1-(4-Chlorobutoxy)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**324**)
- 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure (**325**)

### Dissertation von [REDACTED]

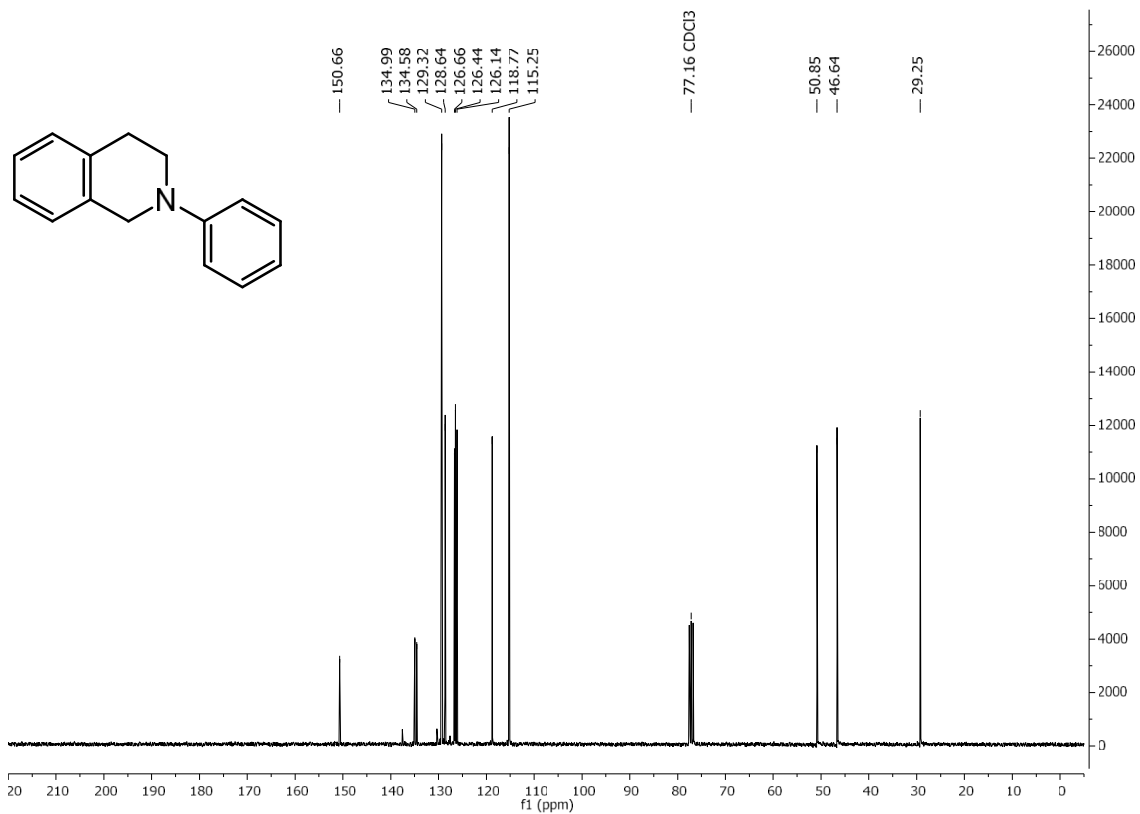
- [2-(Pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl]acetonitril (**181**)
- 2-(Methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)acetonitril (**187**)
- *N,N*-Dipropyldecan-3-amin (**335**)
- *N,N*-Dipropyloctan-3-amin (**333**)

### Dissertation von [REDACTED]

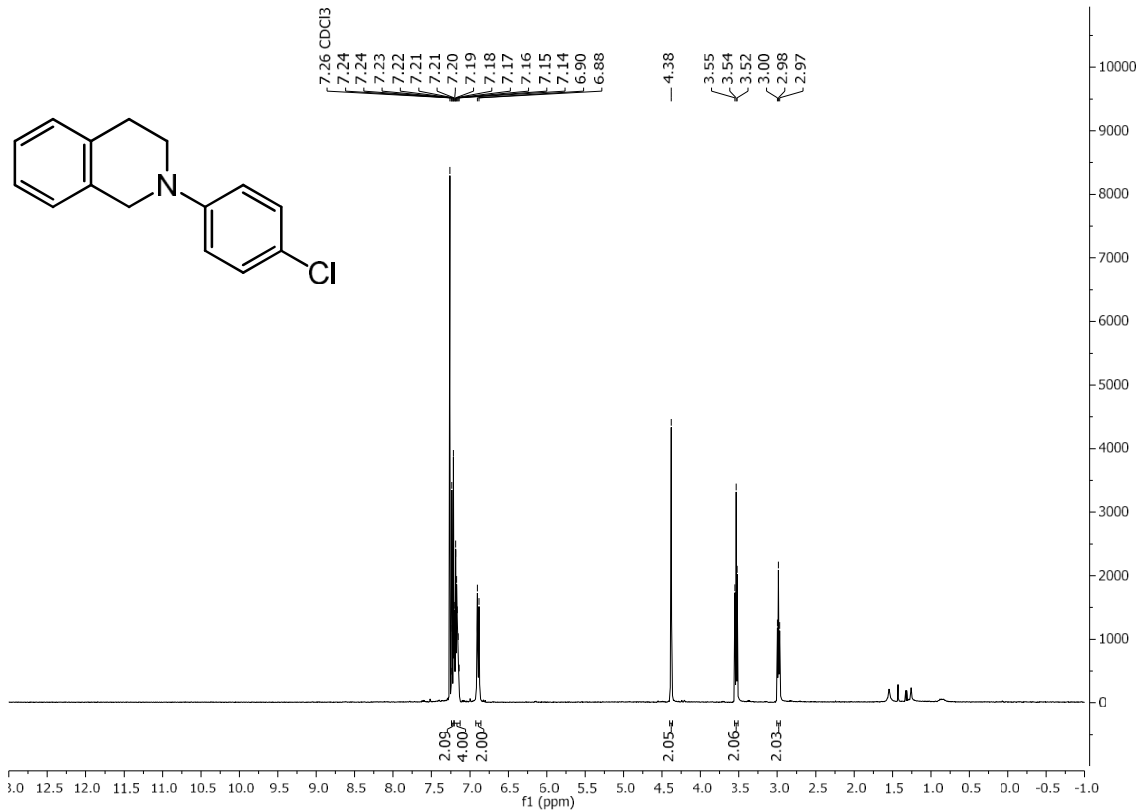
- 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-benzoesäuremethylester (**104**)
- Phenyl(4-(piperidin-1-yl)phenyl)methanon (**121**)
- 1-(2-Methylphenyl)piperidin (**122**)
- 1-(2,6-Di(propan-2-yl)phenyl)piperidin (**137**)
- (Methyl-phenyl-amino)acetonitril (**131**)
- 1-(2-methylphenyl)piperidine-2-carbonitril (**129**)
- 4-(1-cyano-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)benzoesäuremethylester (**115**)
- 4-Phenylmorpholine-3-carbonitrile (**133**)
- 1-Ethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**326**)



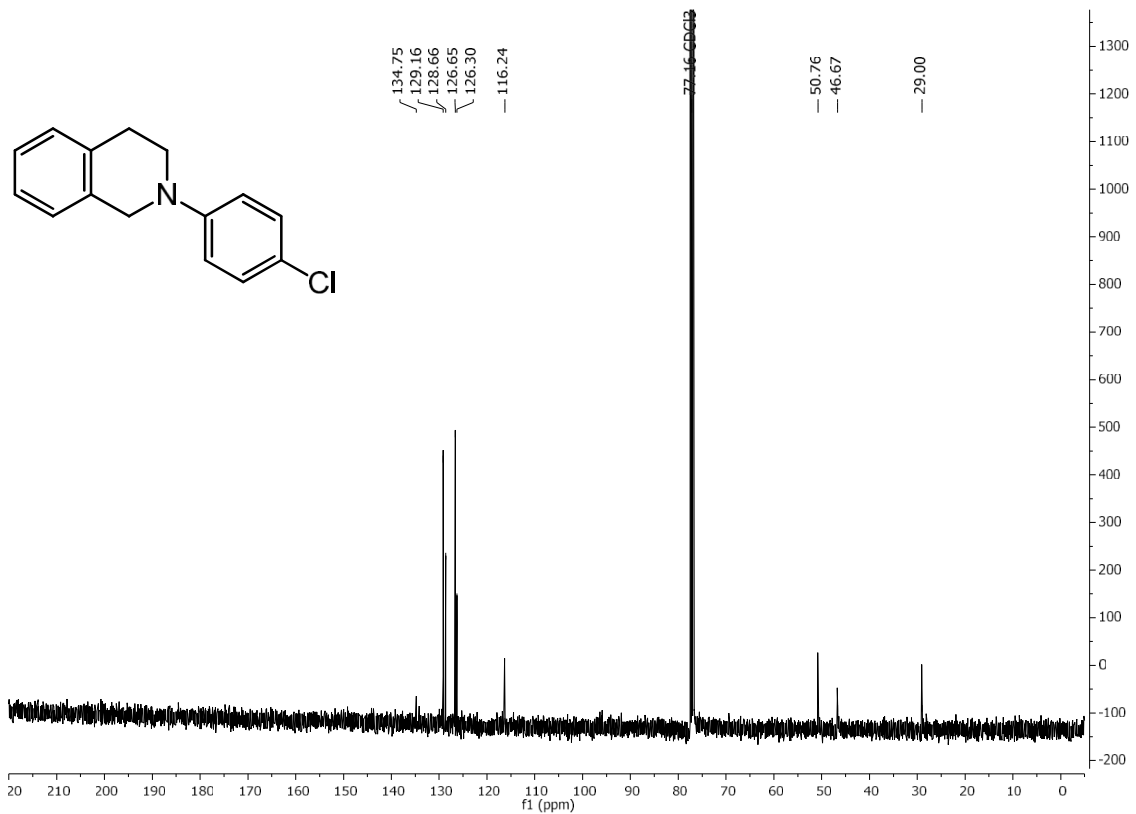
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



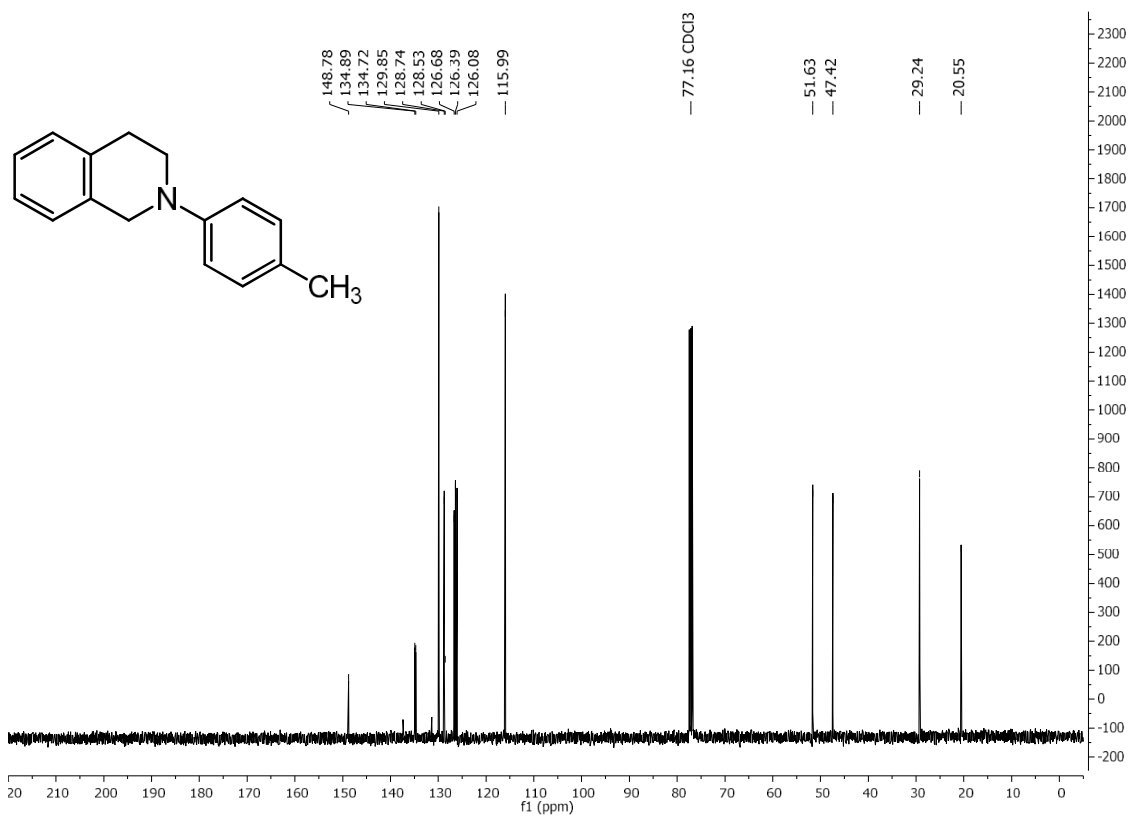
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



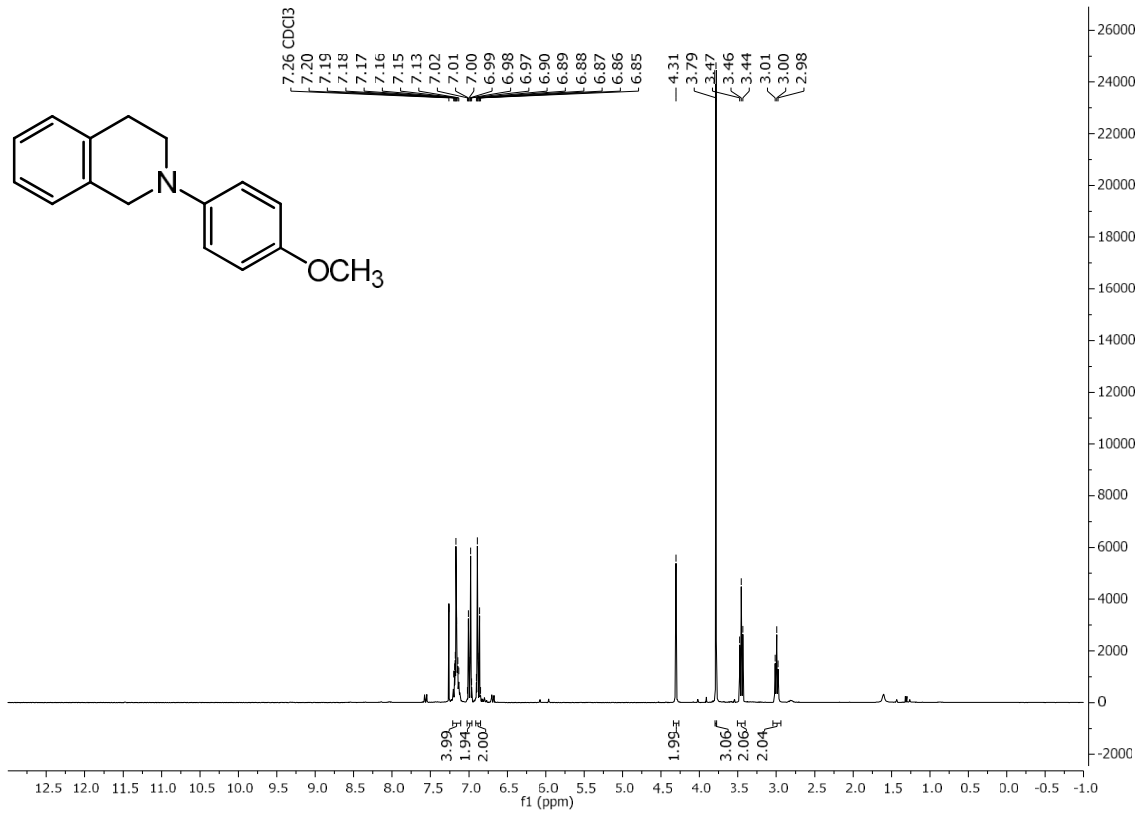
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



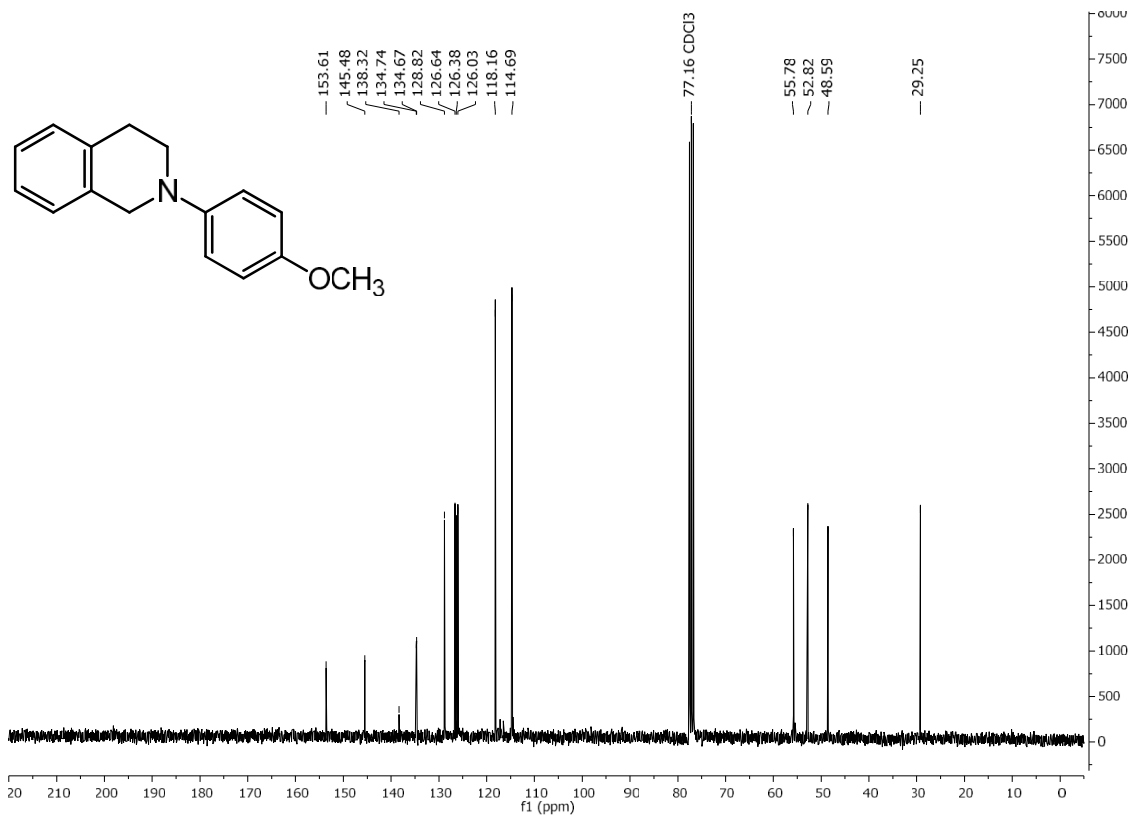
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



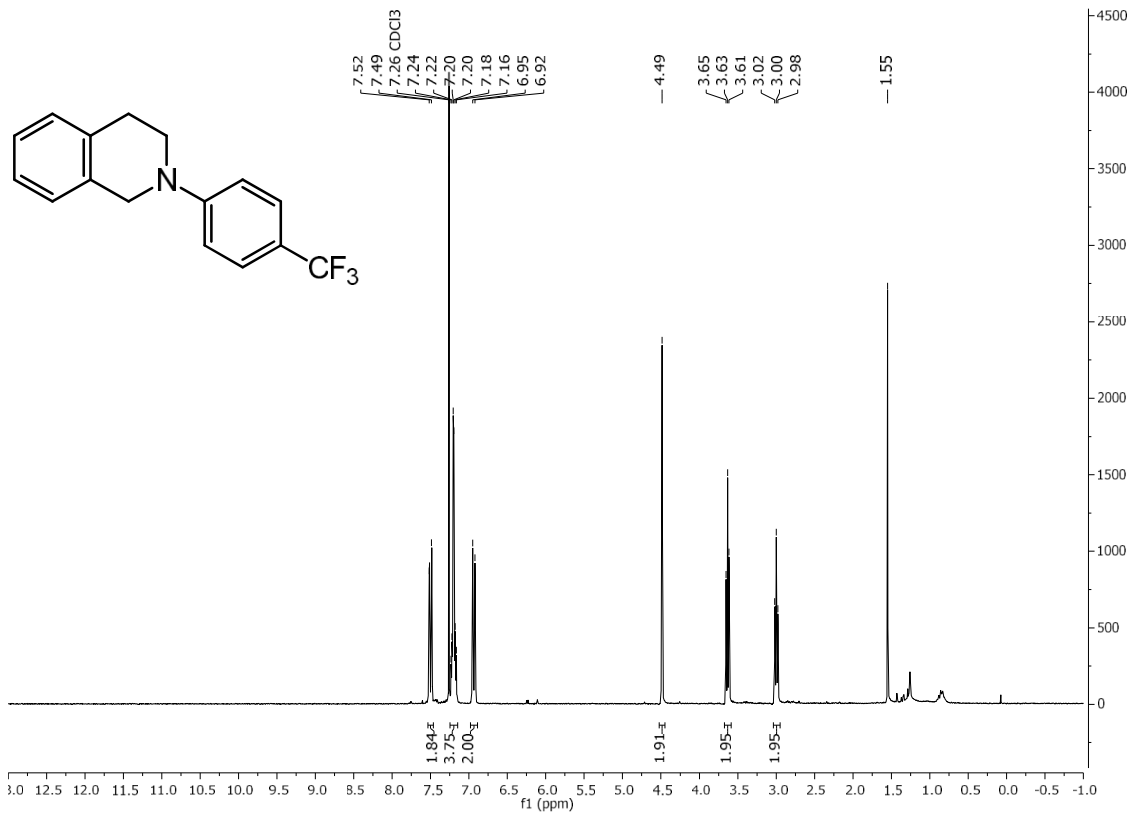
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



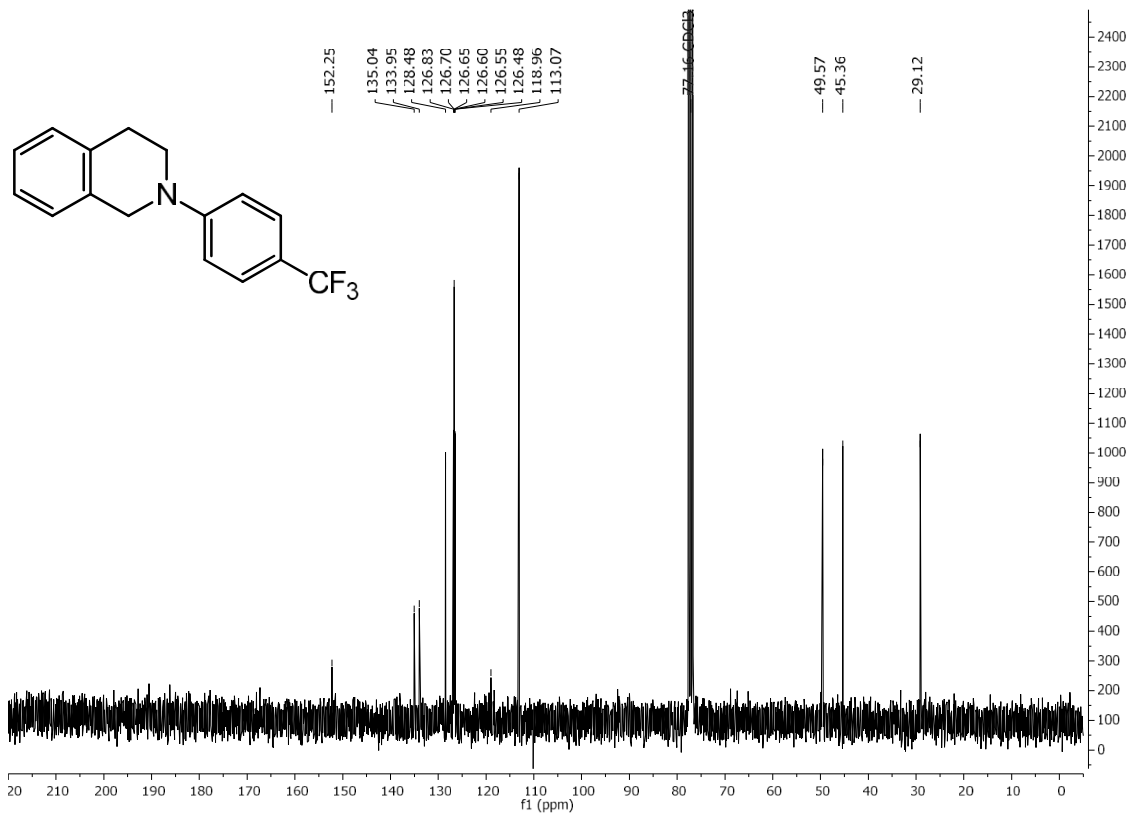
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



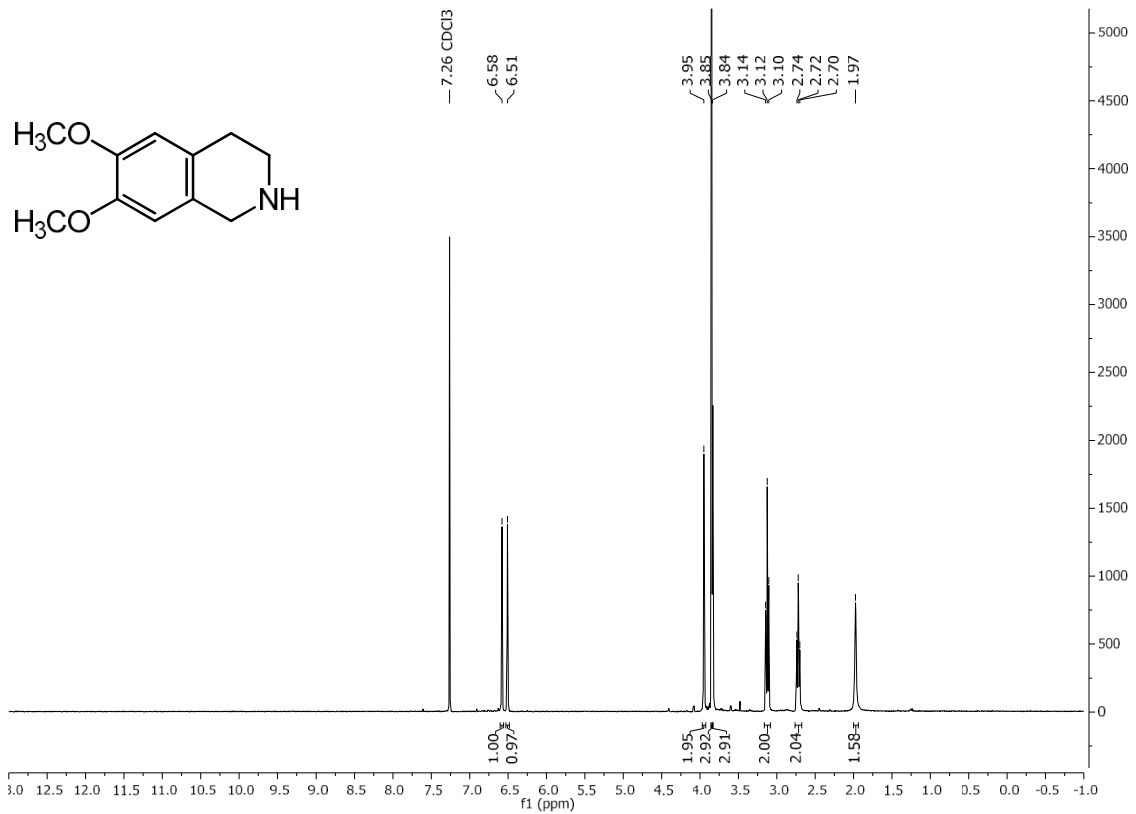
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



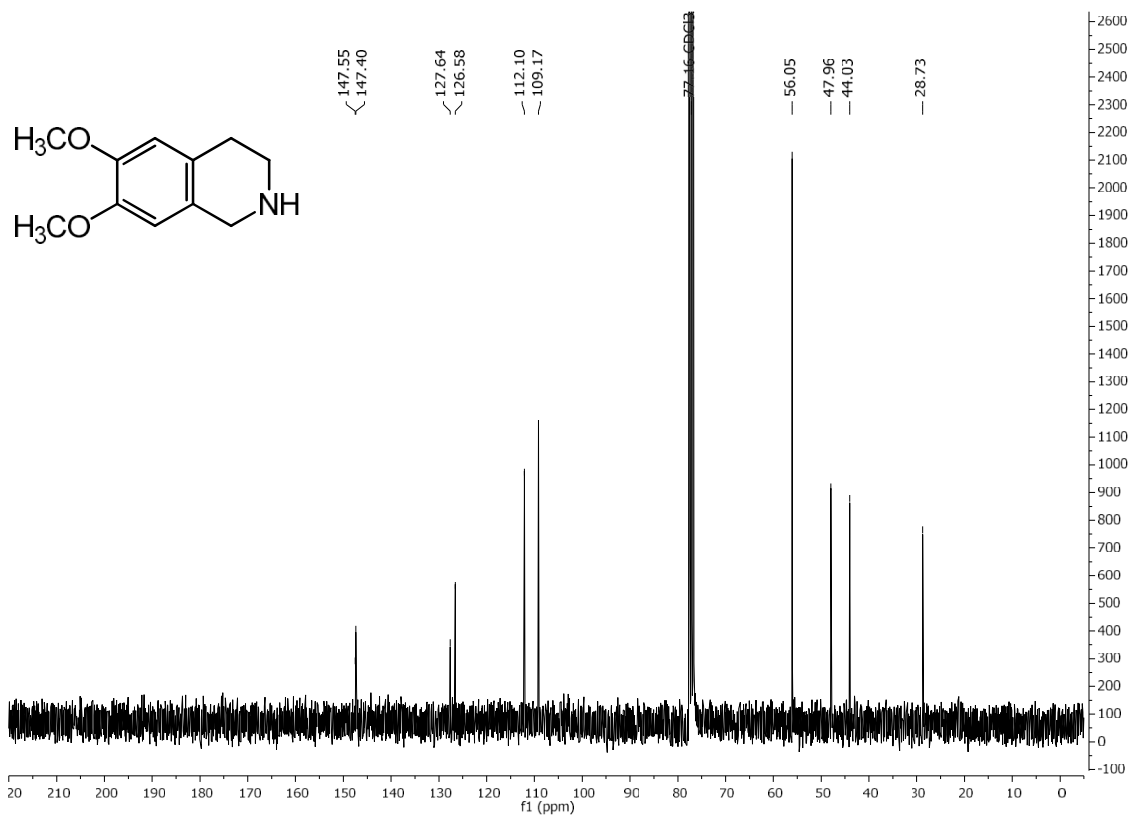
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



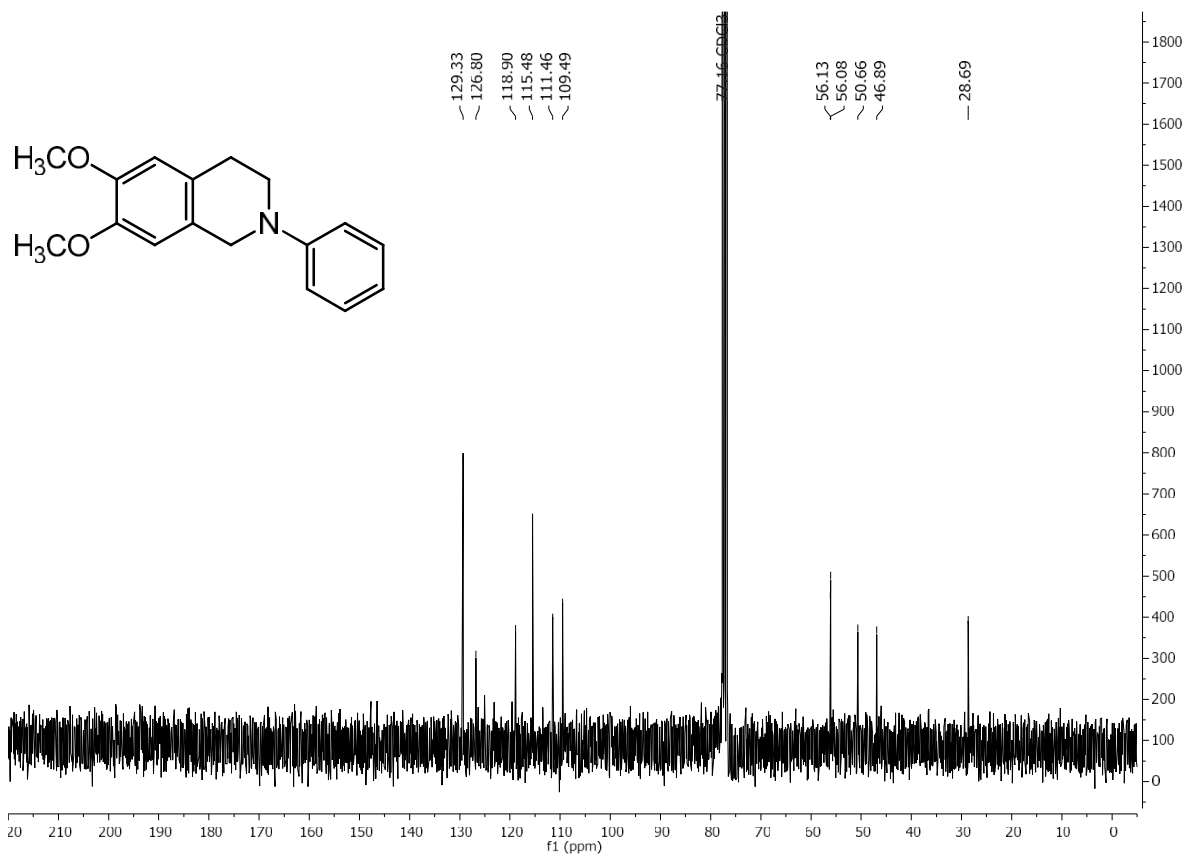
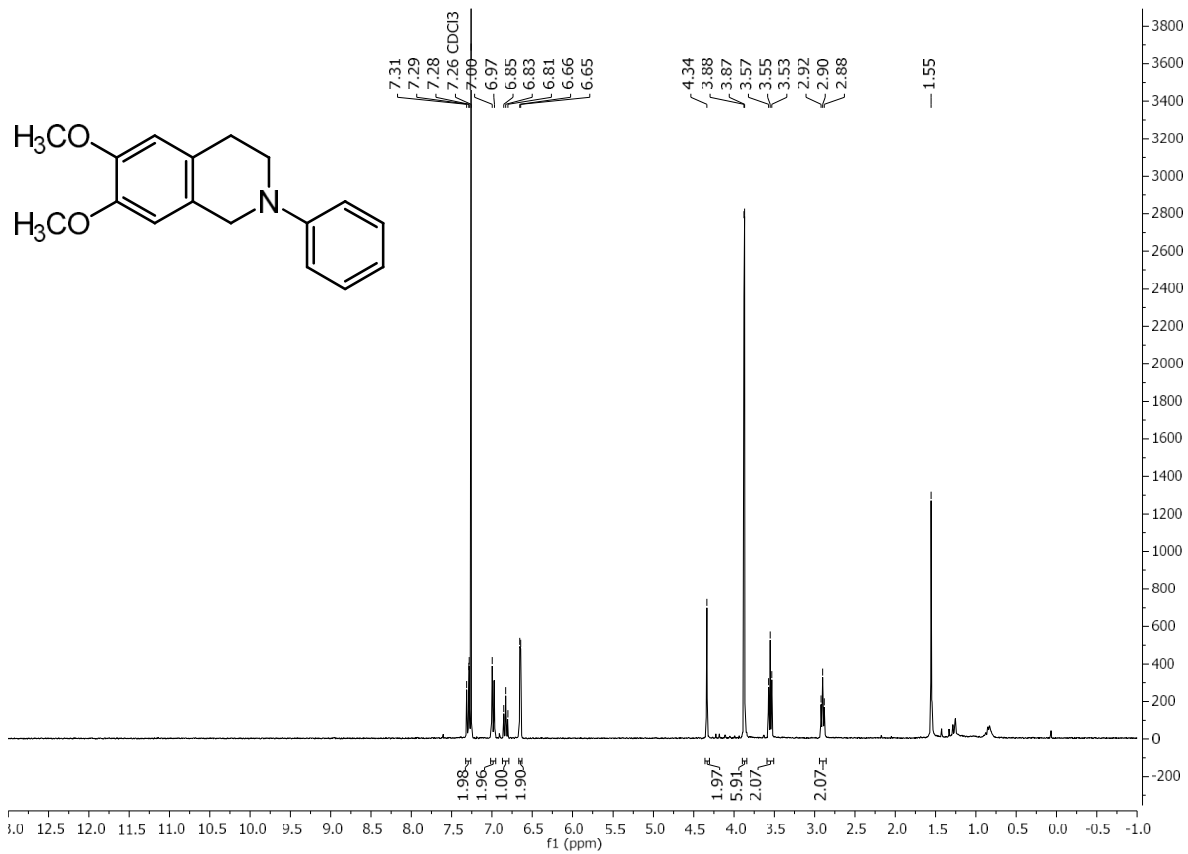
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



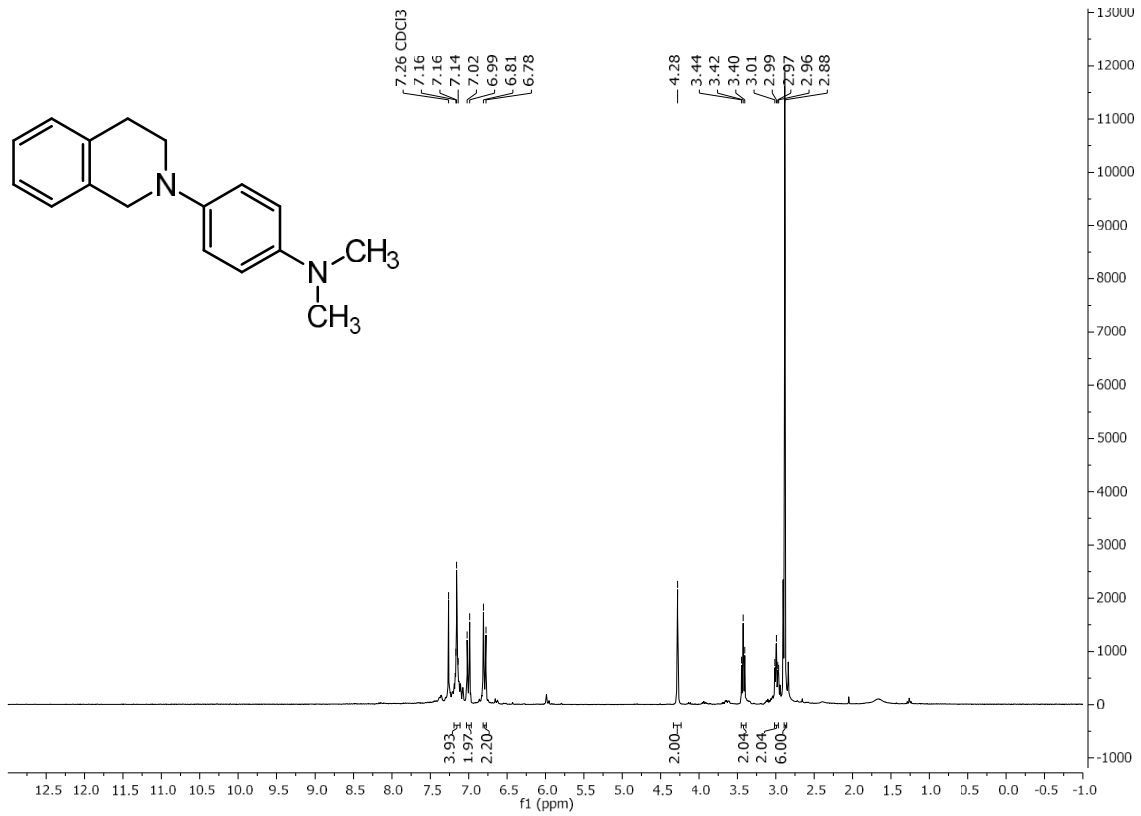
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



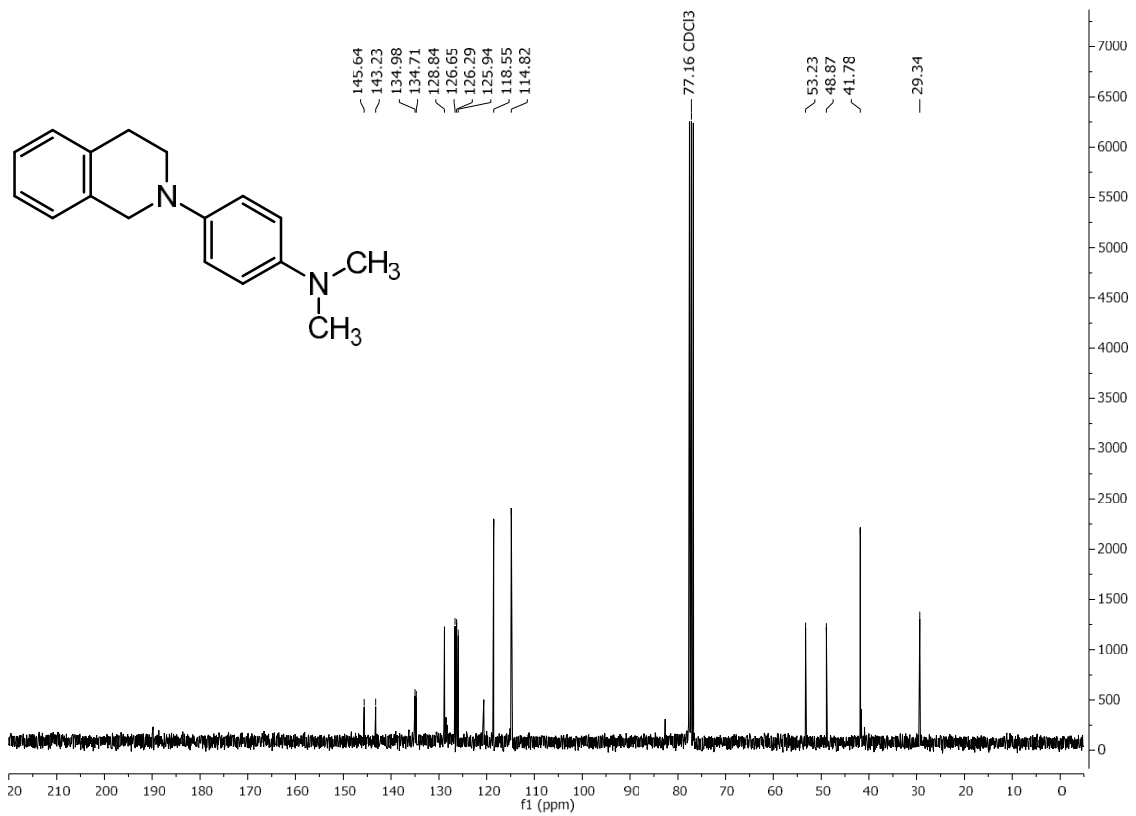
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



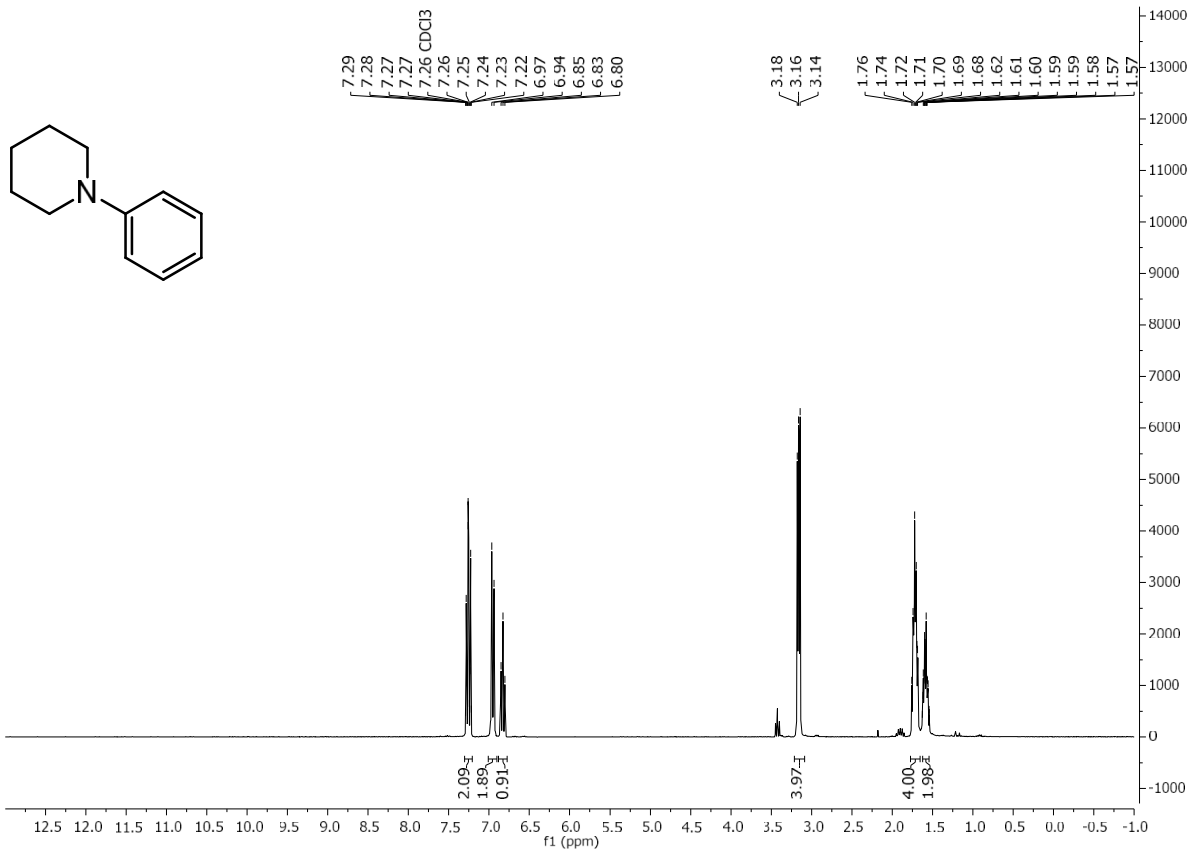
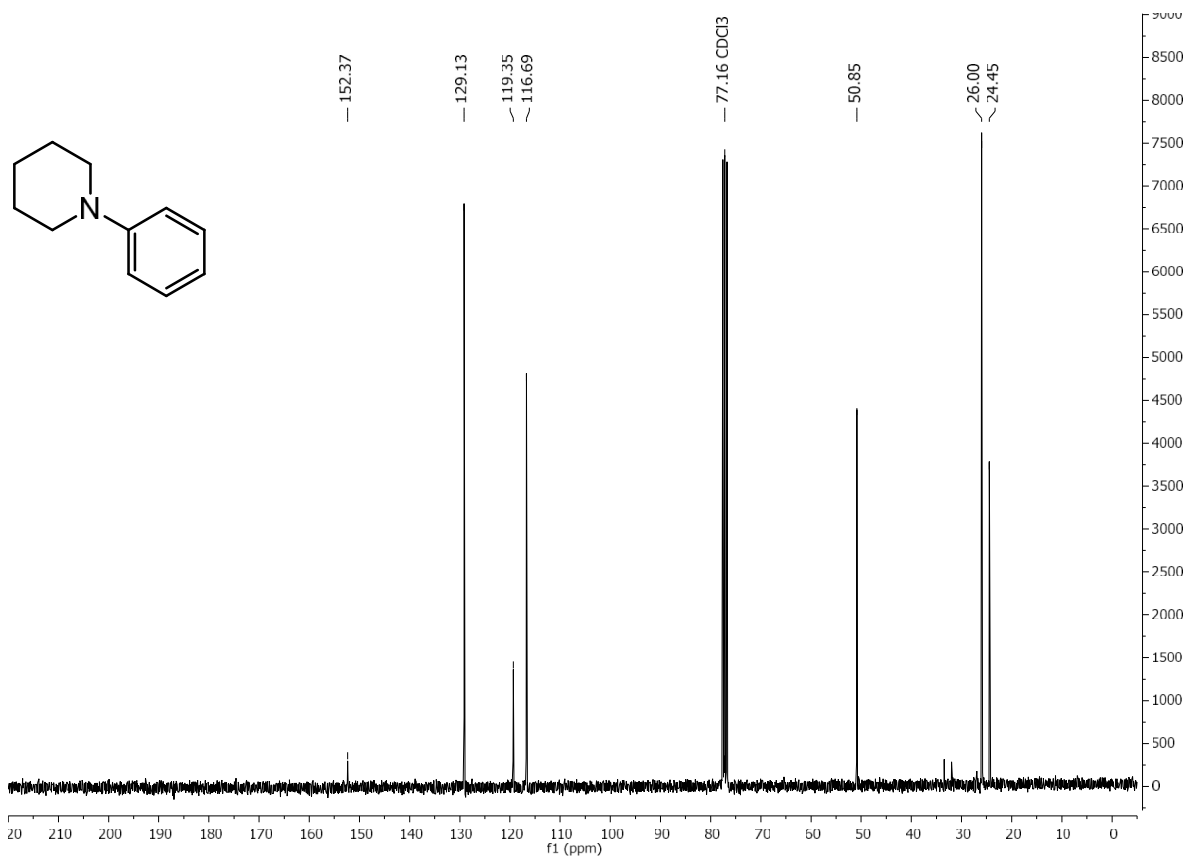


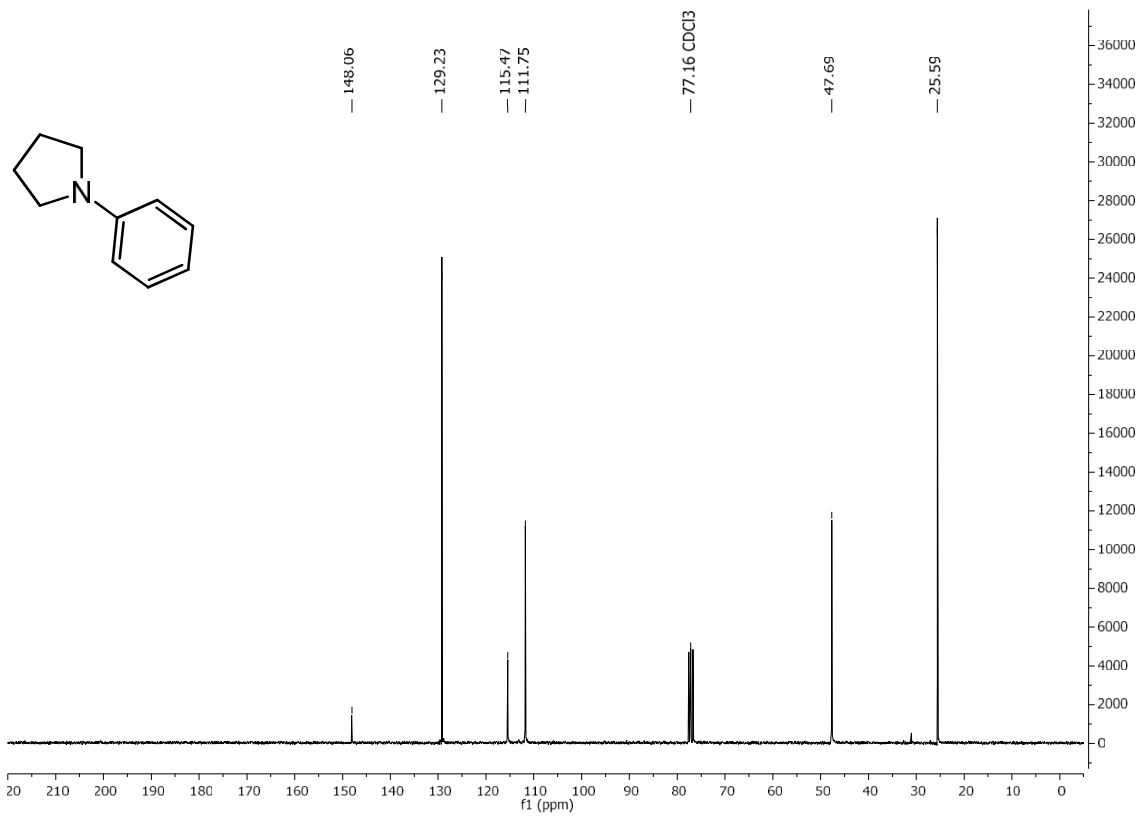
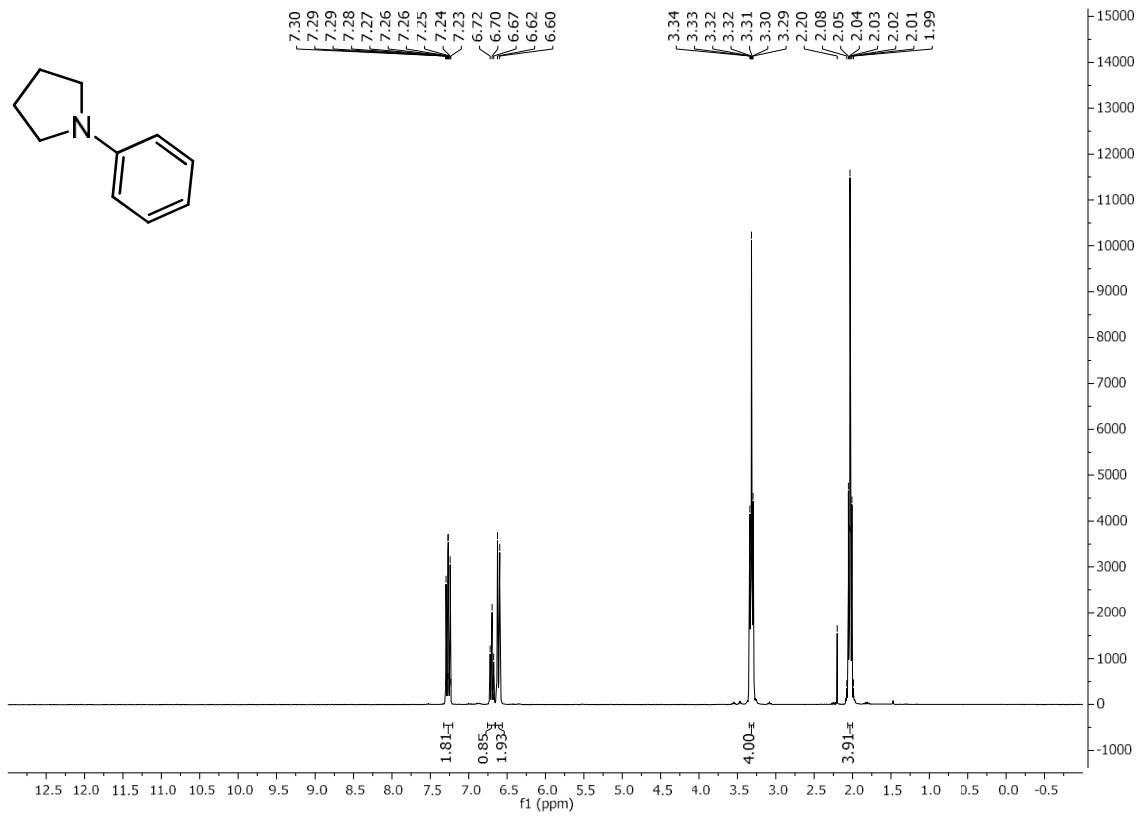


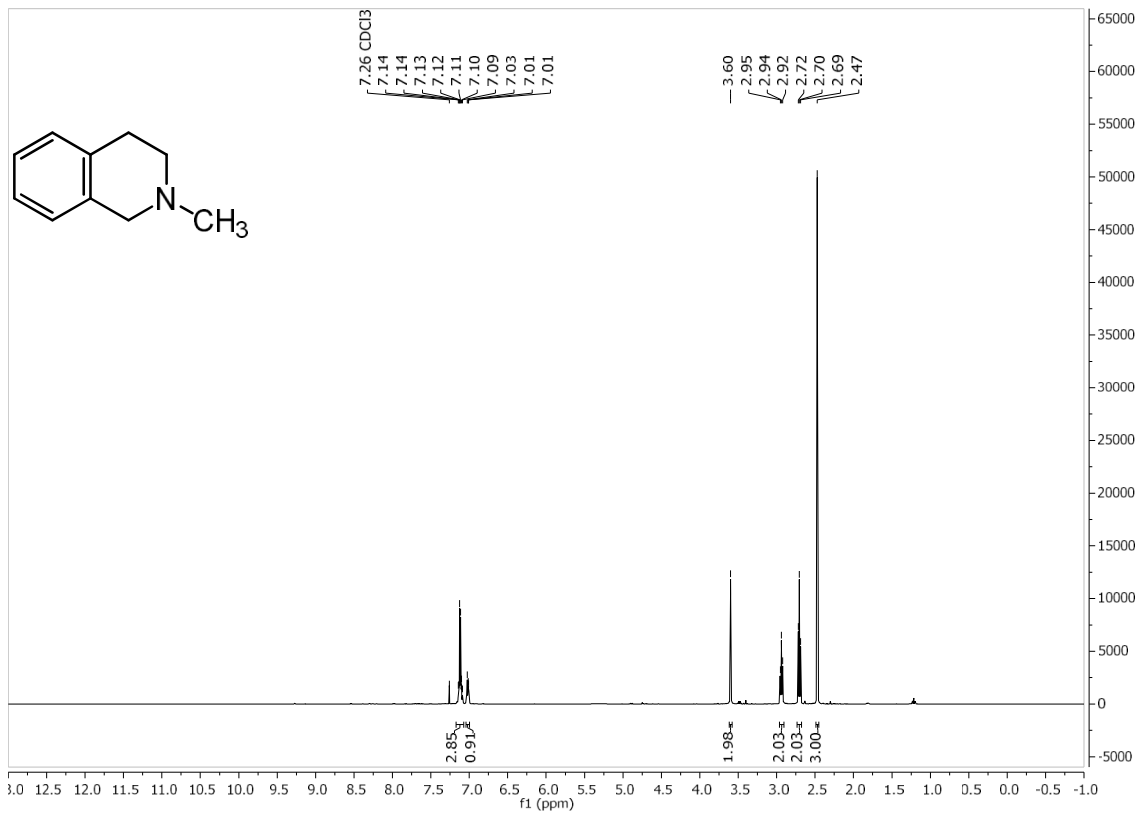
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-N,N-dimethylanilin



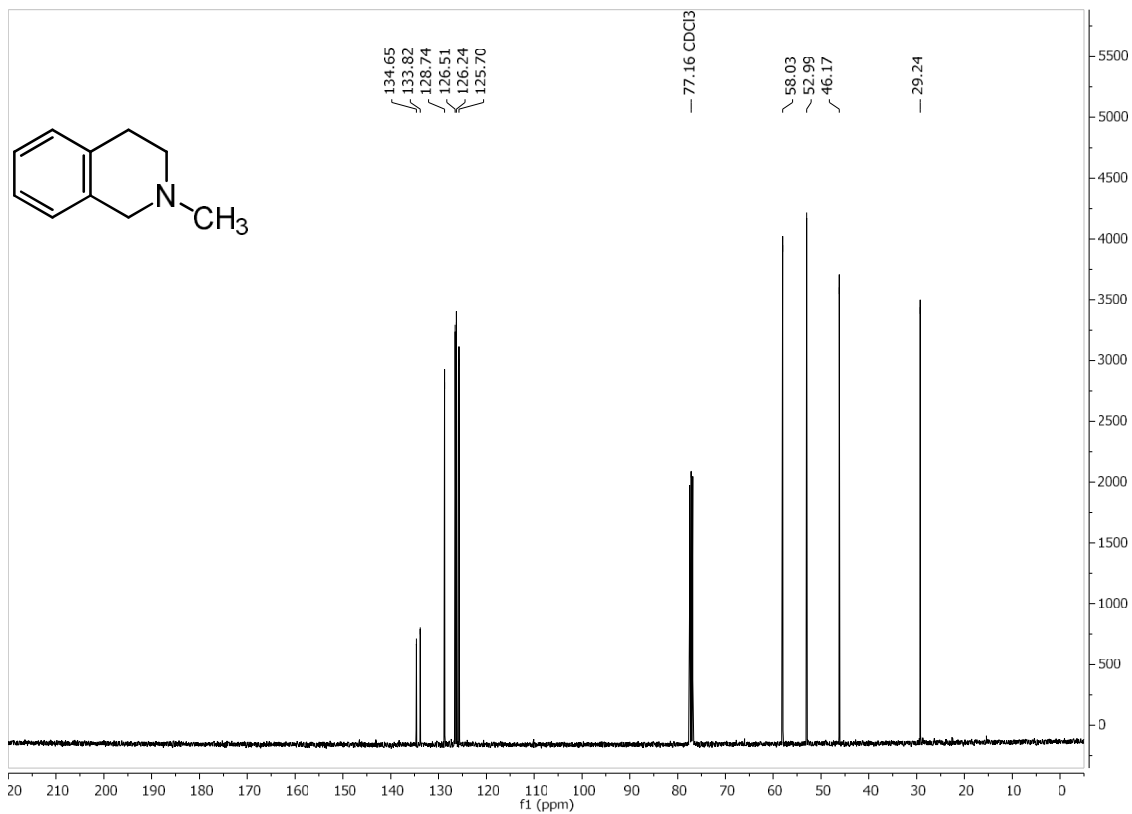
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-(3,4-Dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-N,N-dimethylanilin

 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-Phenylpiperidin $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-Phenylpiperidin

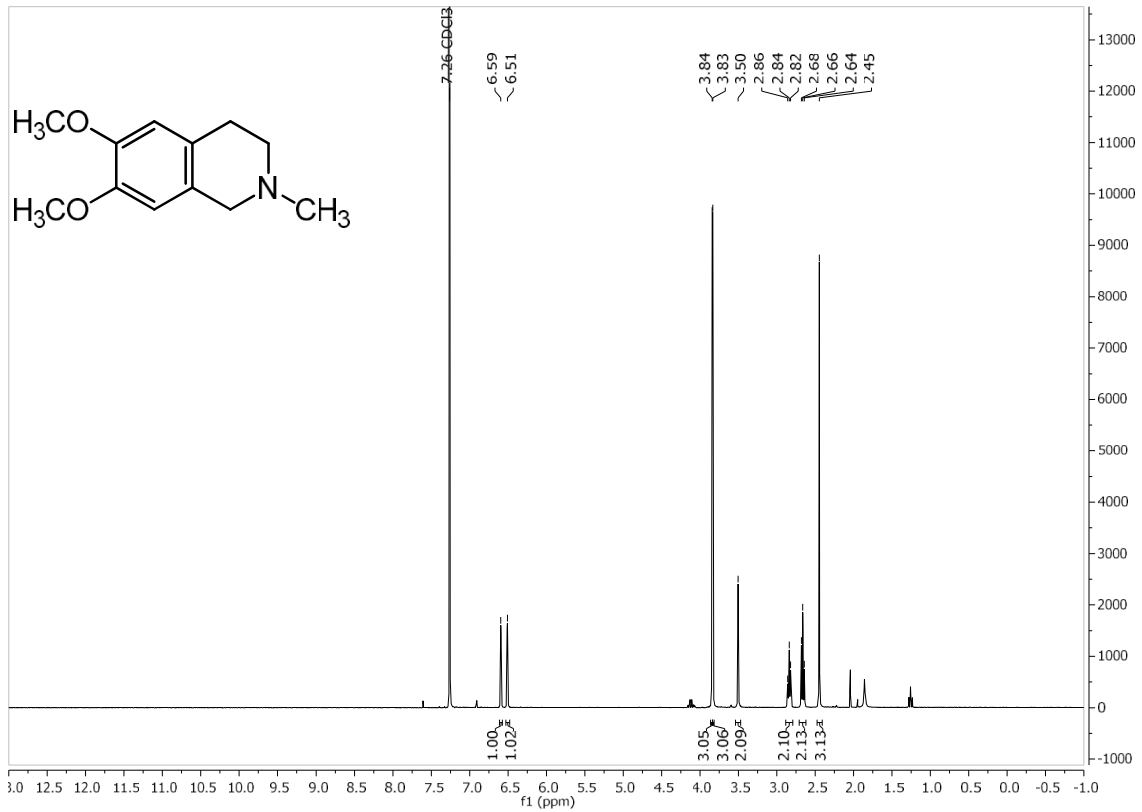




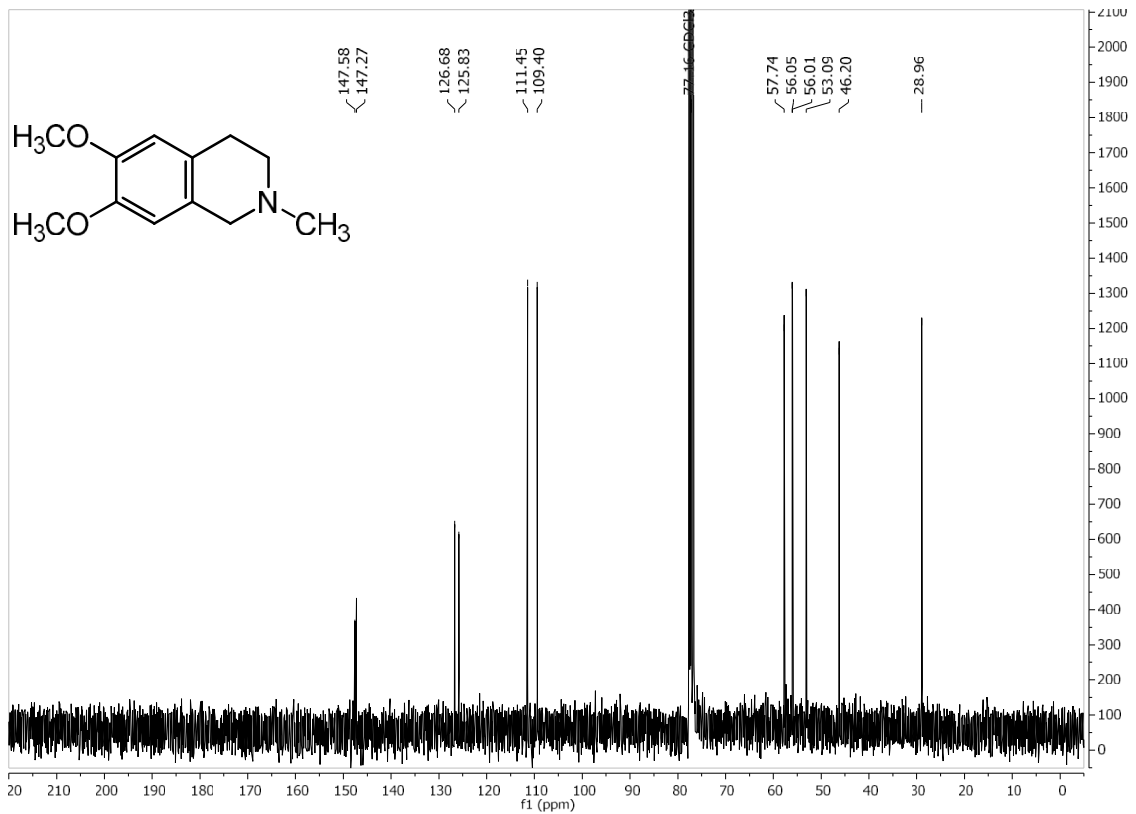
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



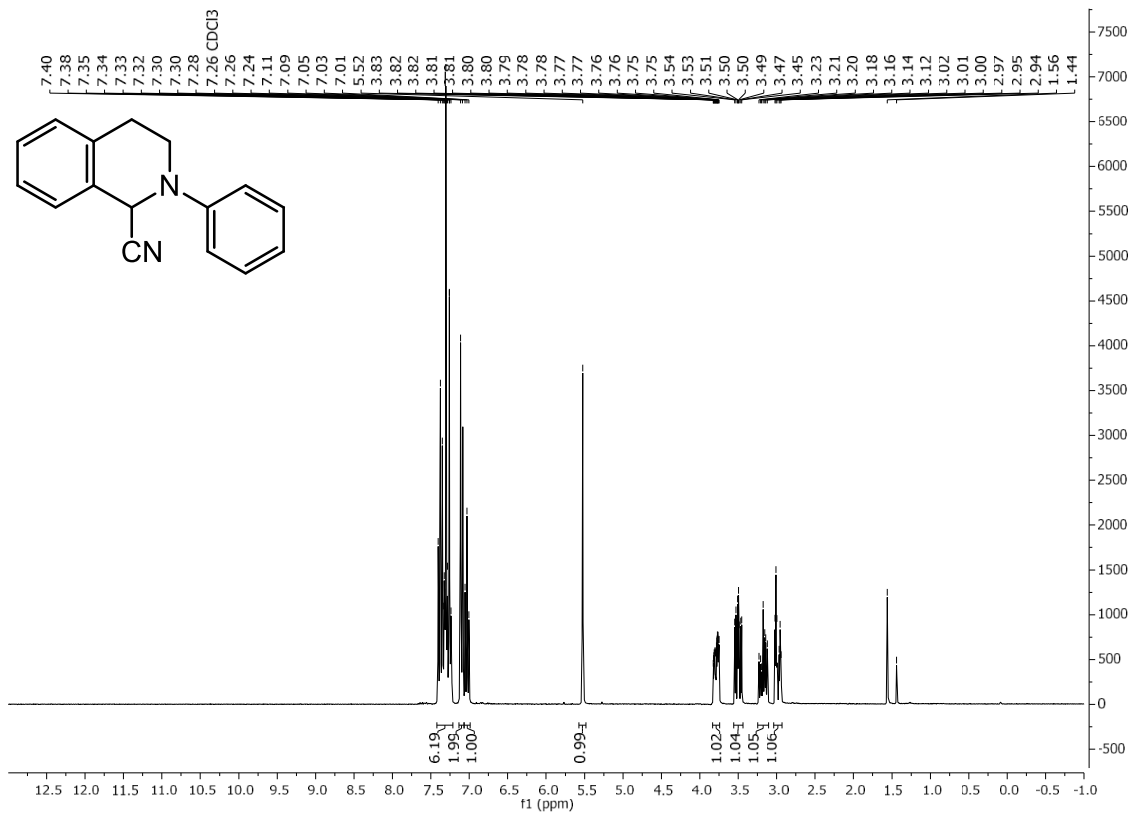
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



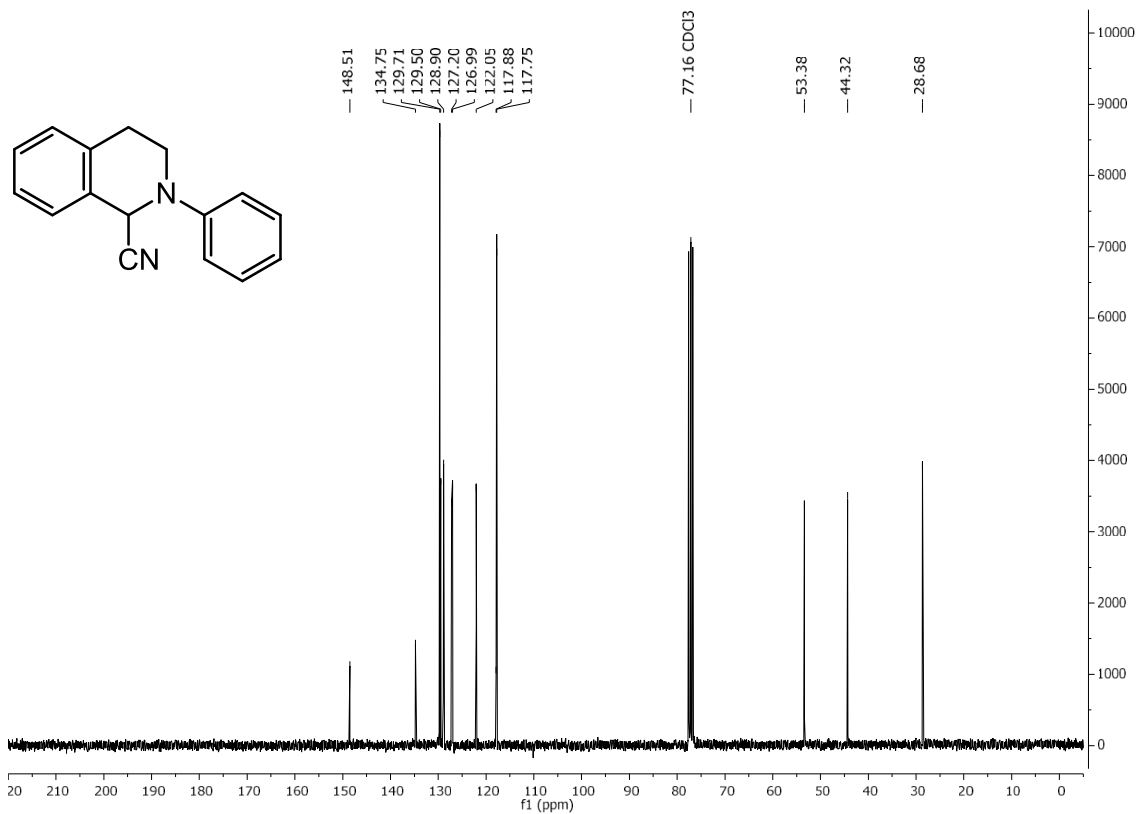
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



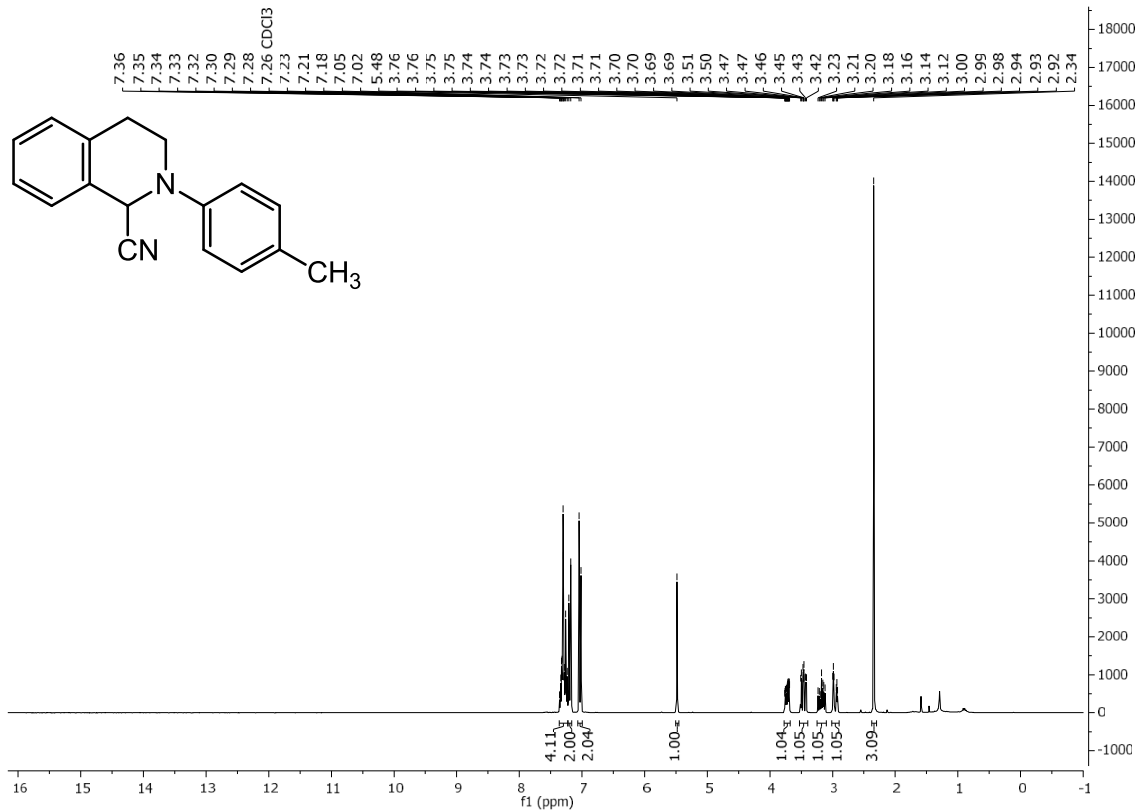
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin



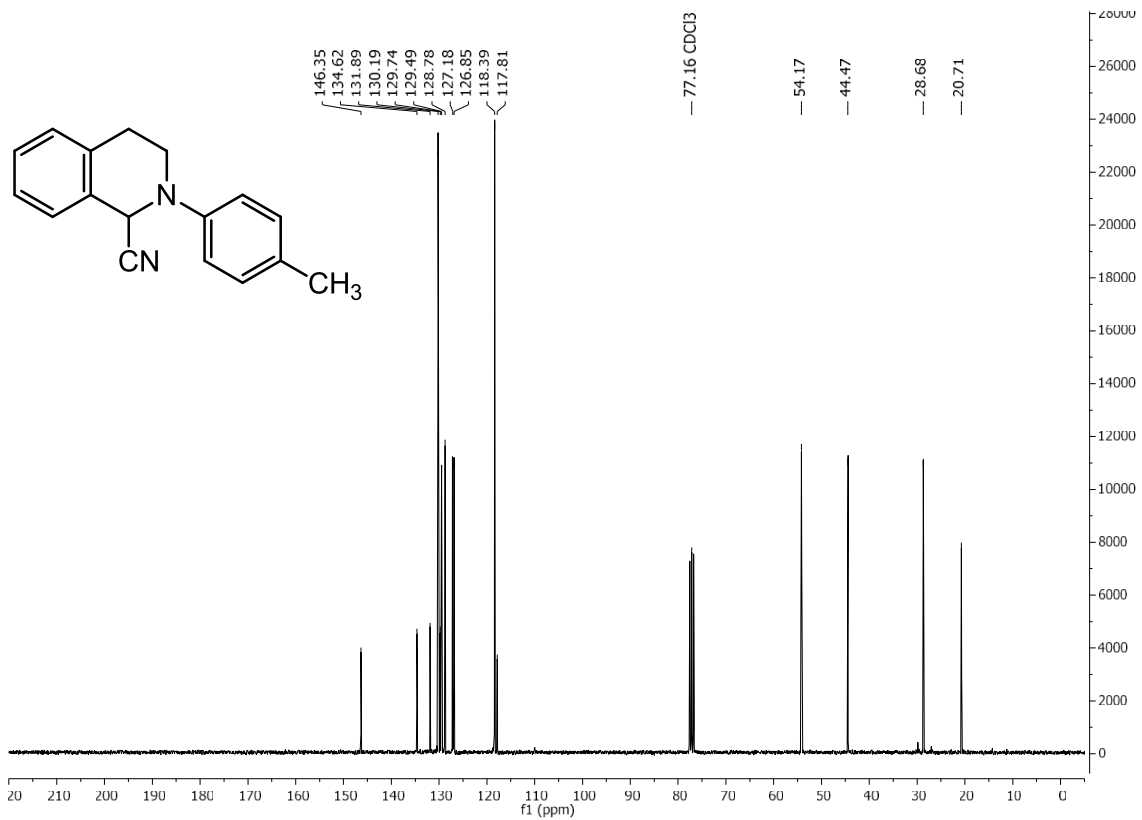
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**



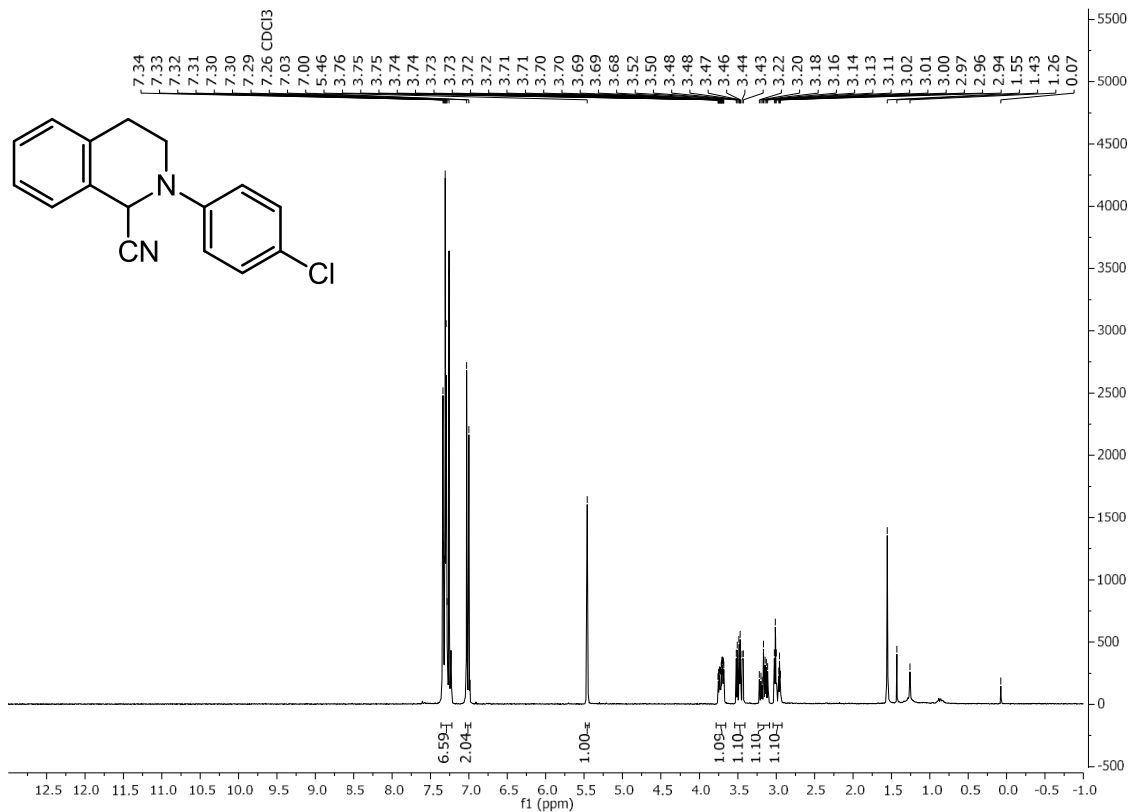
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**



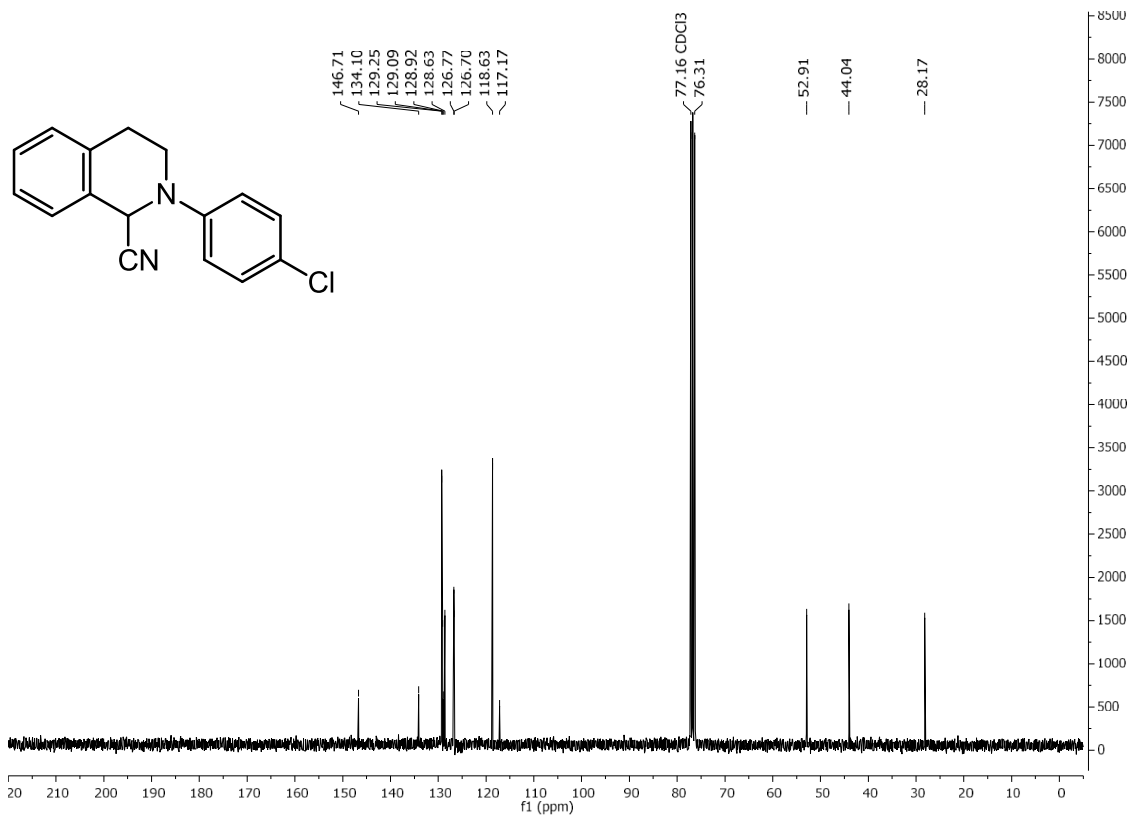
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril



$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-(4-Methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril

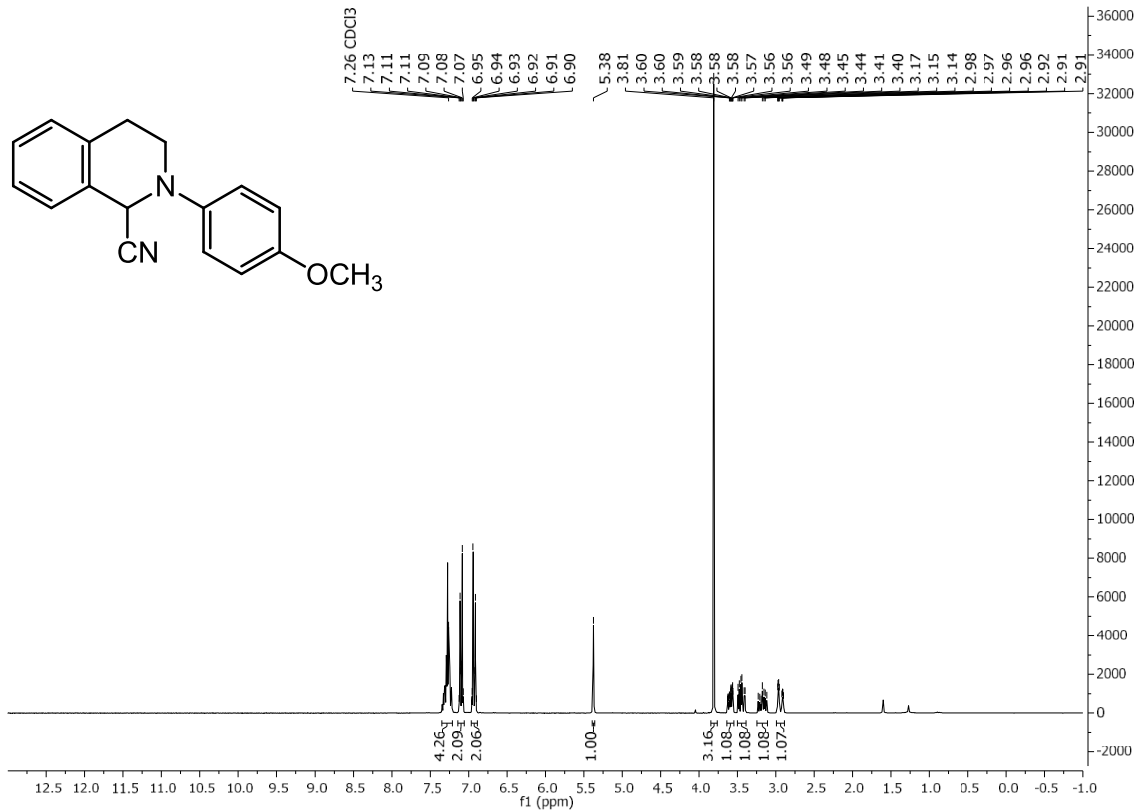


**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

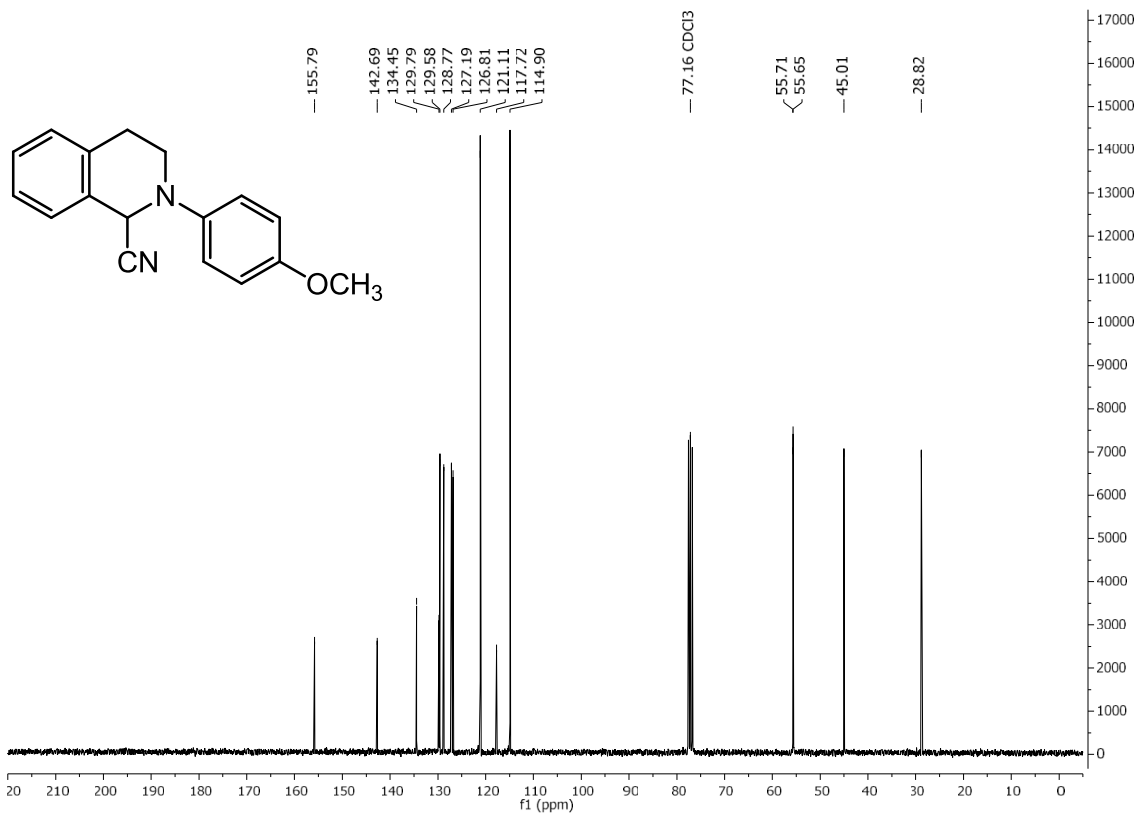


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

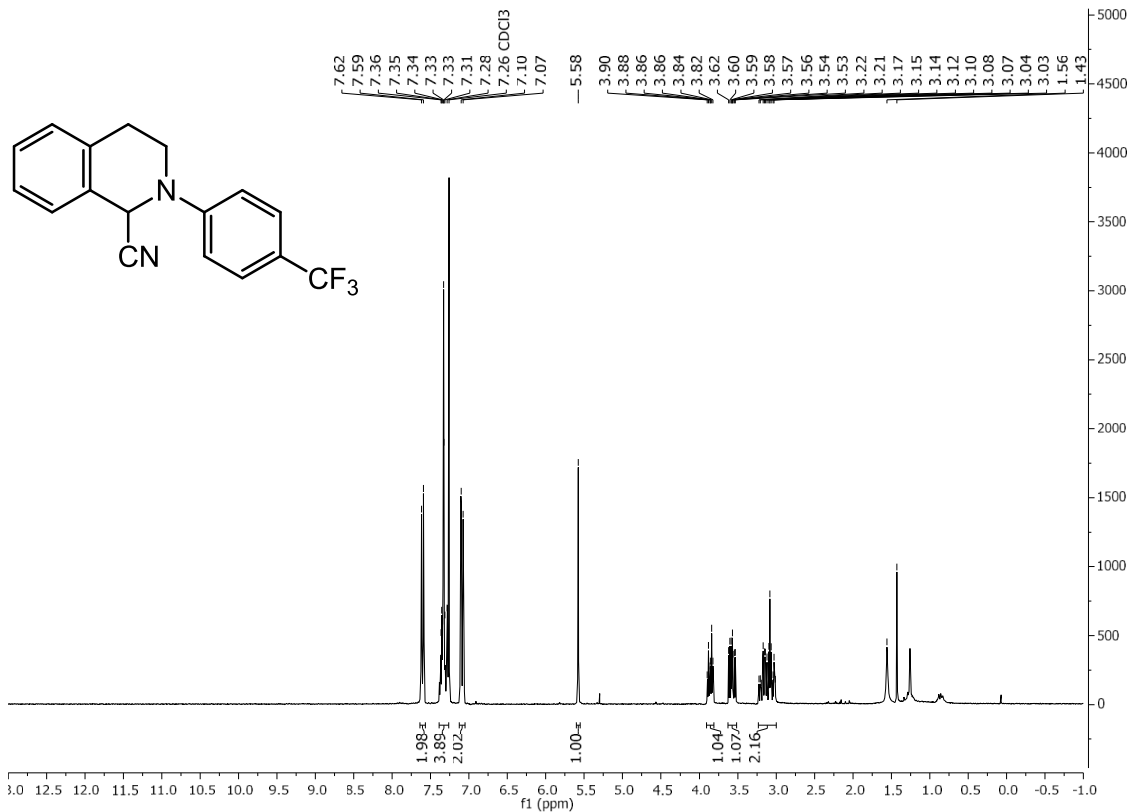




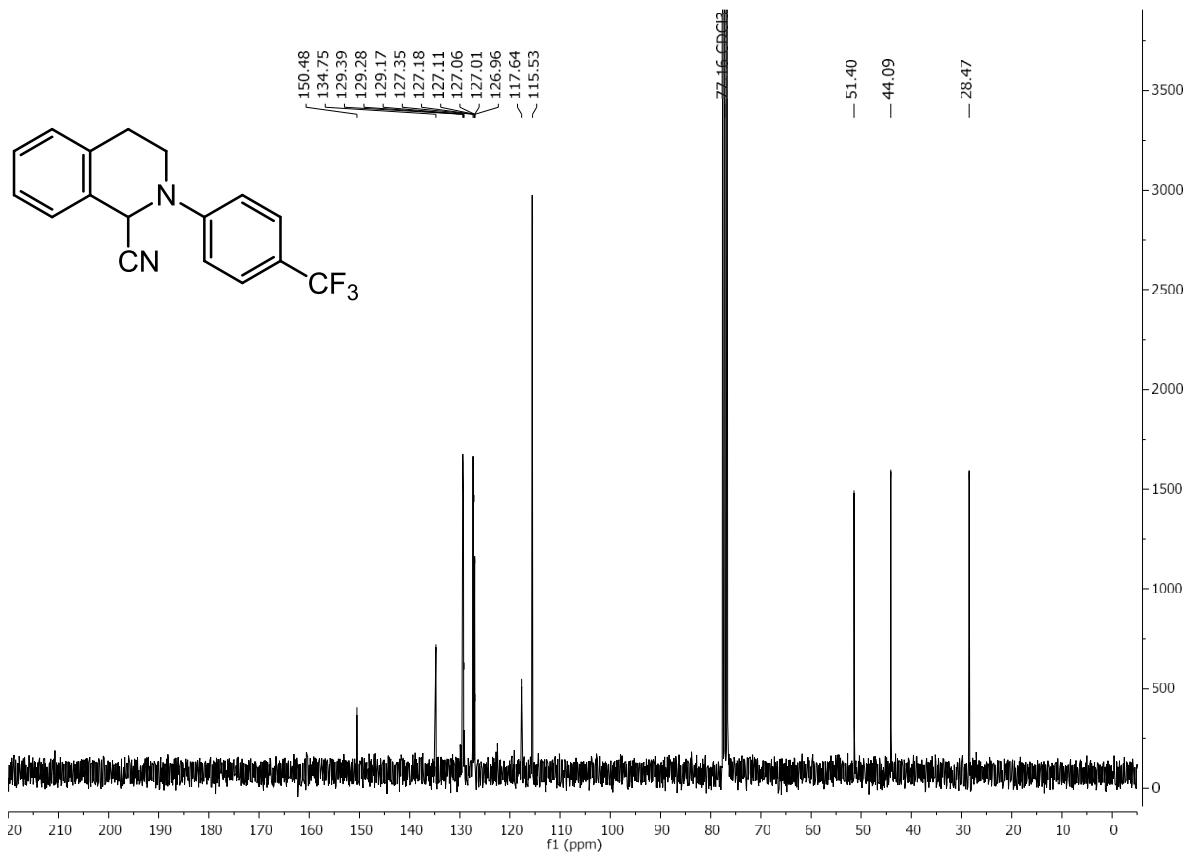
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril



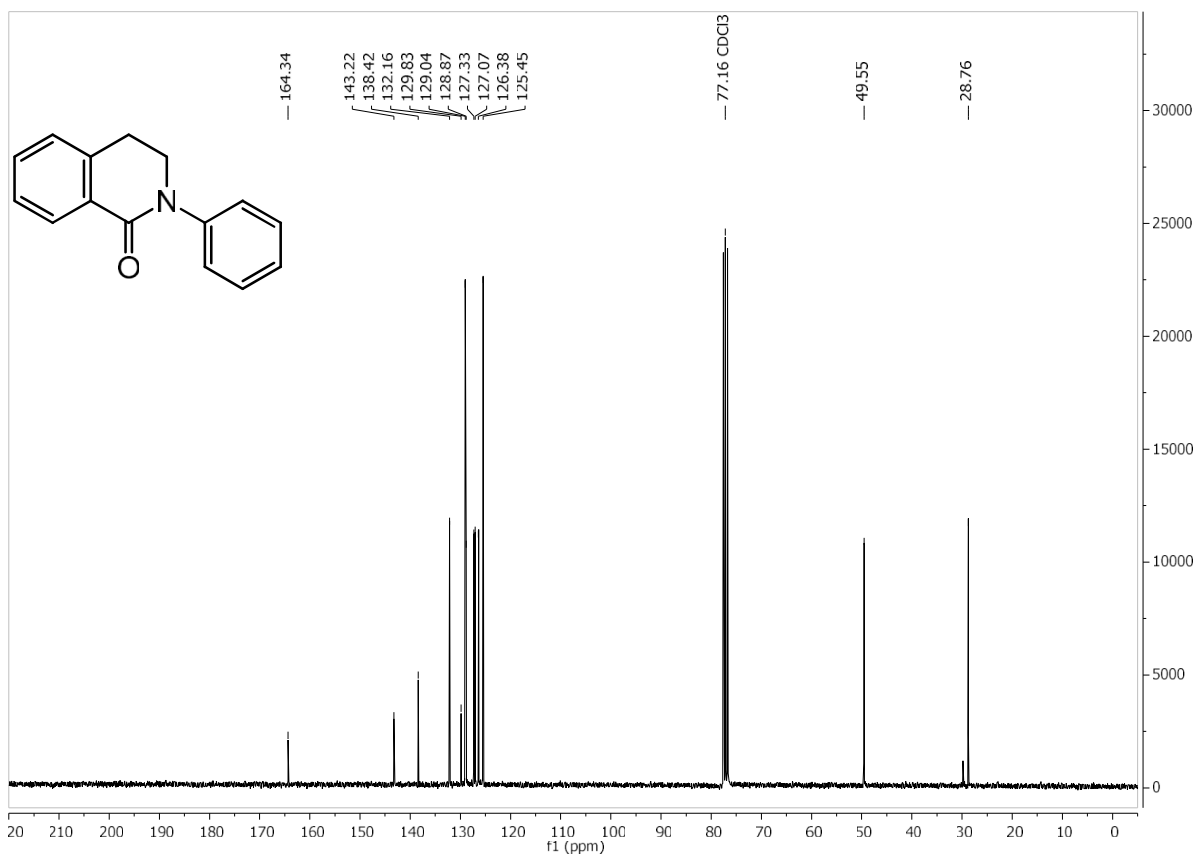
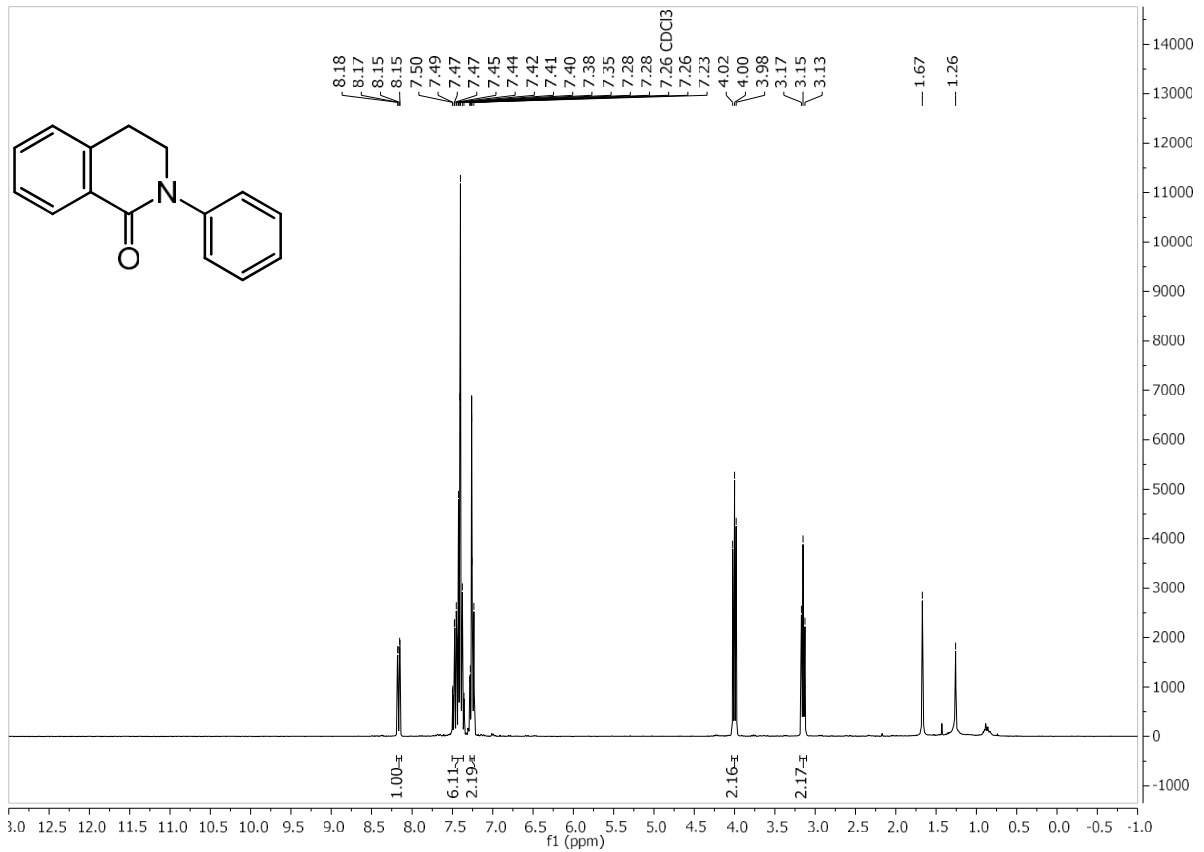
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril

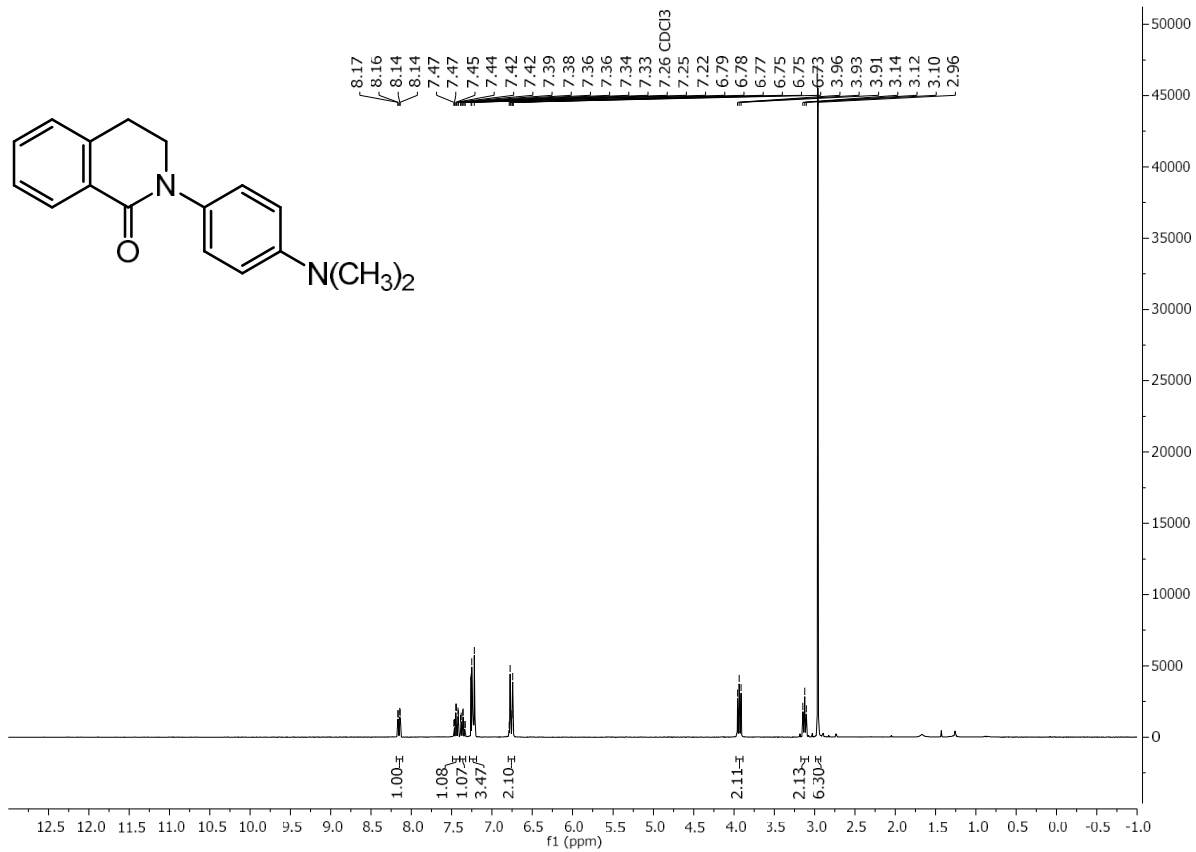


**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

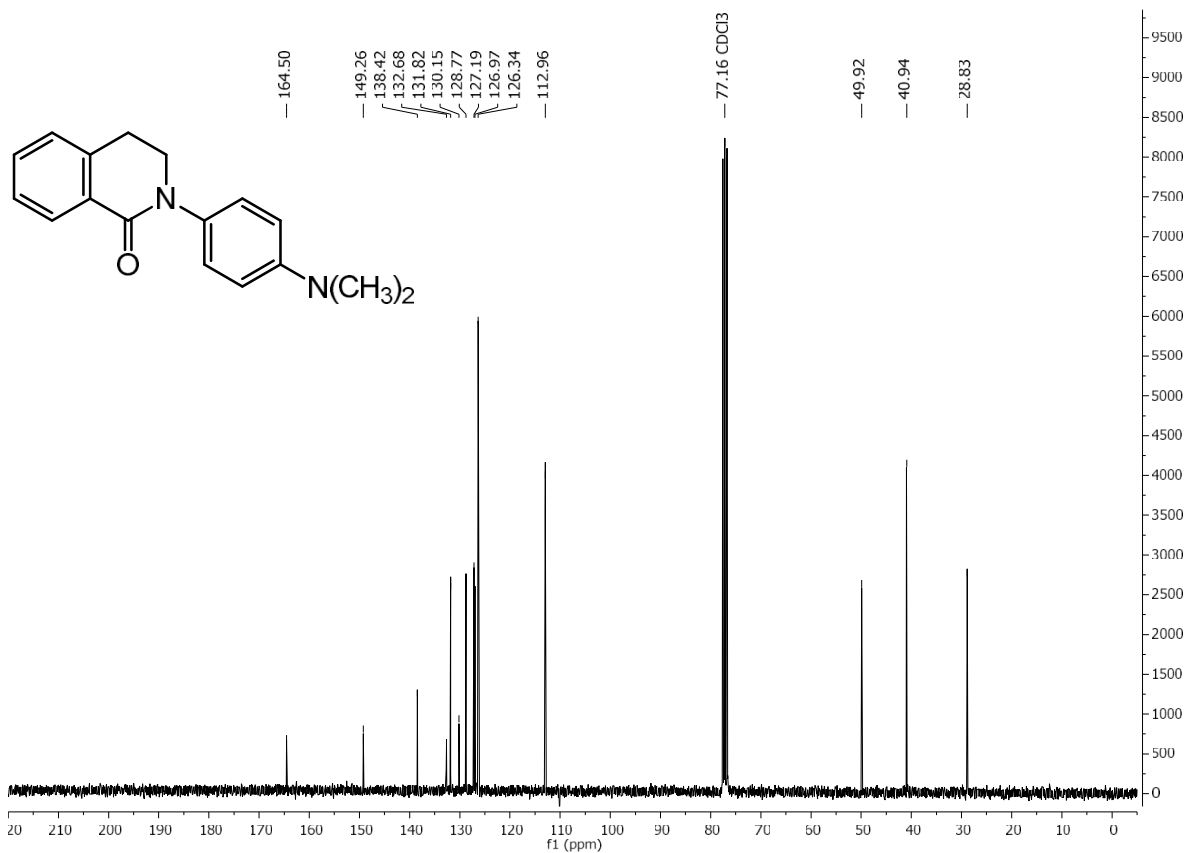


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

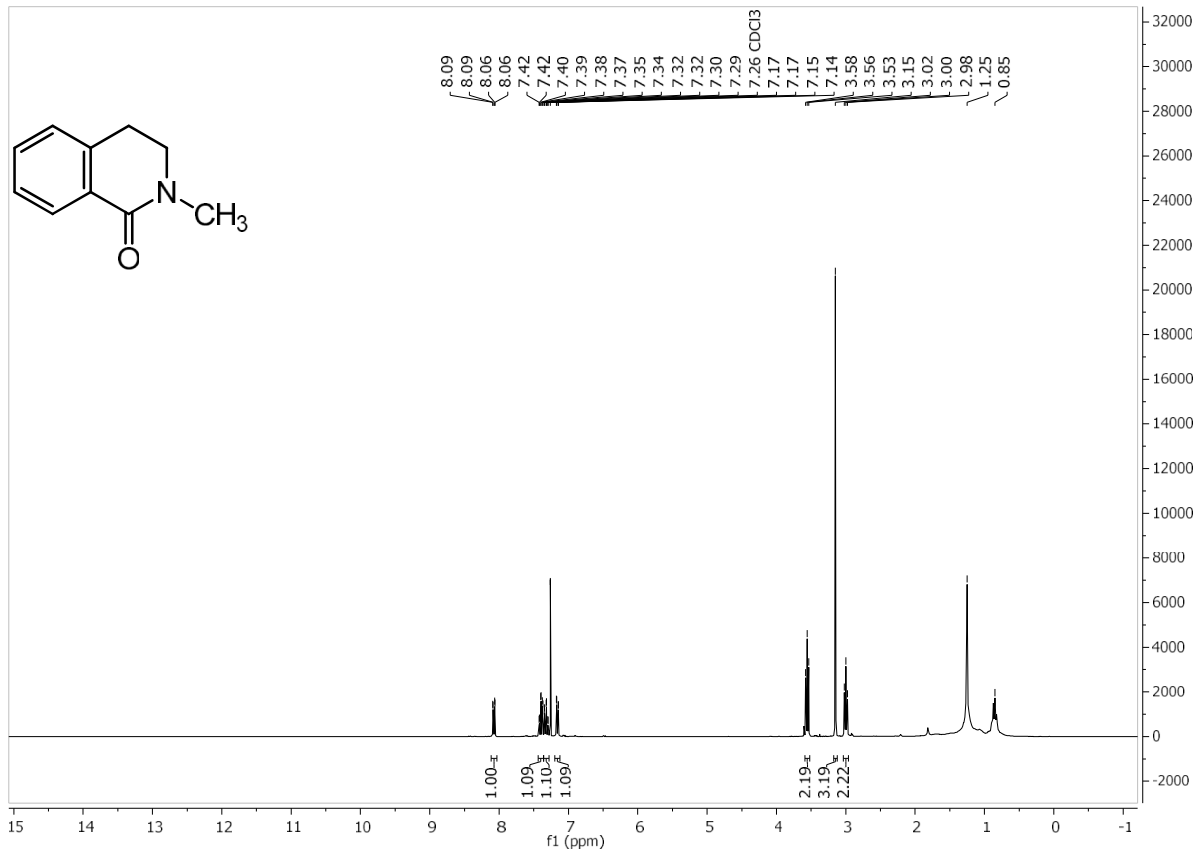




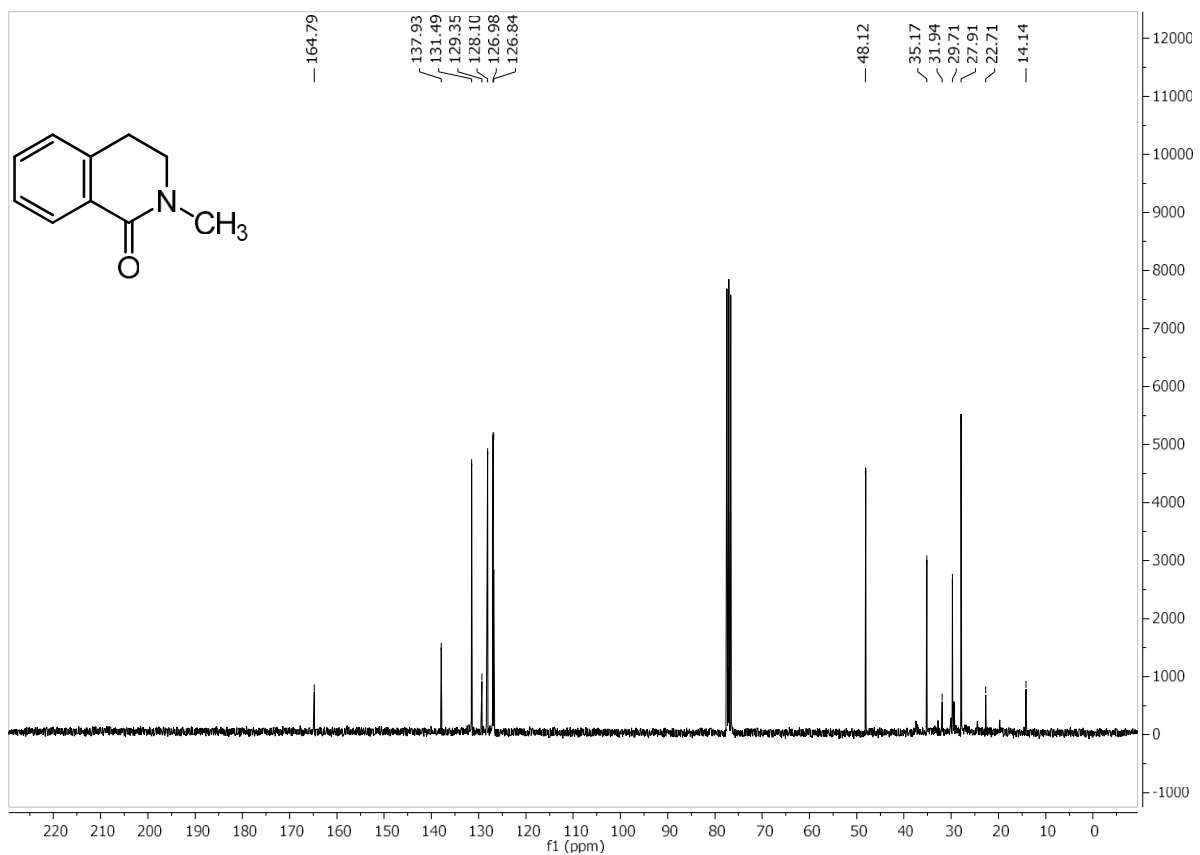
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on**



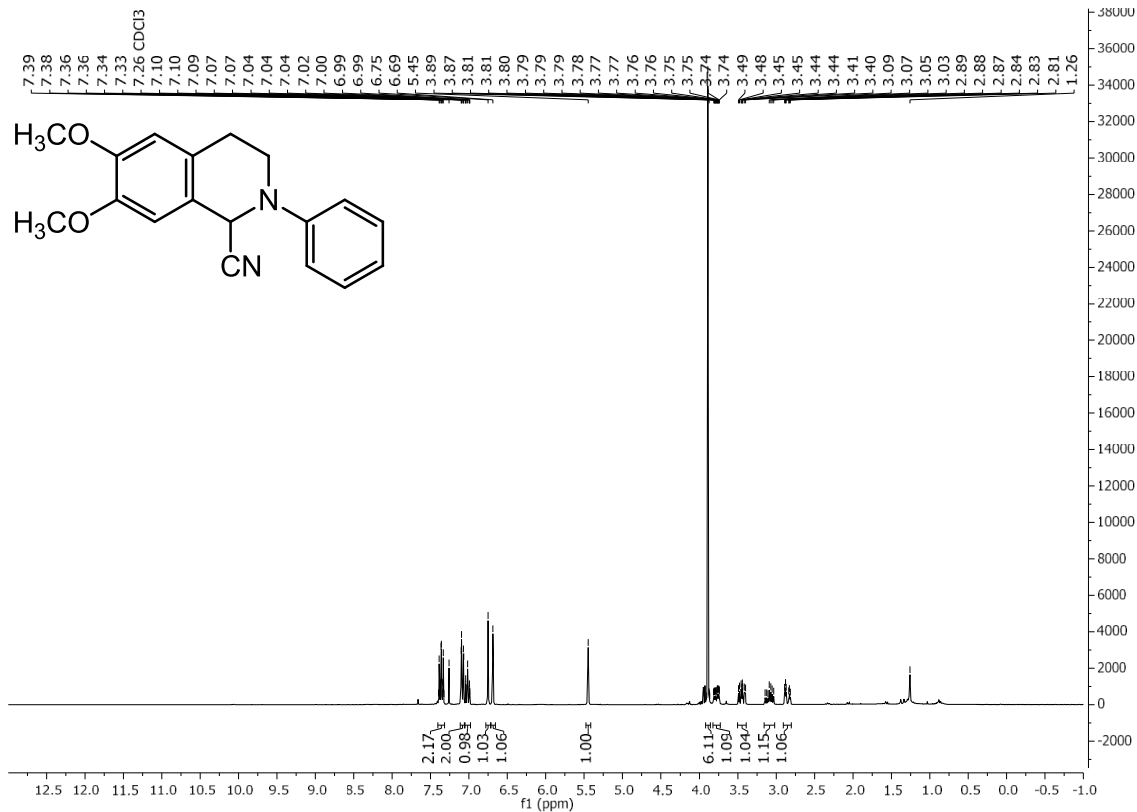
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(4-(Dimethylamino)phenyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on**



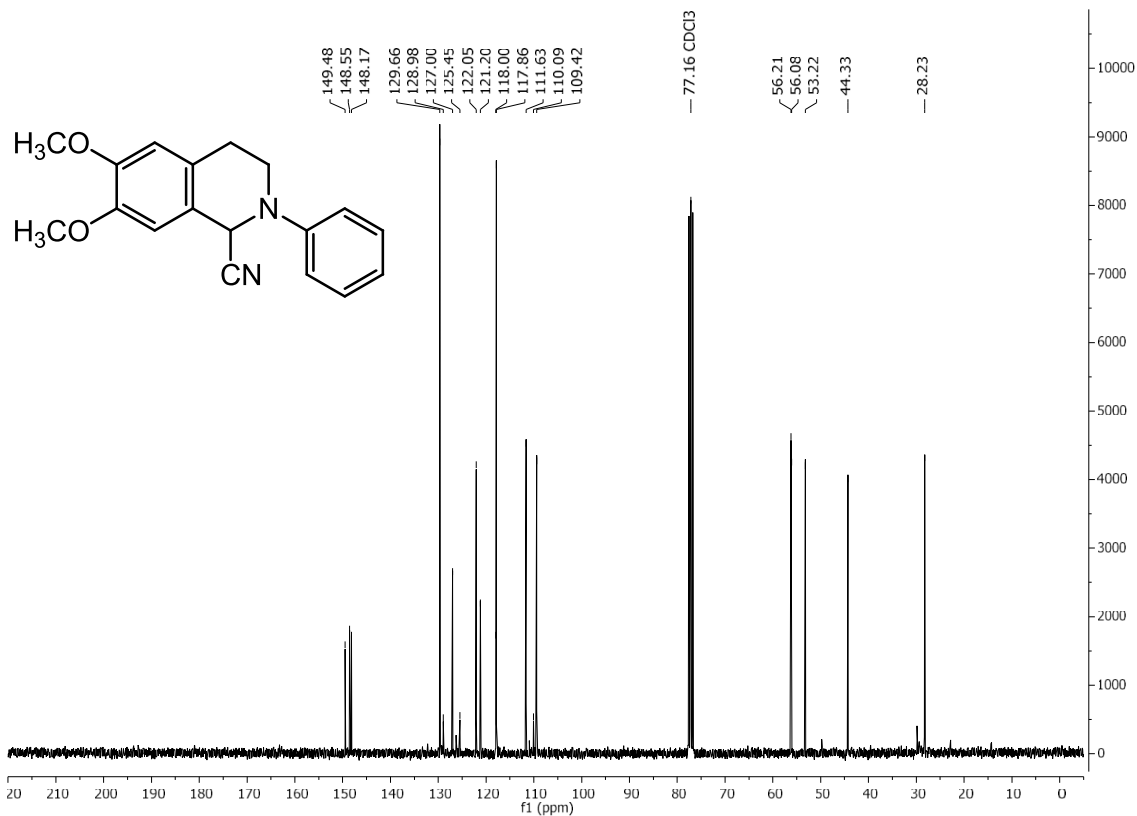
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on mit Fettverunreinigung



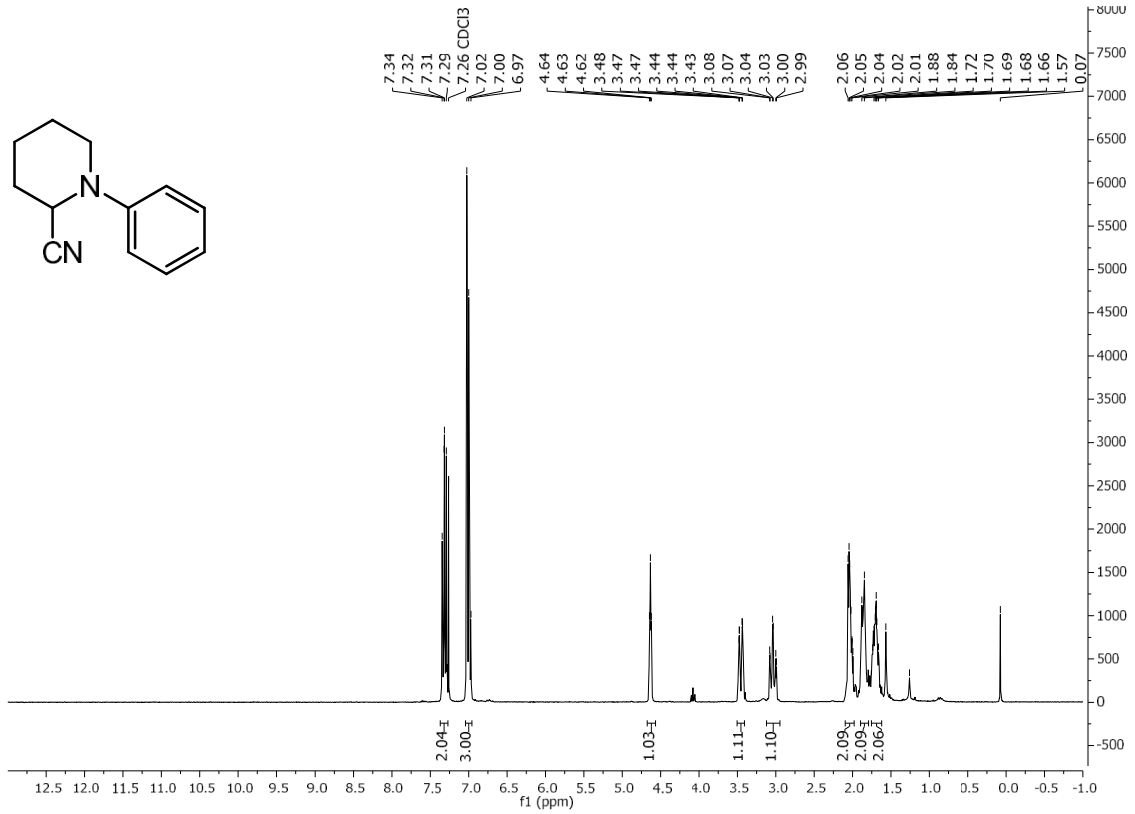
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on mit Fettverunreinigung



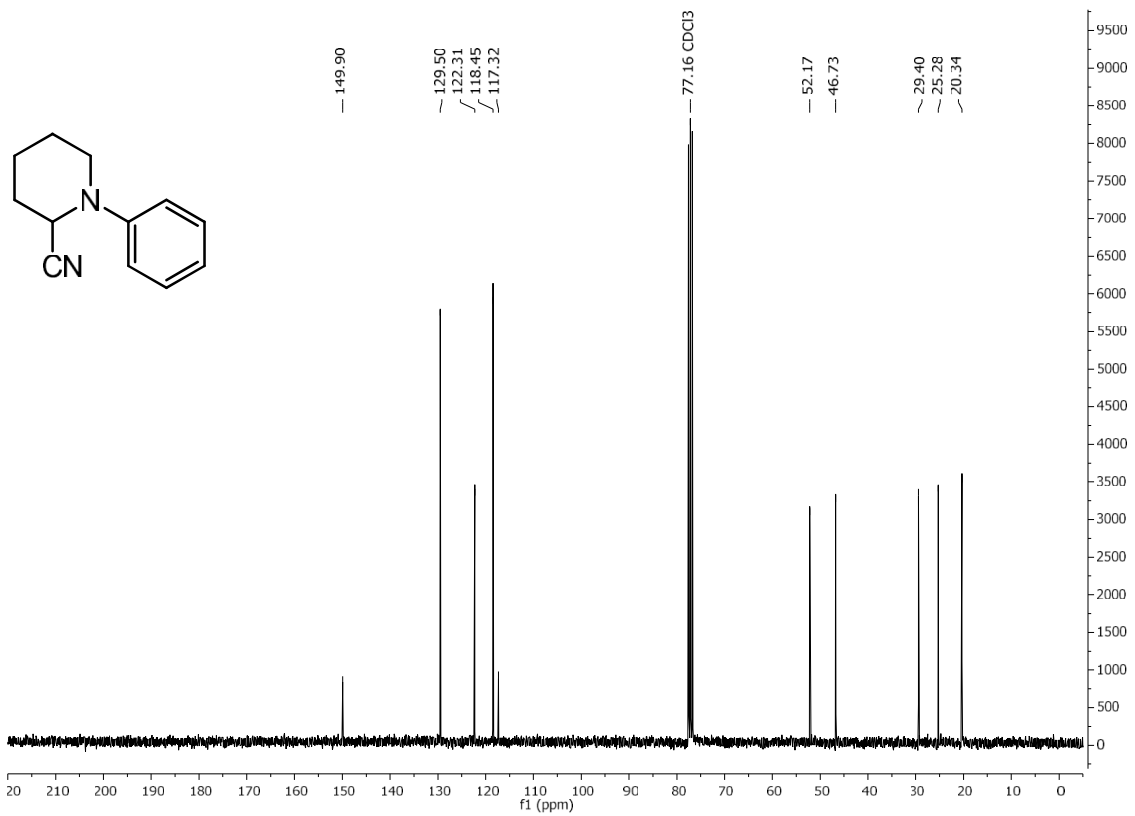
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**



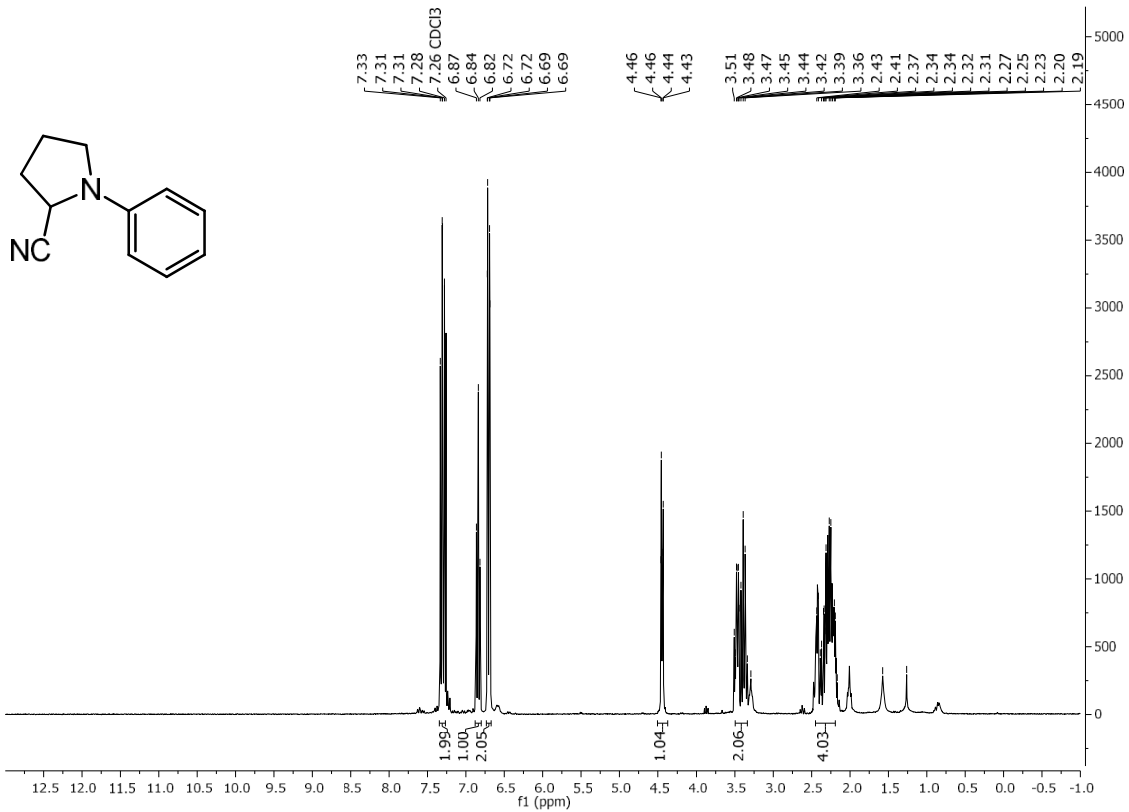
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**



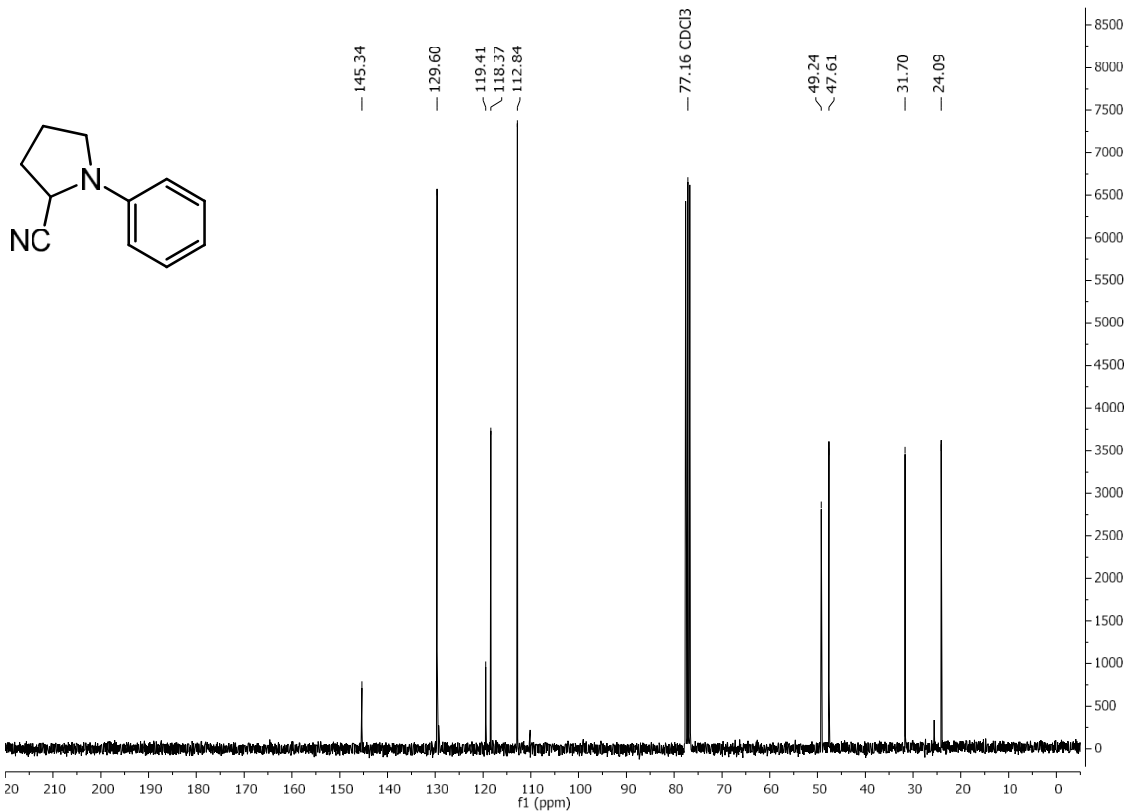
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylpiperidin-2-carbonitril**



**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylpiperidin-2-carbonitril**

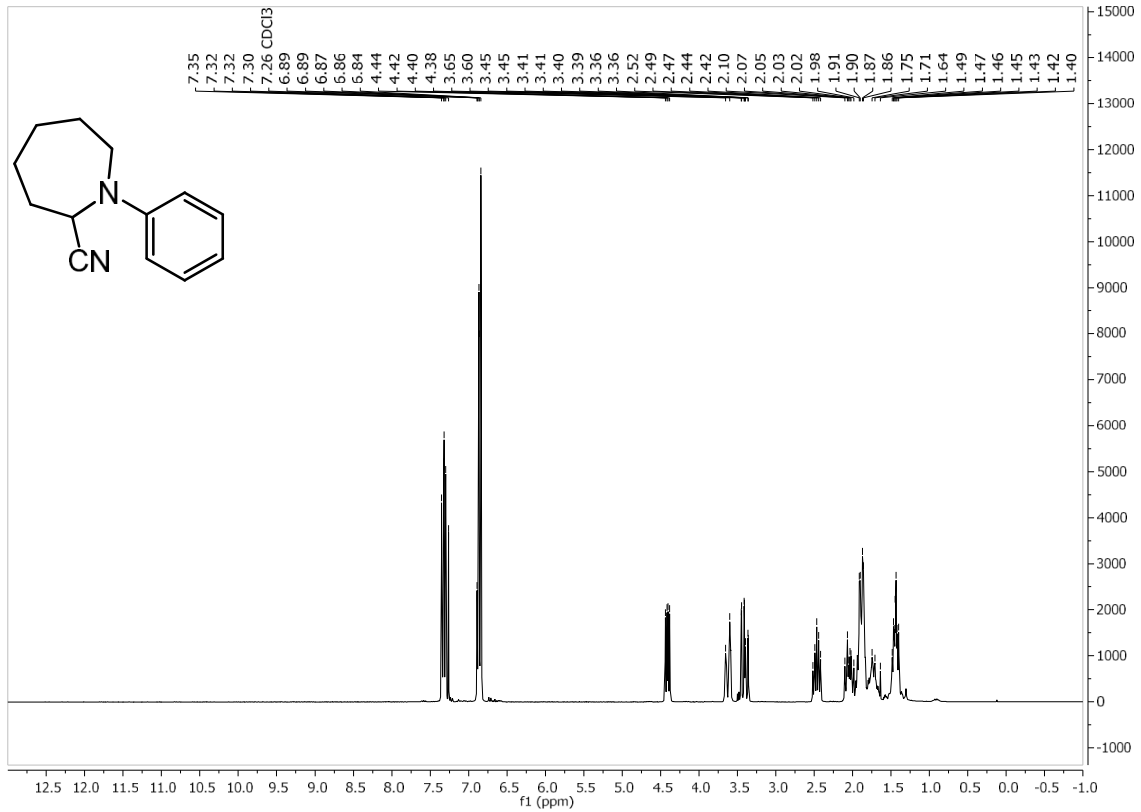
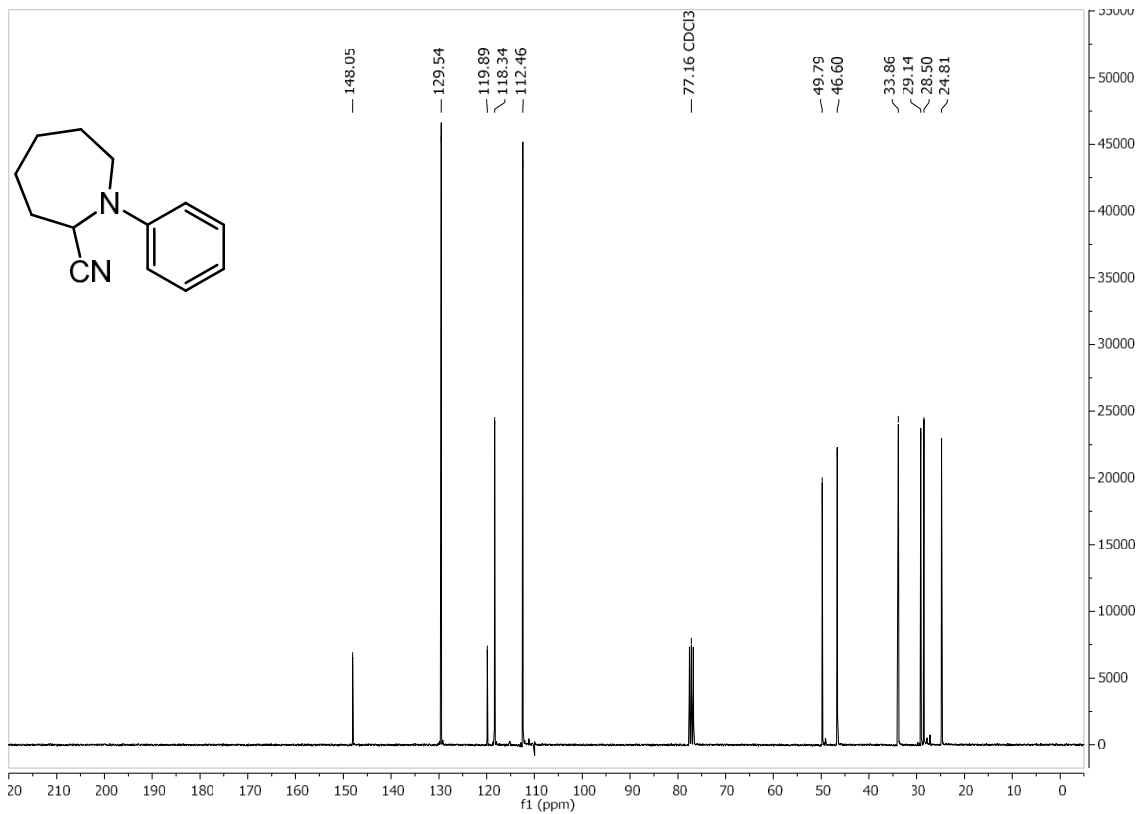


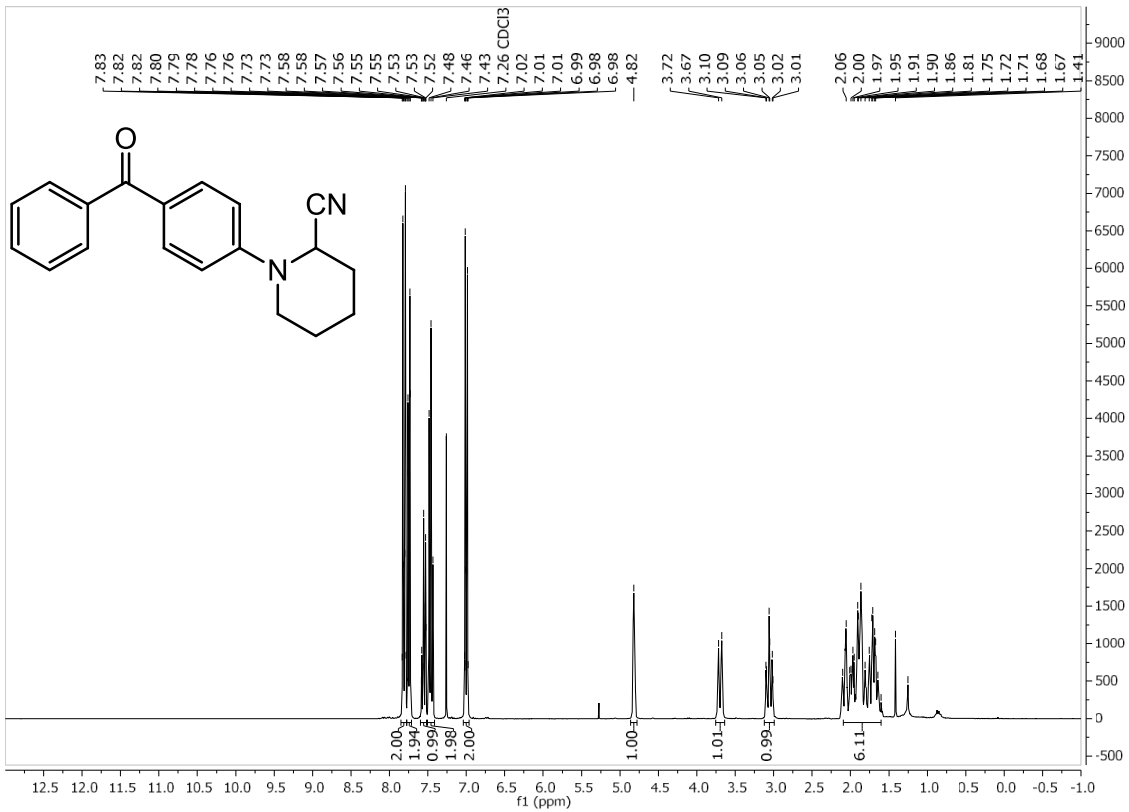
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylpyrrolidin-2-carbonitril



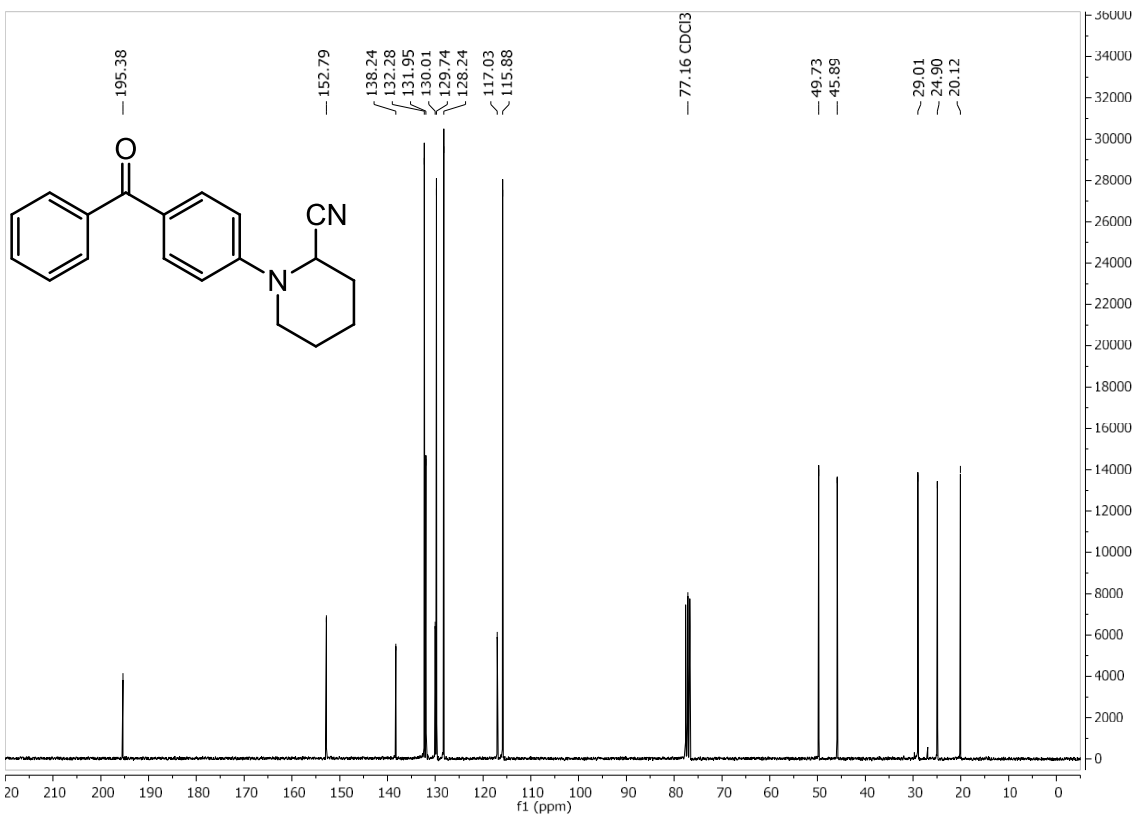
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylpyrrolidin-2-carbonitril



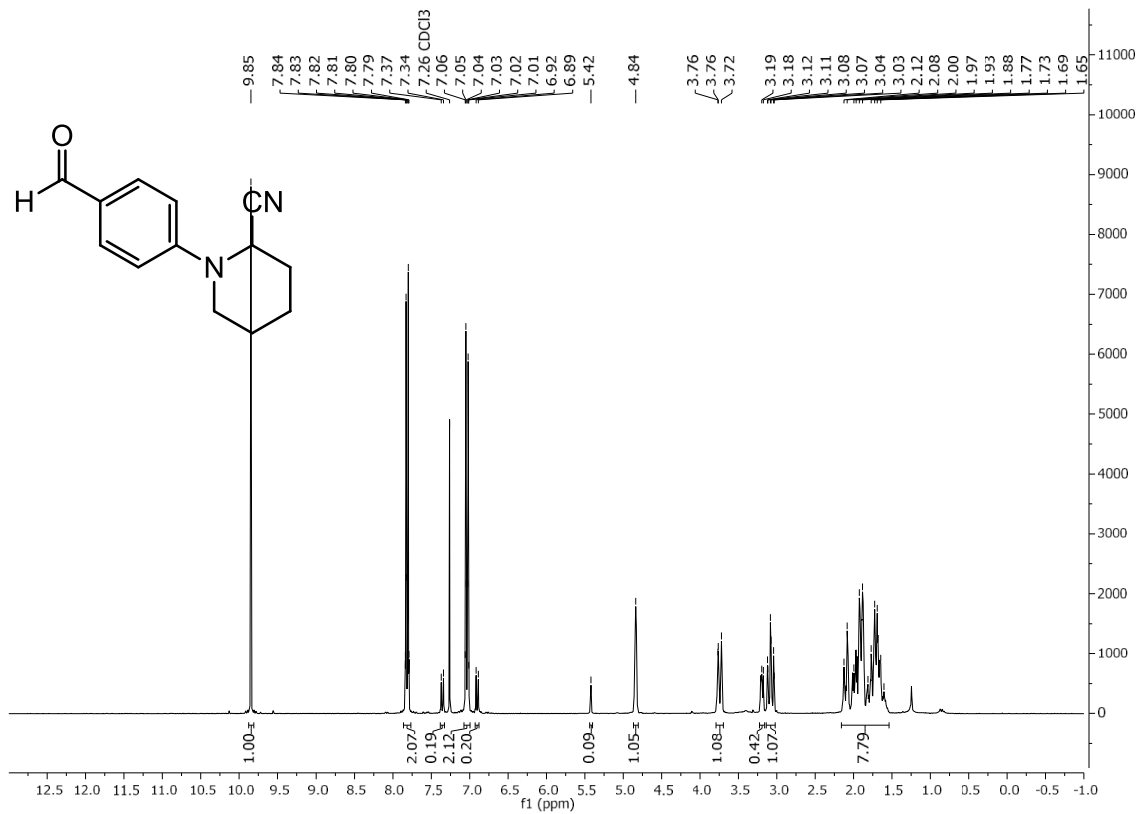
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylazepan-2-carbonitril<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Phenylazepan-2-carbonitril



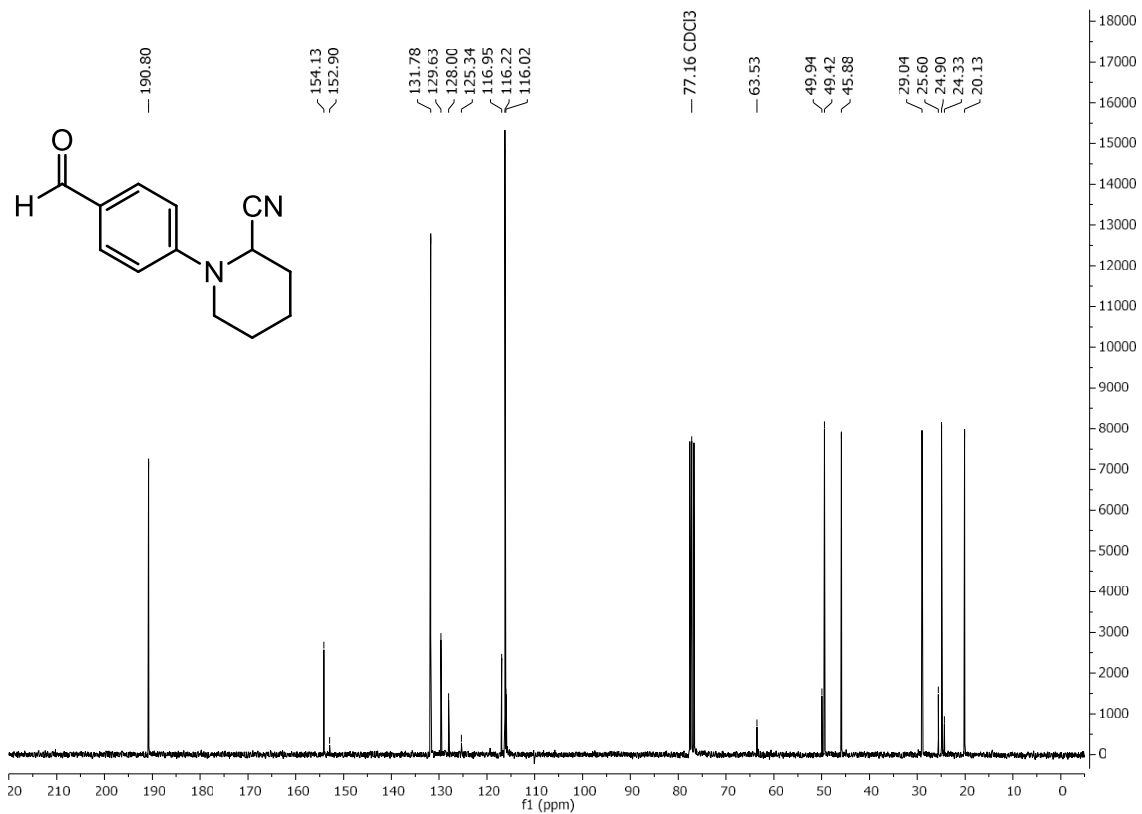
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(4-Benzoylphenyl)piperidine-2-carbonitril**



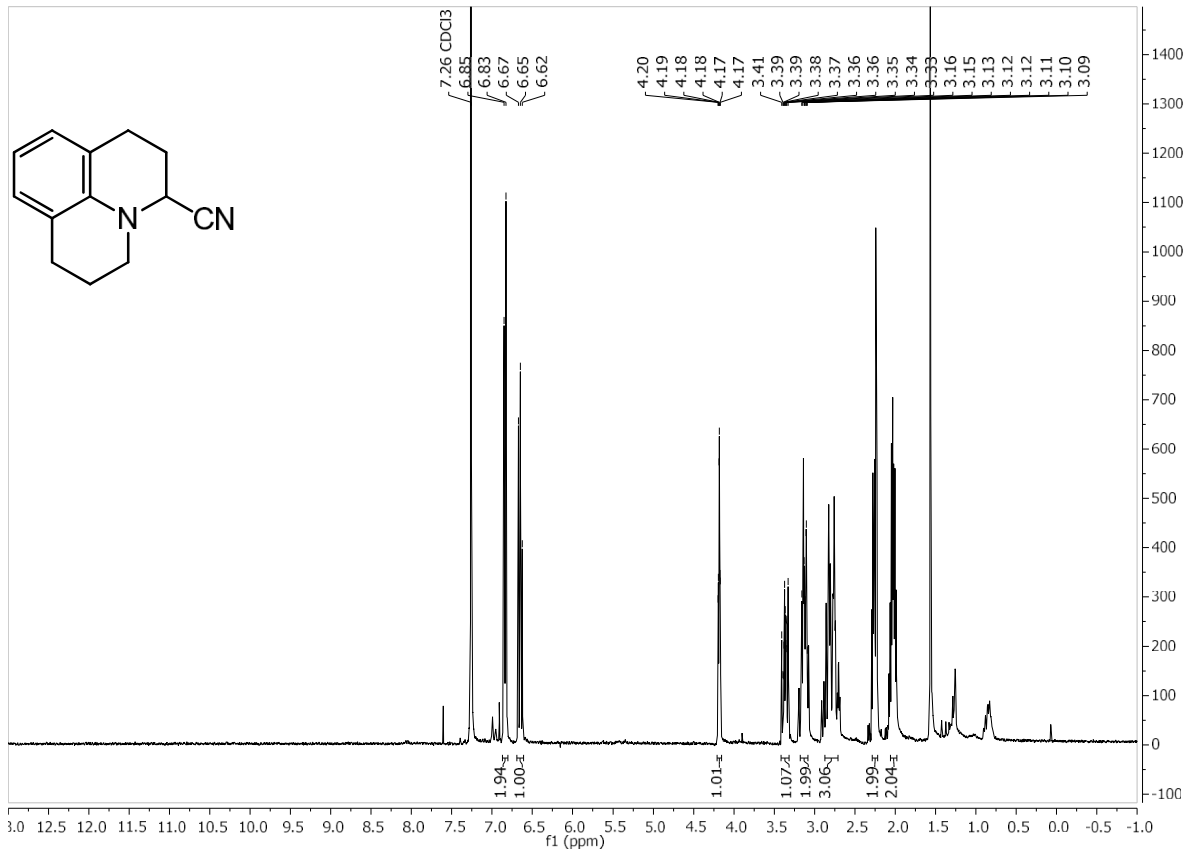
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(4-Benzoylphenyl)piperidine-2-carbonitril**



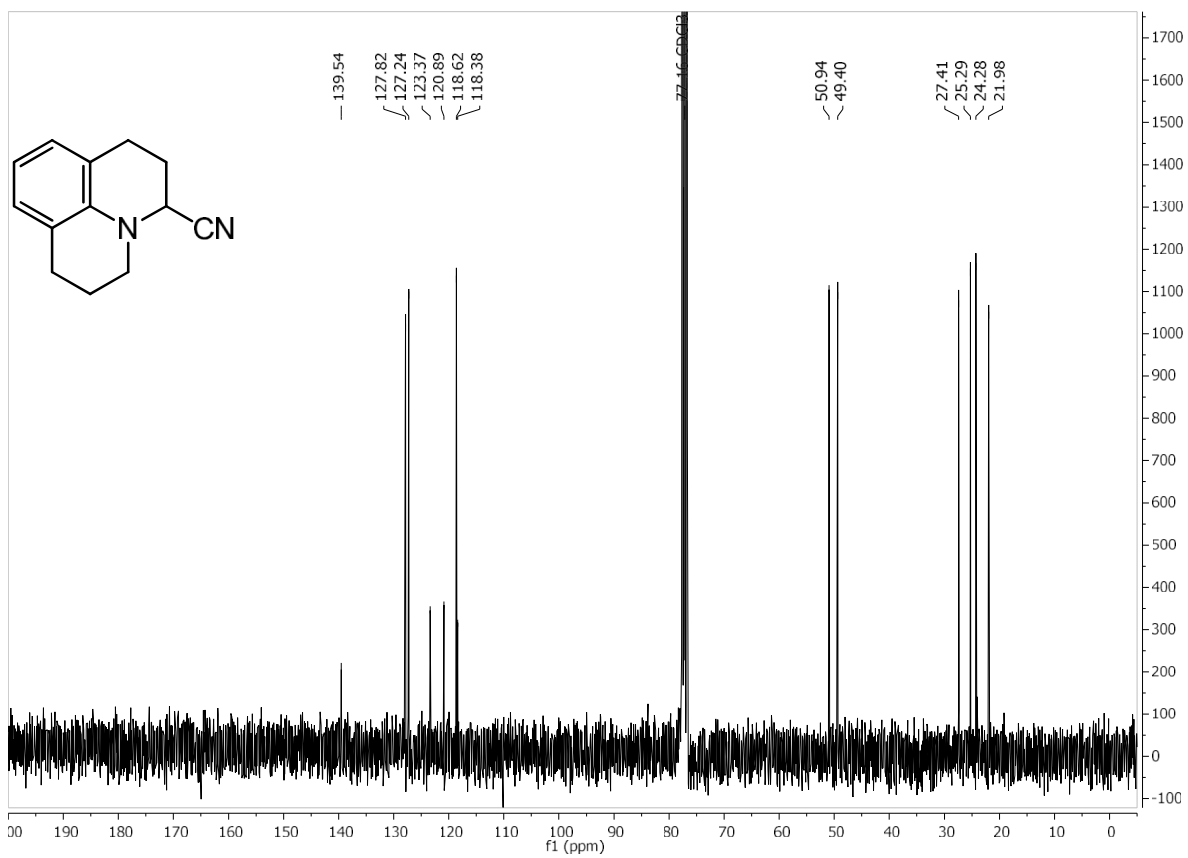
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(4-Formylphenyl)piperidin-2-carbonitril**



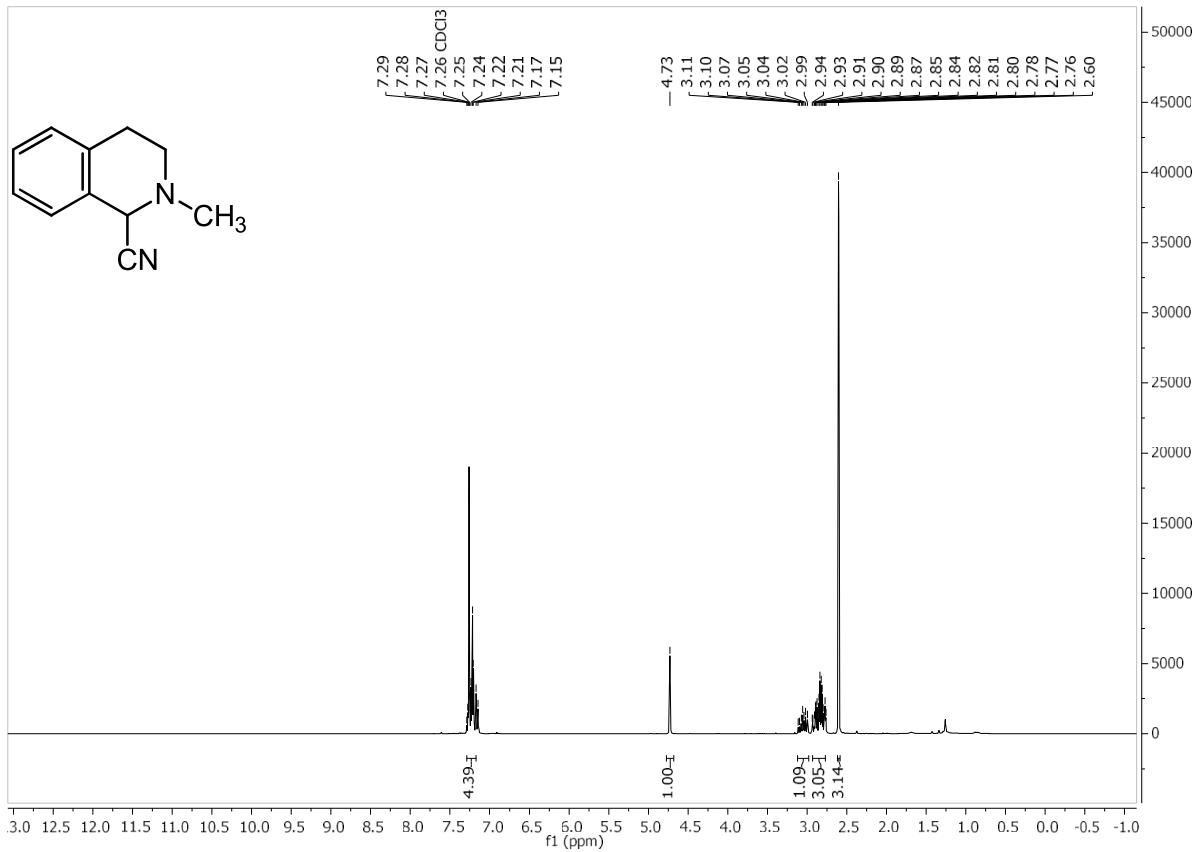
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(4-Formylphenyl)piperidin-2-carbonitril**



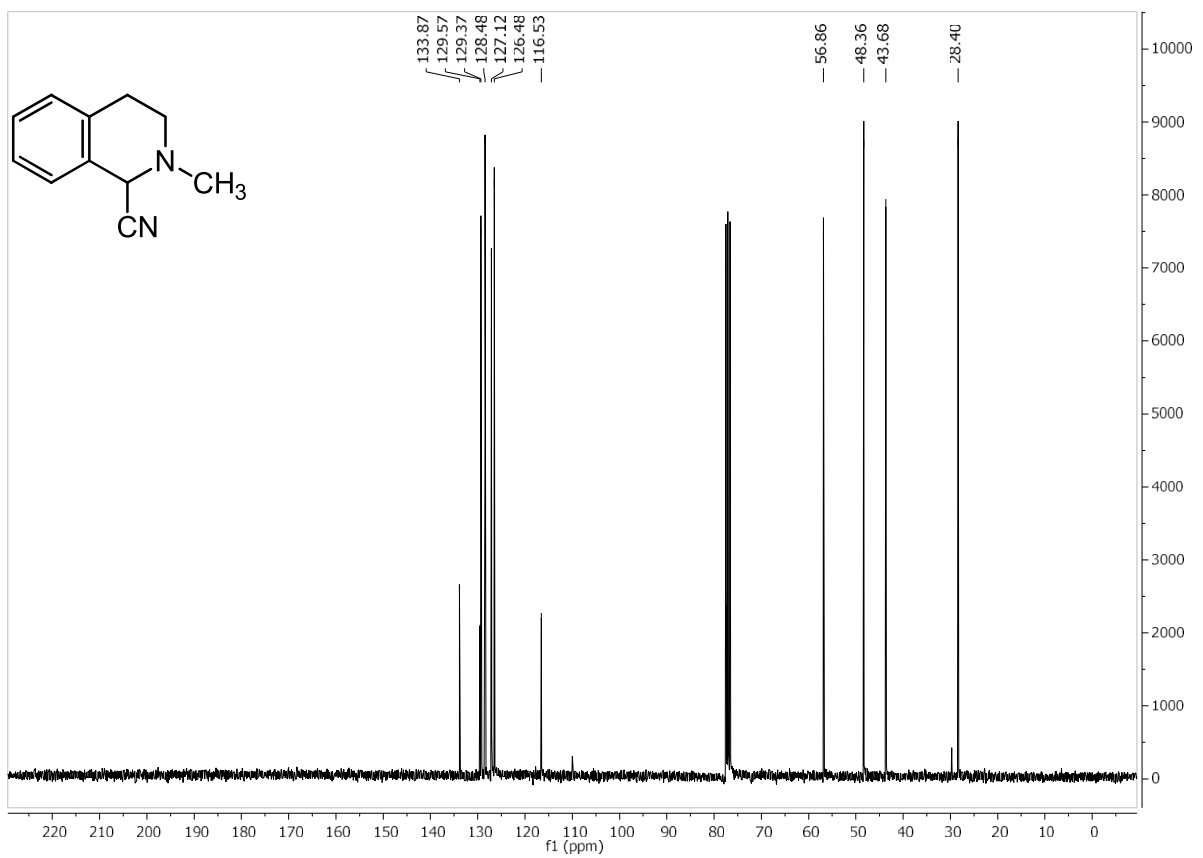
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Julolidin-α-carbonitril



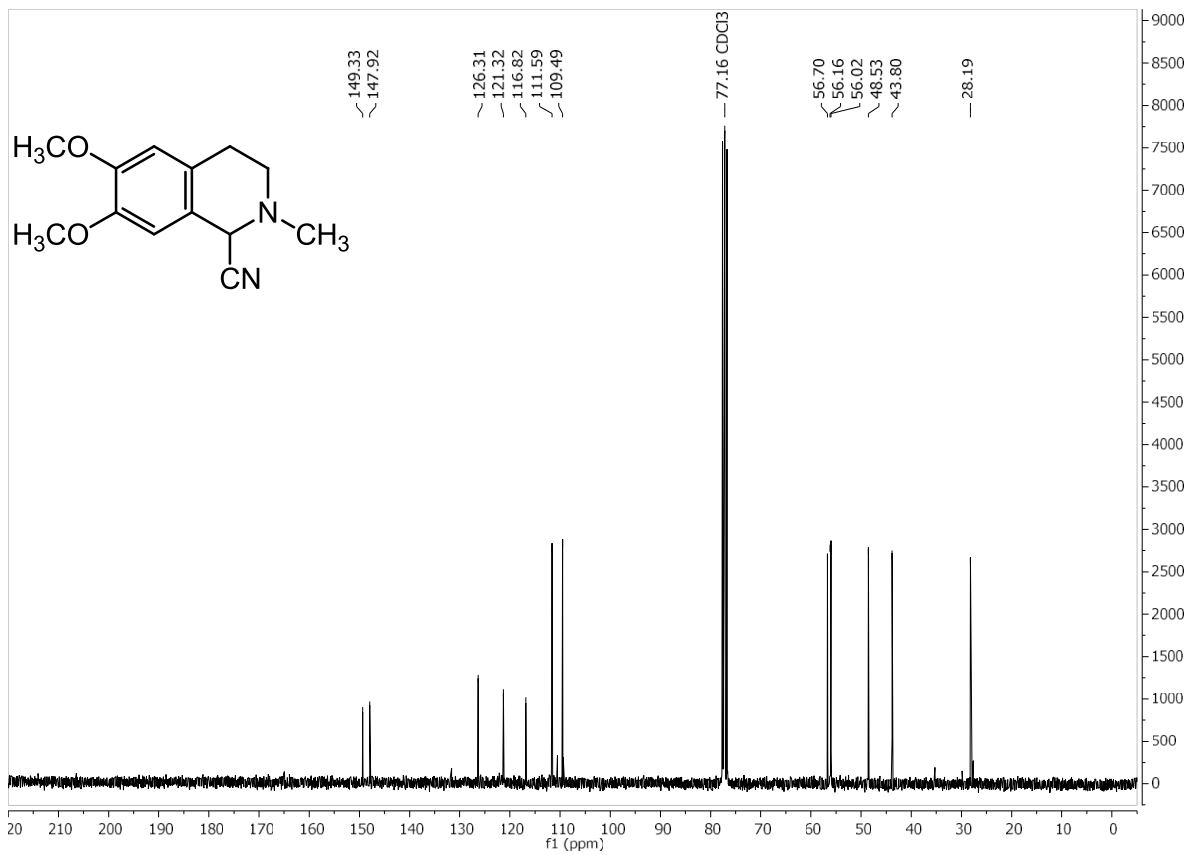
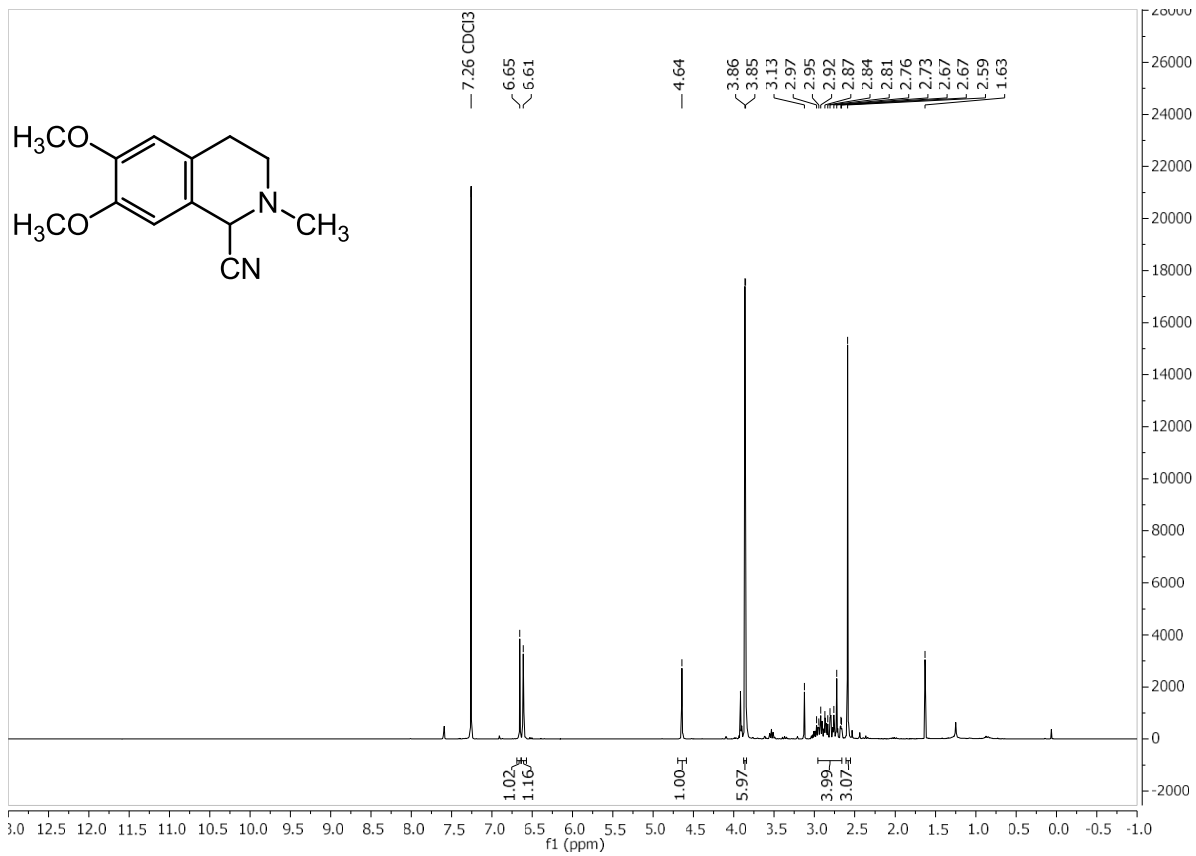
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Julolidin-α-carbonitril

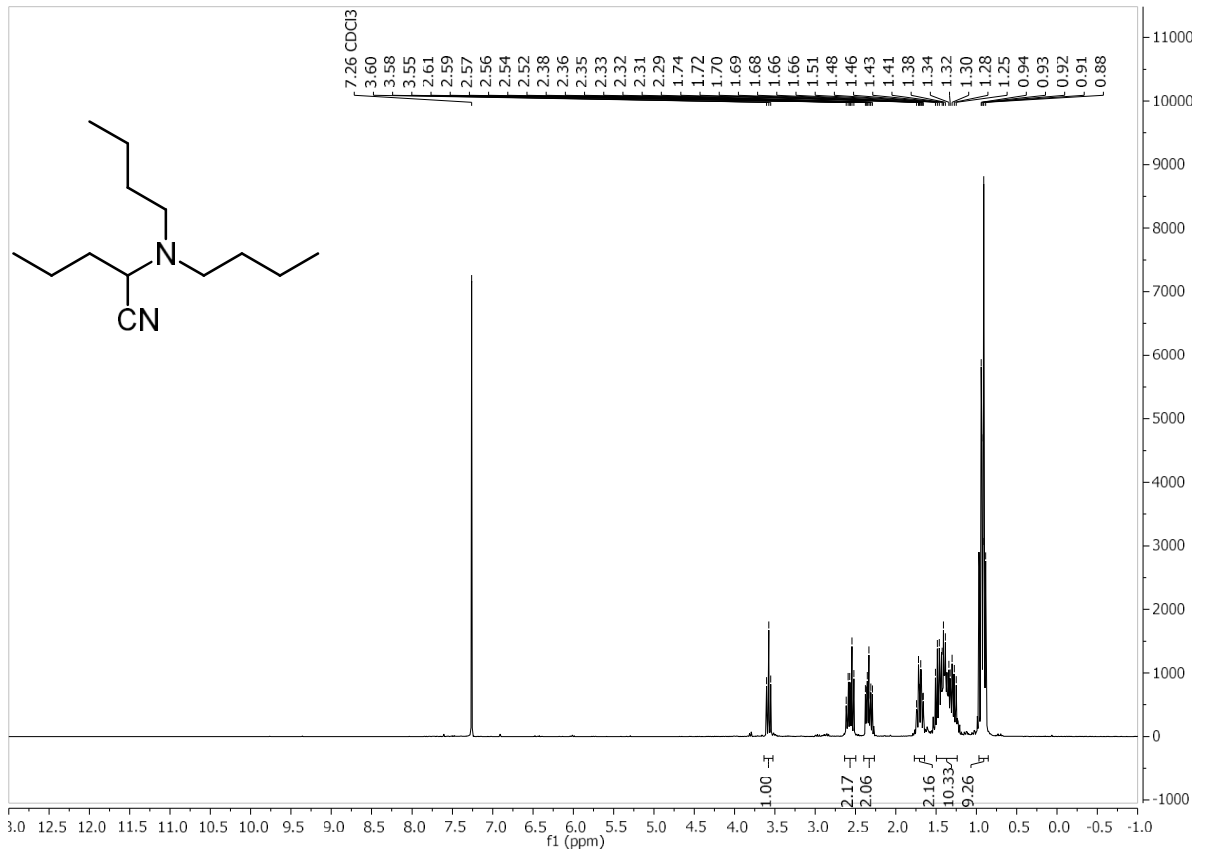


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril

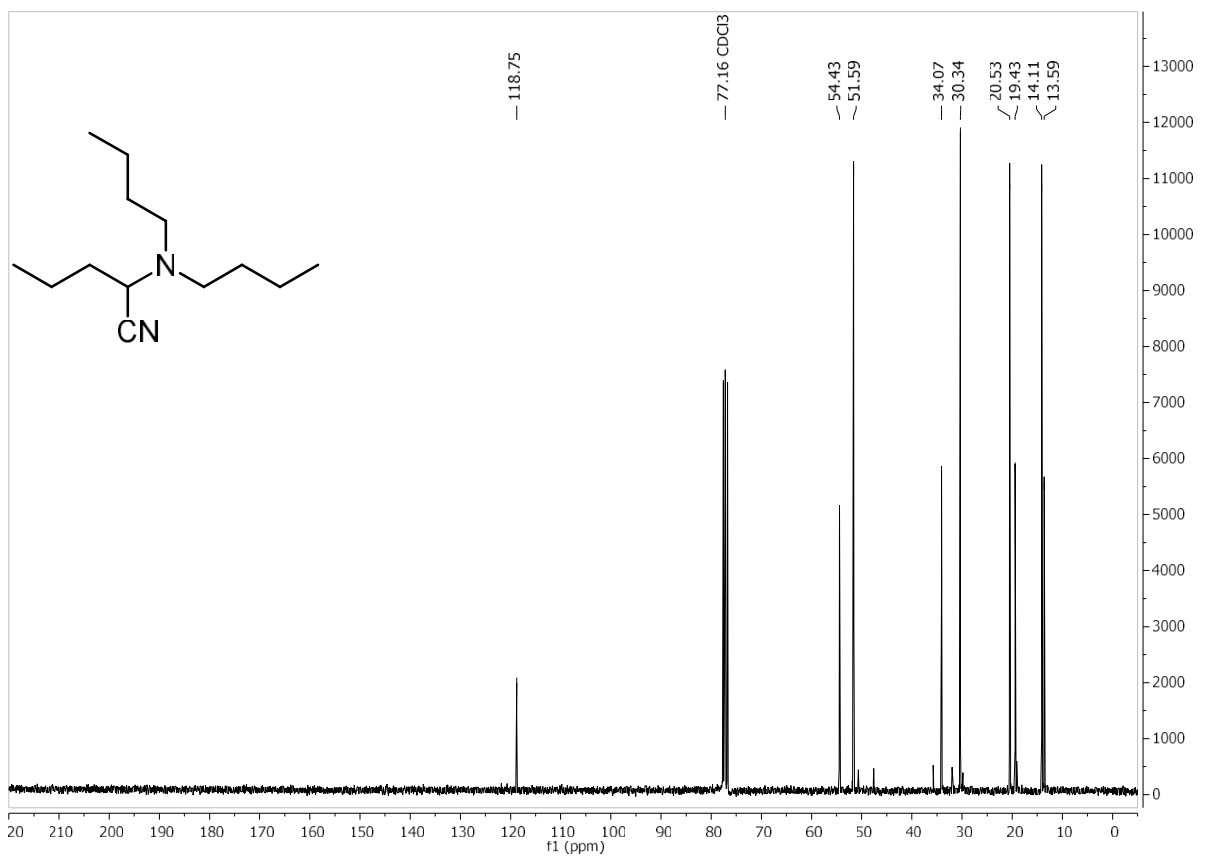


$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril

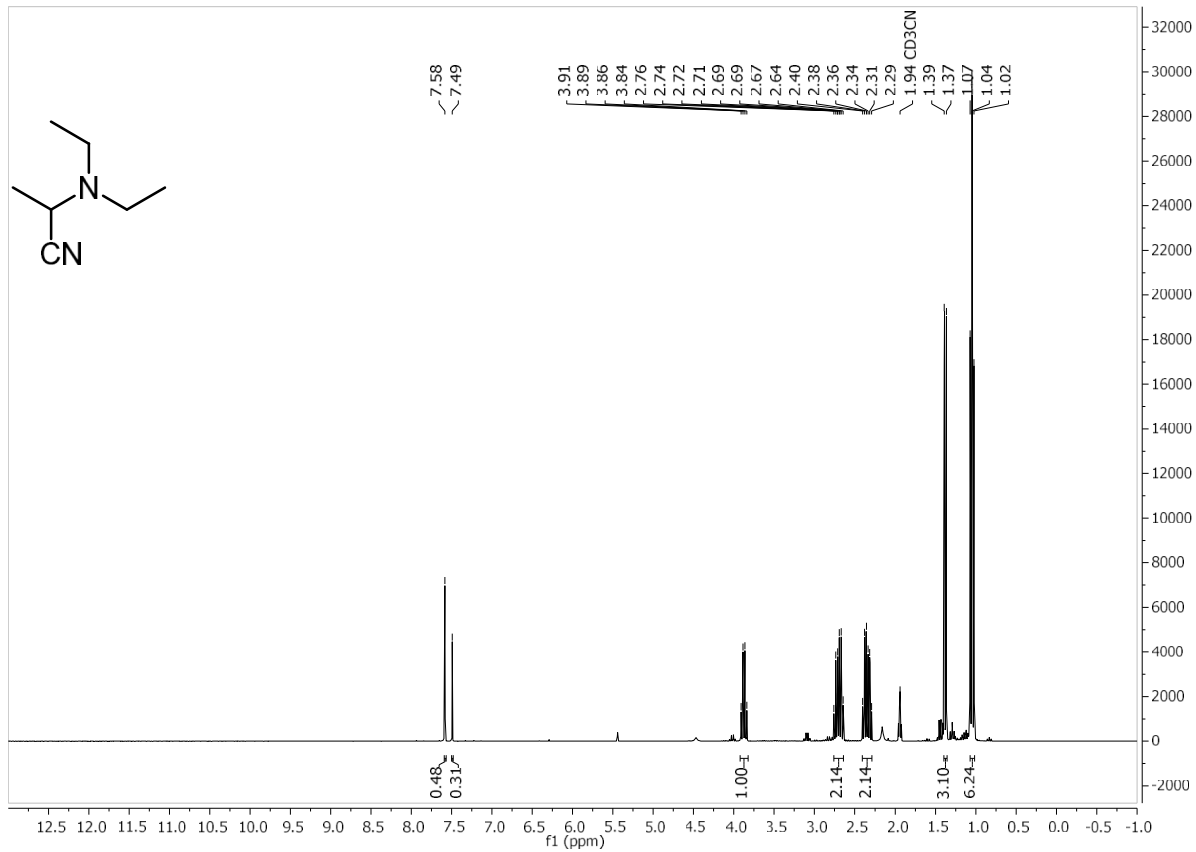




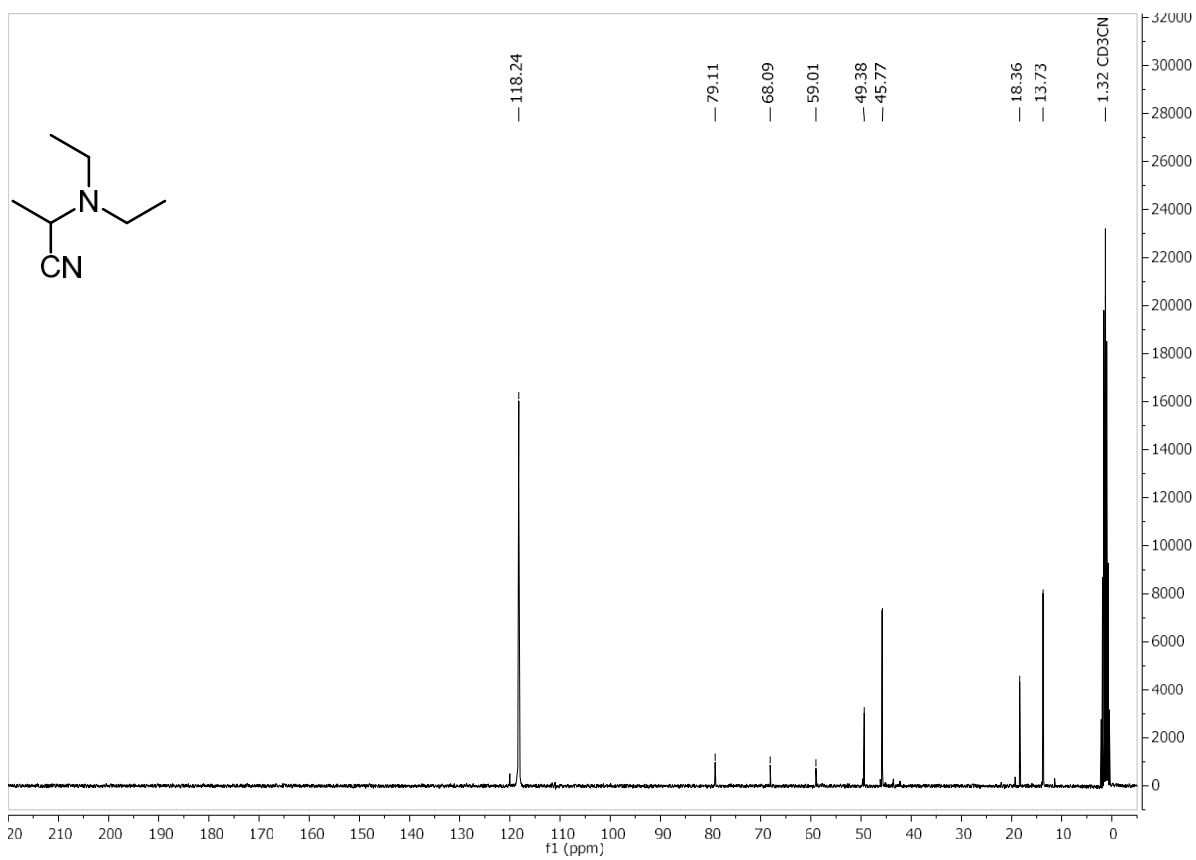
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(*N,N*-Dibutylamino)-pentanenitril



<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(*N,N*-Dibutylamino)-pentanenitril

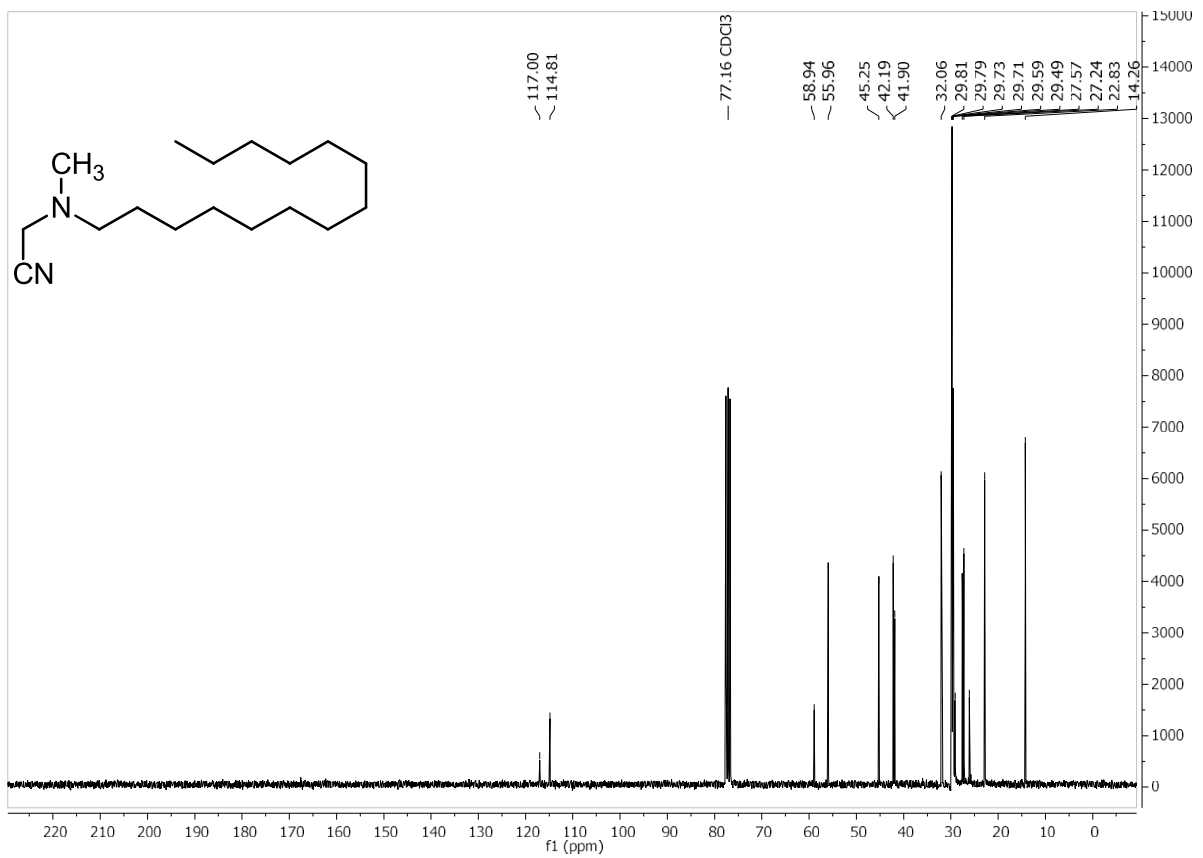
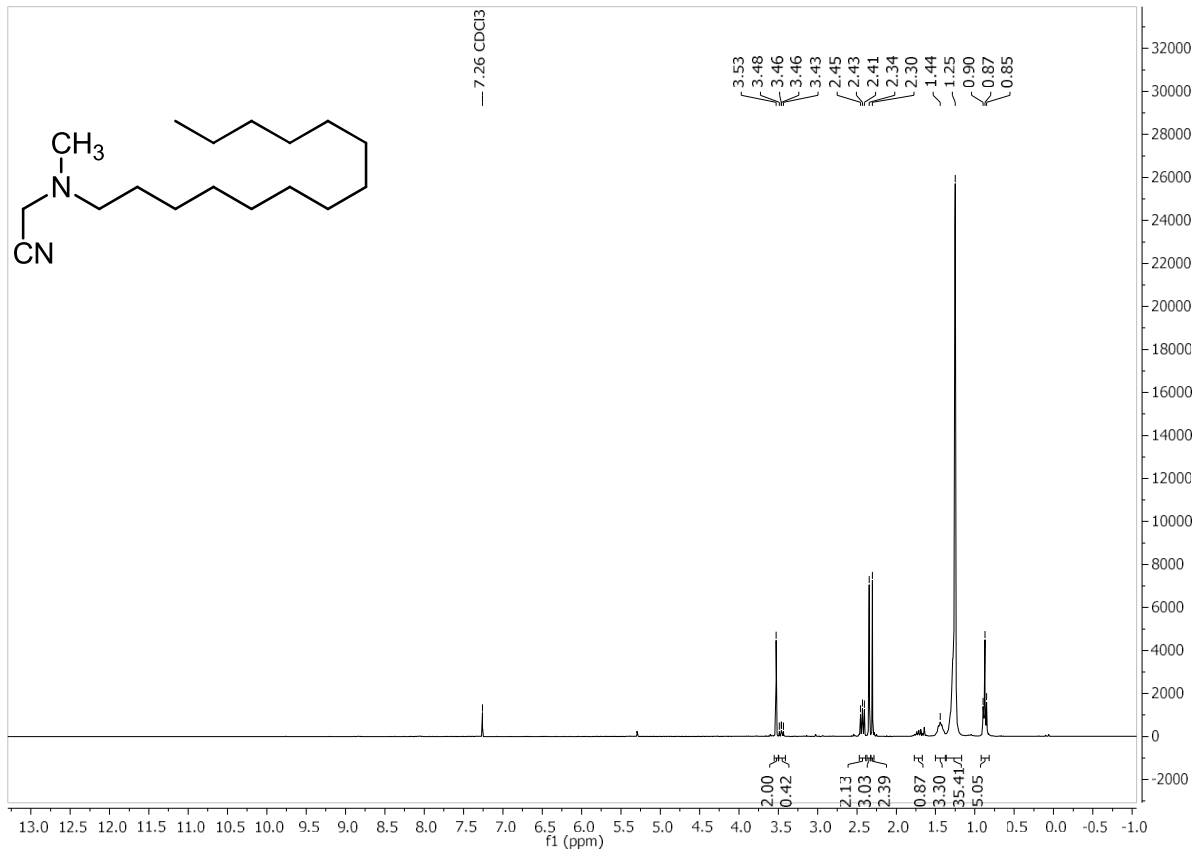


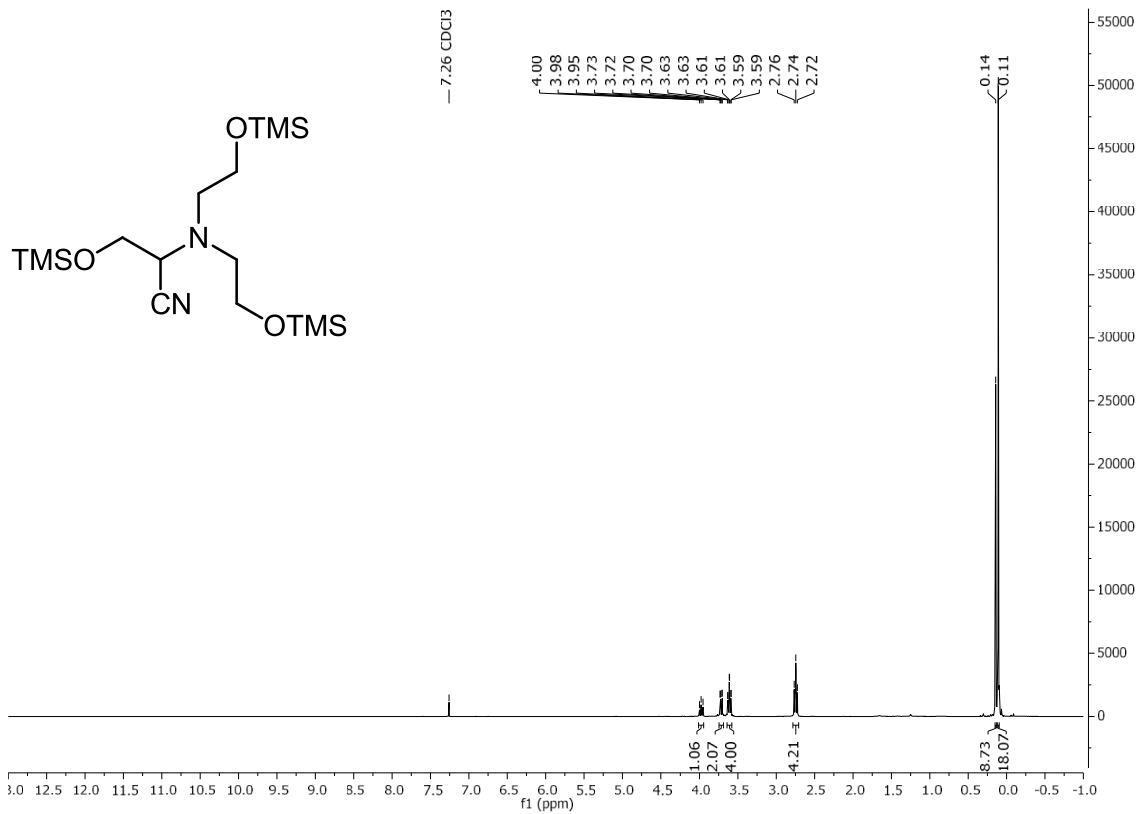
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Rohprodukt von 2-(Diethylamino)propannitril



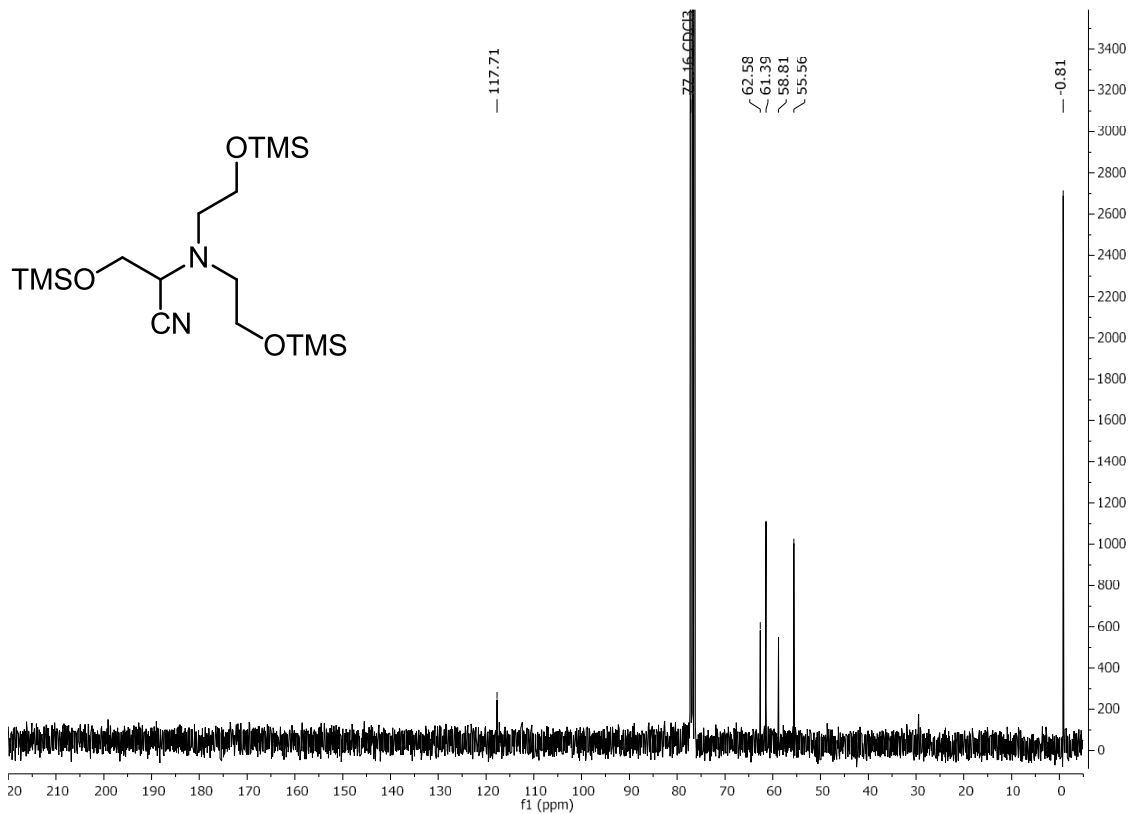
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Rohprodukt von 2-(Diethylamino)propannitril



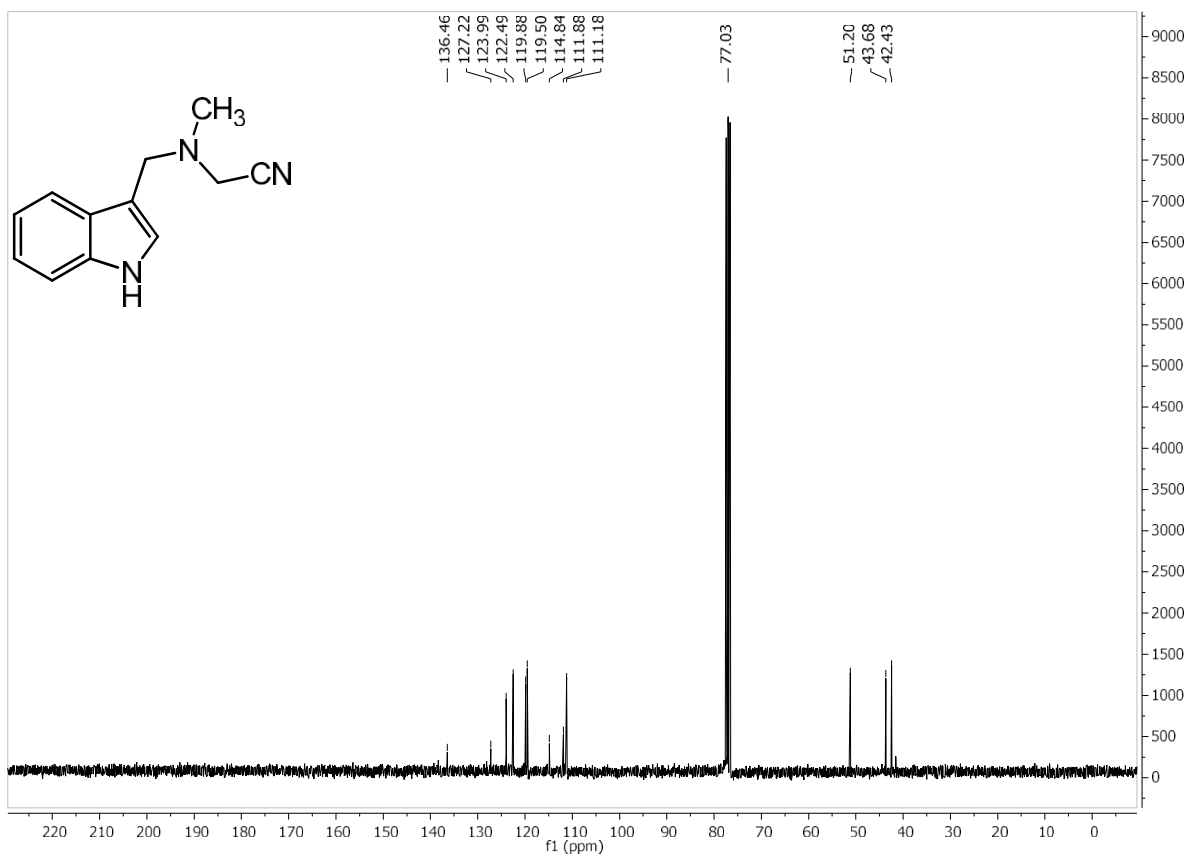
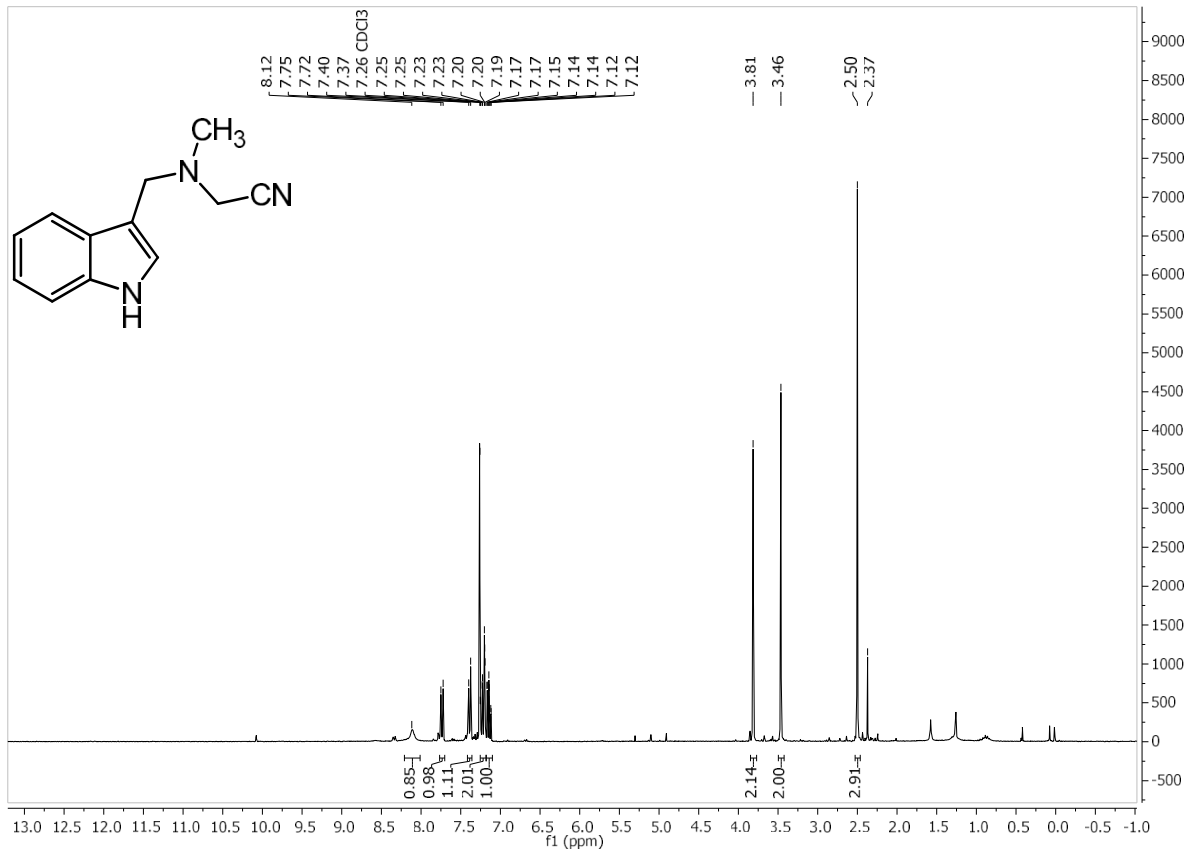


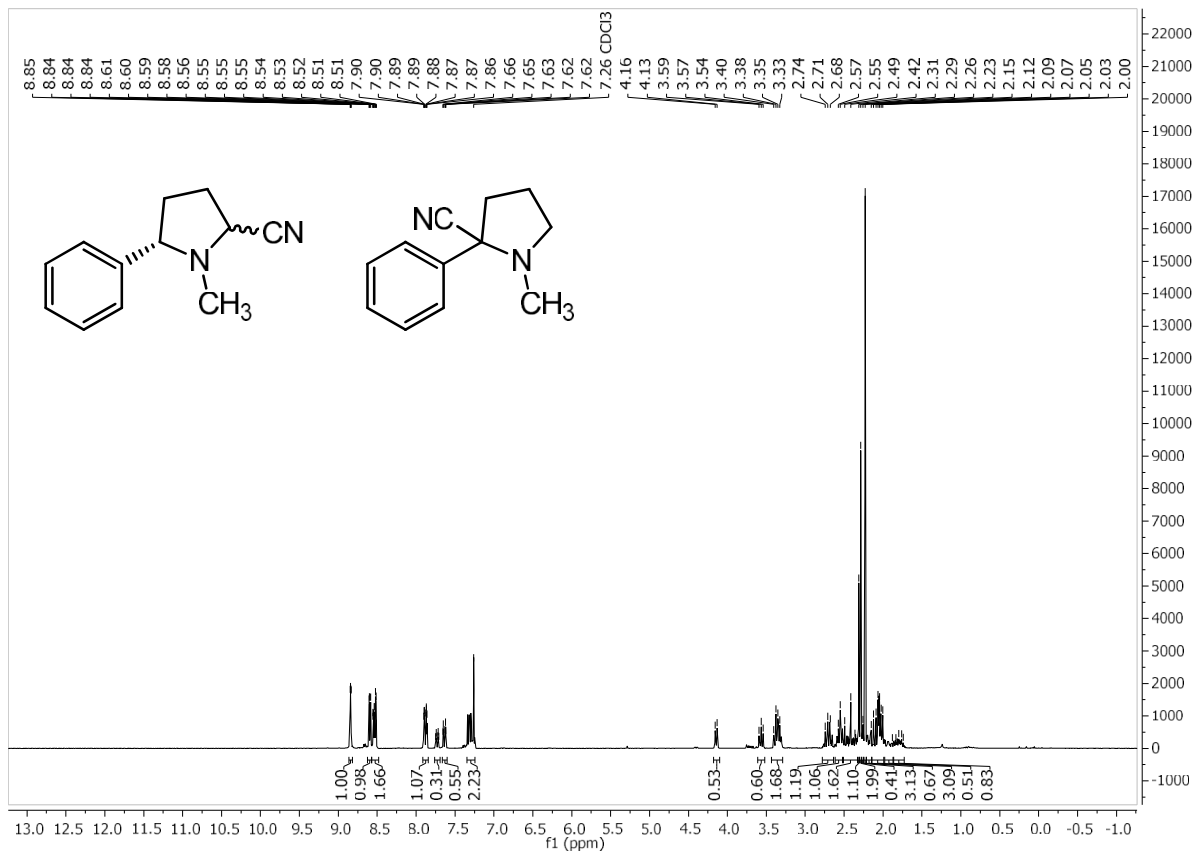


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Bis(2-[trimethylsilyloxy]ethyl)amino)-3-[(trimethylsilyl)oxy]propanitril

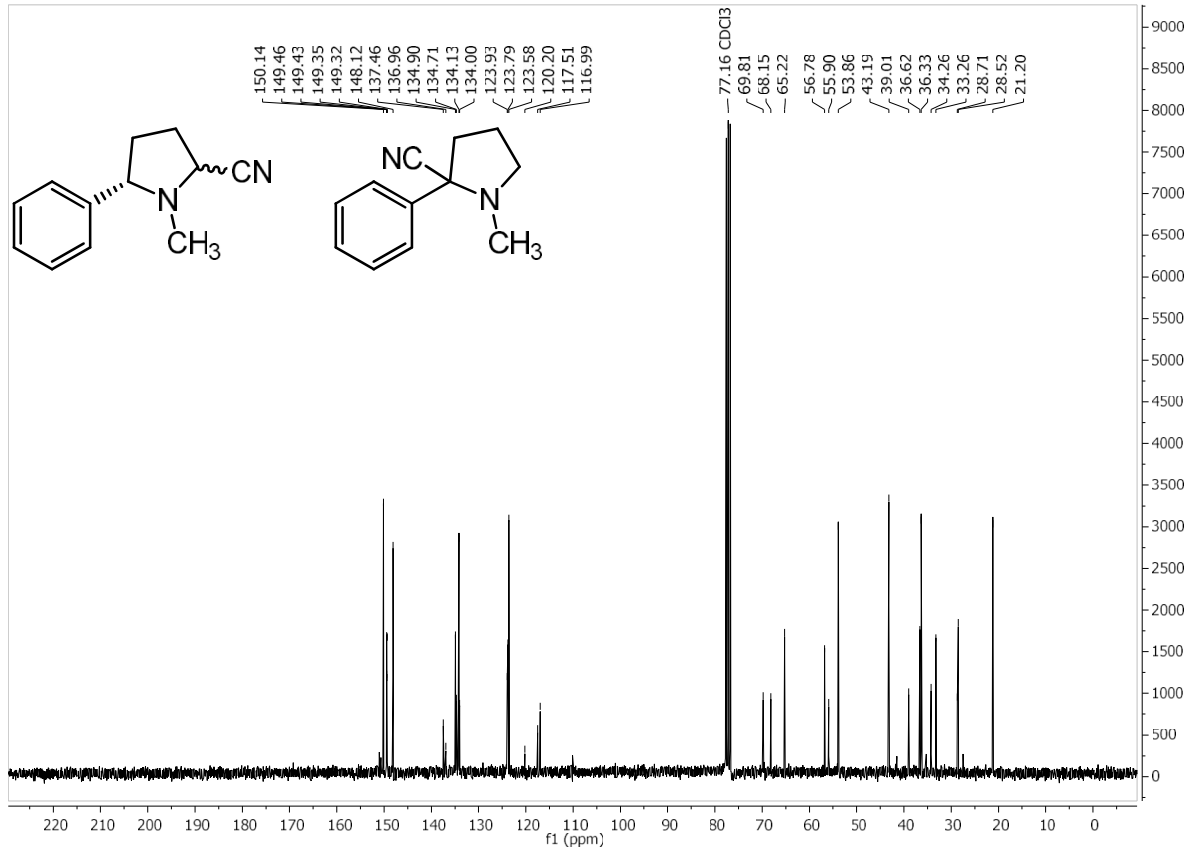


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Bis(2-[trimethylsilyloxy]ethyl)amino)-3-[(trimethylsilyl)oxy]propanitril

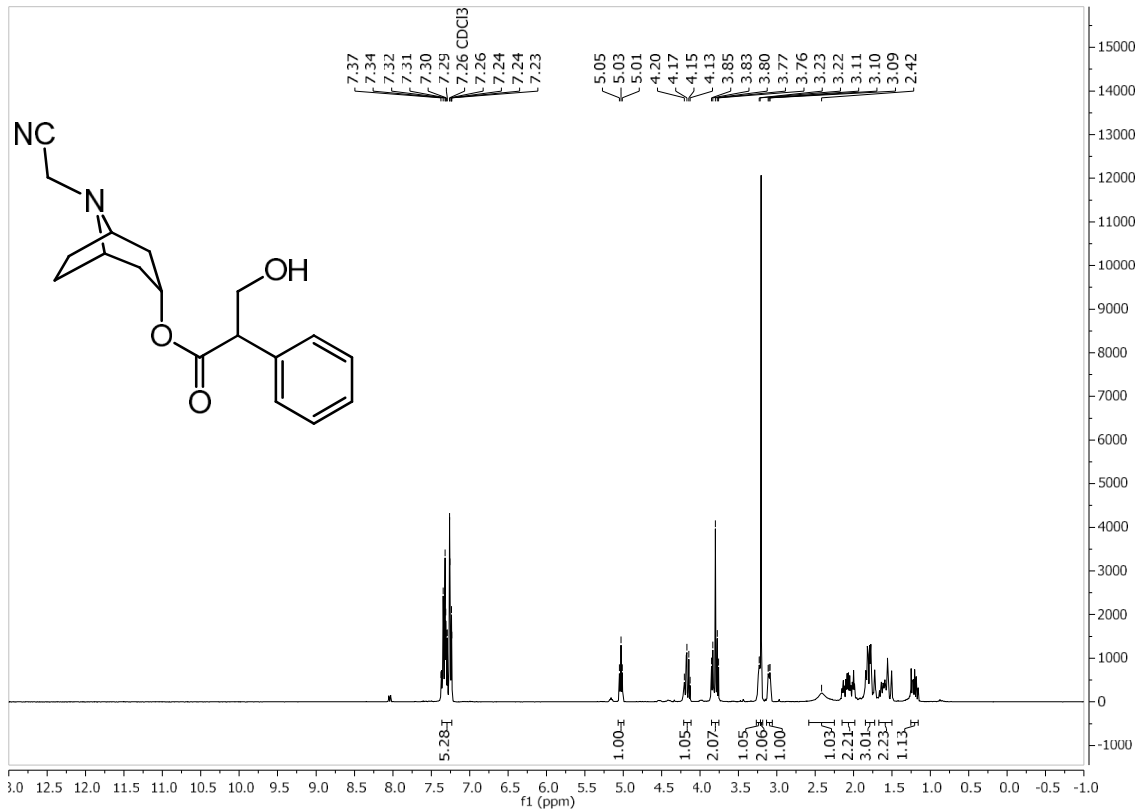




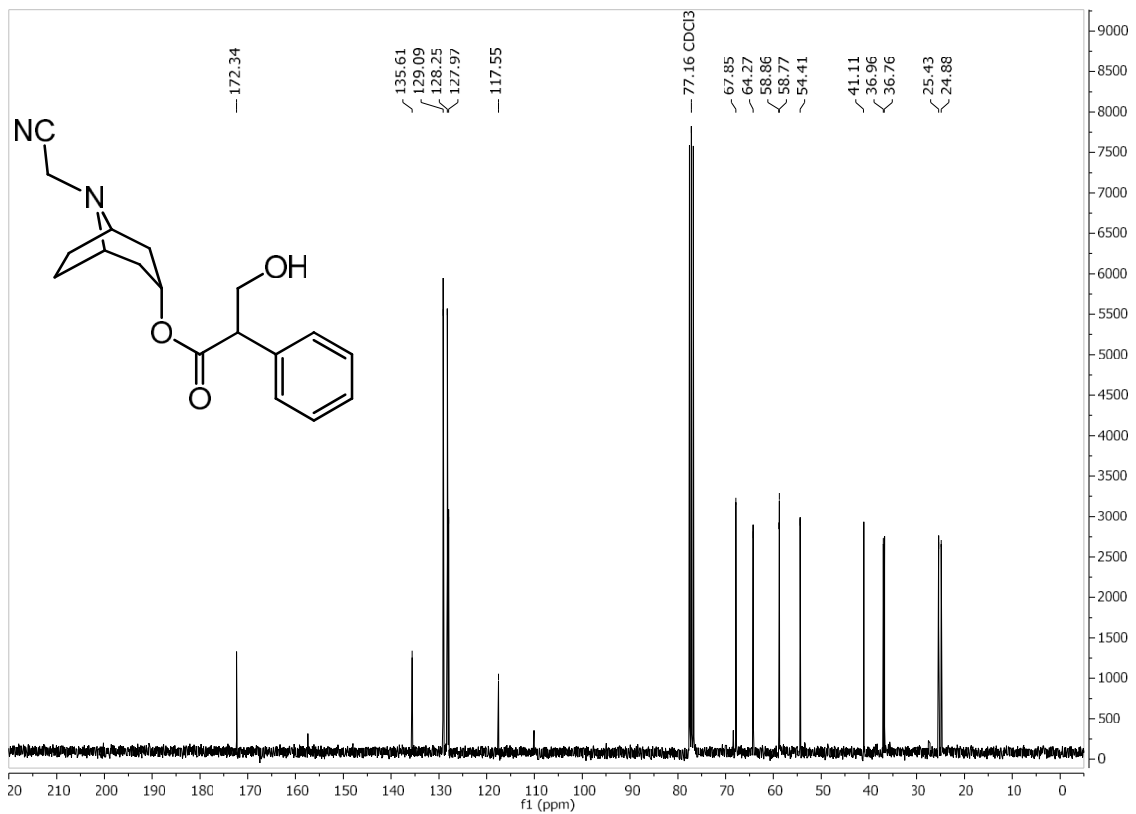
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Beide 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitrile and 1-Methyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril



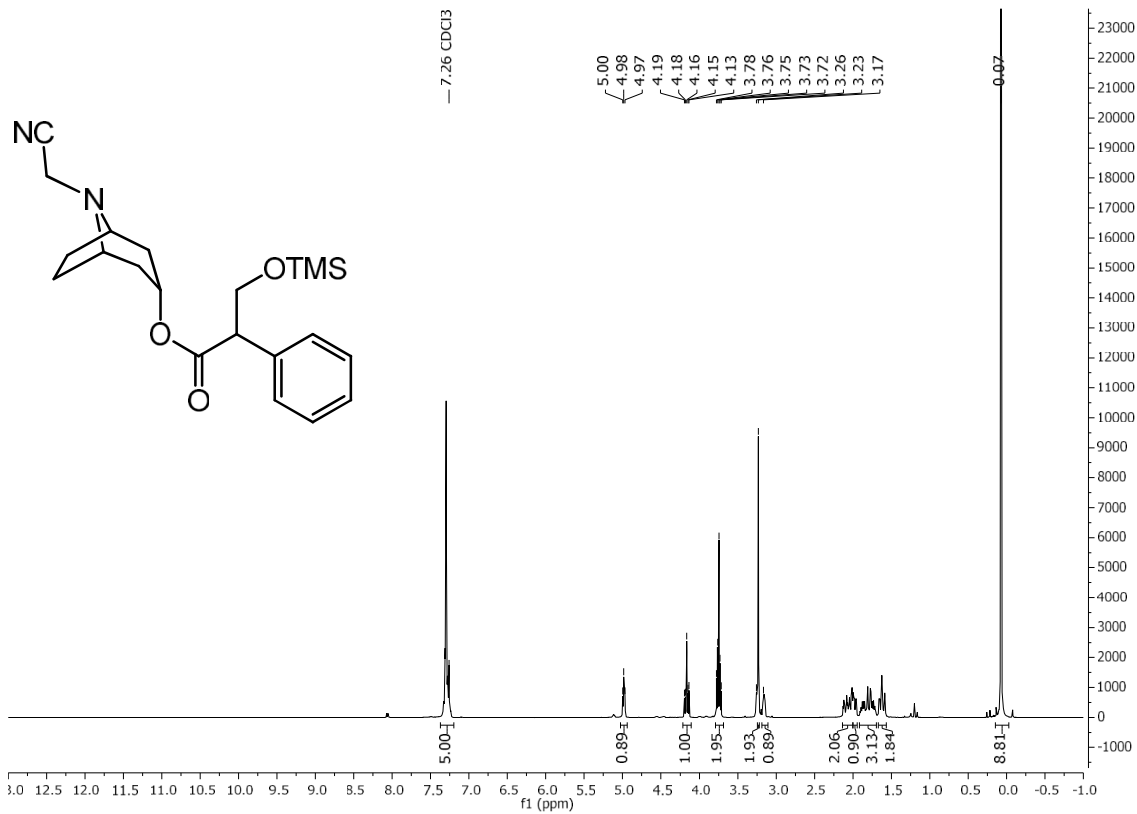
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Beide 1-Methyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitrile and 1-Methyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-carbonitril



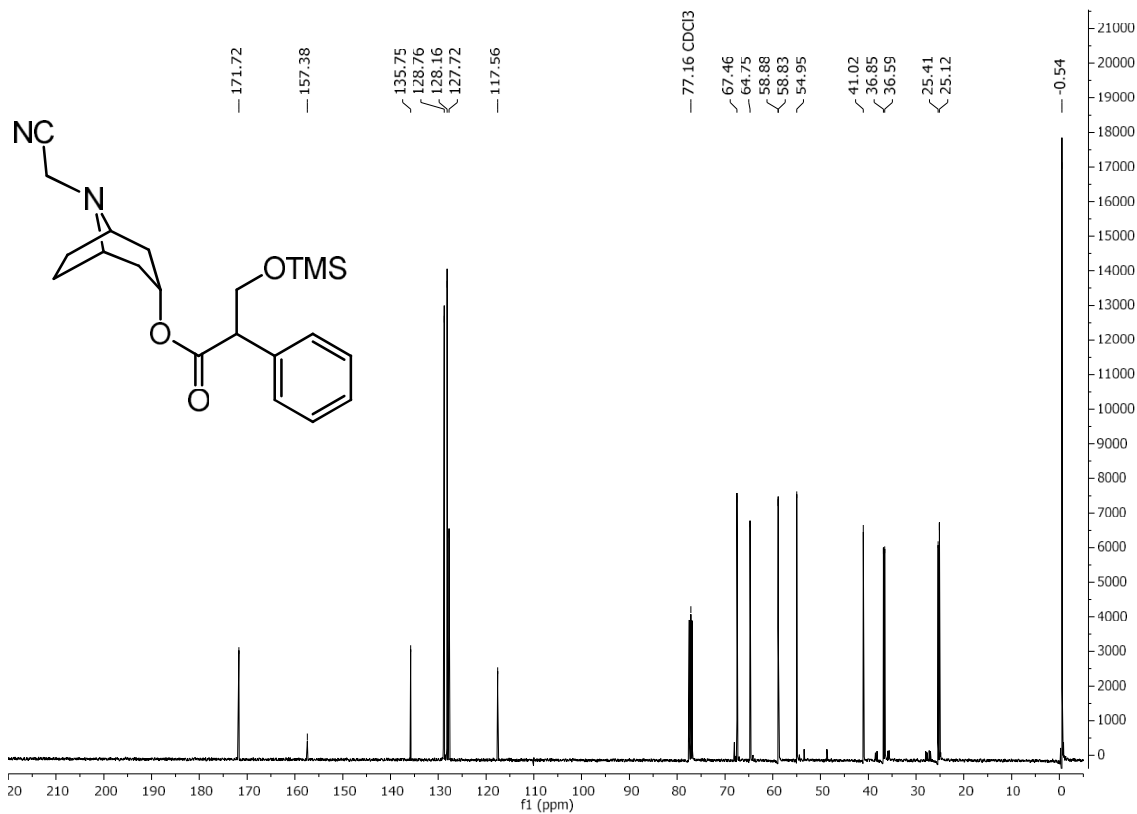
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2-phenyl-3-hydroxypropanoat**



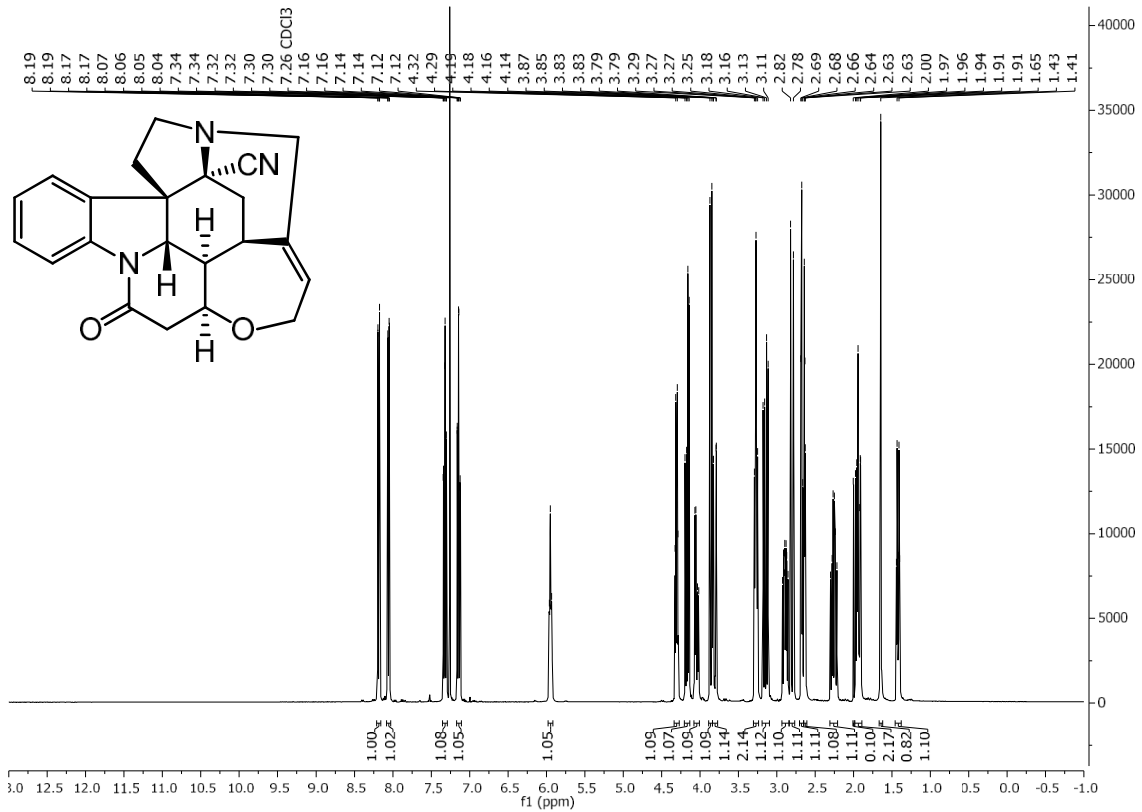
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2-phenyl-3-hydroxypropanoat**



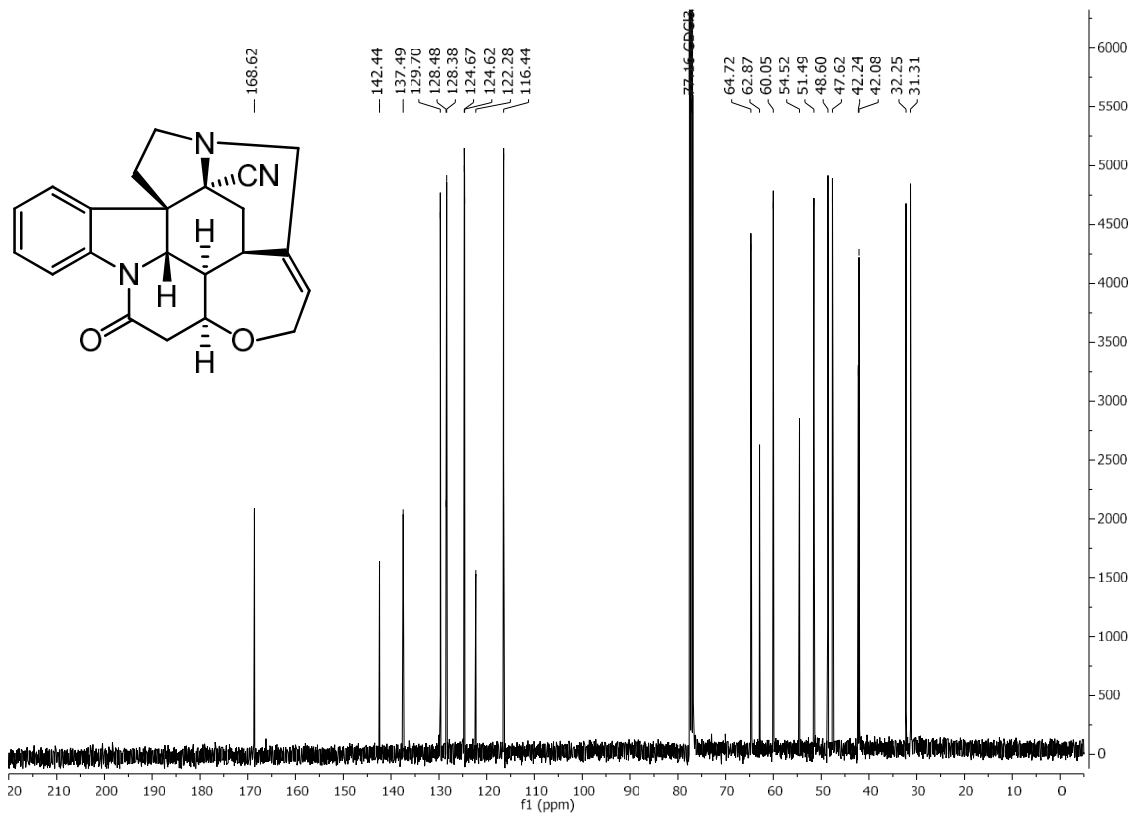
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]propanoat



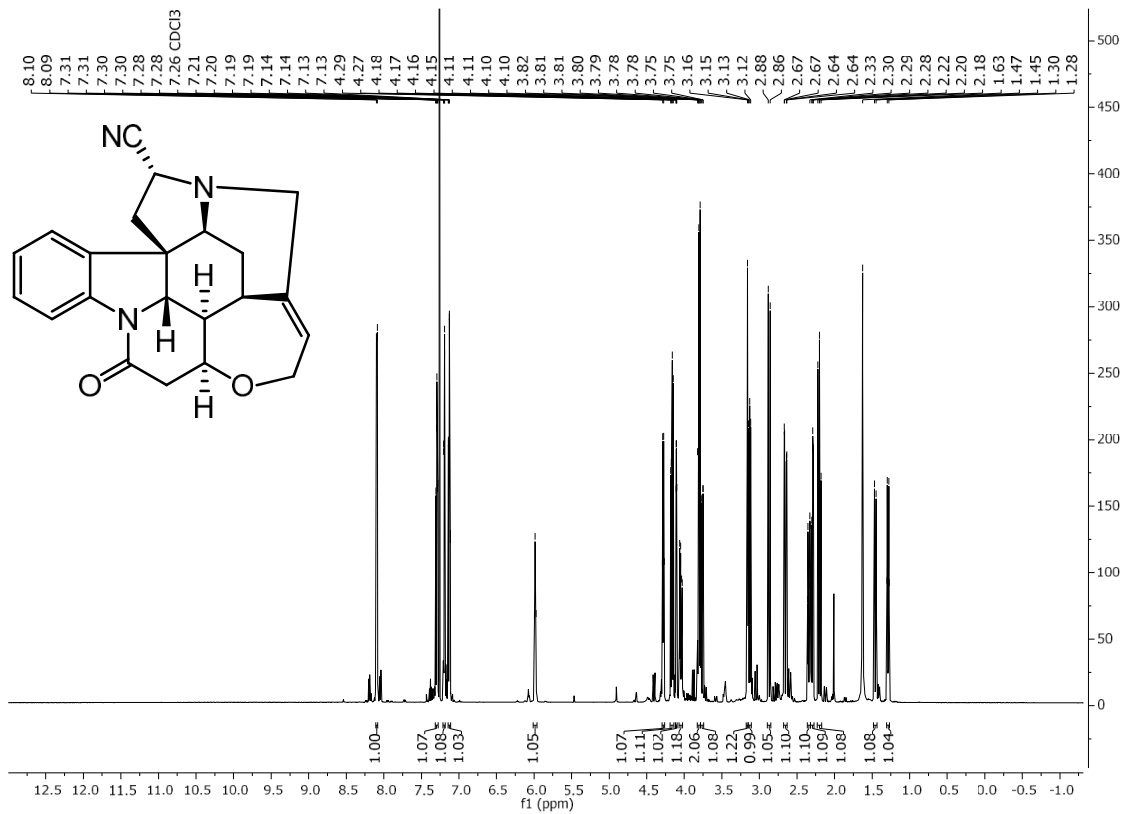
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-(Cyanomethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]propanoat



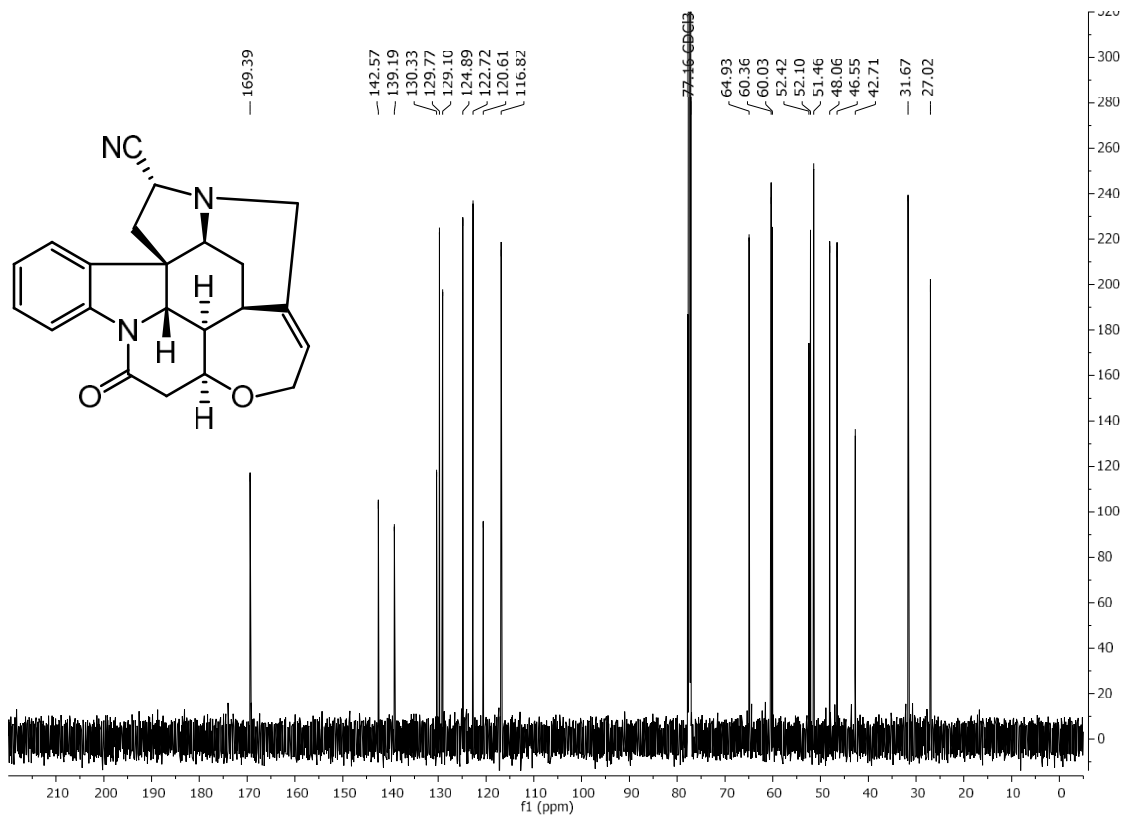
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (16R)-Cyanostychnin



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (16R)-Cyanostychnin

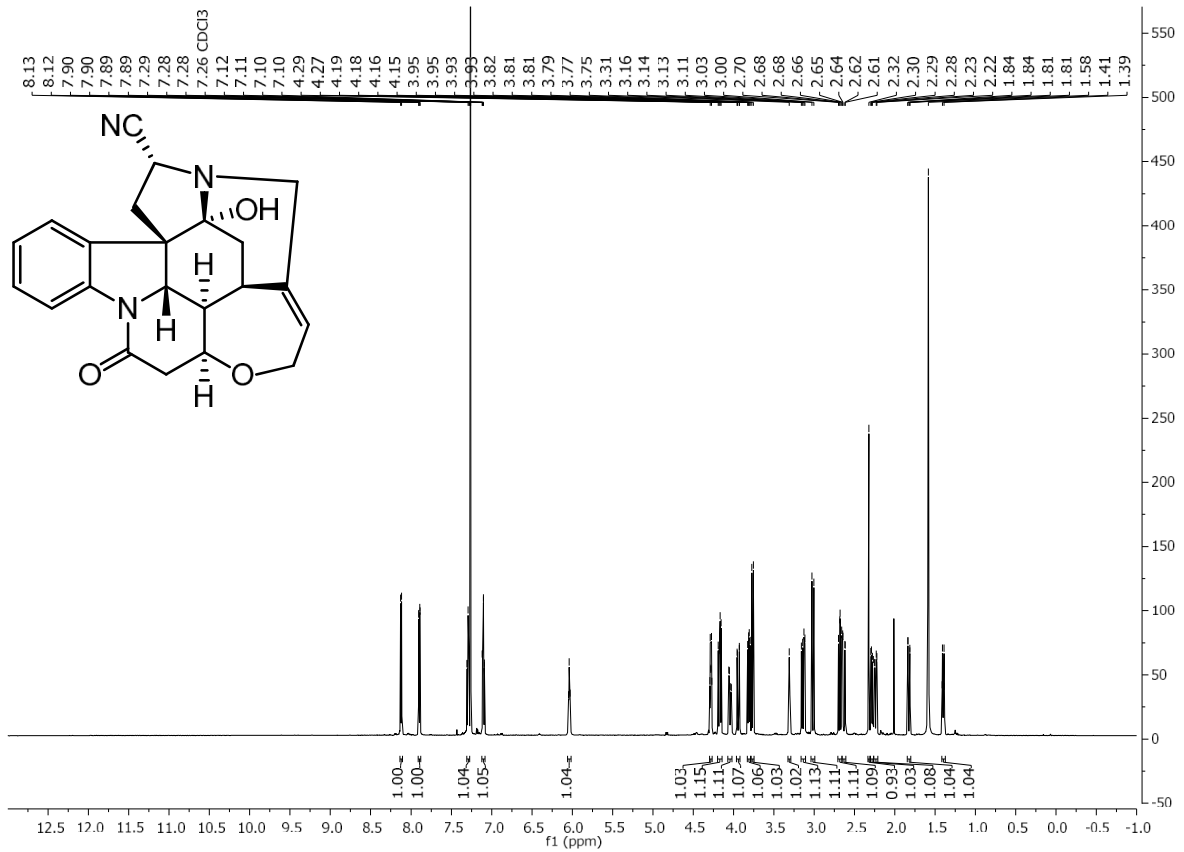


<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (18R)-Cyanostychnin

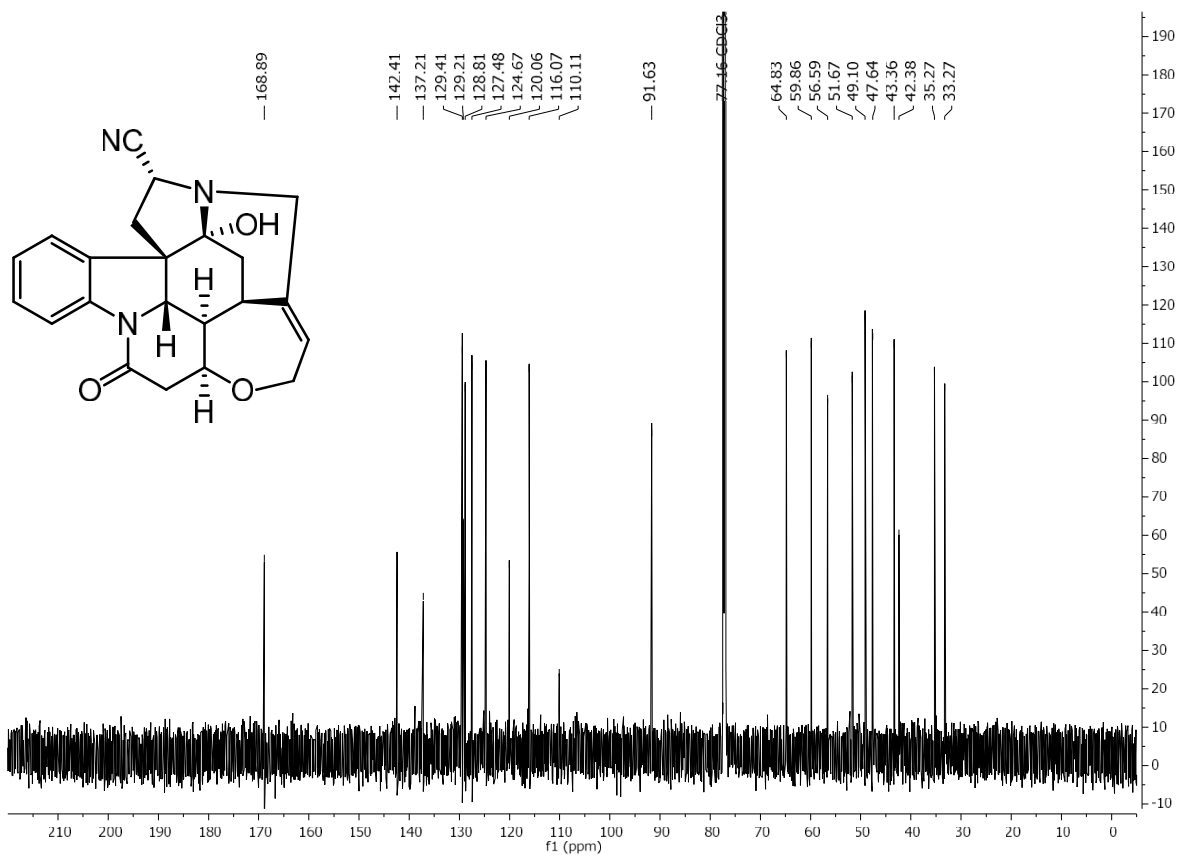


<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (18R)-Cyanostychnin

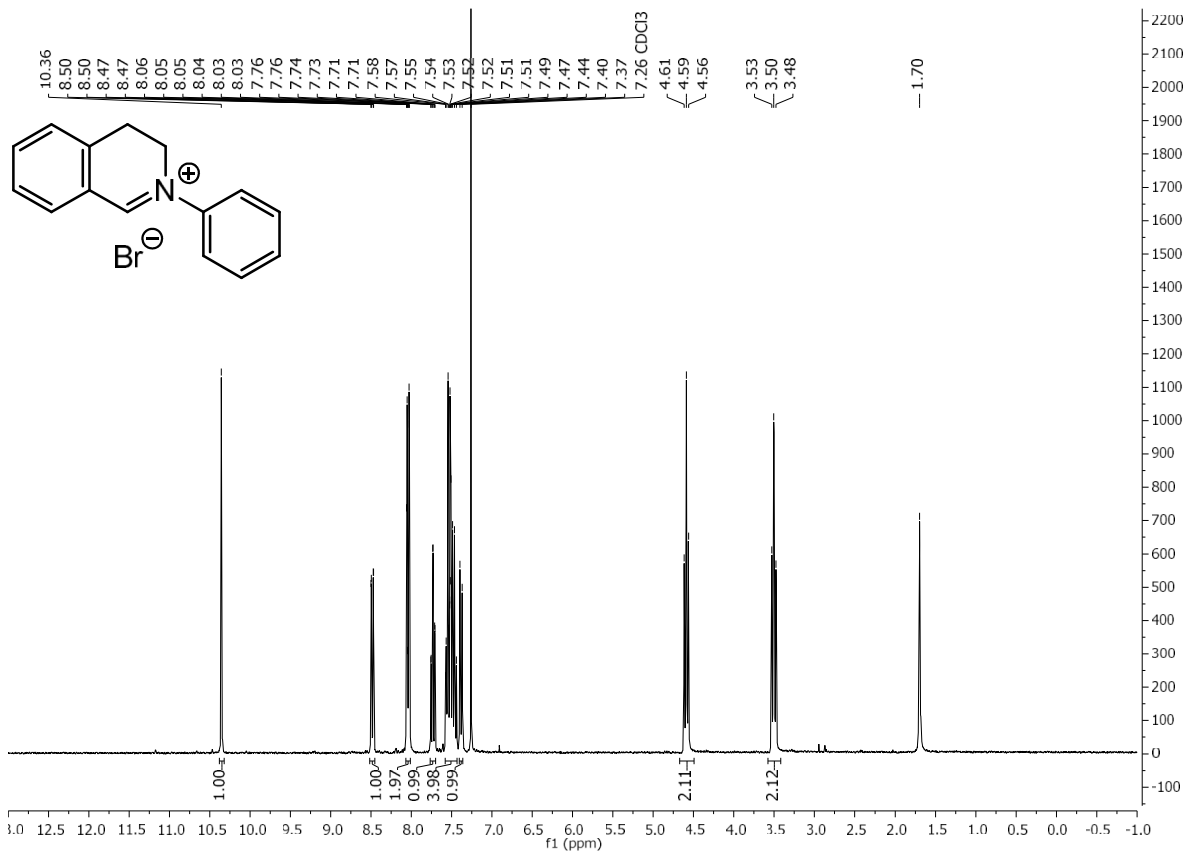




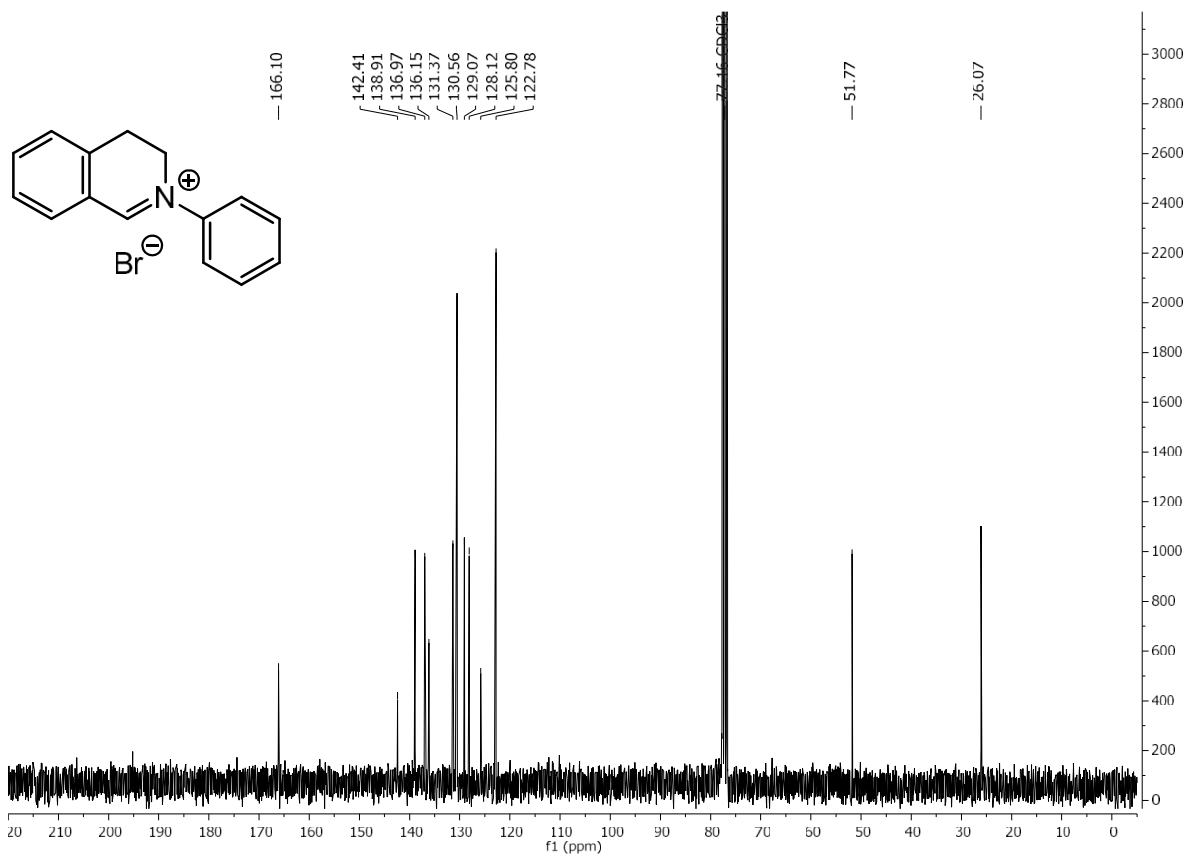
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (16R)-Hydroxy-(18R)-Cyanostychnin



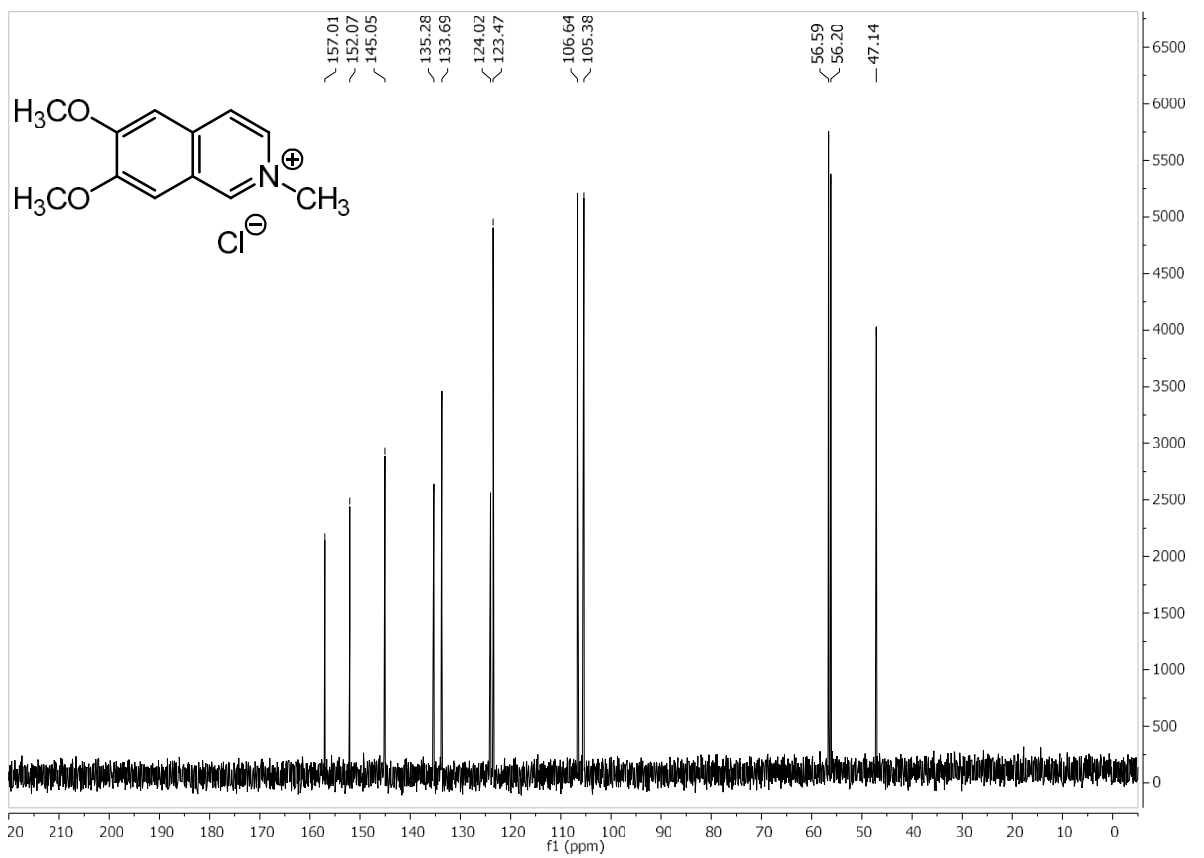
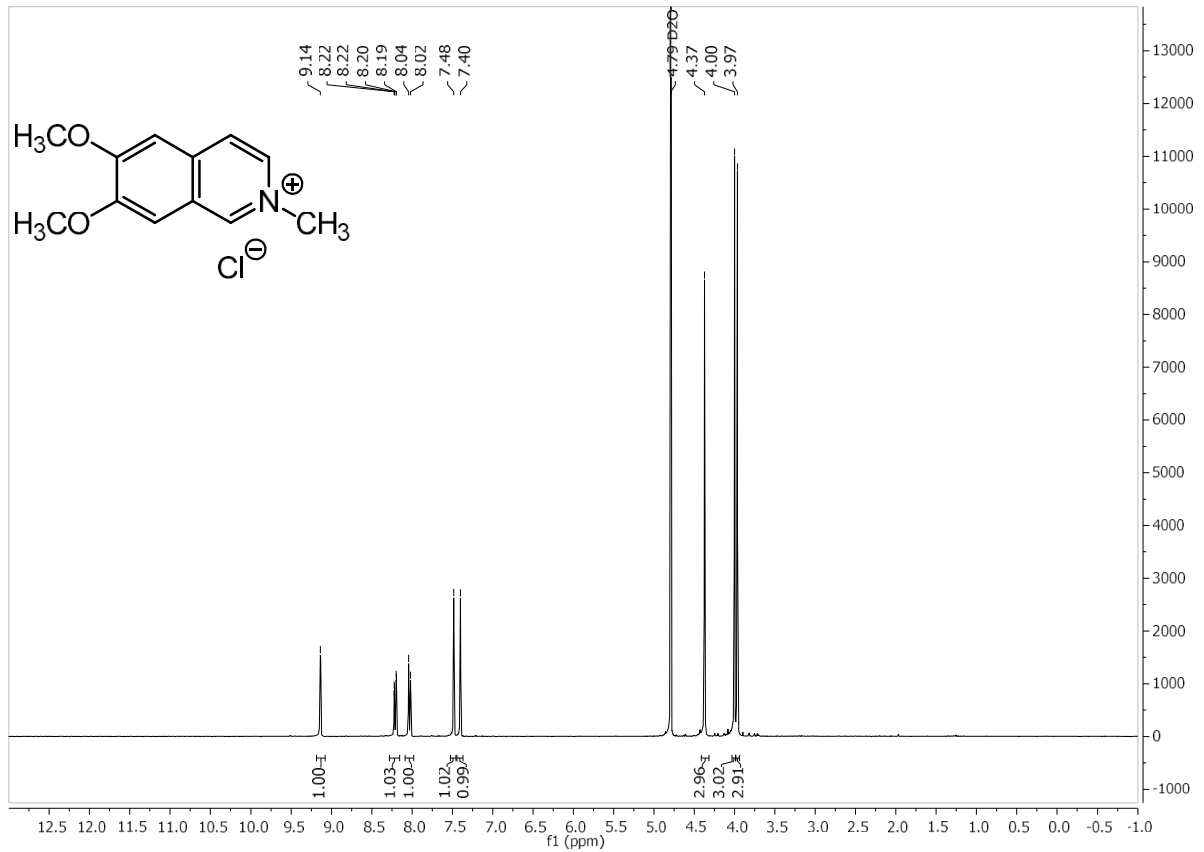
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (16R)-Hydroxy-(18R)-Cyanostychnin

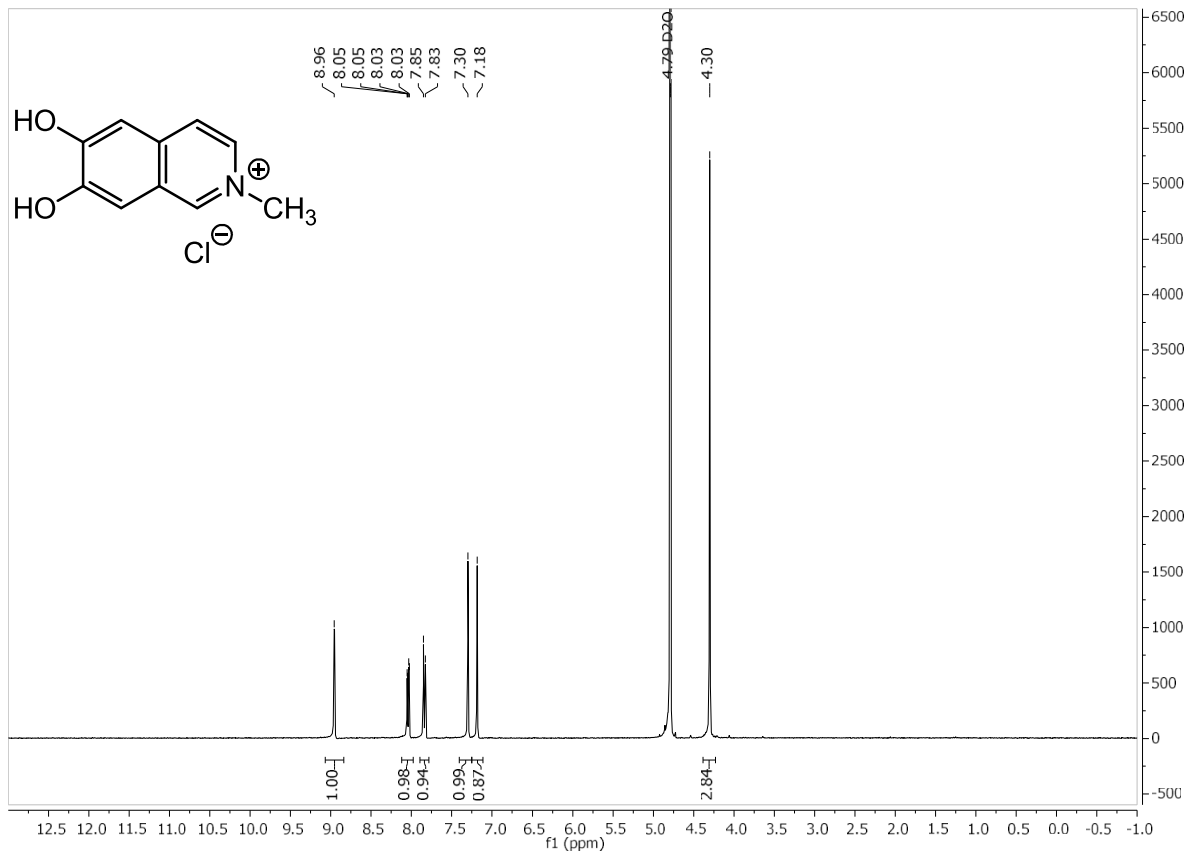


**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium bromide**

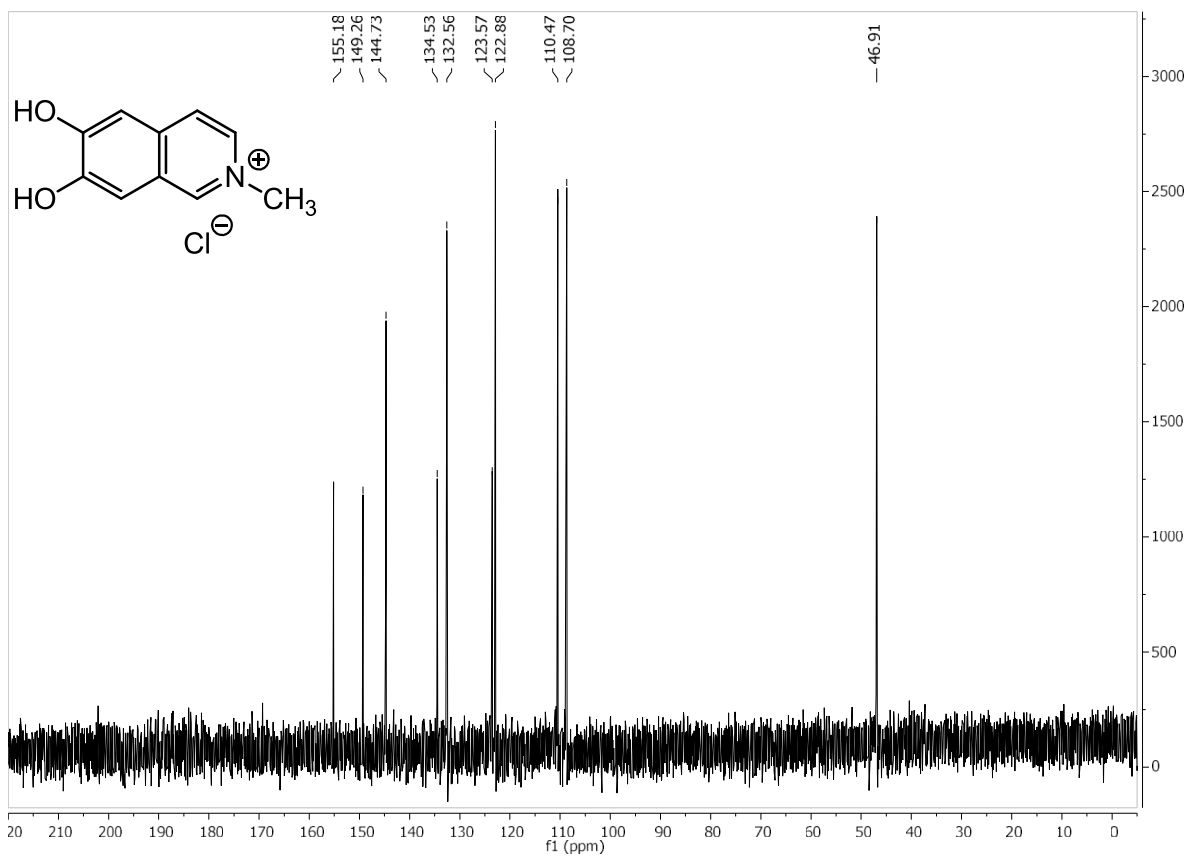


**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium bromide**

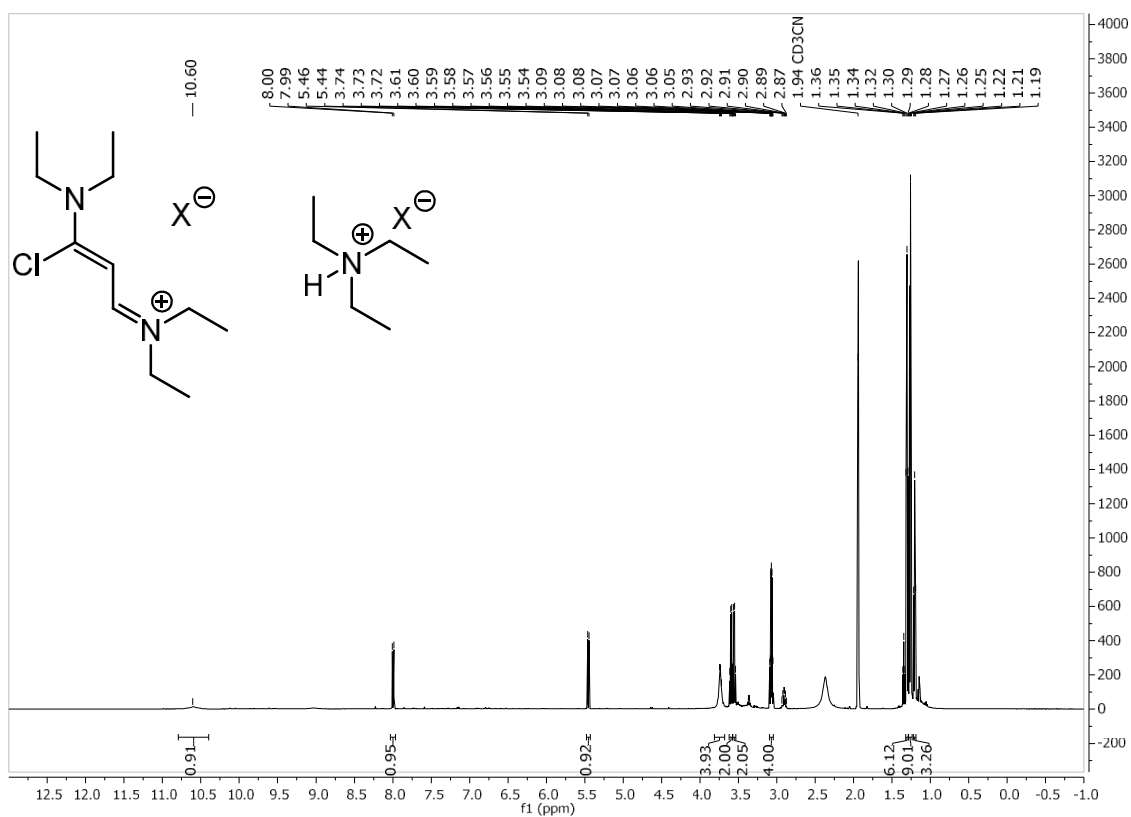




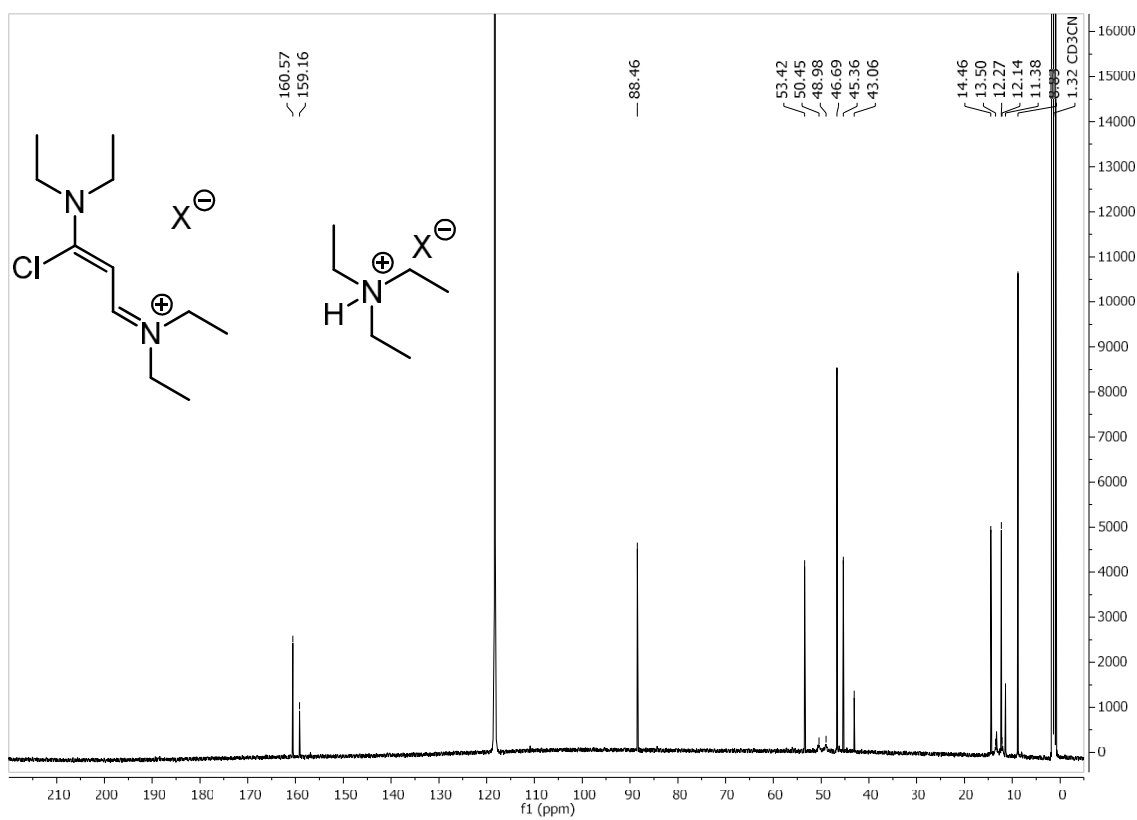
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 2-Methylisochinolin-2-ium Chlorid**



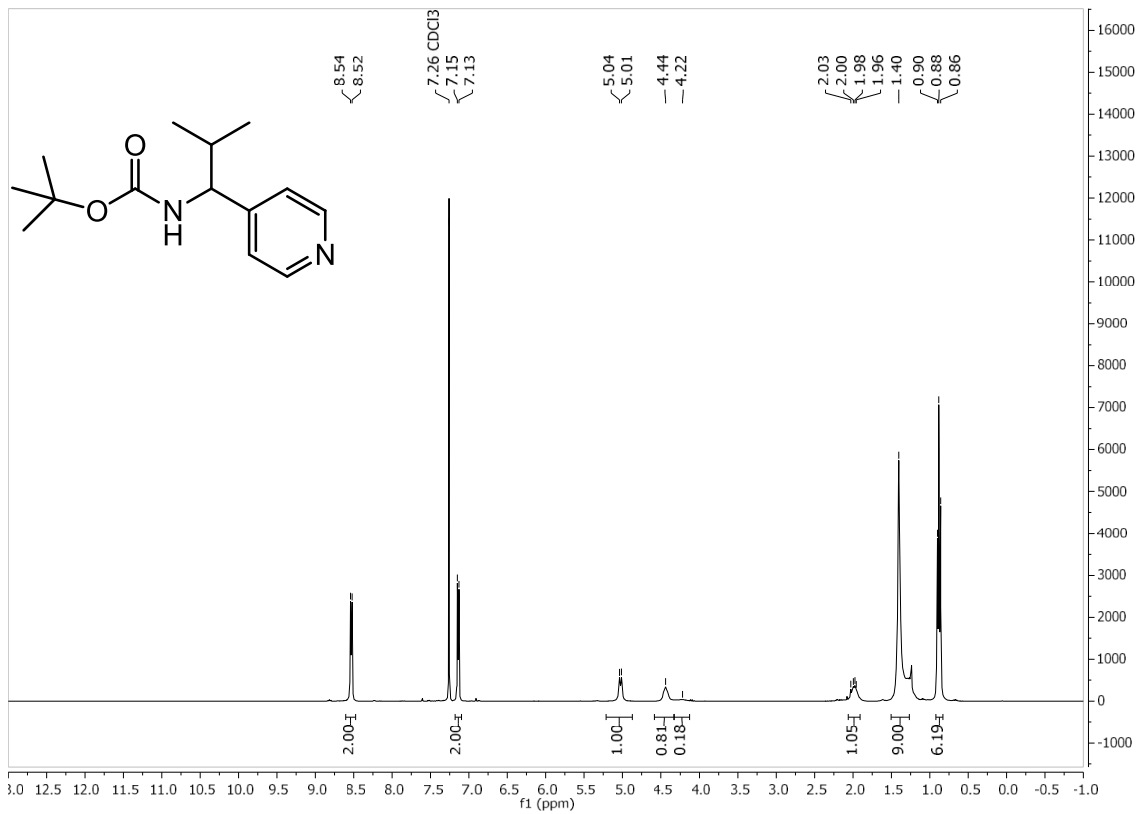
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): 2-Methylisochinolin-2-ium Chlorid**



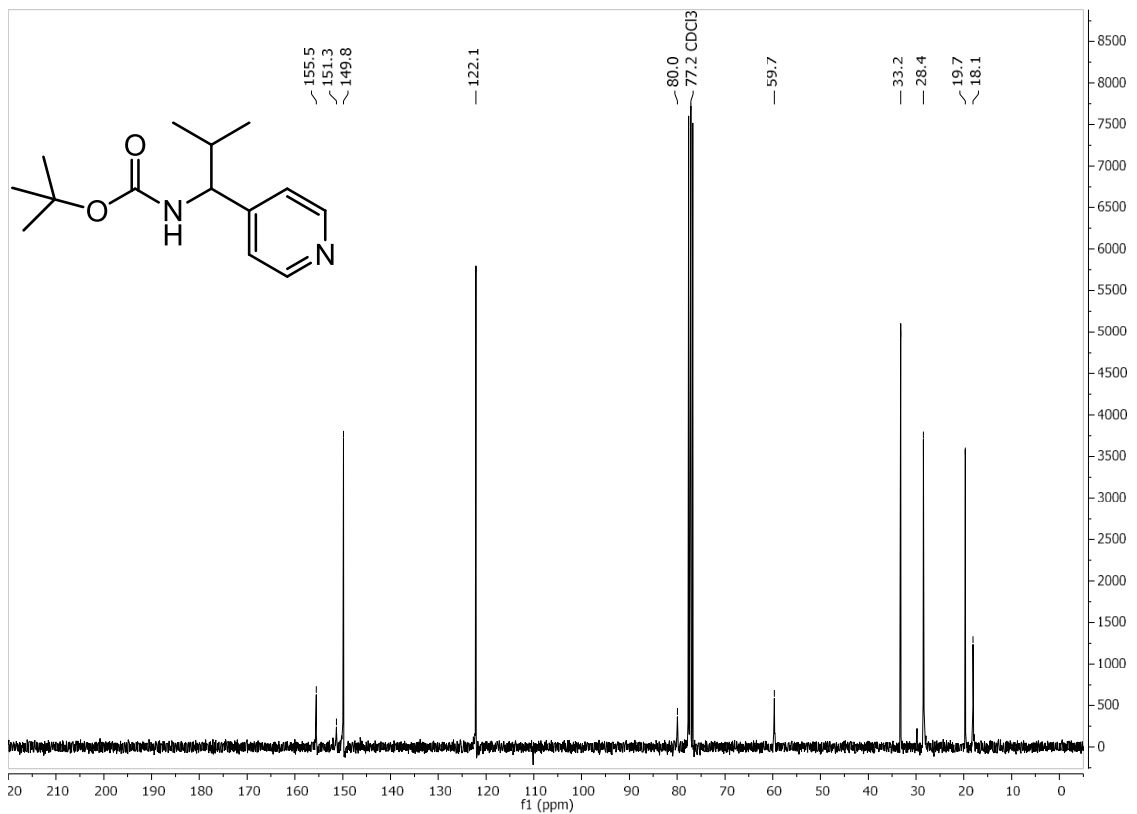
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN): (Z)-N-(3-Chlor-3-(diethylamino)allylidene)-N-ethylethaniminium halogenid und Triethylamin-Hydrohalogenid; Verhältnis (3:2)



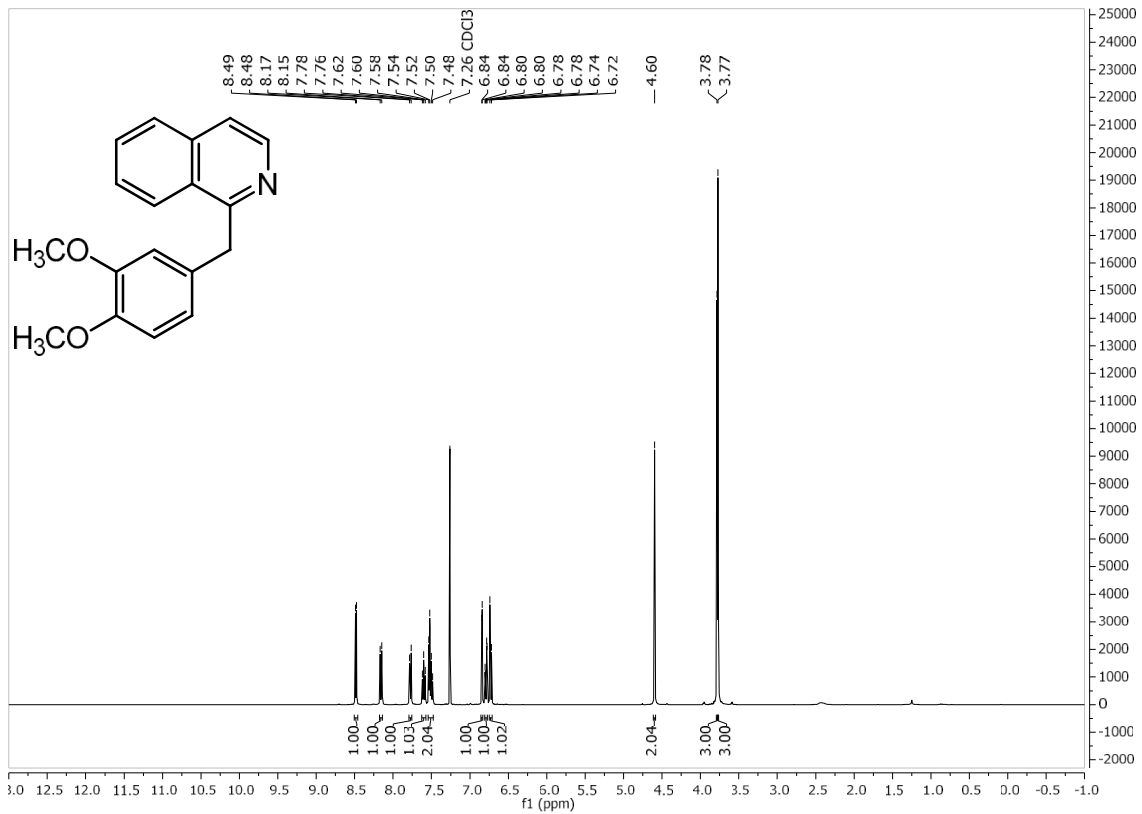
<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN): (Z)-N-(3-Chlor-3-(diethylamino)allylidene)-N-ethylethaniminium halogenid und Triethylamin-Hydrohalogenid; Verhältnis (3:2)



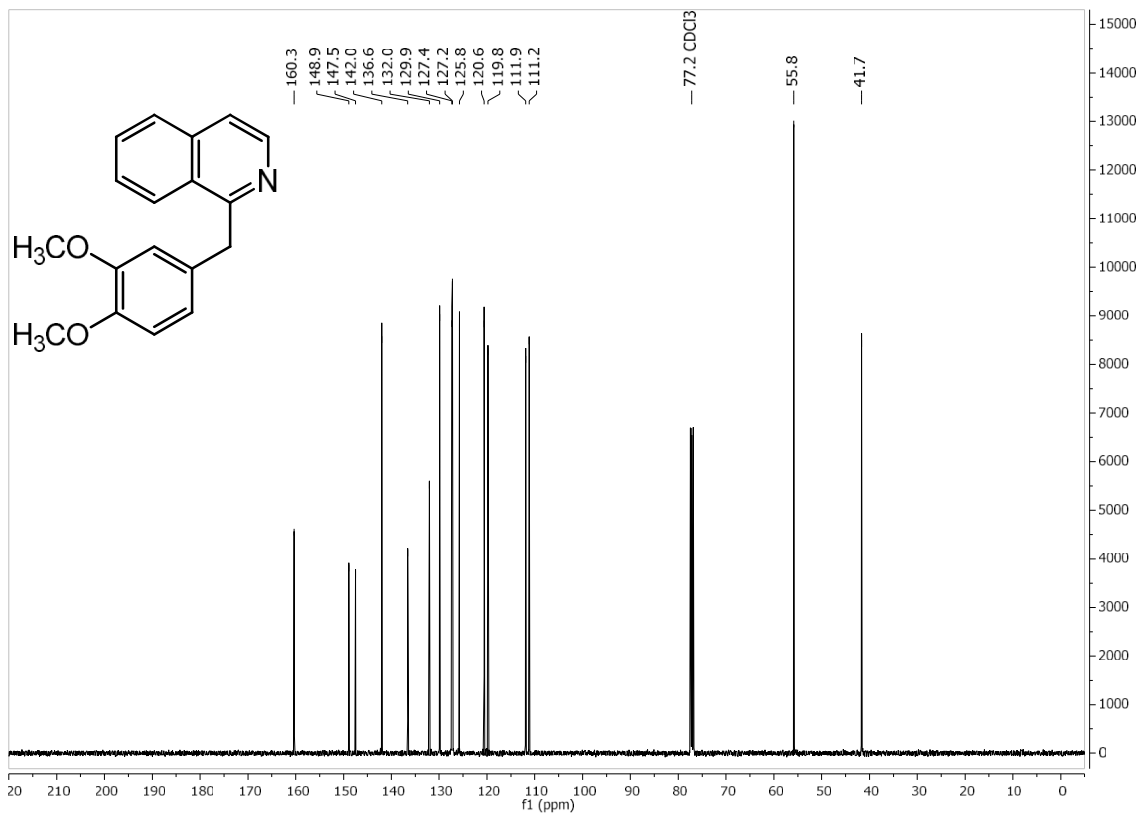
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** *tert*-Butyl-(2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)carbamate



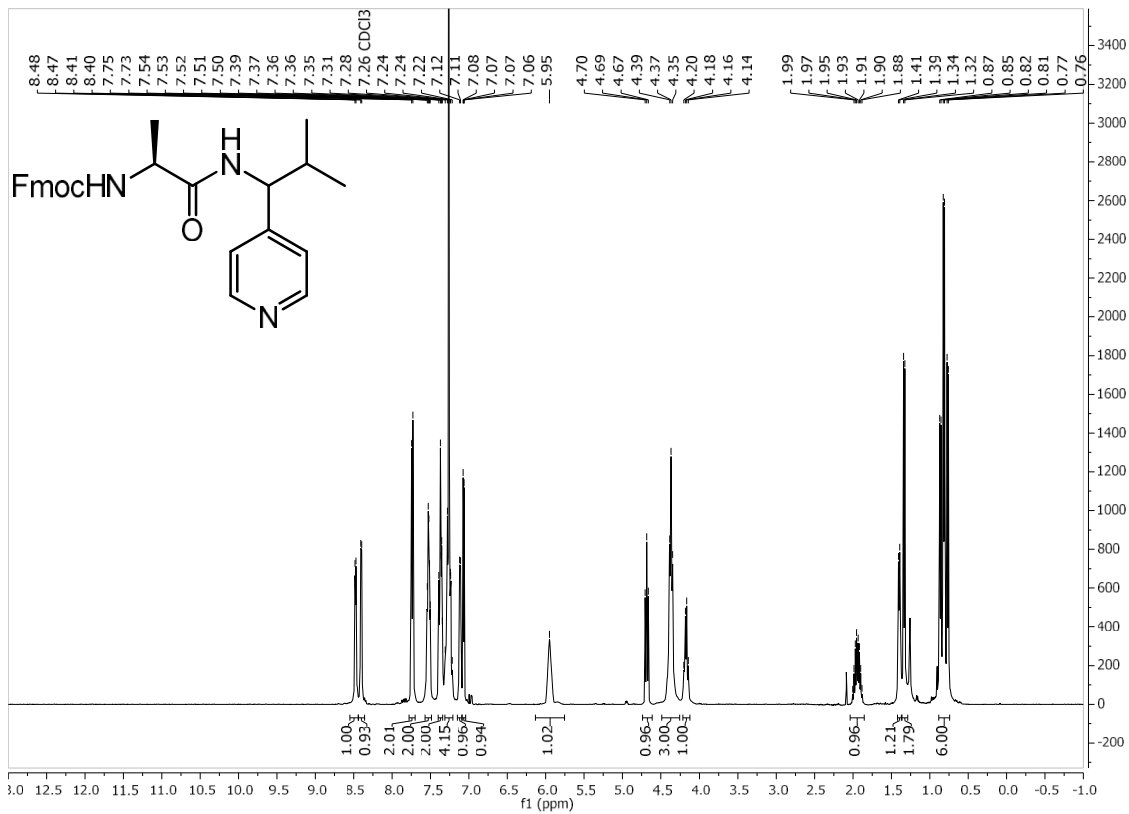
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** *tert*-Butyl-(2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)carbamate



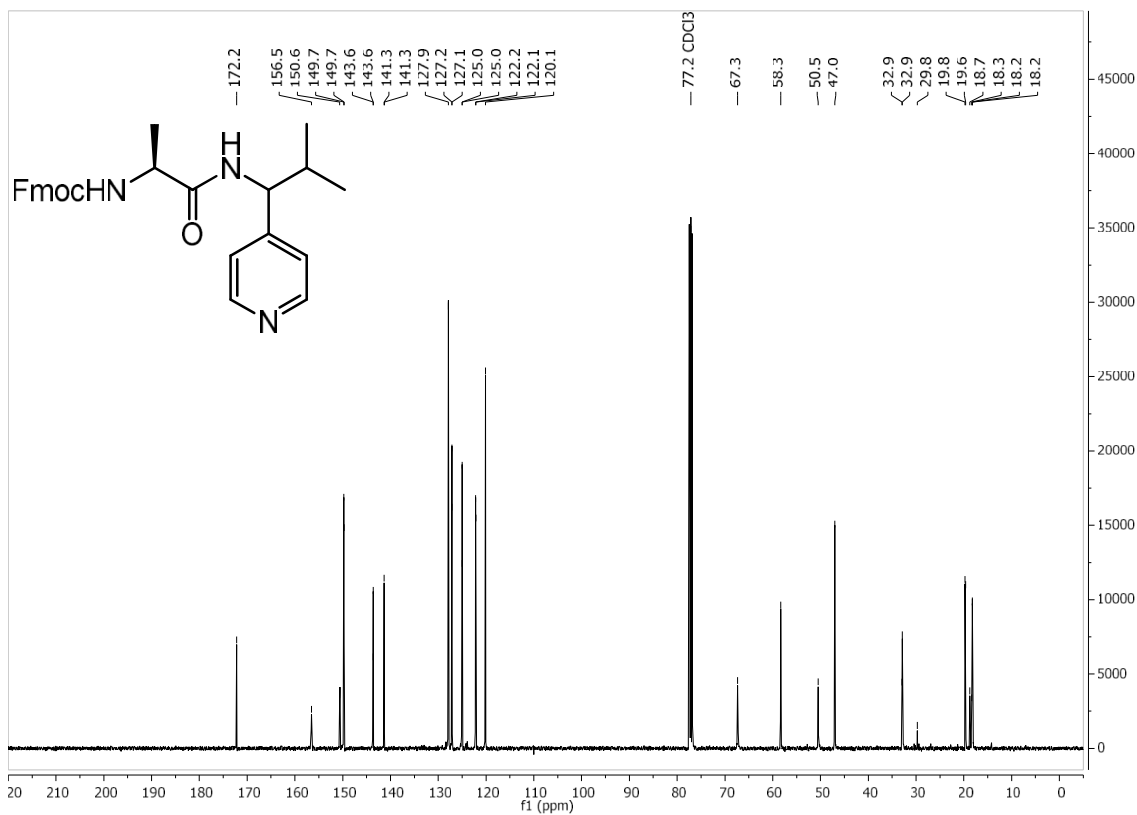
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)isochinolin



<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)isochinolin

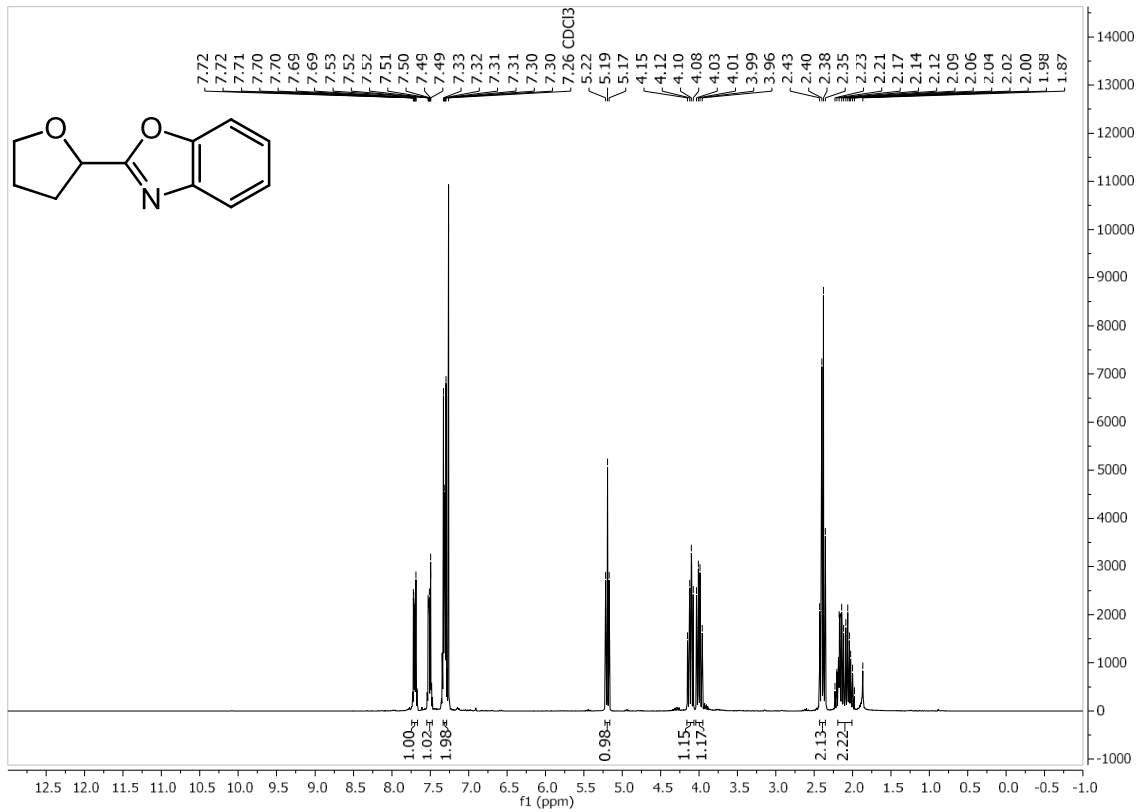


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (9H-fluoren-9-yl)methyl-((2S)-1-((2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-carbamate**

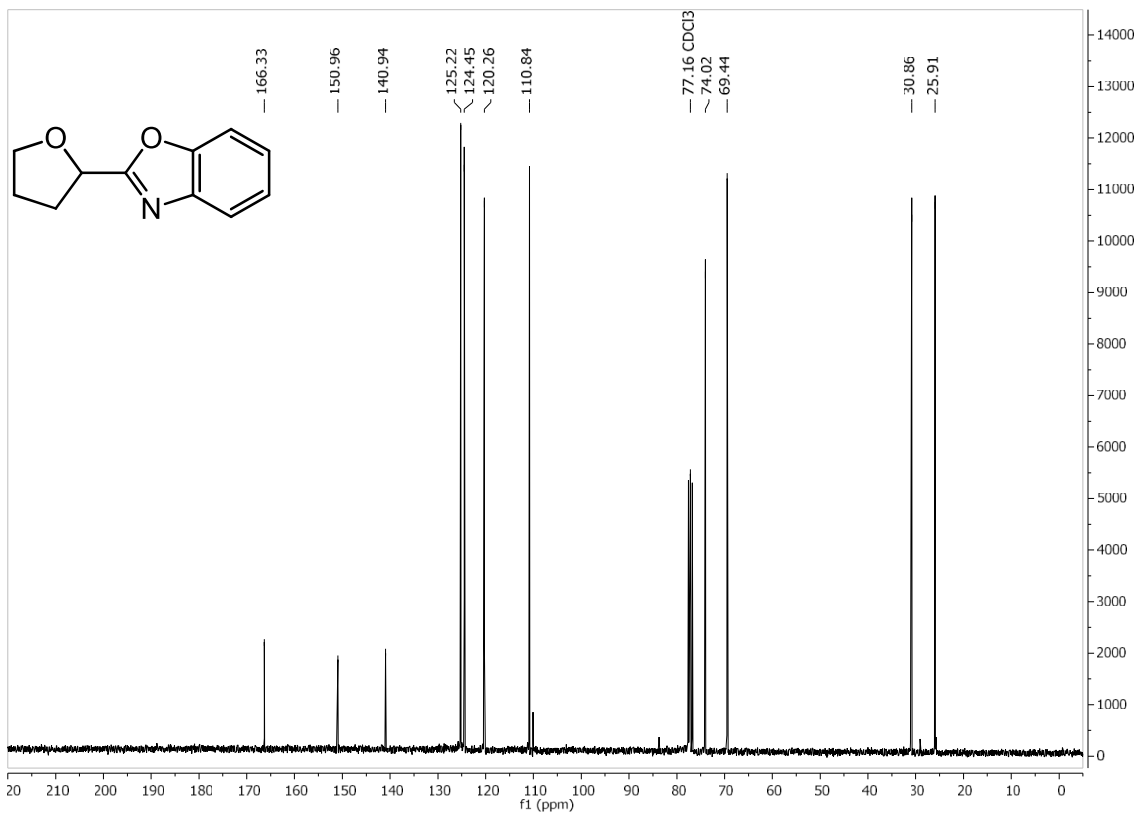


**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (9H-fluoren-9-yl)methyl-((2S)-1-((2-methyl-1-(pyridin-4-yl)propyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-carbamate**

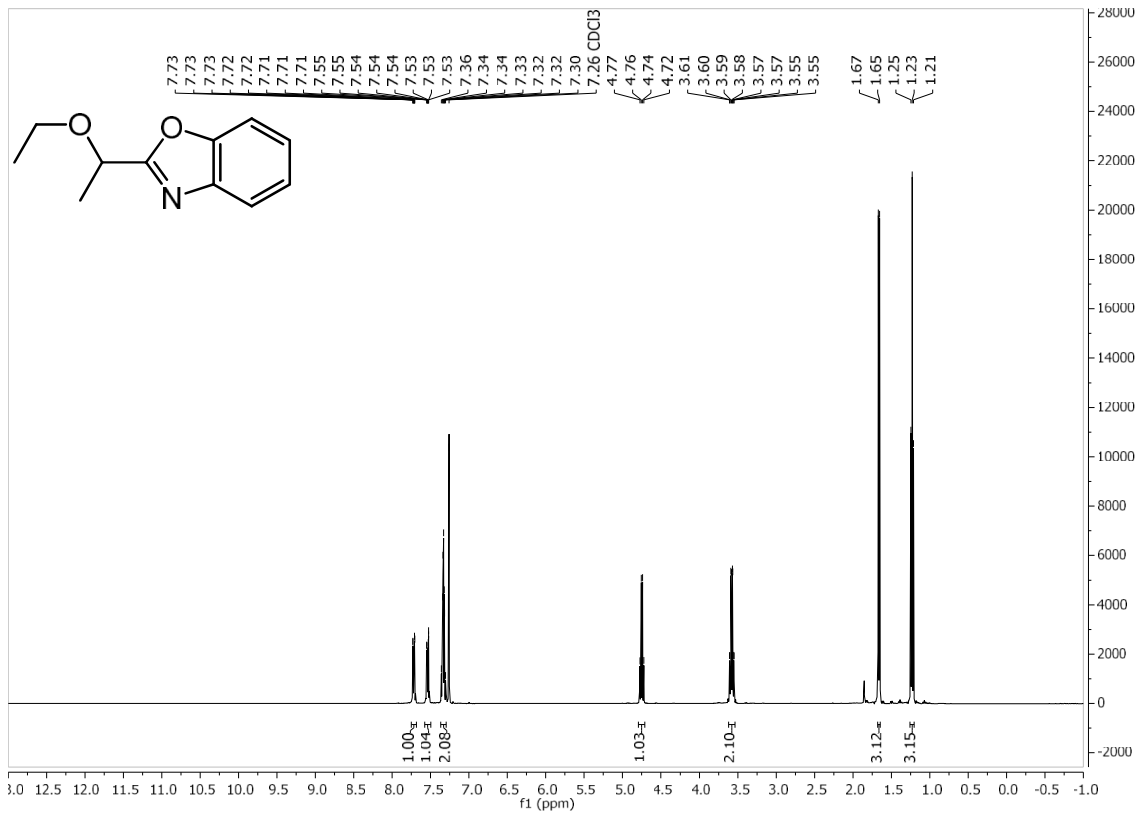




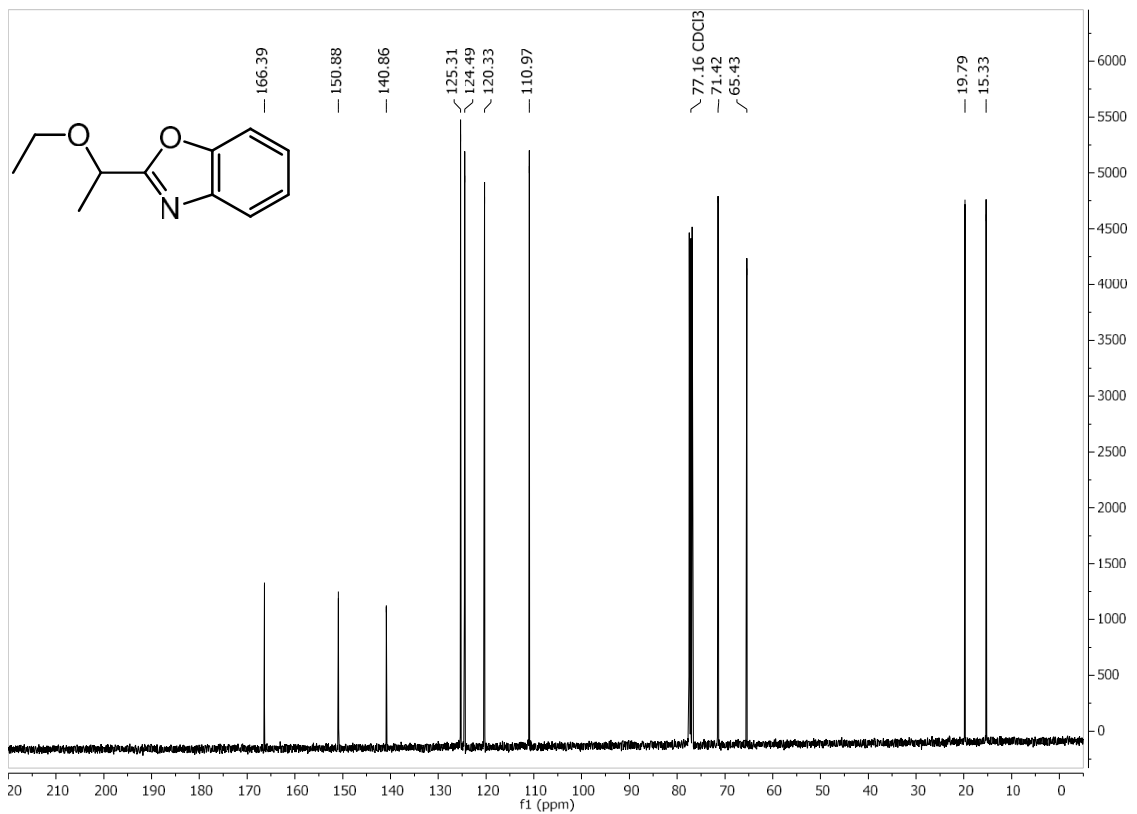
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzoxazol



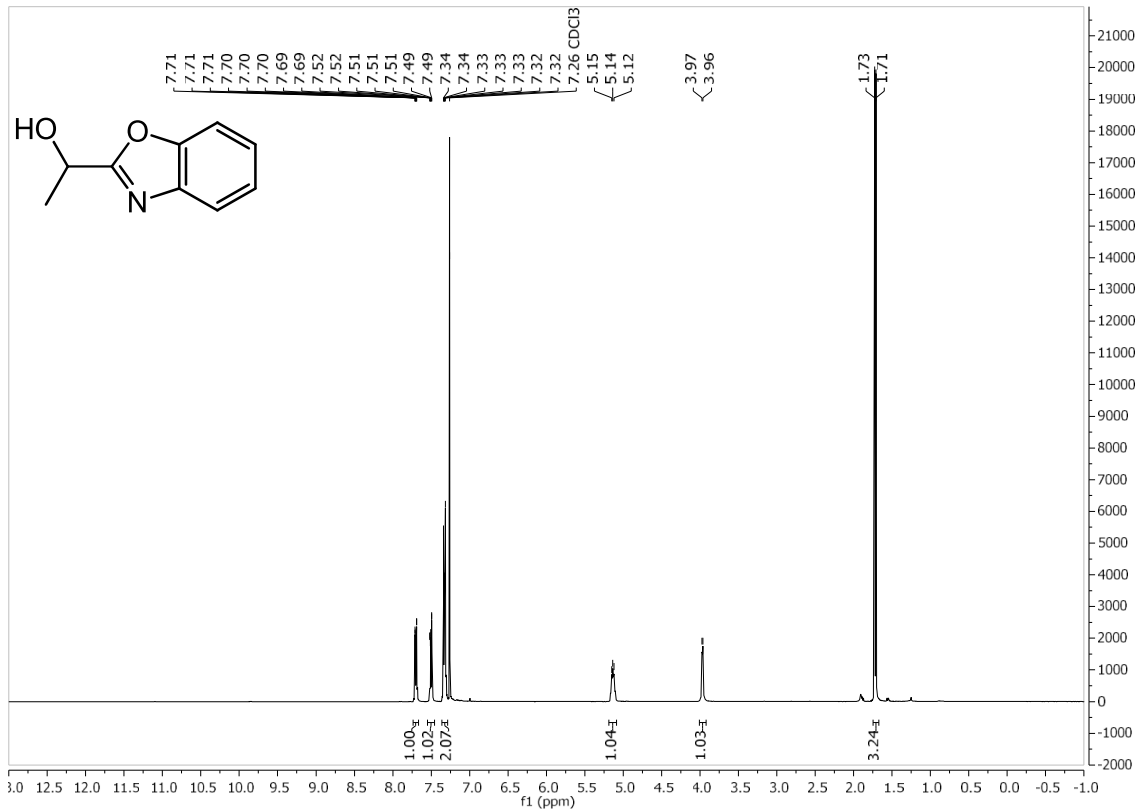
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Oxolan-2-yl)-1,3-benzoxazol



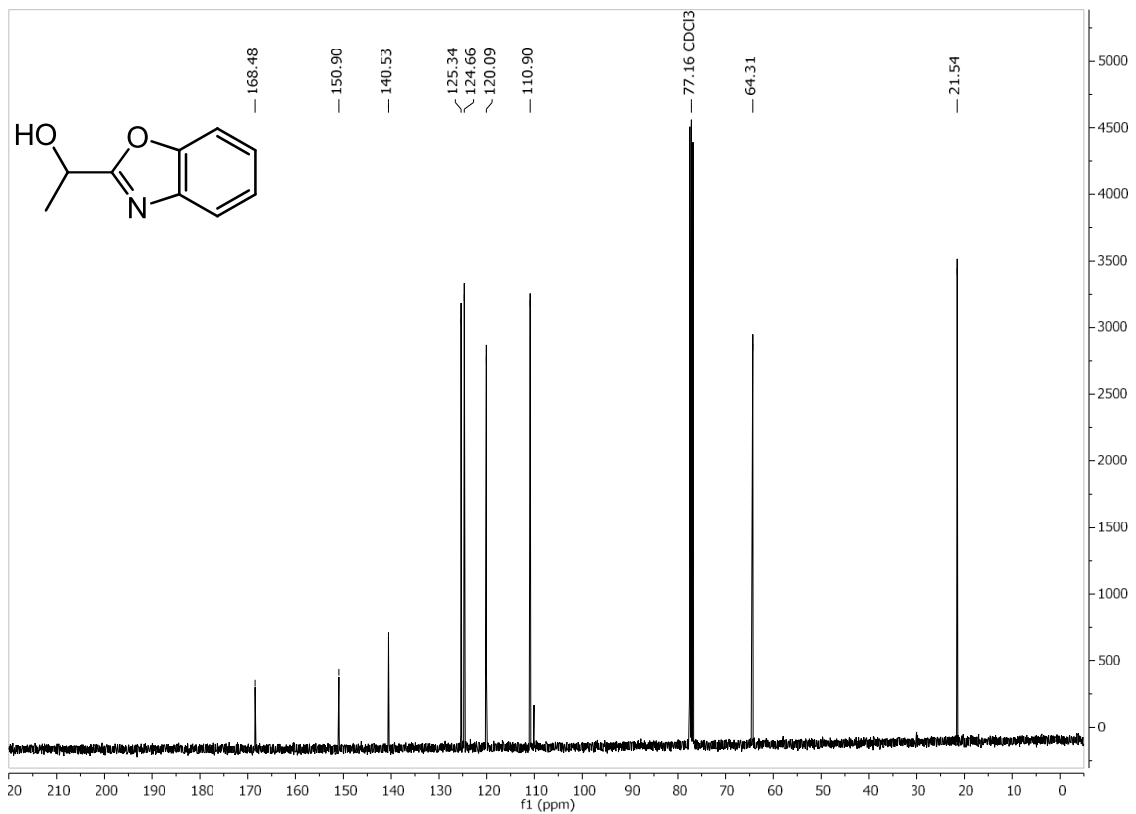
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(1-Ethoxyethyl)-1,3-benzoxazol**



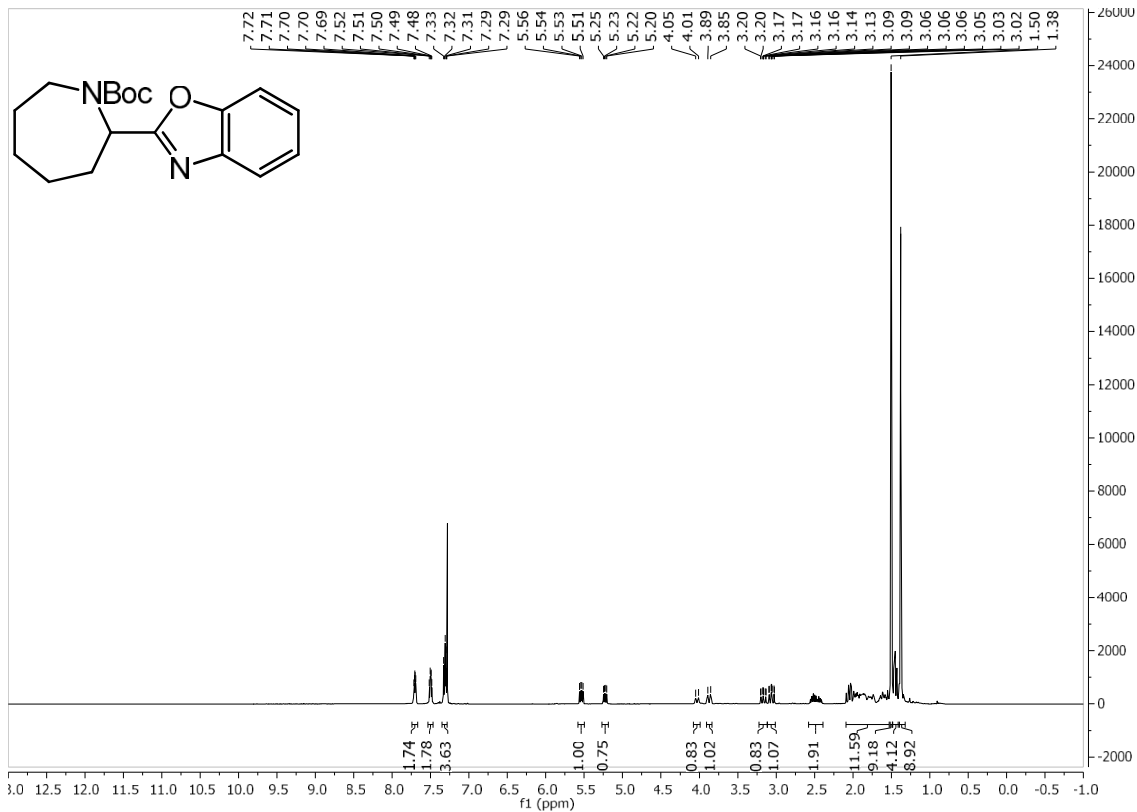
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(1-Ethoxyethyl)-1,3-benzoxazol**



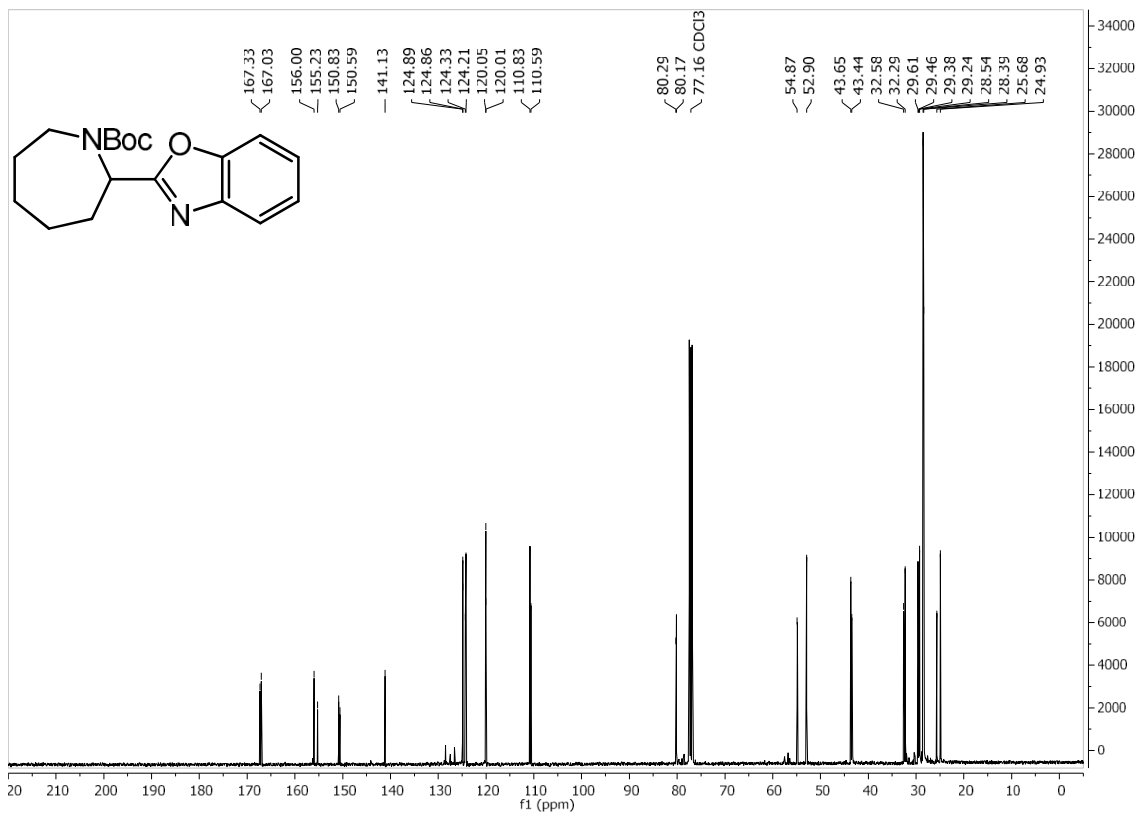
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethan-1-ol



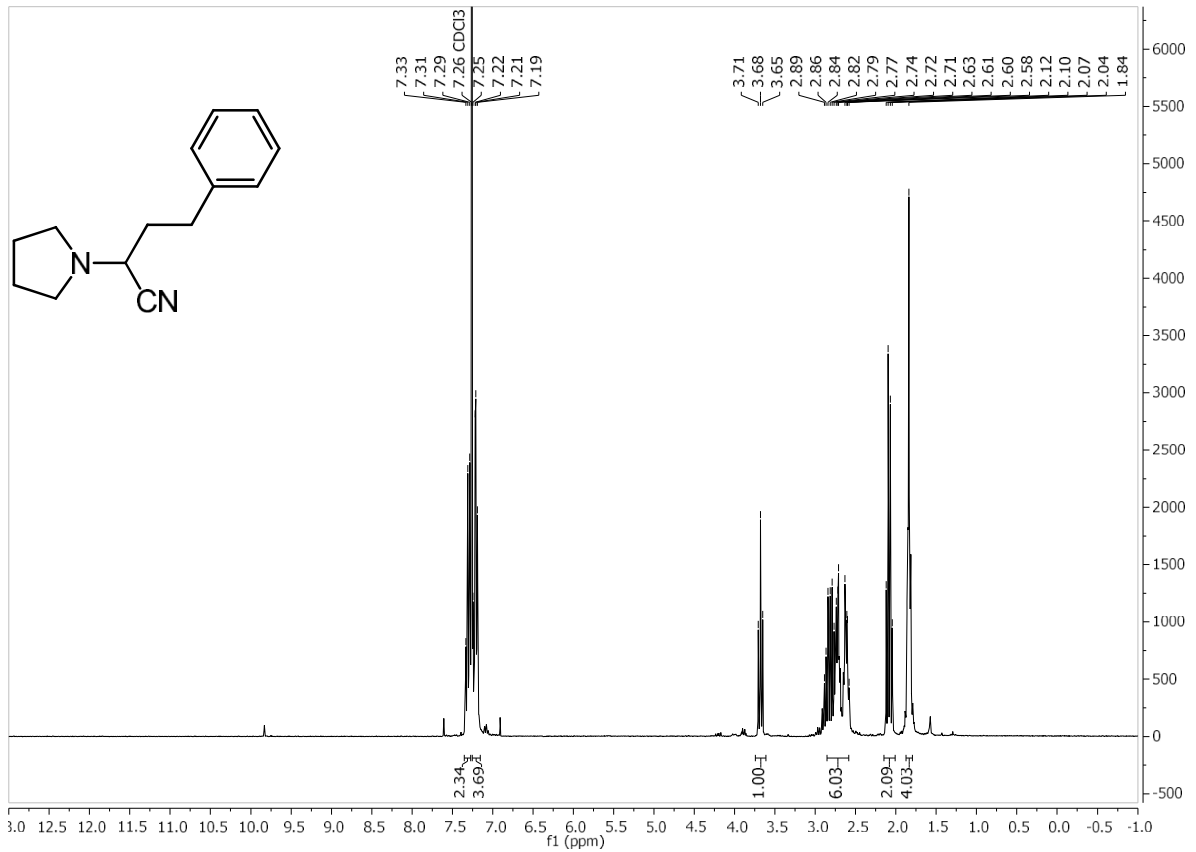
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)ethan-1-ol



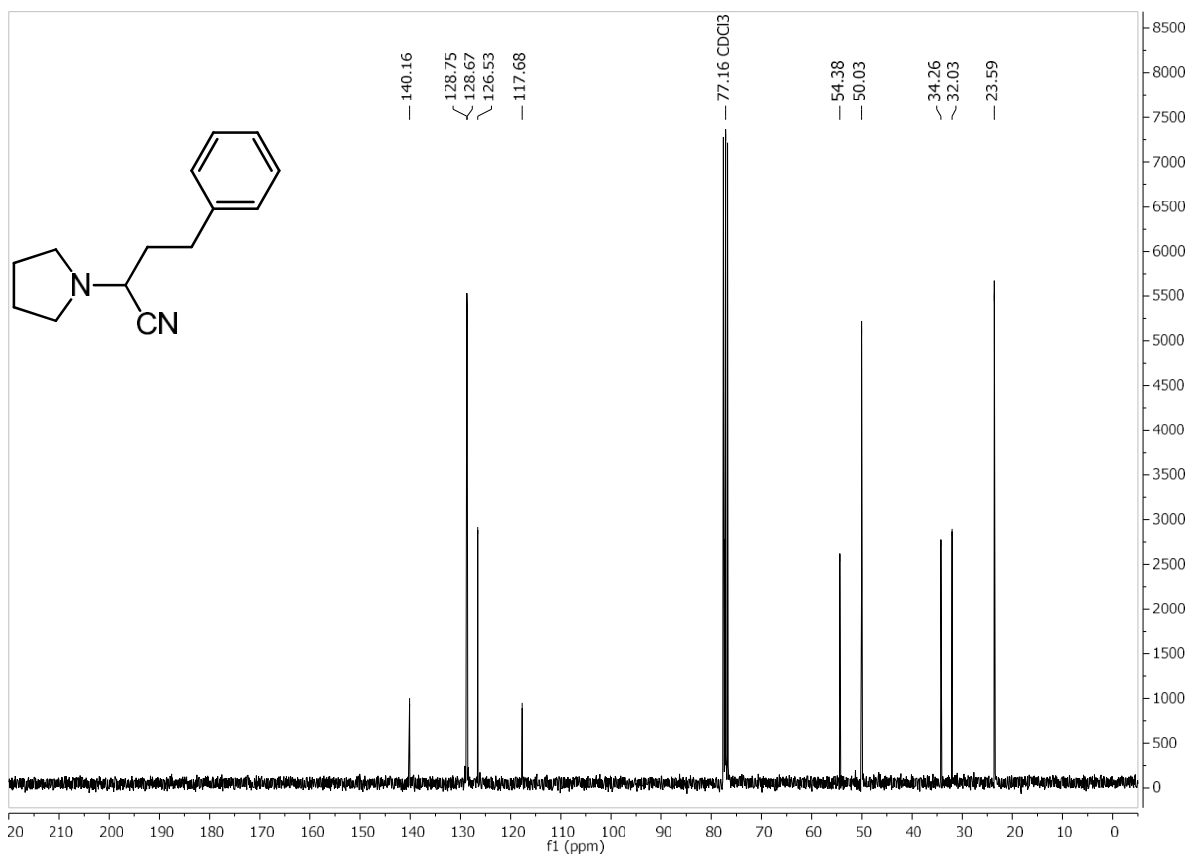
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *tert*-Butyl 2-(1,3-benzoxazol-2-yl)azepane-1-carboxylat



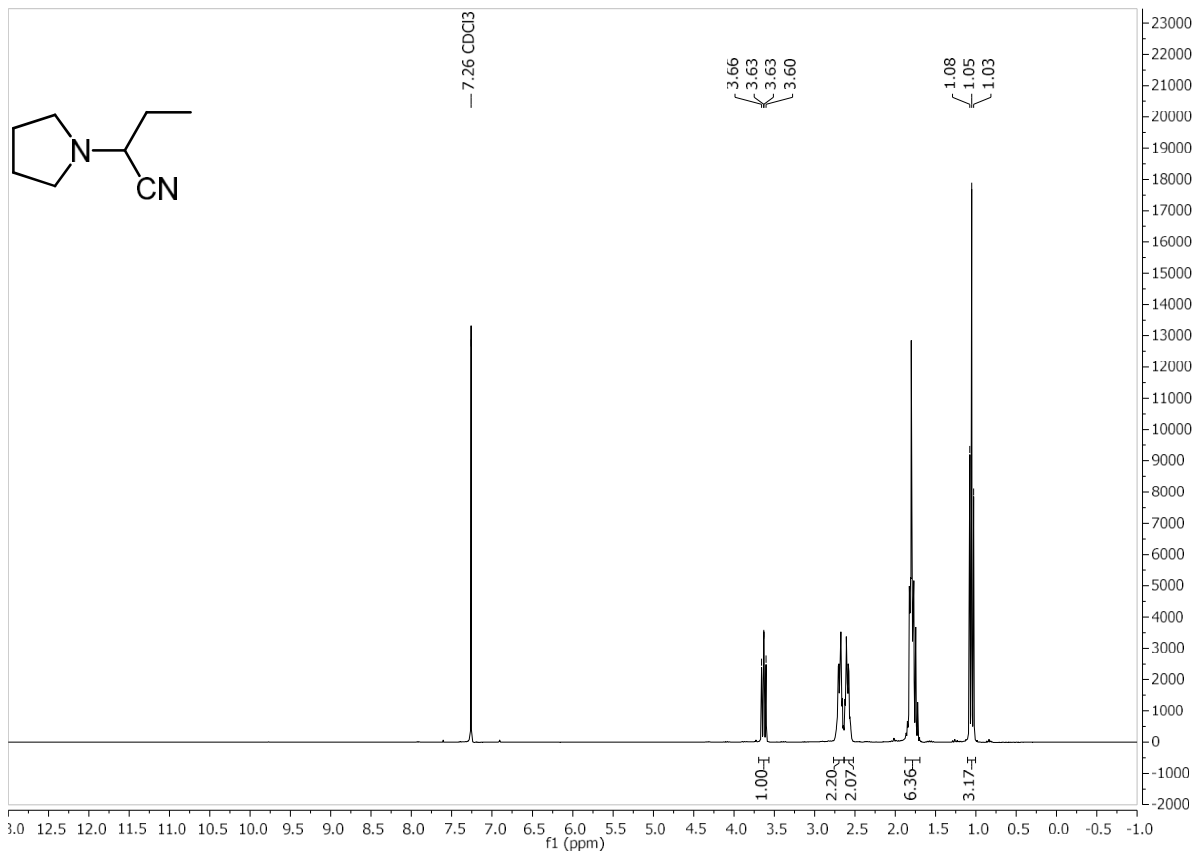
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *tert*-Butyl 2-(1,3-benzoxazol-2-yl)azepane-1-carboxylat



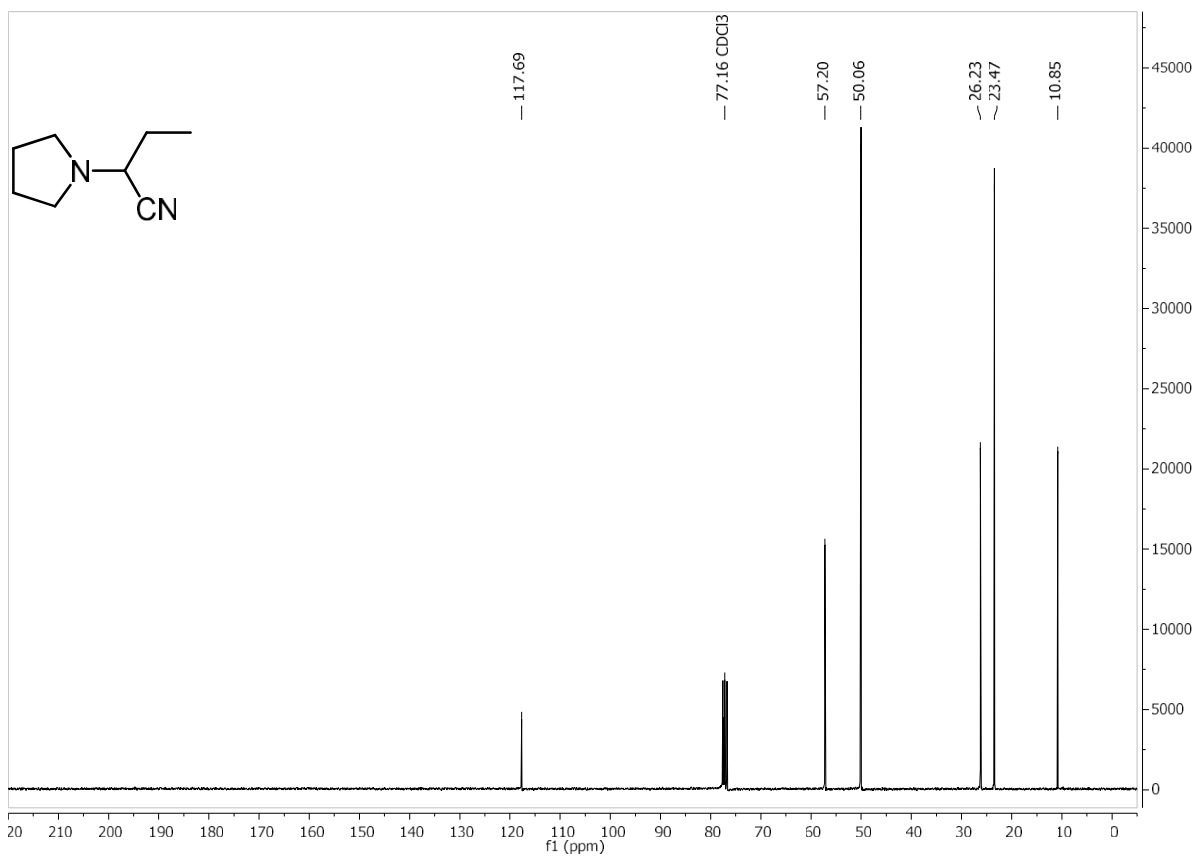
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanenitril



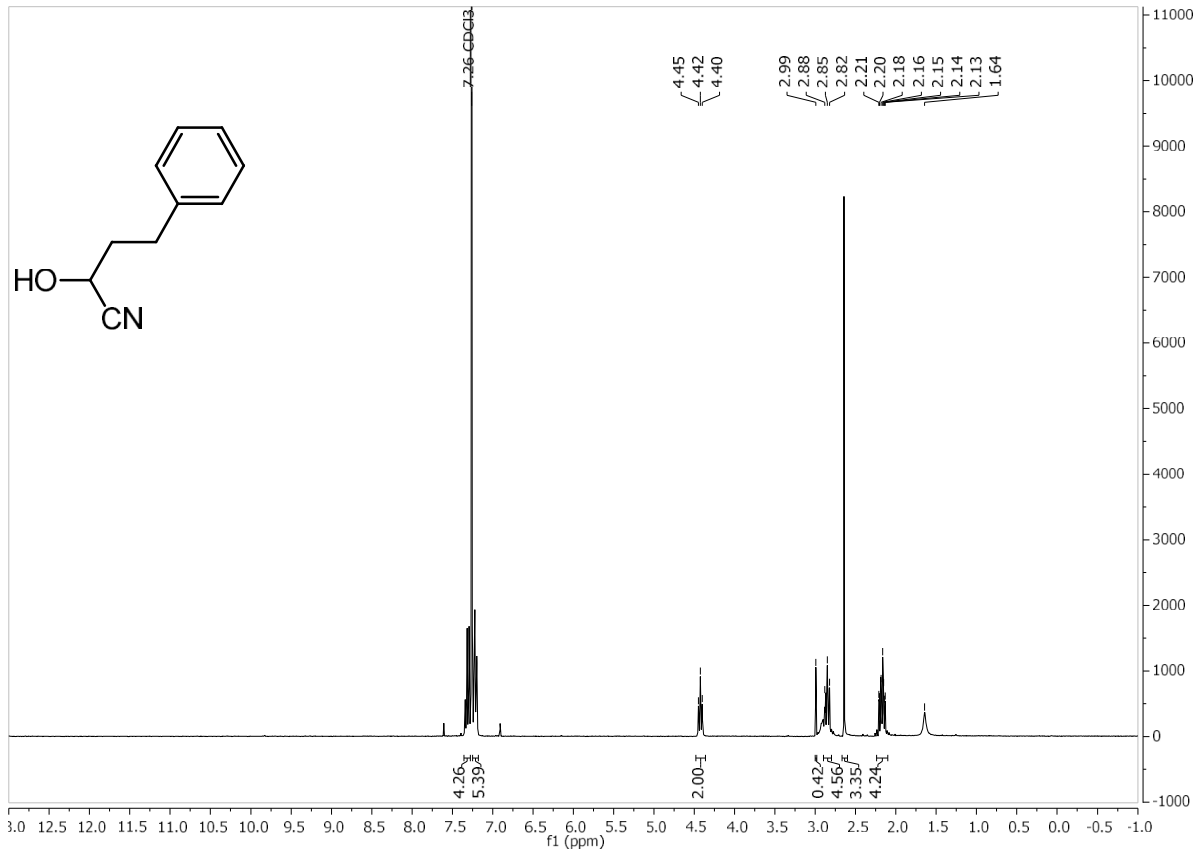
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)butanenitril



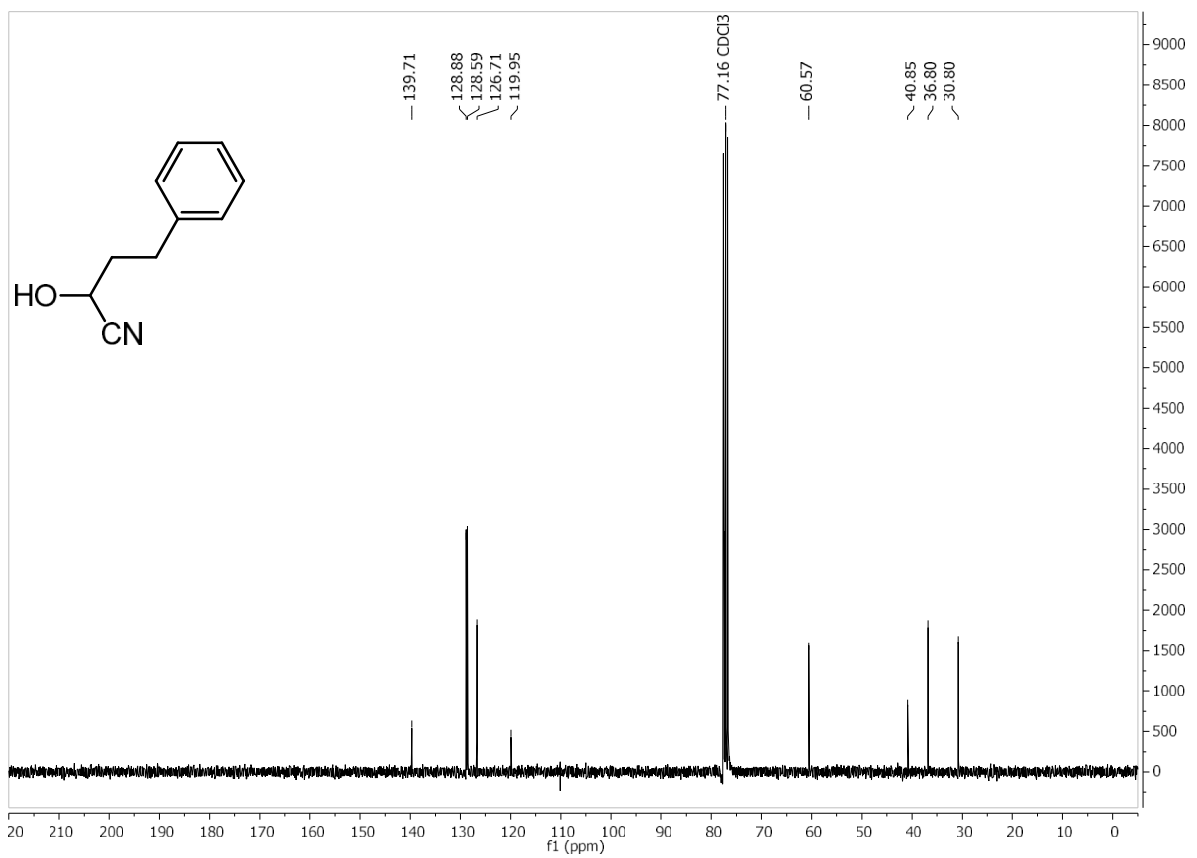
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Pyrrolidin-1-yl)butanenitril**



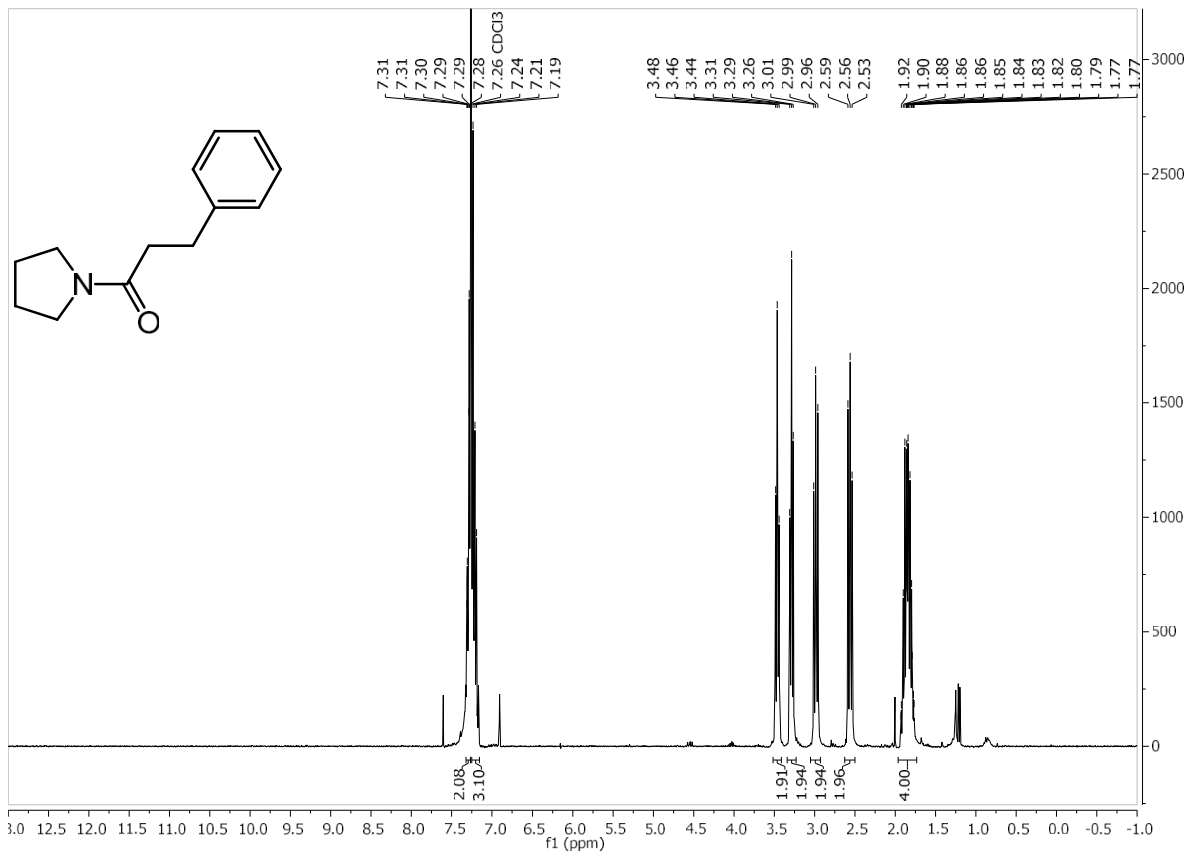
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(Pyrrolidin-1-yl)butanenitril**



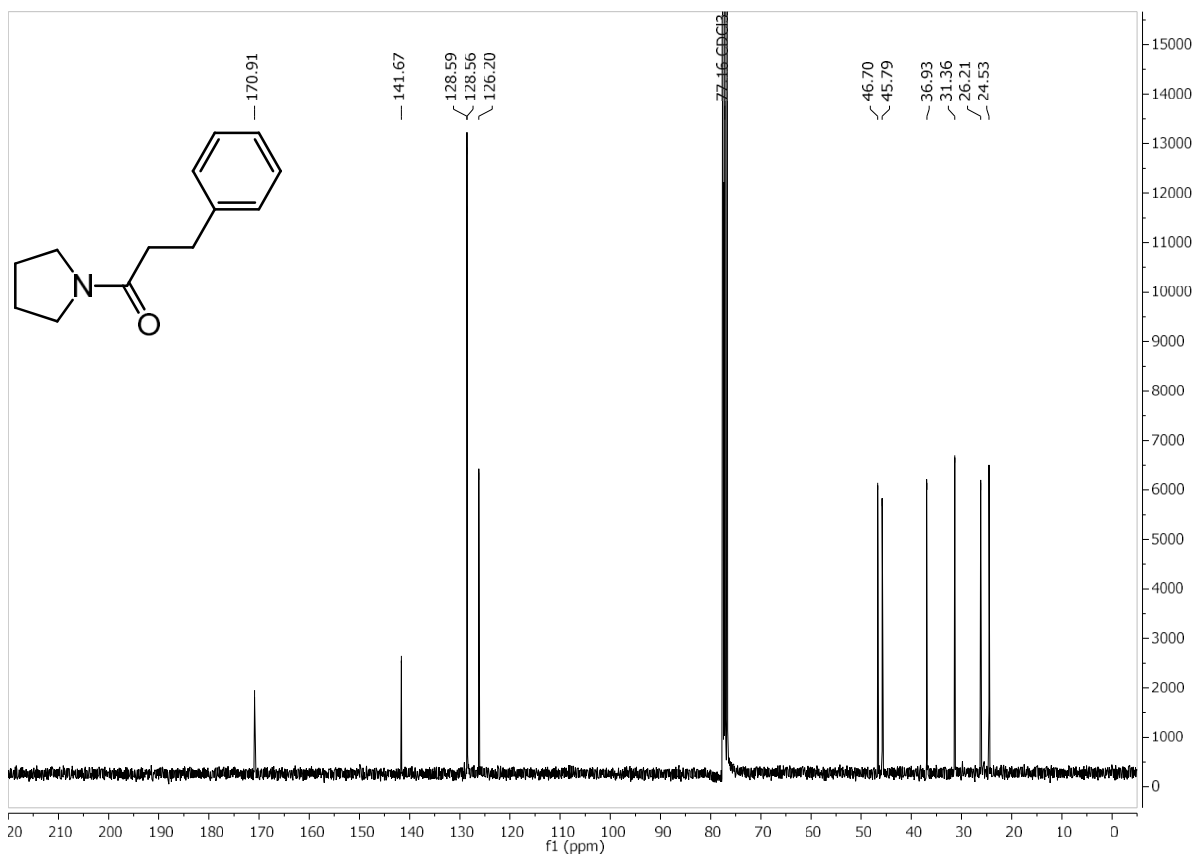
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Hydroxy-4-phenylbutanenitril



<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Hydroxy-4-phenylbutanenitril

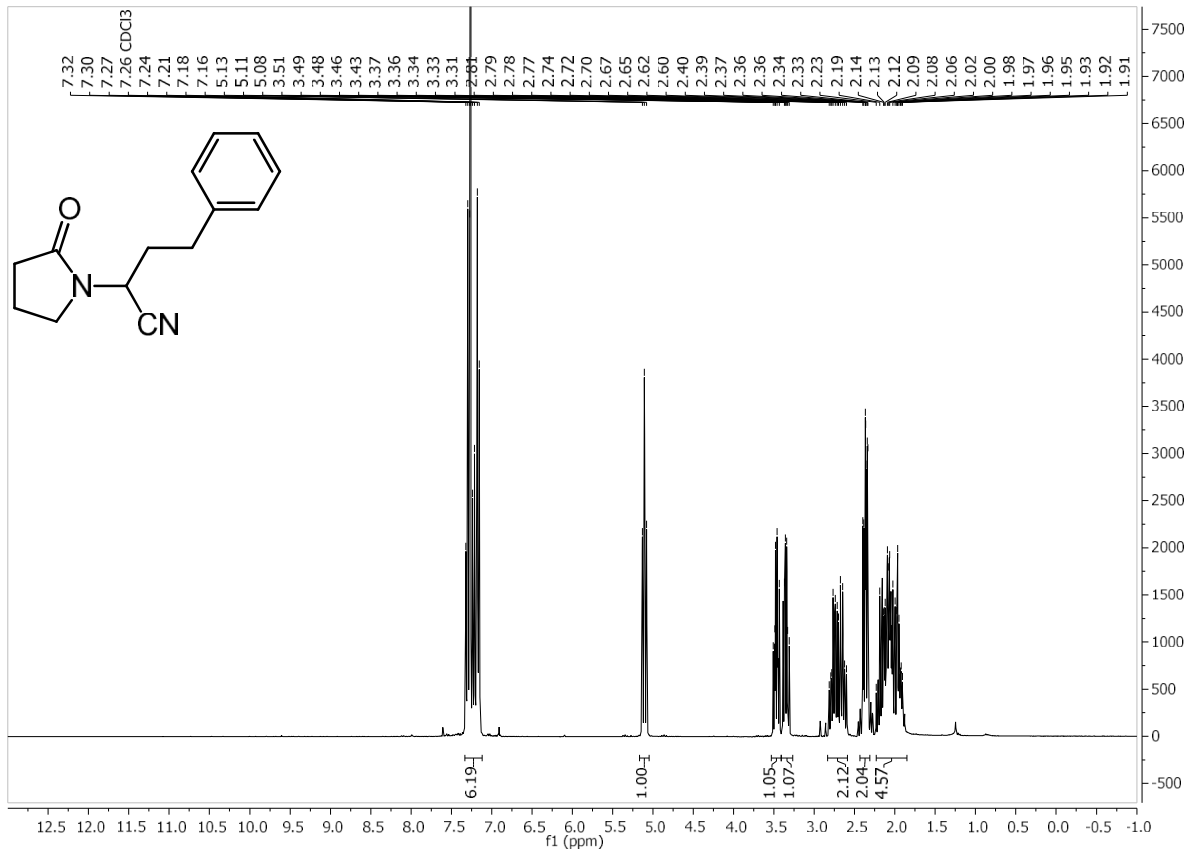


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on

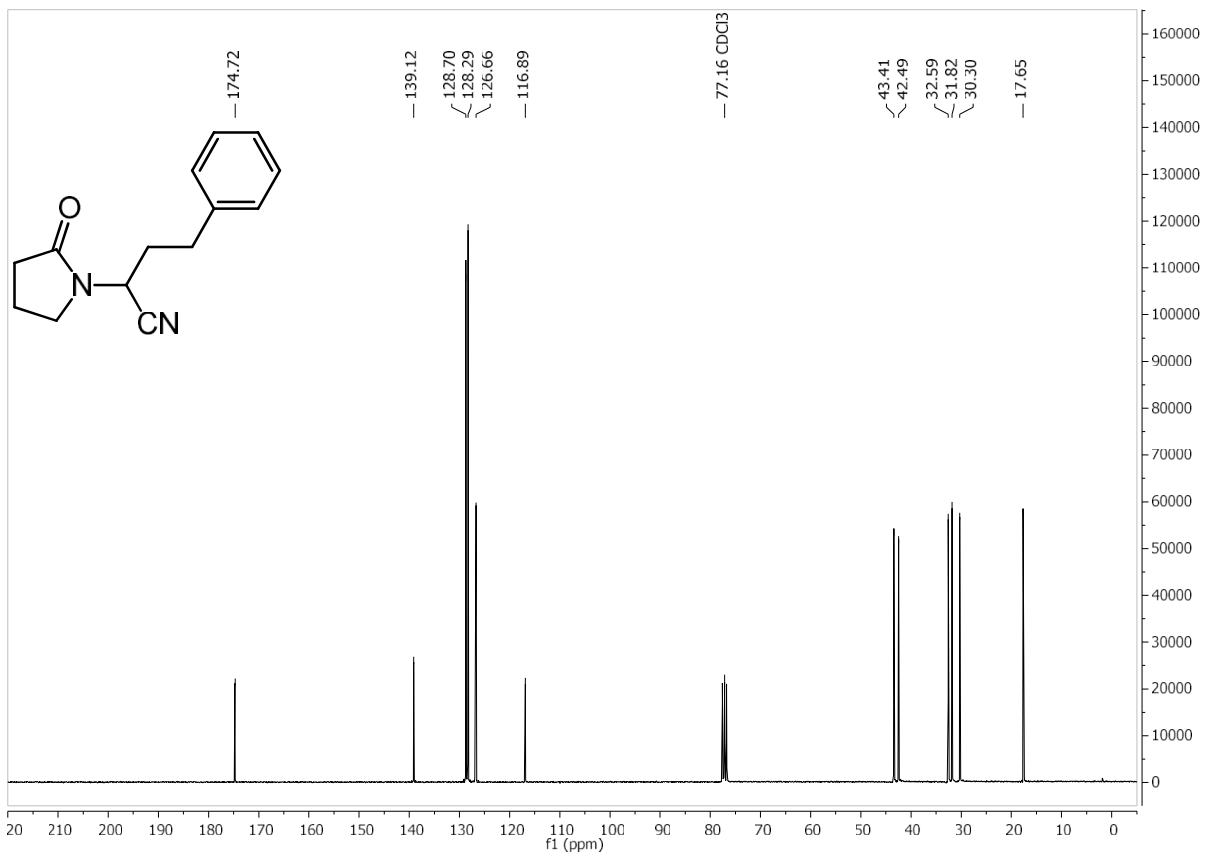


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on

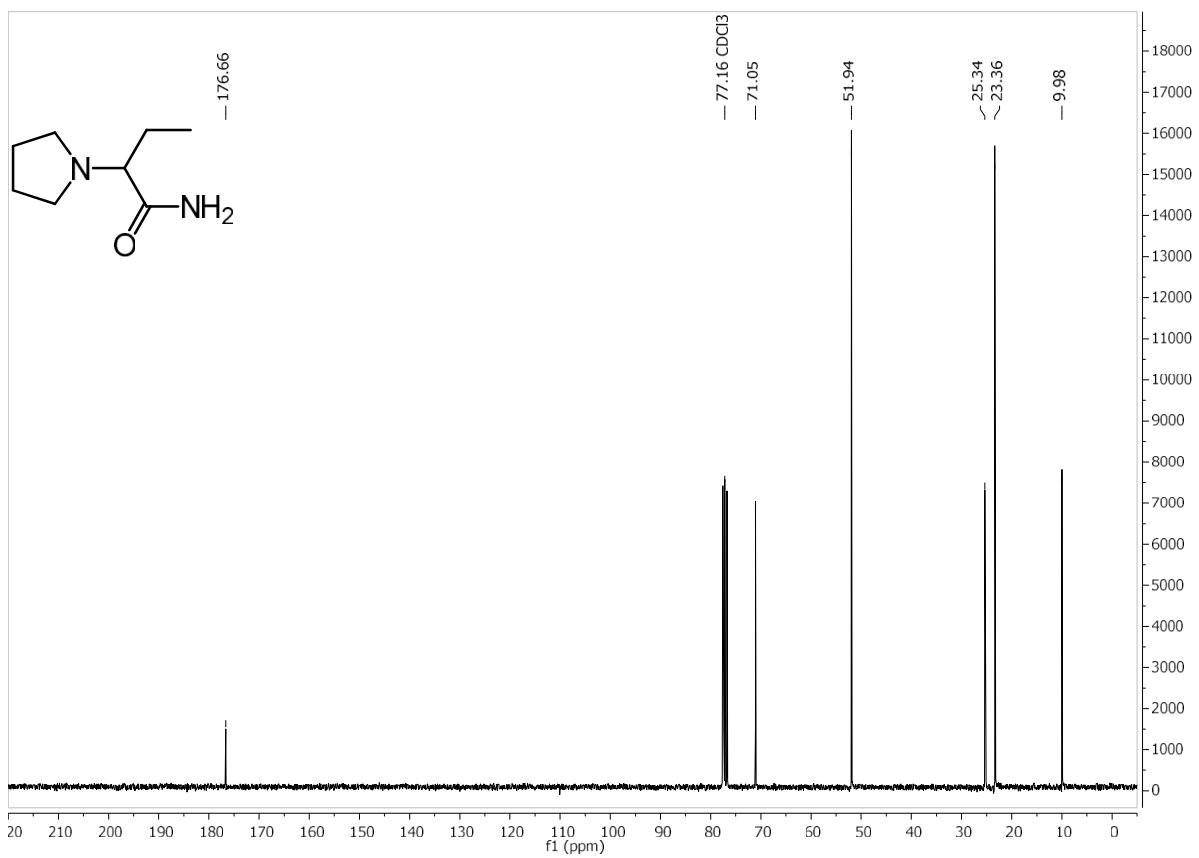
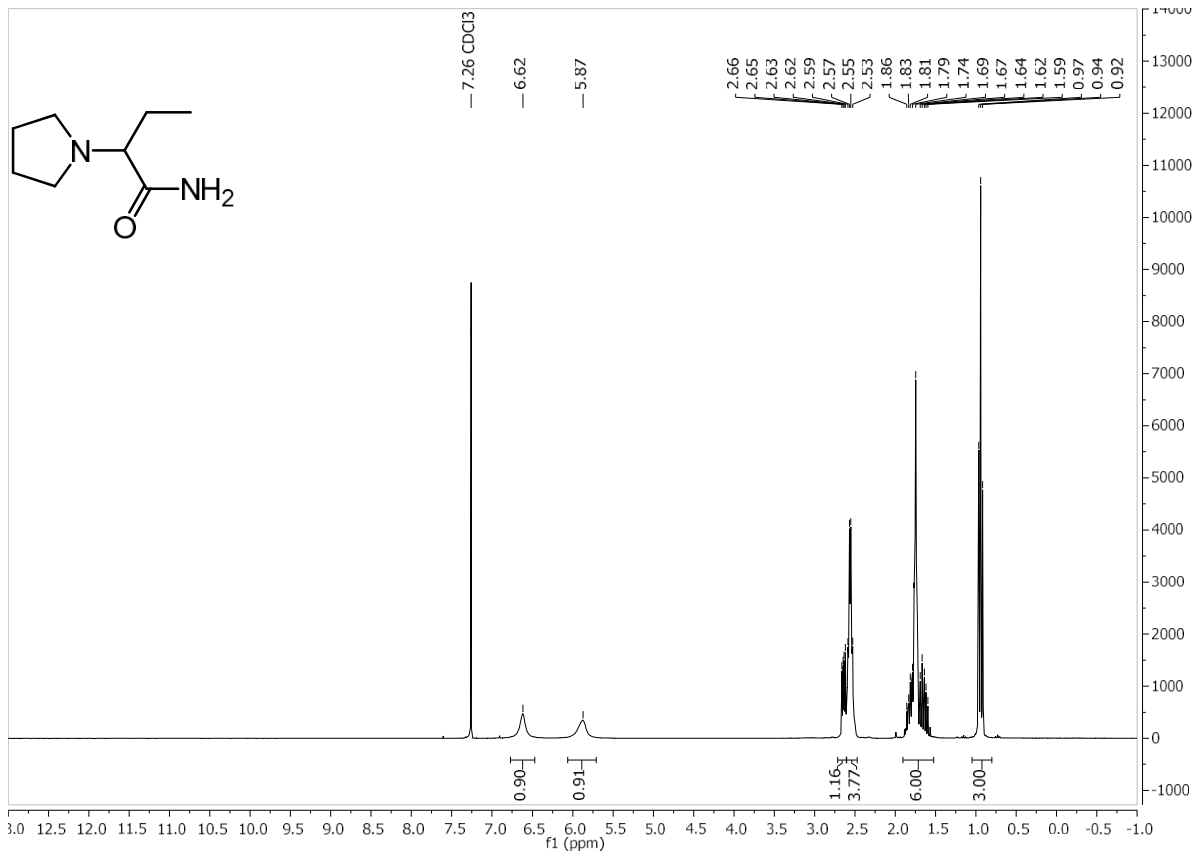


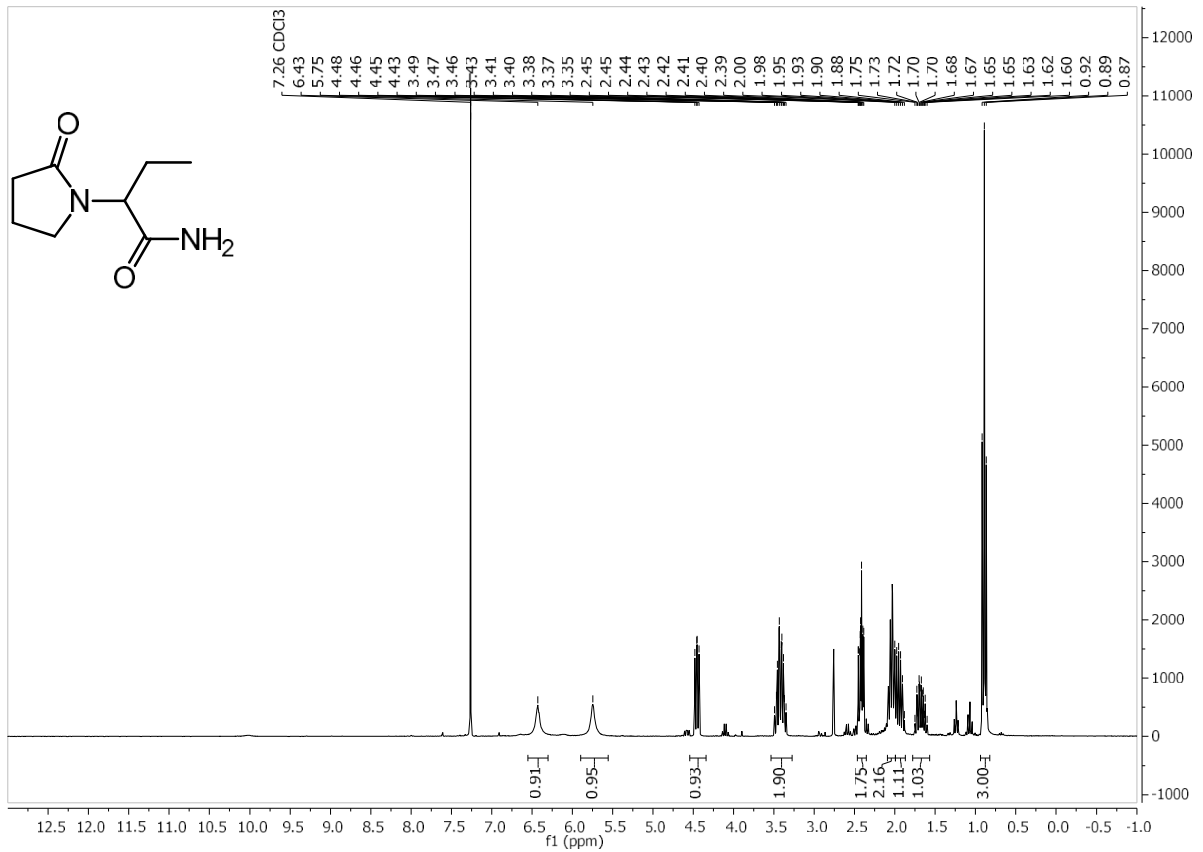


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutannitril

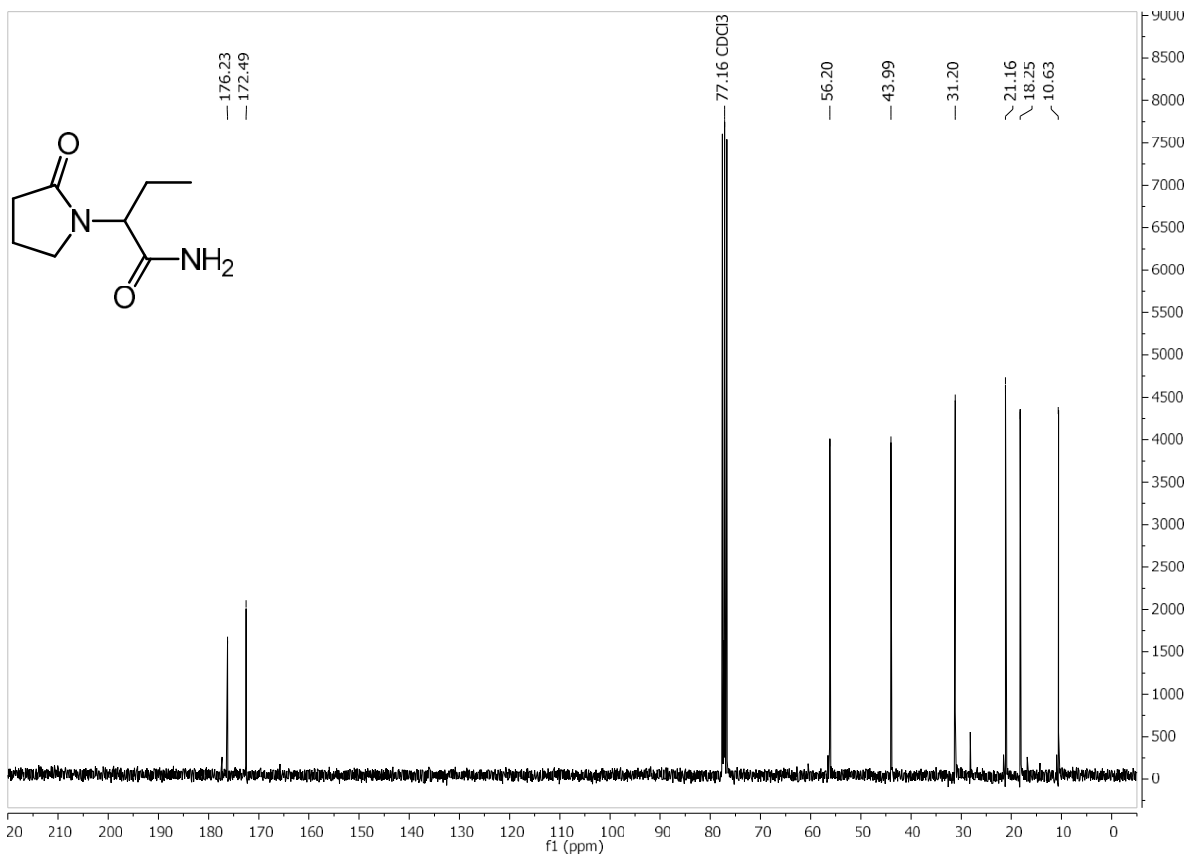


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-4-phenylbutannitril

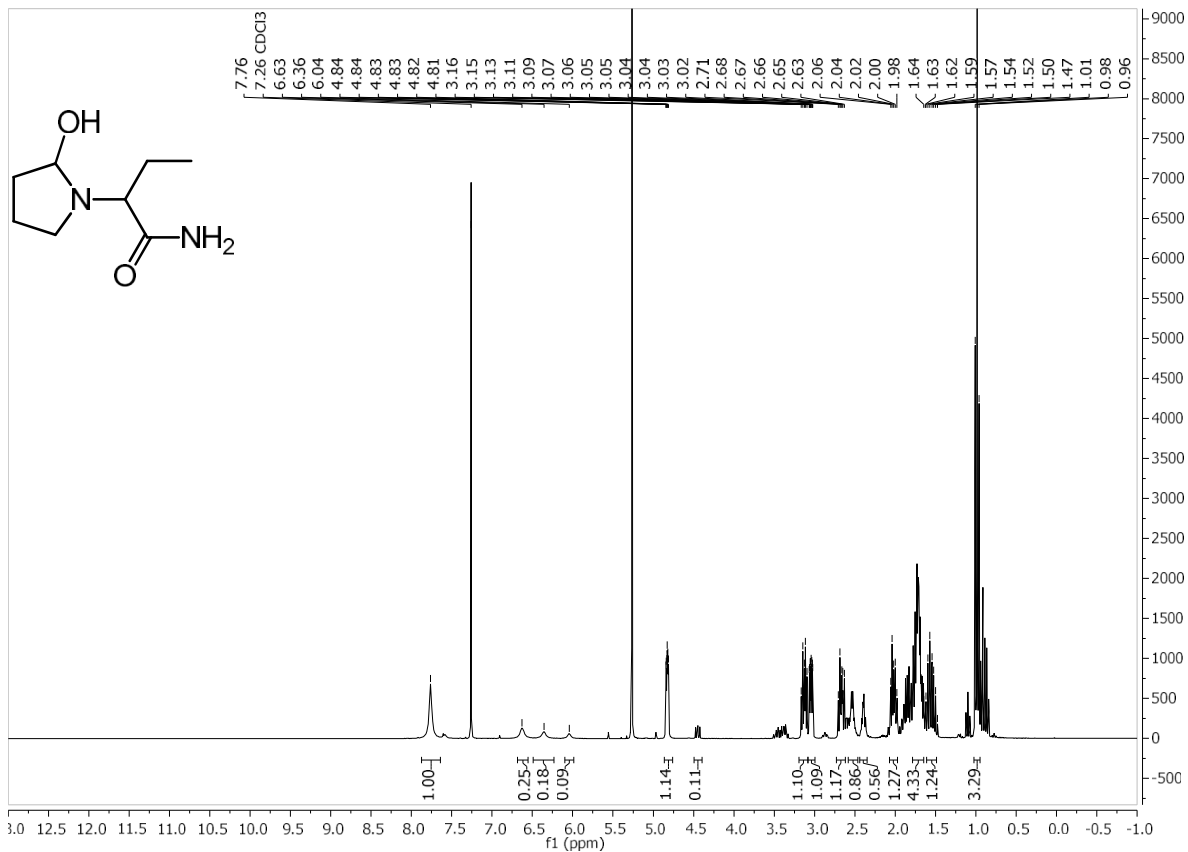




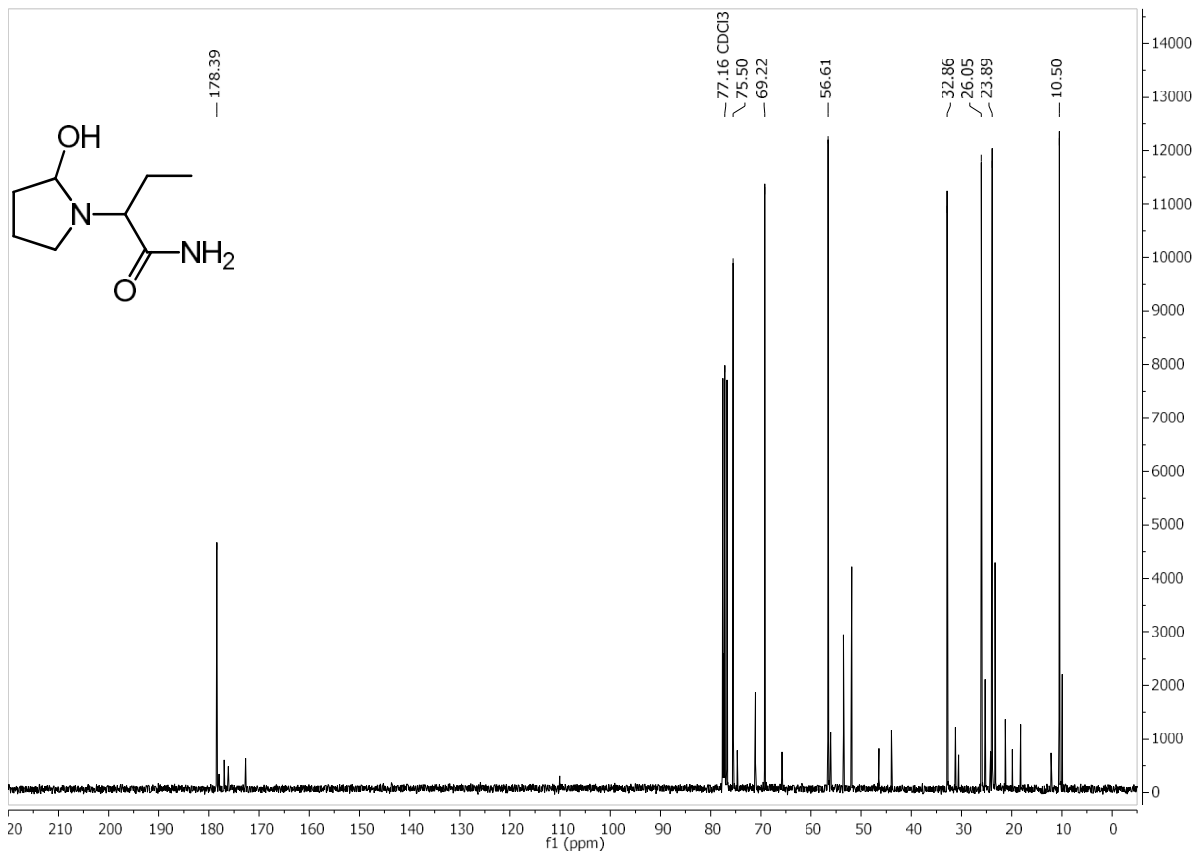
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamid



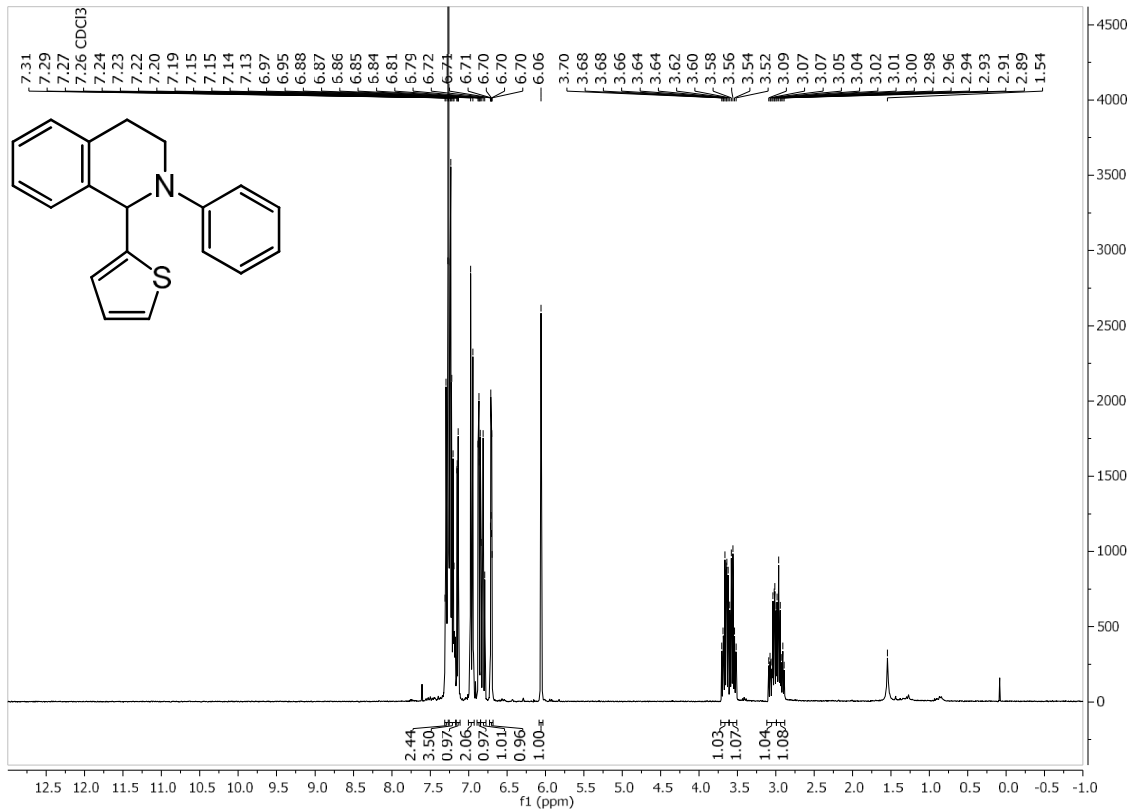
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamid



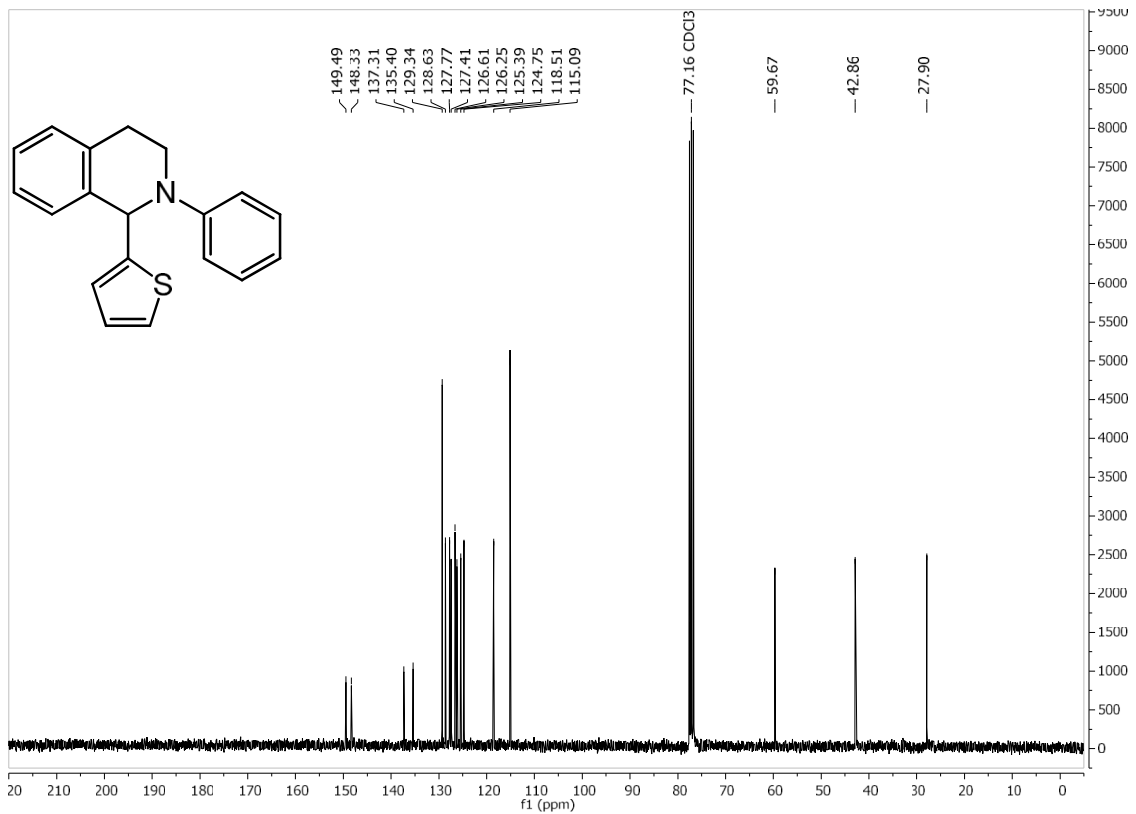
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Hydroxypyrrolidin-1-yl)butanamid mit 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamid Verunreinigung



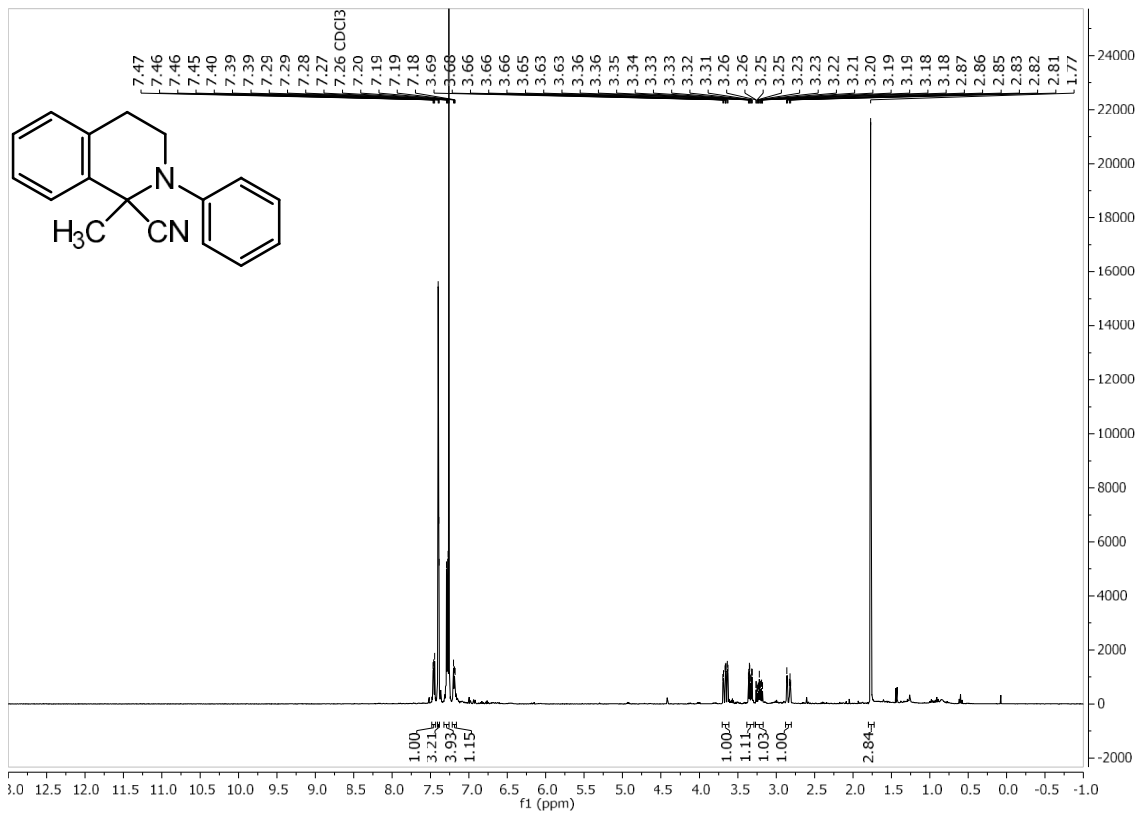
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(2-Hydroxypyrrolidin-1-yl)butanamid mit 2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamid Verunreinigung



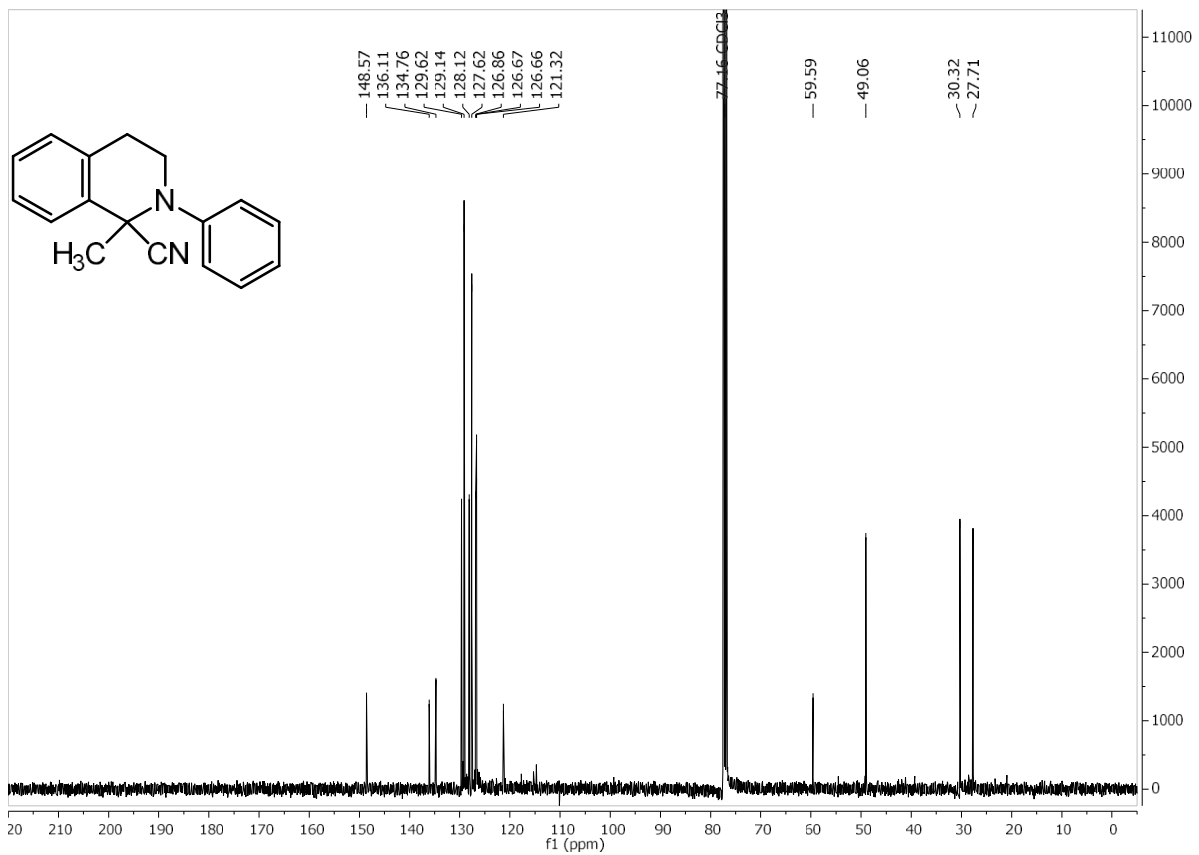
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**



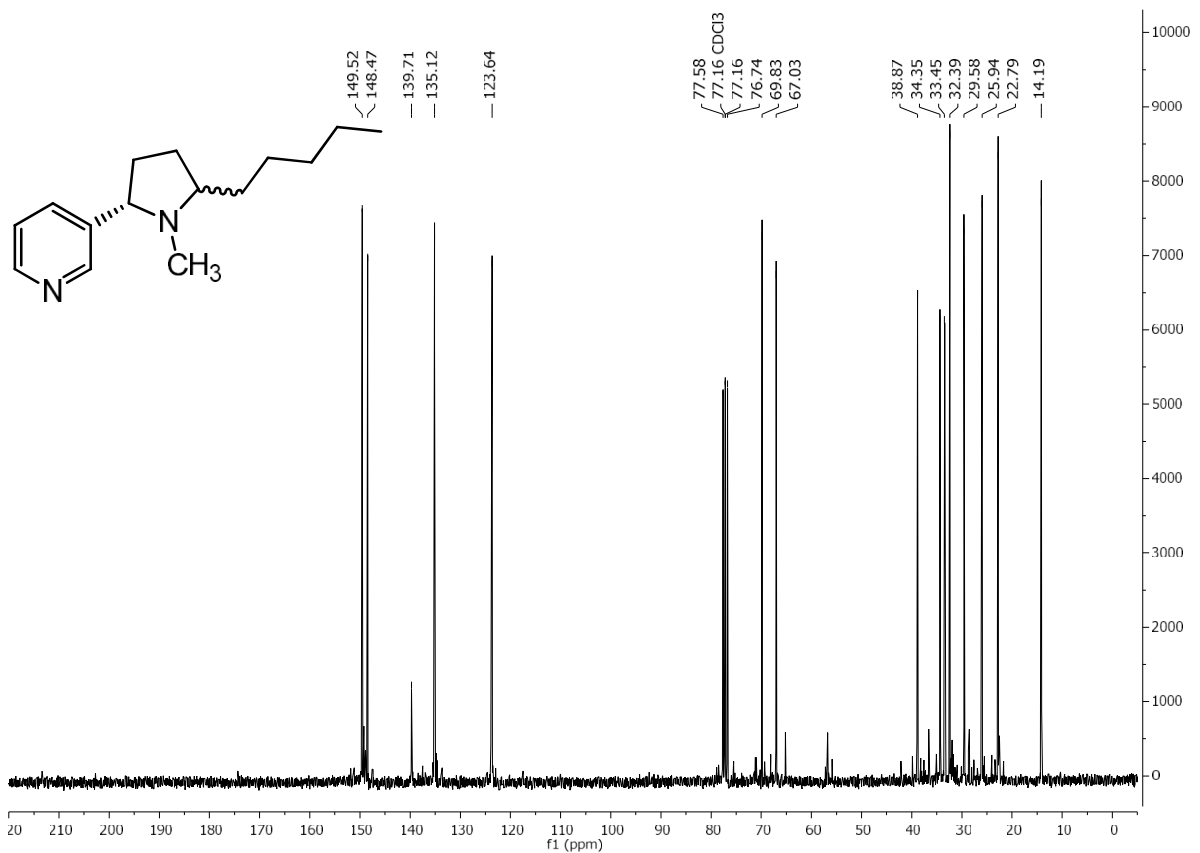
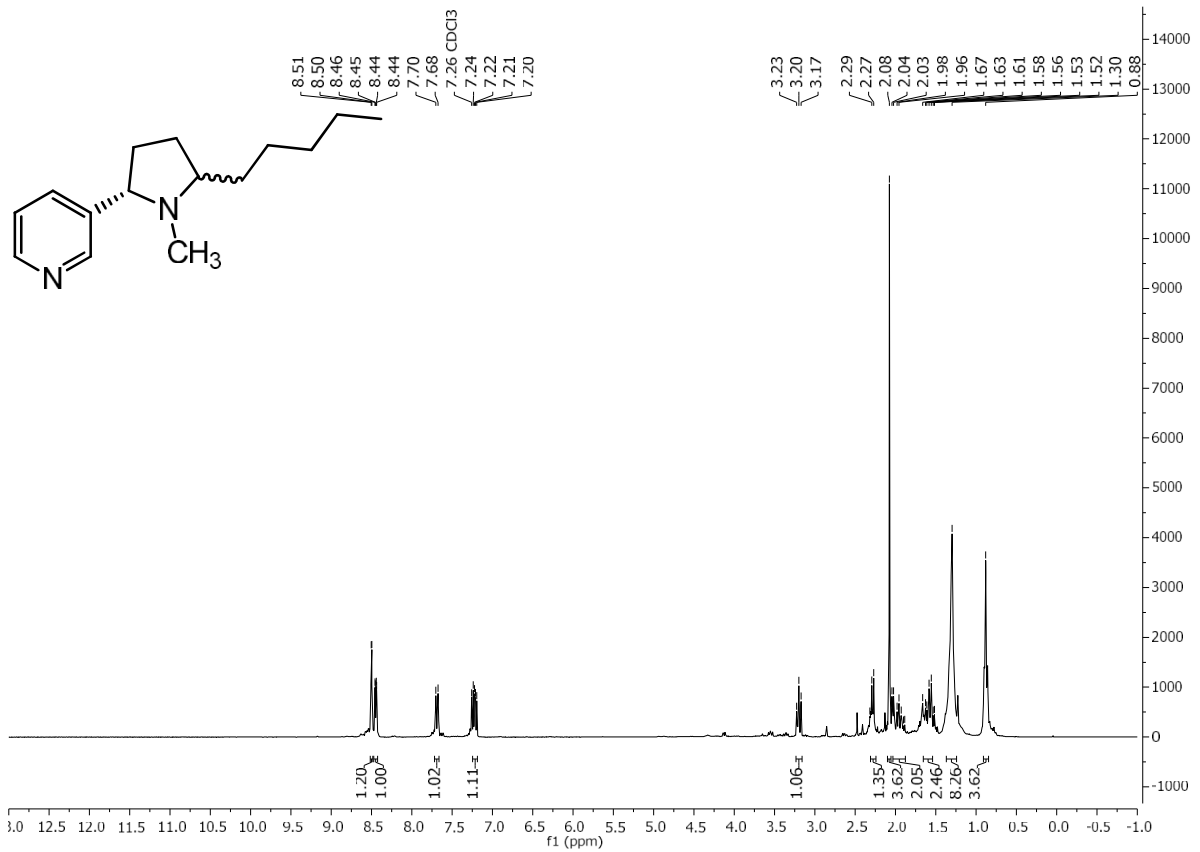
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin**

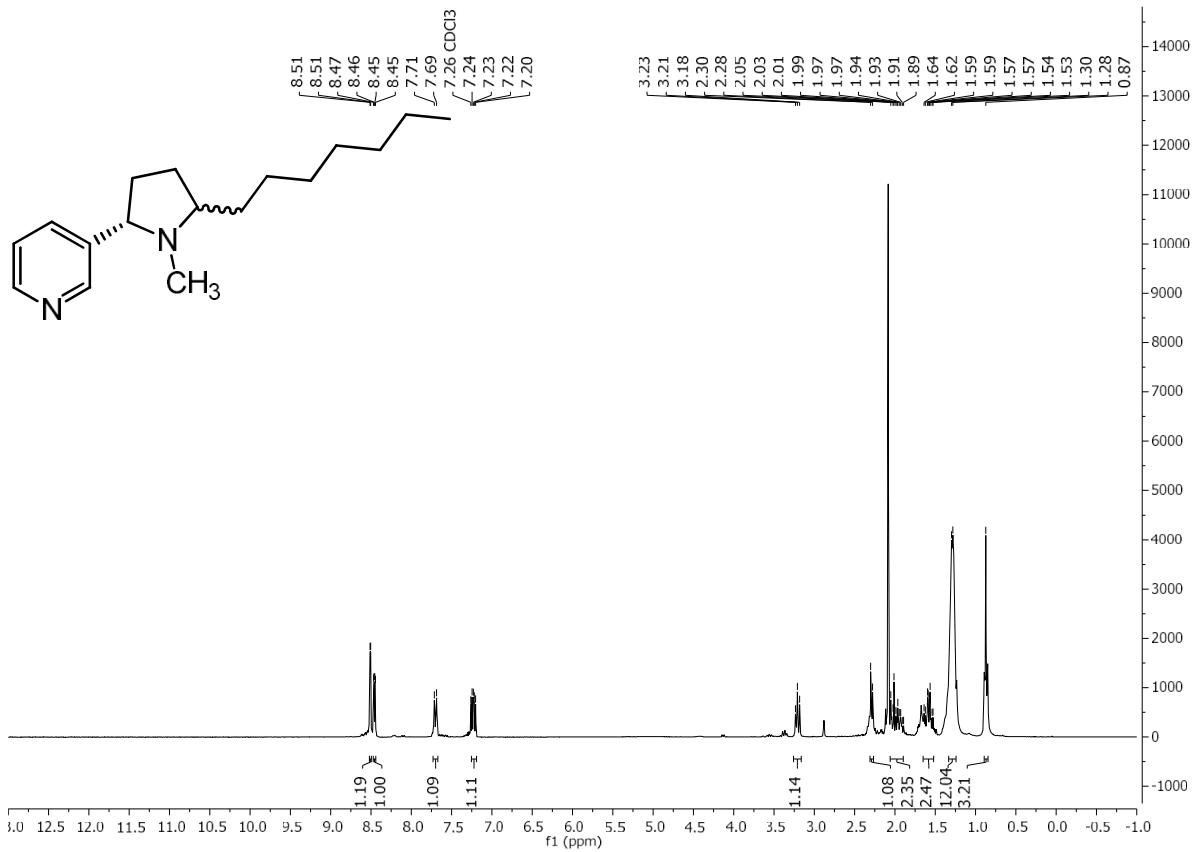


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

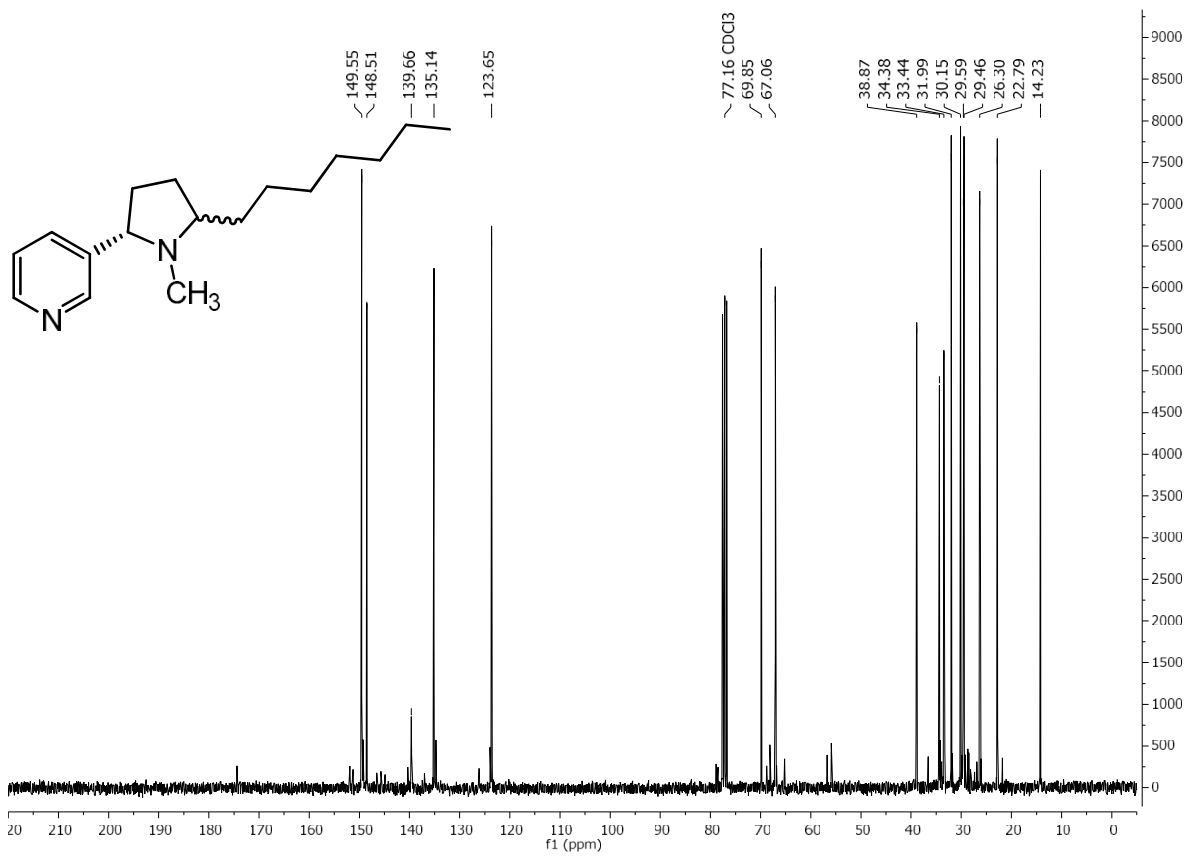


**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**



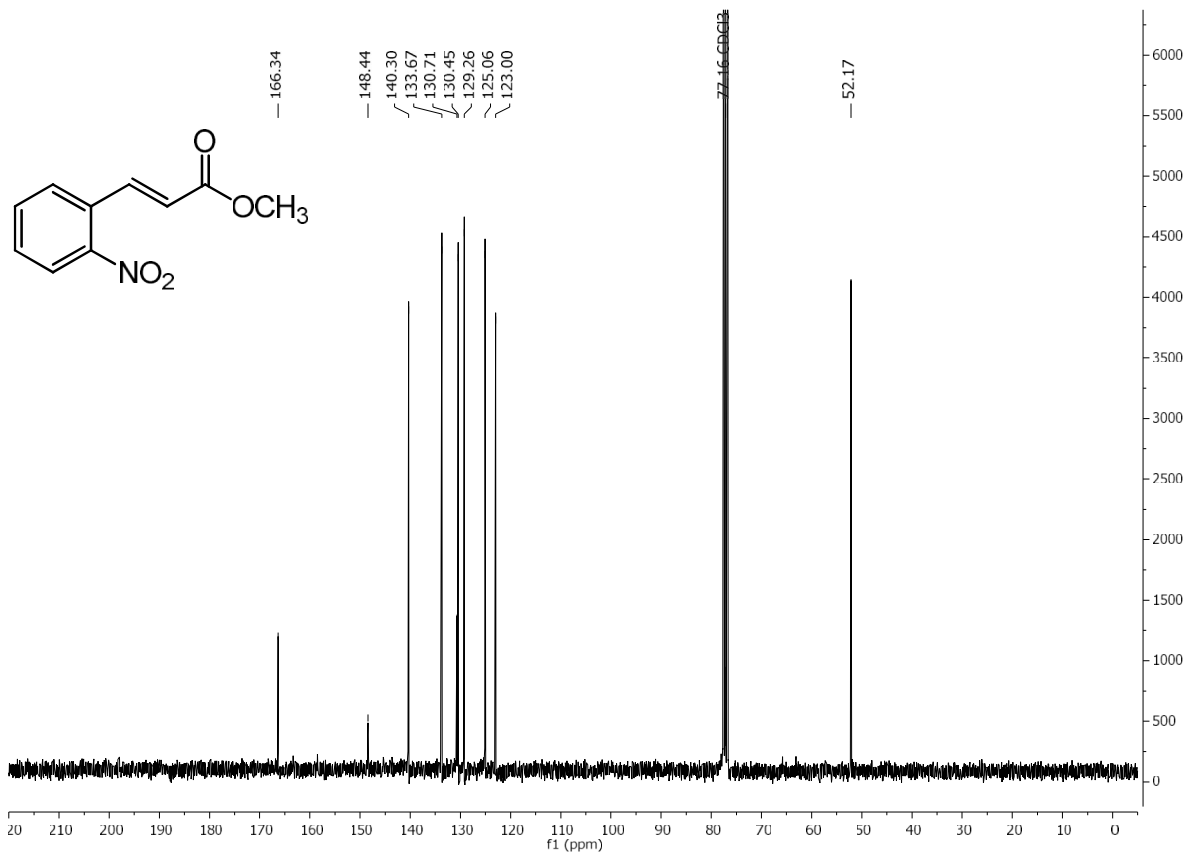
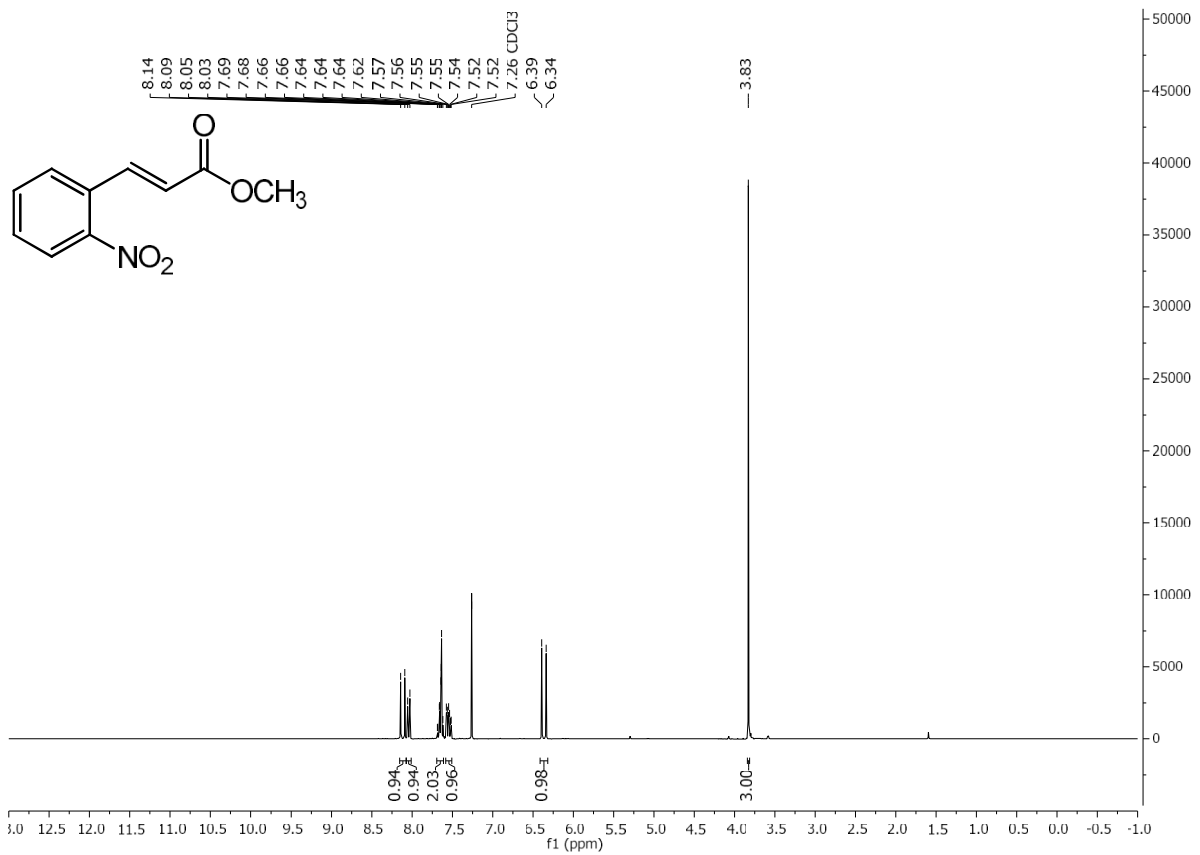


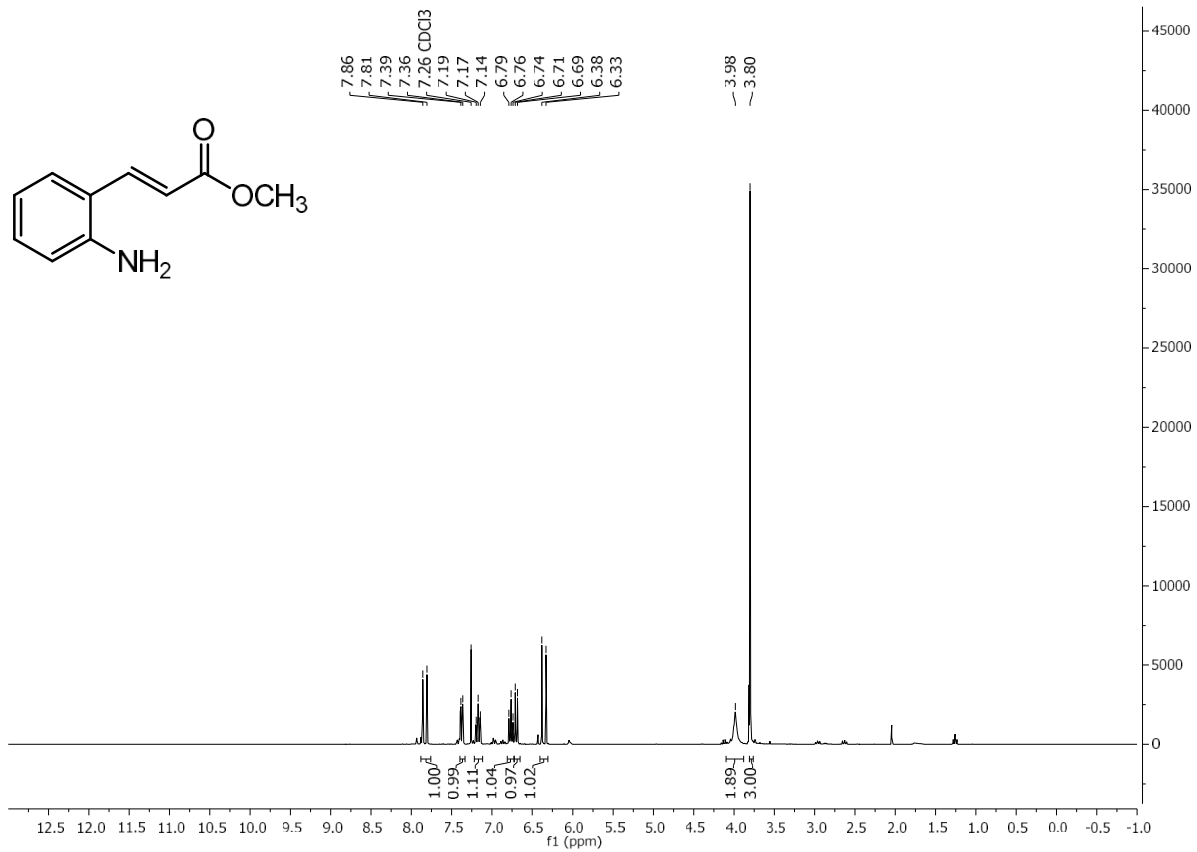
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(1-Methyl-5-heptylpyrrolidin-2-yl)pyridin**



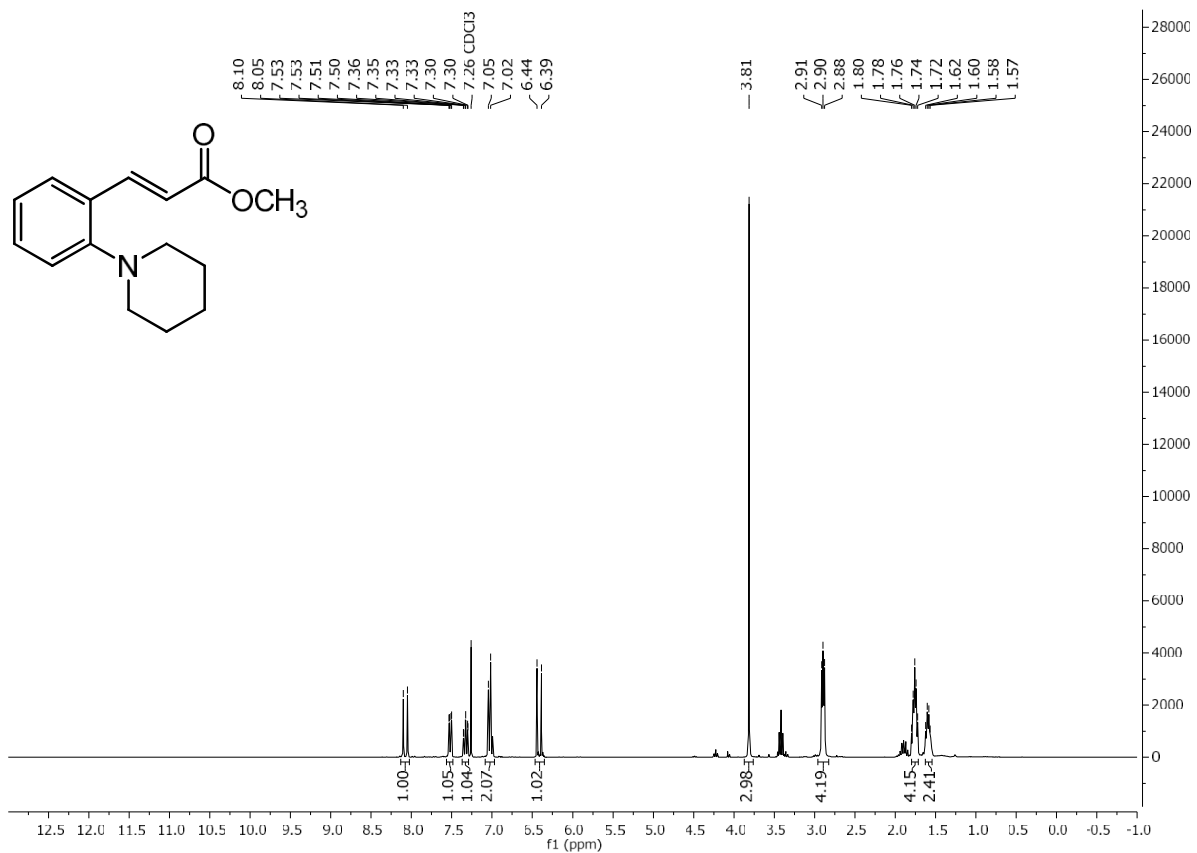
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3-(1-Methyl-5-heptylpyrrolidin-2-yl)pyridin**



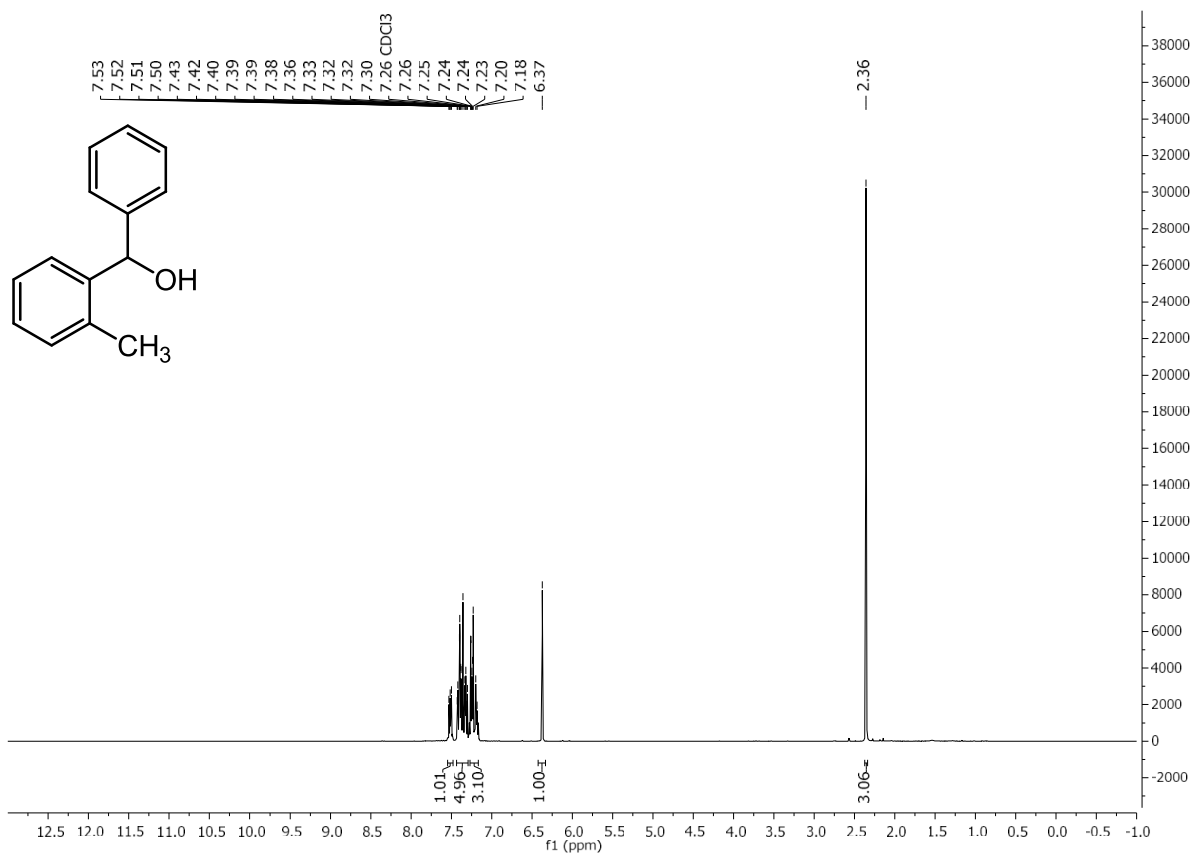




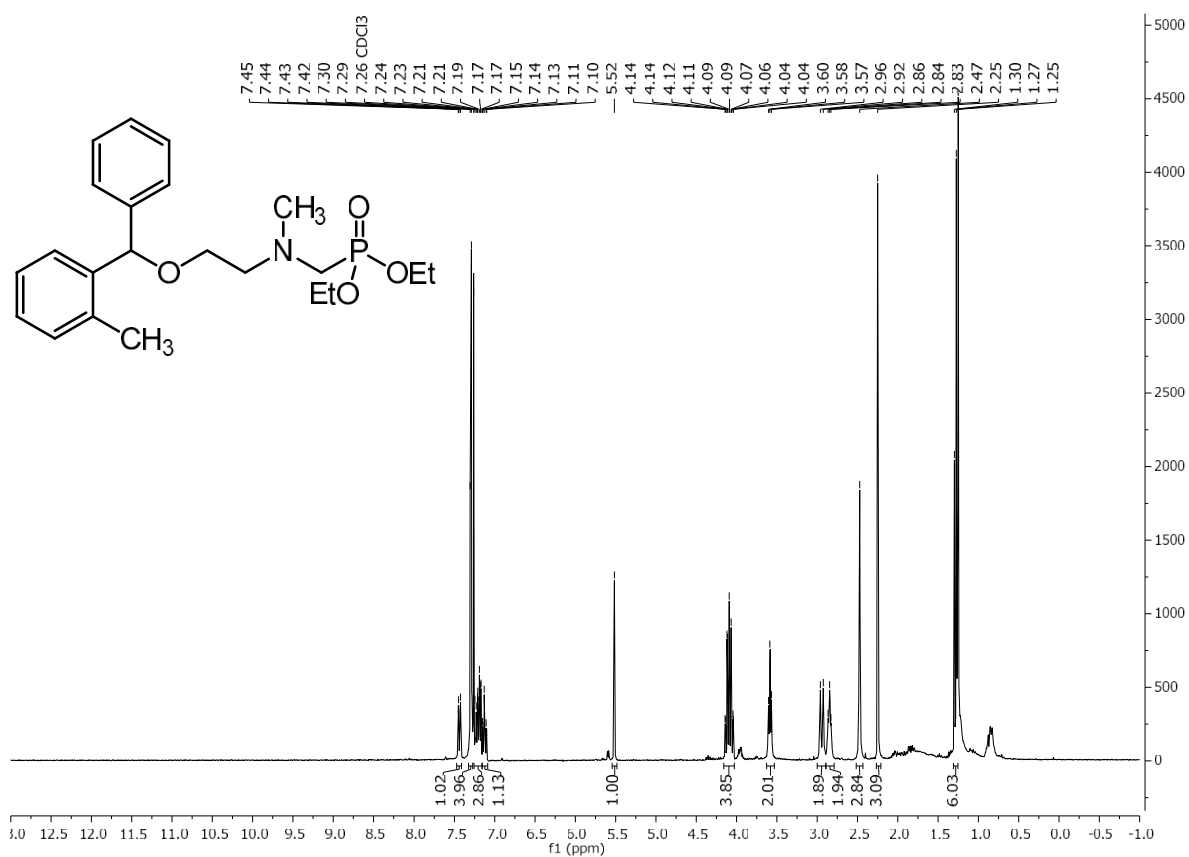
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (E)-3-(2-Nitrophenyl)acrylat**



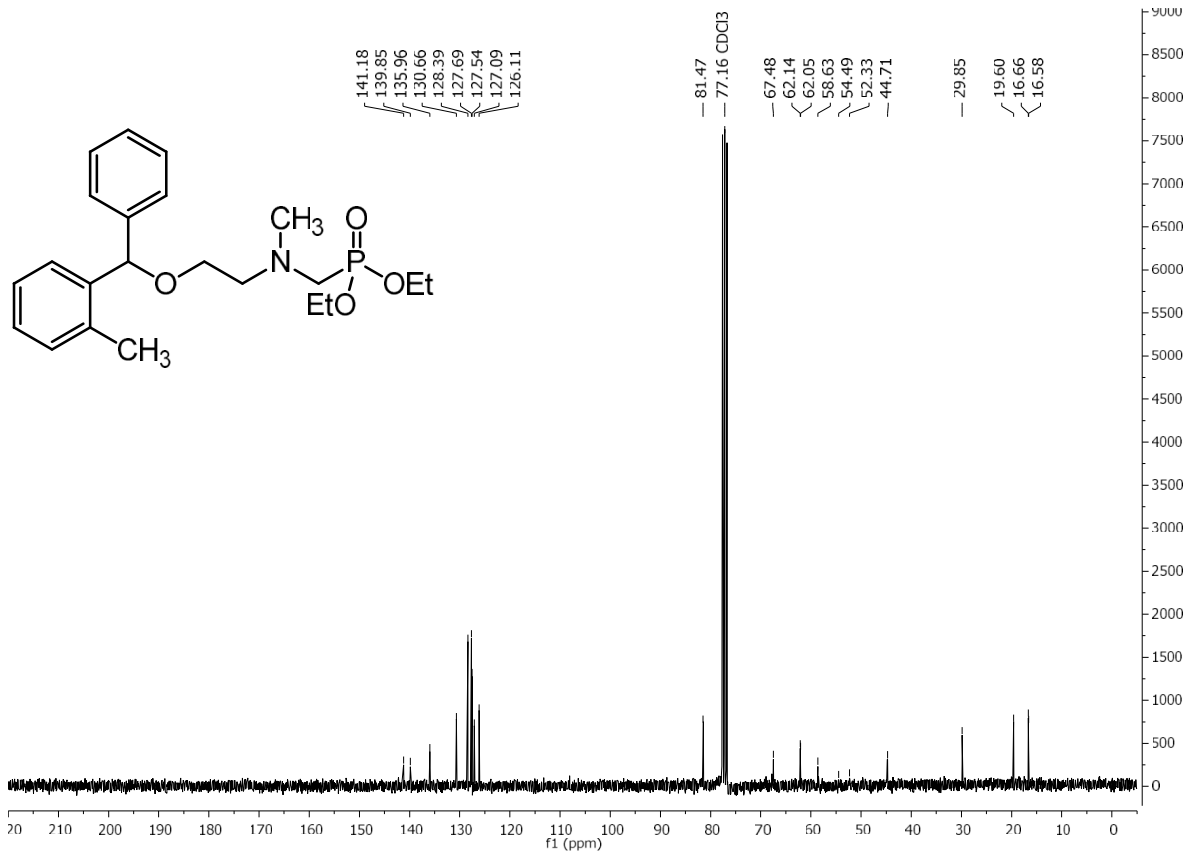
**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (E)-Methyl 3-(2-(piperidin-1-yl)phenyl)acrylate mit Verunreinigung von 1,5-Dibrompentan (18%)**



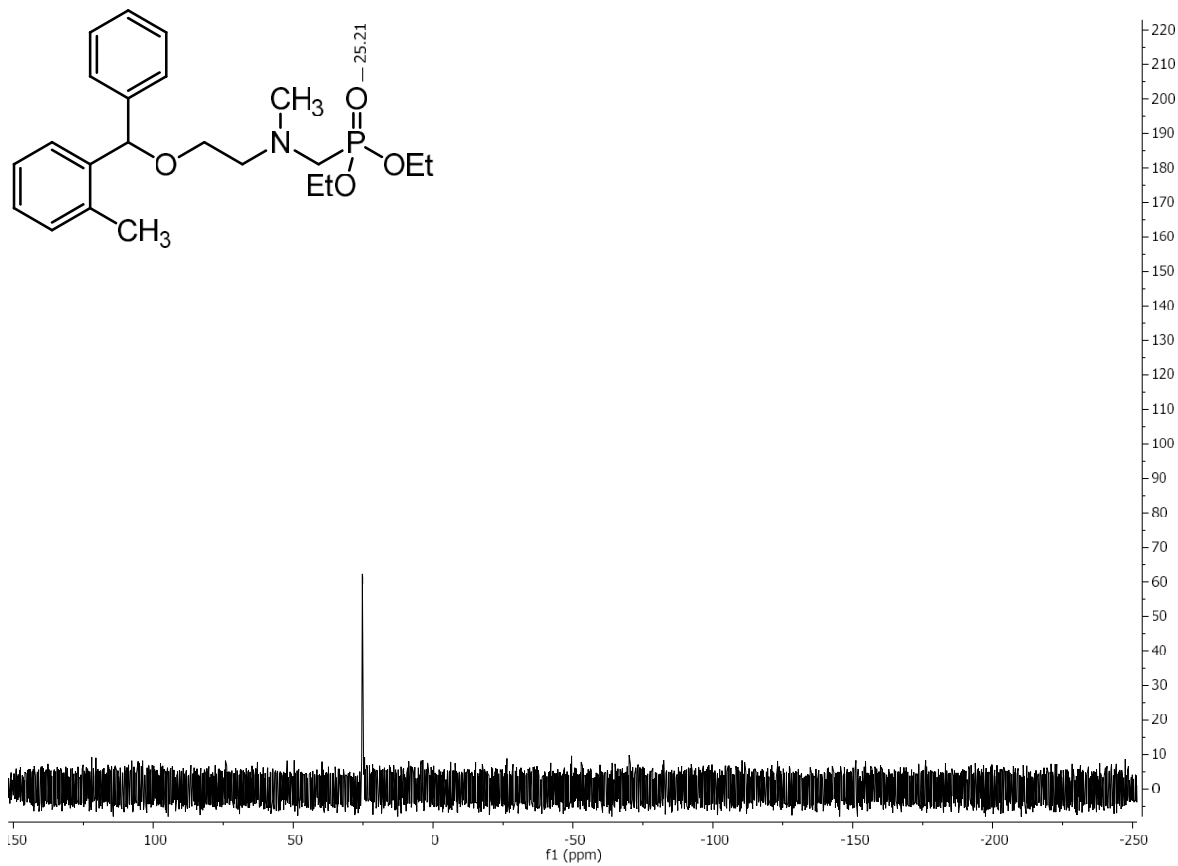
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (2-Methylphenyl)(phenyl)methanol



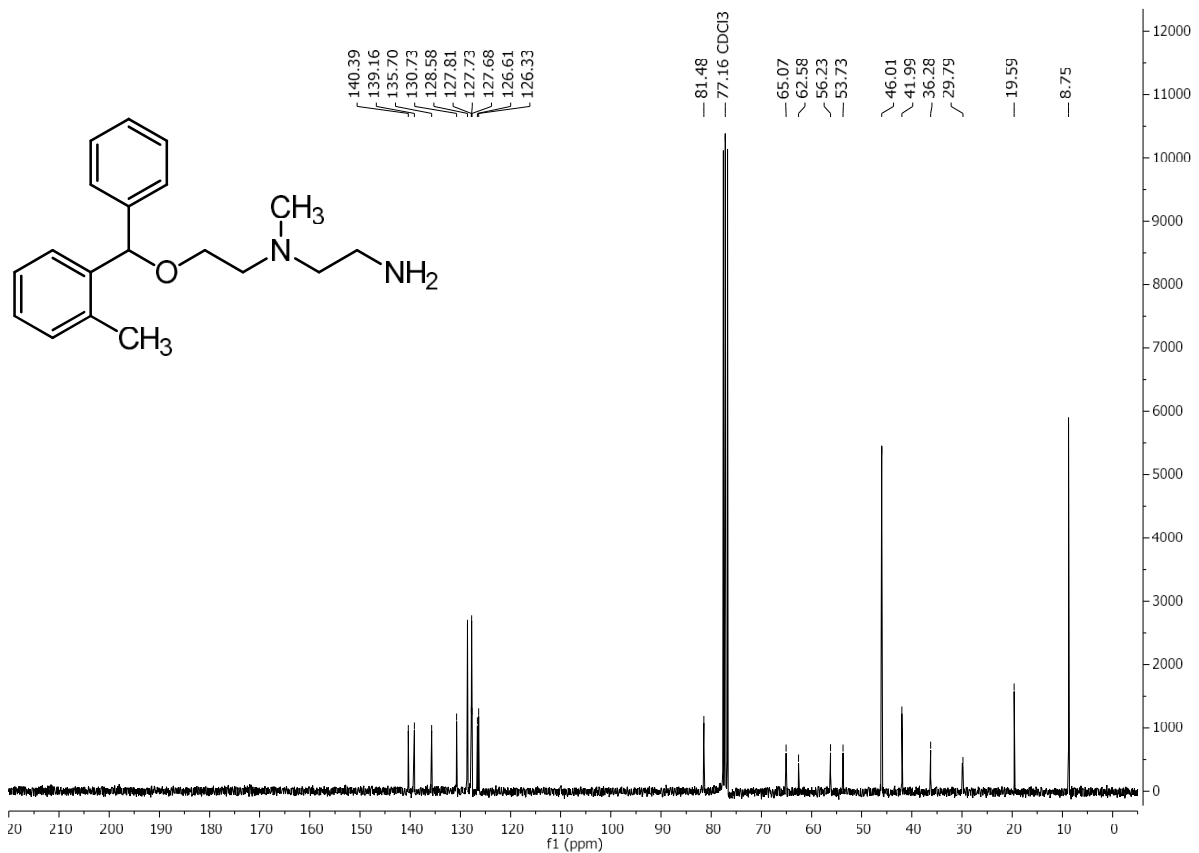
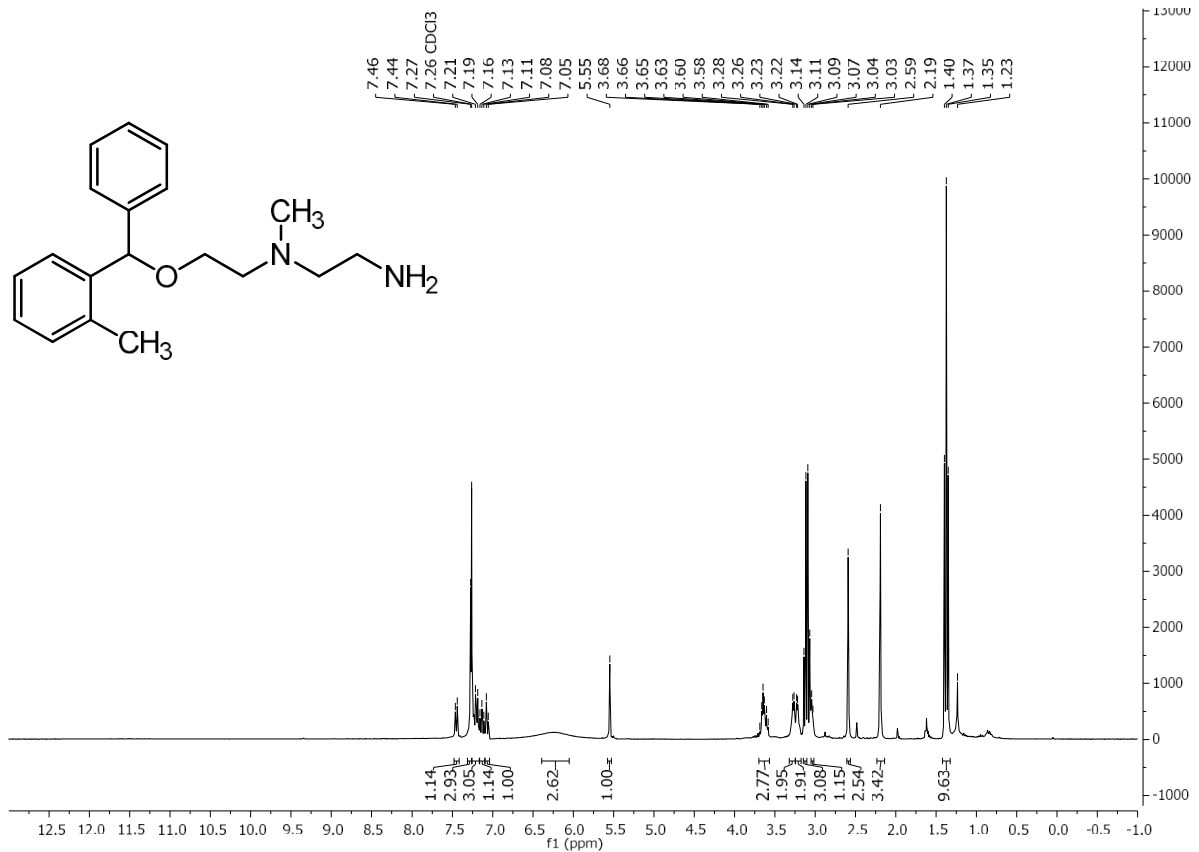
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Diethyl-((methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)methyl)-phosphonate mit Spuren von Schliiffett

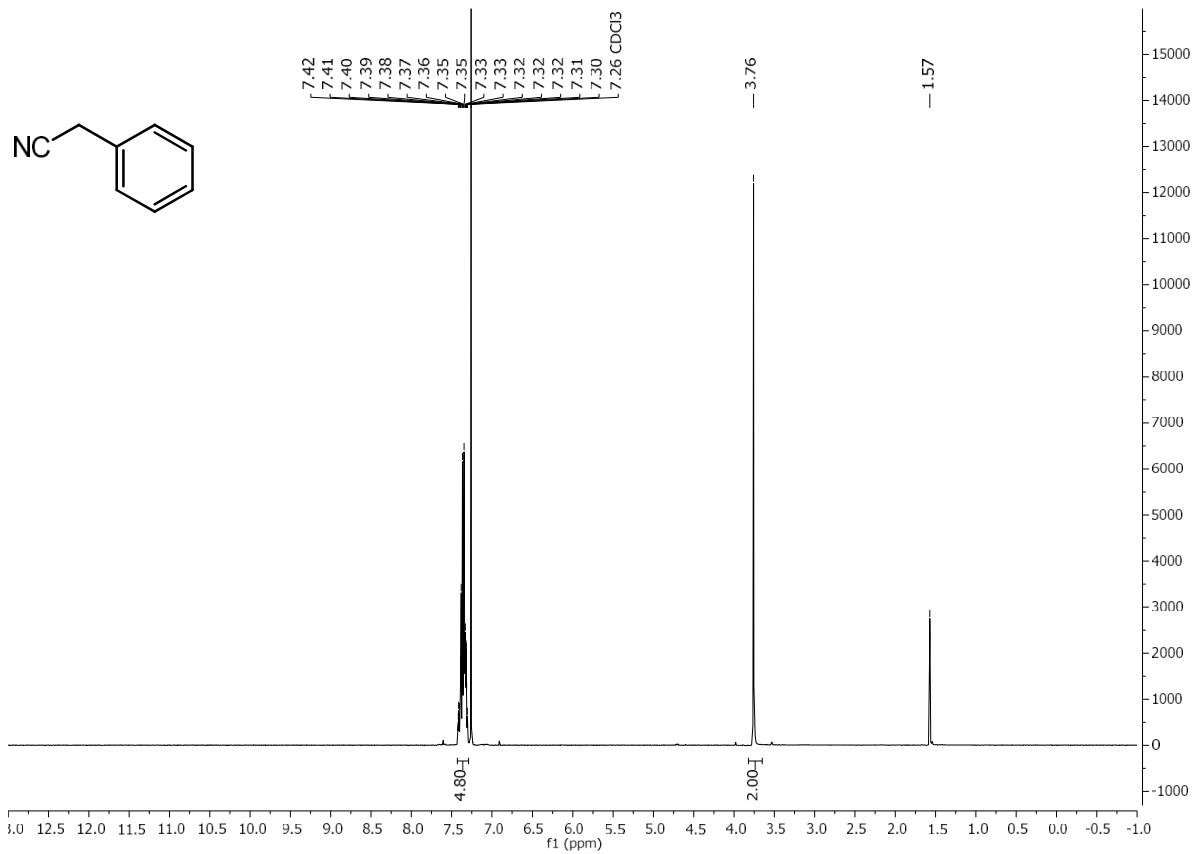


<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Diethyl-((methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)methyl)-phosphonate mit Spuren von Schliiffett

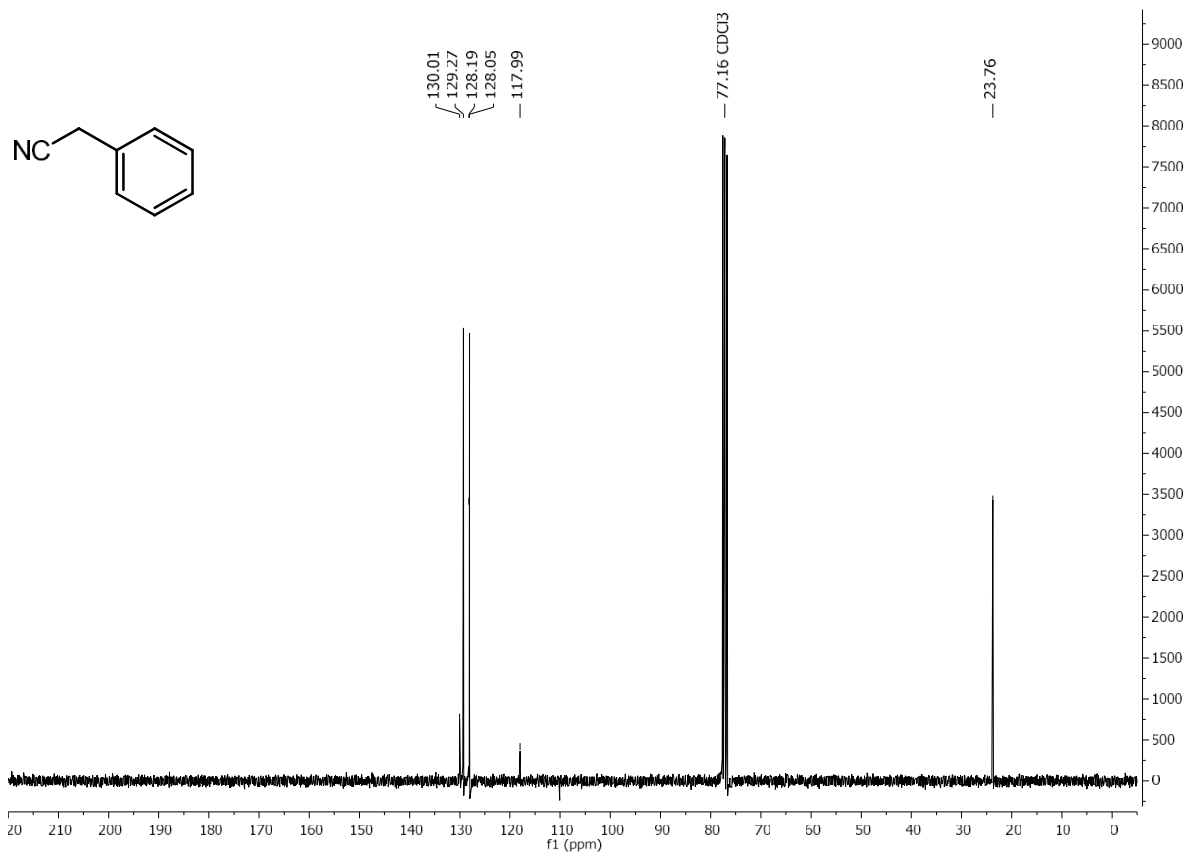


<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Diethyl-((methyl(2-(phenyl(2-methylphenyl)methoxy)ethyl)amino)methyl)-phosphonate

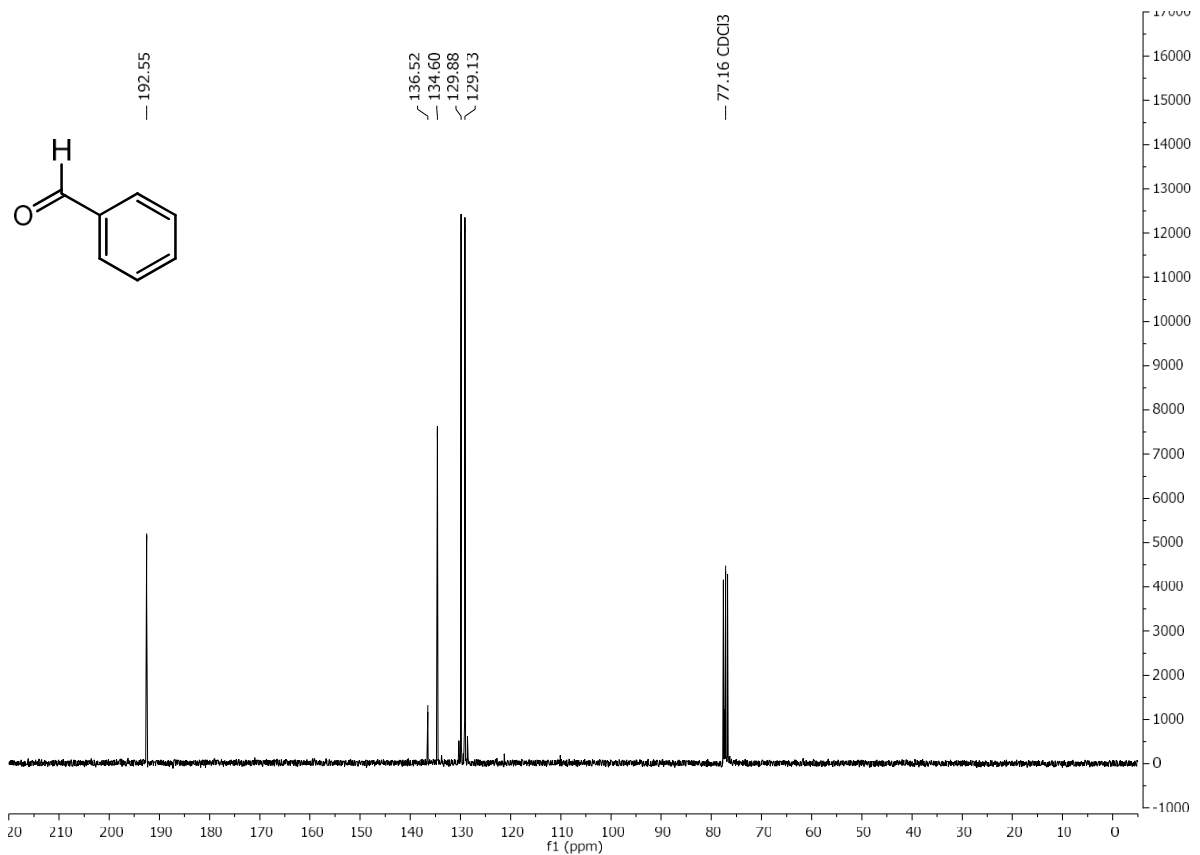
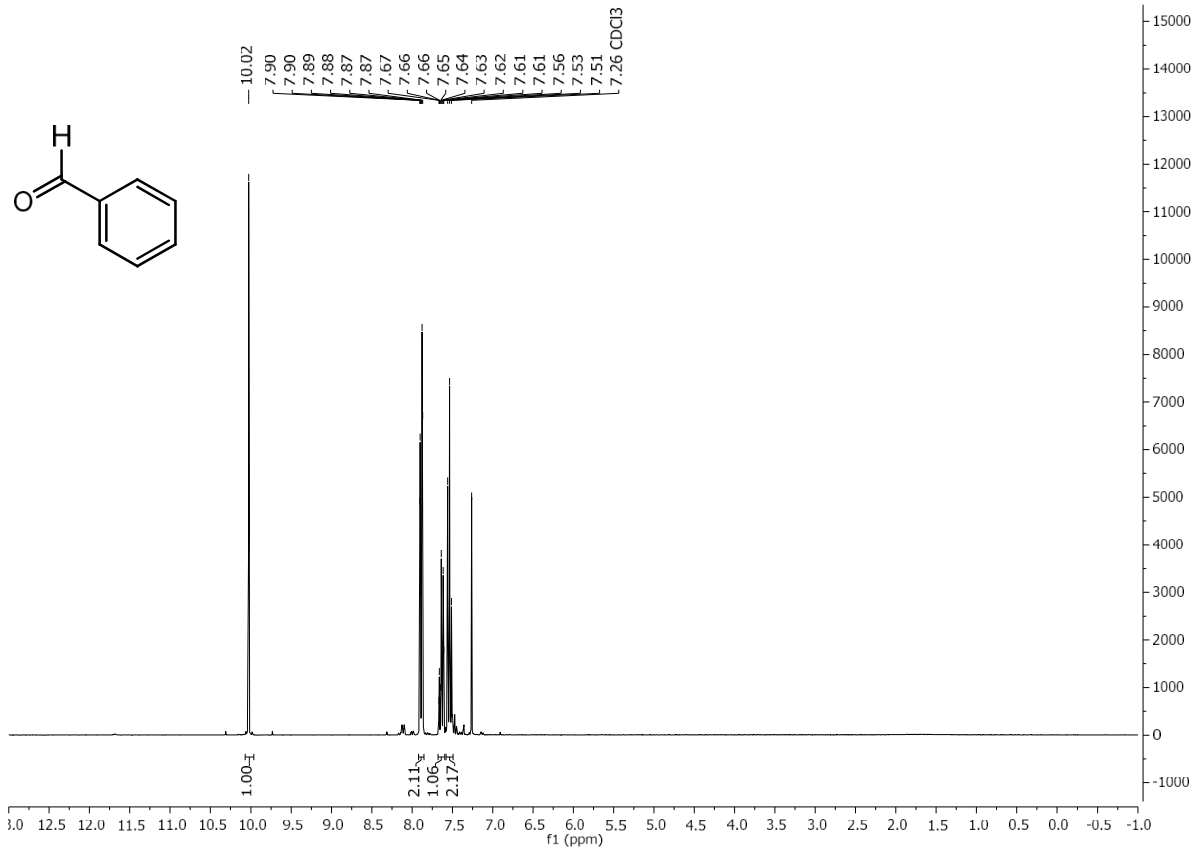




<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz in CDCl<sub>3</sub>): Benzylcyanid aus Phenylalanin



<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz in CDCl<sub>3</sub>): Benzylcyanid aus Phenylalanin







[Redacted text block]

**Zivildienst und Schulabschluss**

---

[Redacted text block]

**Besondere Kenntnisse & Zertifikate**

---

[Redacted text block]

**Ehrenamtliches Engagement**

---

[Redacted text block]

**Wissenschaftlicher Werdegang**

---

- [1] **246th ACS National Meeting and Exposition, September 8–12, 2013 Indianapolis, Indiana**  
„Rapid synthesis of C-11 labeled indole using [<sup>11</sup>C]cyanide“  
S. J. Lee, A. Nauth, C. Weber, B. A. Czeskis, J. M. Hooker, W. Qu, S. W. Kim, J. S. Fowler.
- [2] **Development of a [<sup>177</sup>Lu]BPAMD labeling Kit and an automated synthesis module for routine bone targeted endoradiotherapy**  
M. Meckel, A. Nauth, J. Timpe, K. Zhernosekov, A. Puranik, R. Baum, F. Rösch,  
*Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **2015**, 30, 2, 94–99
- [3] **IMSAT 12, September 14–17, 2015, Goslar – Deutschland**  
„ $\alpha$ -Cyanation of Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-toxic Cyanide Source“  
A. M. Nauth, N. Otto, S. Pusch, T. Opatz.
- [4] **An efficient and practical synthesis of [2-<sup>11</sup>C]indole via superfast nucleophilic [<sup>11</sup>C]cyanation and RANEY® Nickel catalyzed reductive cyclization**  
S. J. Lee, J. S. Fowler, D. Alexoff, M. Schueller, D. Kim, A. Nauth, C. Weber, S. W. Kim, J. M. Hooker, L. Ma, W. Qu  
*Organic & Biomolecular Chemistry*, **2015**, 13, 11235–11243
- [5]  **$\alpha$ -Cyanation of Aromatic Tertiary Amines using Ferricyanide as a Non-toxic Cyanide Source**  
A. M. Nauth, N. Otto, T. Opatz  
*Advanced Synthesis and Catalysis*, **2015**, 357, 3424–3428
- [6] **A Highly Active System for the Metal-Free Aerobic Photocyanation of Tertiary Amines with Visible Light Application to the Synthesis of Tetraonerines and Crispine A**  
J. C. Orejarena Pacheco, A. Lipp†, A. M. Nauth†, F. Acke, J.-P. Dietz, T. Opatz  
*Chemistry: A European Journal*, **2016**, 22, 5409–5415
- [7] **OrChem–2016, September 5–7, 2016, Weimar – Deutschland**  
„Photocatalytic  $\alpha$ -Cyanation of Tertiary Amines using Rose Bengal and Non-toxic Cyanide Sources“  
A. M. Nauth, J. C. Orejarena Pacheco, A. Lipp, Ž. Papadopulu†, N. Vierengel†, T. Opatz
- [8] **Transition Metal-free Decarboxylative Photoredox Coupling of Carboxylic Acids and Alcohols with Aromatic Nitriles**  
B. Lipp, A. Nauth, T. Opatz  
*Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 6875–6882
- [9] **Sunflow: Sunlight Drives Fast and Green Photochemical Flow Reactions in Simple Micro Capillary Reactors — Application to Photoredox- and H-Atom Transfer Chemistry**  
A. M. Nauth, A. Lipp†, B. Lipp†, T. Opatz  
*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2099–2103. — Video Abstract online
- [10] **Photo-Chromium: Sensitizer for Visible Light-Induced Oxidative C-H Bond Functionalization – Electron or Energy Transfer?**  
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. — Cover Picture von Issue 8
- [11] **Gordon Heterocyclic Compounds, Juli 19–23, 2017, Newport – USA, RI**  
“Sunflow: Sunlight Drives Fast and Green Photochemical Flow Reactions in Simple Micro Capillary Reactors — Application to Photoredox- and H-Atom Transfer Chemistry”  
A. M. Nauth, A. Lipp†, B. Lipp†, T. Opatz
- [12] **Oxidation of Trialkylamines by BrCCl<sub>3</sub>—Scope, Applications and Mechanistic Aspects**  
A. M. Nauth†, J. C. Orejarena Pacheco†, S. Pusch†, T. Opatz  
*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6966–6974

[13] **Die Sonne im Gepäck: Photochemie im Turbo-Modus**

A. M. Nauth, T. Opatz  
*LaborPraxis*, 27.02.18

[14] **FloHet, März 4–7, 2018, Gainesville – USA, FL**

*“Isoquinolinium Functionalized Titanium(IV)dioxid Nanoparticles as Heterogeneous Catalyst in the Photoredox Chemistry”*

Alexander M. Nauth, Eugen Schechtel†, René Dören†, Karsten Korschelt, Wolfgang Tremel, Till Opatz

---

Mainz, den 05.06.2018



## 6.4 Danksagungen

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt [REDACTED] für die herausfordernde und hochinteressante Themenstellung sowie seine exzellente Betreuung. Die Möglichkeit mich als erster des Arbeitskreises mit Photoredoxkatalyse zu beschäftigen sowie das entgegengebrachte Vertrauen auf diesem Themengebiet weiß ich sehr zu schätzen.

Bedanken möchte ich mich auch bei [REDACTED] für konstruktive Zusammenarbeit sowie die Begutachtung meiner Dissertation. Ebenso danken möchte ich allen anderen Kooperationspartnern für die Zusammenarbeit, das Teilen von Wissen sowie dem Interesse an meiner Forschung.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Studenten, Auszubildenden und Laboranden bedanken, die mich im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten, Masterarbeiten, Ausbildung, Forschungsmodule oder Arbeit unterstützt haben. Ihr Beitrag war essenziell für das Gelingen vieler Forschungsprojekte.

Danken möchte ich auch allen Mitgliedern des Arbeitskreises für die schöne Zeit, das gegenseitige Helfen und Anspornen.

Ein ganz besonderer Dank gilt zuletzt meiner Lebensgefährtin, meinen Eltern, Brüdern, Verwandten sowie allen Freunden. Ohne eure Hilfe, Unterstützung und euern Glauben an mich hätte ich dies alles nicht erreicht.

Vielen Dank !

